

UFRRJ

INSTITUTO DE VETERINÁRIA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)**

DISSERTAÇÃO

**ESTADIAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA EM CÃES
DOMÉSTICOS (*Canis familiaris*, LINNAEUS, 1758) COM DOENÇA
VALVAR CRÔNICA**

Rosemar de Almeida Freitas

2015



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)**

**ESTADIAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA EM CÃES
DOMÉSTICOS (*Canis familiaris*, LINNAEUS, 1758) COM DOENÇA
VALVAR CRÔNICA**

ROSEMAR DE ALMEIDA FREITAS

Sob Orientação do Professor
Jonimar Pereira Paiva

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências**, no Programa de Pós Graduação em Medicina Veterinária, Área de concentração em Patologia e Ciências Clínicas.

Seropédica, RJ
Julho de 2015

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)**

ROSEMAR DE ALMEIDA FREITAS

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de concentração em Patologia e Ciências Clínicas.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM ----/----/-----

Jonimar Pereira Paiva. PhD. UFRRJ (Orientador)

Maria Cristina Nobre e Castro. PhD. UFF (Titular)

Júlio Israel Fernandes. PhD. UFRRJ (Titular)

Cristiane Divan Baldani. PhD. UFRRJ (Suplente)

AGRADECIMENTOS

Em especial ao meu orientador, Dr. Jonimar Pereira Paiva, por toda atenção a minha dedicada, pela confiança em mim depositada e por toda a paciência que teve comigo durante a elaboração deste trabalho.

A minha família pelo apoio dado não só durante a elaboração deste trabalho, mas em todas as minhas decisões.

Ao Dr. Felipe Delorme Azevedo pela paciência e prestatividade, e principalmente ao Doutor Cristiano Chaves Pessoa da Veiga pela enorme contribuição dada a este estudo através das avaliações ultrassonografias.

Ao Sr. Frank Mário Sarubi pela prestatividade, orientações, paciência e socorro que eram sempre lhe solicitados nas horas mais inoportunas.

A todo o corpo de funcionários Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

Ao setor de cardiologia da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro em especial aos veterinários Carolina Athar, José Philippe e principalmente ao Bruno Alberigi, por toda contribuição e ideias inovadoras, as quais contribuíram para o resultado deste estudo.

Aos veterinários do setor de diagnóstico por imagem, Evelyn Eleuterio e Marcos Velloso pela carinho e prestatividade.

E principalmente aos pacientes deste estudos e seus respectivos tutores, pois sem consentimentos deles, este estudo não poderia ser realizado.

RESUMO

FREITAS, Rosemar de Almeida. **Estadiamento da doença renal crônica em cães domésticos (*Canis familiaris*, Linnaeus, 1758) com doença valvar crônica**. 2015. 88p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária, Patologia e Ciências Clínicas). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2015.

A insuficiência cardíaca acarreta, à curto ou longo prazo, em perda da capacidade renal de manter a homeostase. Esta interrelação de lesão mútua, denominada de síndrome cardiorrenal, já é amplamente estudada na medicina, entretanto, na veterinária os estudos ainda são incipientes. Sendo assim, faz-se necessária a atenção maior sobre o assunto já que ambas as doenças estão dentre as principais causas de óbito em cães geriátricos. O objetivo do estudo foi determinar a ocorrência da doença renal crônica em cães com doença valvar crônica por meio de exames laboratoriais e exame de imagem; estadiando e subestadiando-os segundo a *International Renal Interest Society*. Fizeram parte do estudo 23 cães, entre machos e fêmeas de idades diversas, com diagnóstico ecocardiográfico de doença valvar crônica. Todos estes cães após serem estadiados quanto ao grau de comprometimento valvar (estágios B1, B2 e C), foram submetidos à avaliação clínica nefrológica com posterior coleta de amostras biológicas (sangue e urina), exame de imagem (ultrassonografia) e mensuração da pressão arterial sistólica sistêmica com intuito de investigar lesão renal prévia. Neste estudo não foram admitidos cães em estágio A (pré-dispostos) e em estágio D (em tratamento), pois a existência de degeneração valvar e ausência de uso fármacos que viessem a interferir na função e/ou perfusão renal, foram utilizados como critérios de inclusão. Nos resultados obtidos, pode ser observado que as fêmeas foram mais acometidas que os machos, a raça poodle foi a mais diagnosticada com a doença valvar crônica e que no estágio I da doença renal crônica esteve presente na maior parte dos cães (15/23) nos diferentes estágios da doença valvar crônica. Ao subestadiar estes cães quanto à proteinúria, pode ser observado que esta esteve presente em sua maioria nos cães em estágio C da doença valvar crônica. Quanto ao risco de lesão em órgão alvo segundo a mensuração da pressão arterial sistólica sistêmica, pode ser observado que independente do estágio da doença valvar crônica, os cães deste estudo encontravam-se na sua maioria em risco mínimo de desenvolvimento de lesão em órgão alvo. A predominância de cães em estágio C com doença renal crônica, pode ser justificada pelo déficit na perfusão renal, secundário à redução do débito cardíaco. Pode se concluir através deste estudo que a doença renal crônica é um achado comum em cães com doença valvar crônica.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca congestiva, síndrome cardiorrenal, cão.

ABSTRACT

FREITAS, Almeida of Rosemar. **Staging of chronic kidney disease in domestic dogs (*canis familiaris*, Linnaeus, 1758) with valve chronic disease.** 2015. 88p. Dissertation (Master of Veterinary Medicine, Pathology and Clinical Sciences). Institute of Veterinary, Rural Federal University of Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2015.

Heart failure causes, short or long term, in loss of kidney ability to maintain homeostasis. This interrelation of mutual injury, called cardiorenal syndrome, is already widely studied in medicine, however, there are few studies in veterinary, making it necessary to increased attention on the issue given that both diseases are the most common cause of death in geriatric dogs. The aim of the study was to determine the occurrence of chronic kidney disease in dogs with chronic valve disease through laboratory tests and imaging exams; staging and substaging them according to the International Renal Interest Society. In total 23 dogs participated in the study males and females of various ages, with echocardiographic diagnosis of chronic valve disease. All of these dogs after being staged in the degree of valve disease (stages B1, B2 and C), underwent clinical assessment of renal function with subsequent collection of biological samples (blood and urine), imaging exam (ultrasound) and measurement of blood pressure systolic systemic aiming to investigate previous renal injury. In this study were not include dogs in stage A (pre-arranged) and D stage (in treatment) because as inclusion criterion that the existence of valve degeneration and absence of drug use that were to interfere with the kidney function and /or perfusion. The results obtained, showed that females were more affected than males; the poodle was the breed with most diagnostic of chronic valve disease and that in stage 1 of chronic kidney disease was present in most dogs (15/23) in different stages of chronic valve disease. When these dogs were substaged as the degree of proteinuria, it could be seen that this was present mostly in dogs in stage C of chronic valve disease. The risk of injury in target organ after the measurement of the systemic systolic blood pressure, it was noted that regardless of the stage of chronic valve disease, the dogs of this study were in the majority in minimal risk of developing target organ damage. The predominance of dogs in stage C with chronic kidney disease, can be explained by the deficit in renal perfusion secondary to reduced cardiac output. It can be concluded through this study that chronic kidney disease is a common finding in dogs with chronic valve disease.

Keywords: congestive heart failure, cardio-renal syndrome, dog.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Fisiopatologia da síndrome cardiorenal tipo 1 (RONCO et al, 2008). 25
- Figura 2.** Fisiopatologia da síndrome cardiorenal tipo 2 (RONCO et al, 2008). 26
- Figura 3.** Imagem ilustrando a realização da mensuração da pressão arterial sistólica sistêmica pelo método não invasivo em um cão, no momento da avaliação cardiovascular, no Serviço de Cardiologia e Doenças Respiratórias do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ. 32
- Figura 4.** Imagem ecocardiográfica (corte apical das quatro câmaras) evidenciando insuficiência de valva mitral de grau discreto com refluxo de ventrículo esquerdo para átrio esquerdo visualizado ao collar doppler pela coloração azul (seta verde), em um cão atendido no Serviço de Cardiologia e Doenças Respiratórias do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ. 33
- Figura 5.** Imagens radiográficas nas posições latero-lateral (A) e ventrodorsal (B) evidenciando aumento atrial esquerdo (seta verde) e traqueia dorsa-lizada (seta vermelha) em um cão atendido no Serviço de Cardiologia e Doenças Respiratórias do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ. 34
- Figura 6.** Imagem ultrassonográfica visualizando rins direito (A) e esquerdo (B) com espessamento da camada cortical (seta vermelha) e aumento difuso da ecogenicidade e ecotextura. Rim direito medindo 7,2 x 3,4 cm. Rim esquerdo medindo 6,3 x 3,7 cm, em um cão atendido no Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ. 37
- Figura 7.** Concentração de creatinina sérica relativa em diferentes estágios, nos cães portadores de doença valvar crônica atendidos no Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio De Janeiro, no período de marca de 2013 a outubro de 2014. As linhas horizontais sobre as barras descrevem a diferença entre os grupos e os símbolos sobre as linhas o valor de significância. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. 43
- Figura 8.** Razão proteína/creatina urinária de cães portadores de doença valvar crônica atendidos no Serviço de Clínica Médica do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no período de marca de 2013 a outubro de 2014. As linhas horizontais sobre as barras descrevem a diferença entre os grupos e os símbolos sobre as linhas o valor de significância. *** $p < 0,001$. 46

Figura 9. Comparação entre frequência de distribuição das alterações ultrassonográficas nos rins (AU) em função dos diferentes estágios da doença valvar crônica, nos cães portadores de doença valvar crônica tendidos no Setor de Clínica Médica do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no período de março de 2013 a outubro de 2014. 47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Graduação do sopro cardíaco adaptado de HÄGGSTRÖM (2010).	10
Quadro 2.	Sistema de classificação da doença valvar crônica adaptado de ATKINS (2009).	14
Quadro 3.	Estadiamento da doença renal crônica de acordo com as concentrações séricas de creatinina em cães, segundo à <i>International Renal Interest Society</i> (2013).	18
Quadro 4.	Subestadiamento da doença renal crônica de acordo com a proteinúria, segundo à <i>International Renal Interest Society</i> (2013).	19
Quadro 5.	Subestadiamento da doença renal crônica de acordo com a pressão arterial sistólica e diastólica, segundo à <i>International Renal Interest Society</i> (2013).	19
Quadro 6.	Classificação da síndrome cardiorrenal adaptada de RONCO (2008).	21
Quadro 7.	Classificação da desordem cardiovascular e renal, adaptada (POUCHE-LON et al 2015).	21

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Distribuição dos cães diagnosticados e estadiados com doença valvar crônica no Serviço de Cardiologia e Doenças Respiratórias do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no período de março de 2013 a outubro de 2014, de acordo com a idade, sexo e raça. 40
- Tabela 2.** Distribuição dos cães diagnosticados e estadiados com doença valvar crônica no Setor de Clínica Médica do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no período de março de 2013 a outubro de 2014, de acordo com as alterações hematológicas. 41
- Tabela 3.** Média e erro padrão dos valores de bioquímica sérica dos cães diagnosticados e estadiados com doença valvar crônica no Serviço de Clínica Médica do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no período de março de 2013 a outubro de 2014. 44
- Tabela 4.** Distribuição dos cães diagnosticados e estadiados com doença valvar crônica no Serviço de Clínica Médica do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no período de março de 2013 a outubro de 2014, de acordo com as alterações ultrassonográficas. 47
- Tabela 5.** Distribuição dos cães diagnosticados e estadiados com doença valvar crônica quanto ao estadiamento da doença renal crônica atendidos no Serviço de Clínica Médica do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no período de março de 2013 a outubro de 2014, de acordo com a concentração sérica de creatinina. 48
- Tabela 6.** Distribuição dos cães diagnosticados e estadiados com doença valvar crônica quanto ao subestadiamento da doença renal crônica atendidos no Serviço de Clínica Médica do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no período de março de 2013 a outubro de 2014, de acordo com a proteinúria. 50
- Tabela 7.** Distribuição dos cães diagnosticados e estadiados com doença valvar crônica quanto ao subestadiamento pelo risco de lesão em órgão alvo pela hipertensão arterial sistêmica, atendidos no Serviço de Clínica Médica do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no período de março de 2013 a outubro de 2014. 52

LISTA DE ABREVIACOES E SIMBOLOS

AE	trio esquerdo
ACVIM	American College of Veterinary Internal Medicine
AU	Alteracoes ultrassonográficas
DRC	Doença renal crônica
DVC	Doença valvar crônica
EAS	Elementos anormais do sedimento
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
ET-1	Endotelina 1
HV	Hospital Veterinário
IC	Insuficiência cardica
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IRIS	International Renal Interest Society
PAS	Pressão arterial sistêmica
RPCU	Razão proteína / creatinina urinária
SCR	Síndrome cardiorrenal
SCR-1	Síndrome cardiorrenal tipo 1
SCR-2	Síndrome cardiorrenal tipo 2
UFRRJ	Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
VE	Ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 Doença Valvar Crônica	3
2.1.1 Fisiopatologia da doença valvar crônica	3
2.1.2 Manifestações clínicas	8
2.1.3 Diagnóstico	9
2.1.3.1 Exame clínico	9
2.1.3.2 Exame de ecodopplercardiograma	10
2.1.3.3 Exame radiográfico	11
2.1.3.4 Exame eletrocardiográfico	12
2.1.4 Estadiamento da doença valvar crônica	13
2.2 Doença Renal Crônica <i>Versus</i> Doença Valvar Crônica	14
2.2.1 A doença renal crônica	14
2.2.2 Síndrome cardiorenal	19
2.2.2.1 Alterações hemodinâmicas e neurohumorais	22
2.2.2.2 Síndrome cardiorenal tipo 1 (SCR-1)	23
2.2.2.3 Síndrome cardiorenal tipo 2 (SCR-2)	25
3 MATERIAL E METODOS	28
3.1 Plano de Trabalho	28
3.2 Local do Estudo	29
3.3 Animais	29
3.4 Diagnóstico da Doença Valvar Crônica	30
3.4.1 Exame clínico cardiológico	30
3.4.2 Eletrocardiograma (ECG)	32
3.4.3 Ecodopplercardiograma (ECO)	32
3.4.4 Radiografia torácica	33
3.5 Diagnóstico da Doença Renal Crônica	34
3.5.1 Exame clínico nefrológico	34
3.5.2 Coleta das amostras biológicas (sangue e urina)	35
3.5.3 Exame ultrassonográfico da região abdominal	36
3.6 Análise Estatística	37
4 RESULTADOS	38
4.1 Estadiamento da Doença Valvar Crônica	38
4.2 Avaliação Nefrológica	40
4.3 Achados Hematológicos de Série Vermelha e Proteínas Totais	40
4.4 Achados Bioquímicos	41
4.5 Densidade Urinária	43
4.6 Relação Proteína/Creatinina Urinária	44
4.7 Achados ultrassonográficos	45
4.8 Estadiamento da Doença Renal Crônica na Doença Valvar Crônica	46
5 DISCUSSÃO	53
6 CONCLUSÃO	65

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
ANEXOS	82
A Ficha de avaliação clínica.....	83
B Licença CEUA-IV-UFRRJ	85
C Tabela 1: Valores individuais das concentrações séricas de ureia, creatinina, potássio, fosfato inorgânico, sódio, cálcio total, cálcio iônico e albumina nos diferentes estágios da doença valvar crônica (DVC).	86
D Tabela 2: Valores individuais da densidade e razão proteína / creatinina urinária (RPC) nos diferentes estágios da doença valvar crônica (DVC).....	87
E Tabela 3: Valores individuais da pressão arterial sistêmica, nos diferentes estágios da doença valvar crônica (DVC).	88

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca congestiva é uma síndrome desencadeada a partir de estados mórbidos que impedem o músculo cardíaco de manter a homeostase corpórea. Dentre as principais causas de insuficiência cardíaca congestiva, a doença valvar crônica se manifesta com maior frequência na espécie canina sendo caracterizada pela degeneração mixomatosa que ocorre nos folhetos valvares (atrioventriculares), envolvendo principalmente a valva mitral.

Uma vez degenerados, estes folhetos não se coaptam perfeitamente na sístole ventricular permitindo refluxo sanguíneo para o átrio acarretando em remodelamento cardíaco, congestão passiva esquerda e consequente redução do débito cardíaco. Com a ocorrência de tal evento, é esperado que esta redução de débito acarrete em redução do fluxo sanguíneo renal, tendo em vista que em condições fisiológicas os rins recebem cerca de 20 a 25% deste débito.

Dentro deste contexto, reduções patológicas no débito cardíaco influenciarão negativamente na função renal com consequências morfofisiológicas de evolução aguda ou crônica conforme a magnitude da redução da perfusão tecidual renal. Esta associação de disfunções, recebe a denominação de síndrome cardiorrenal, termo este utilizado para descrever a extensa variedade de sintomas clínicos que envolve as interações fisiopatológicas entre coração e rins. Tal interação já é amplamente estudada na medicina, entretanto, na veterinária há ainda poucos estudos, com exceção dos translacionais em cães e ratos para compreensão da síndrome em humanos. Desta forma, apesar do senso comum pela proximidade funcional entre coração e rim, estados mórbidos em um dos órgãos comprometerá a função do outro, estudos direcionados para melhor compreensão desta síndrome na espécie alvo são necessários, visto a grande ocorrência de morbidades cardíacas e renais em cães geriátricos.

Fatores limitantes como, qual a disfunção iniciou o processo (cardíaca ou renal), a existência de morbidades distintas em cada órgão e a influência do uso de drogas para tratamento de uma das morbidades sobre a função do outro órgão, prejudicam a compreensão da síndrome cardiorrenal na rotina clínica.

Torna-se necessário então, inicialmente estabelecer possíveis correlações entre a presença da doença cardíaca e o comprometimento da função renal, como também entre a

doença renal e o comprometimento da função cardíaca, gerando conhecimento para a comunidade veterinária sobre a importância de condutas terapêuticas e profiláticas que possam retardar a evolução da síndrome.

É importante considerar que para a qualidade de vida do paciente, a busca do equilíbrio terapêutico das afecções cardíacas e renais, independente da origem vinculada ou não, poderá trazer ganhos substanciais a partir da intervenção médica correta.

O objetivo do estudo foi determinar a ocorrência da doença renal crônica em cães com doença valvar crônica por meio de exames laboratoriais (bioquímica sérica e urinálise) e de exame de imagem (ultrassonografia abdominal), estadiá-la e subestadiá-la segundo a *International Renal Interest Society* (IRIS, 2013), e por fim associar as alterações bioquímicas e urinárias encontradas com a evolução da doença valvar crônica.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Doença Valvar Crônica

A doença valvar crônica (DVC) é a causa mais comum de insuficiência cardíaca em cães (OLSEN; HÄGGSTRÖM; PETERSEN, 2010; OLIVAES, 2010), correspondendo a cerca de 80% das doenças cardíacas que acometem a população canina de pequeno a médio porte (HÄGGSTRÖM; HOGLUND; BORGARELLI, 2009).

Sua prevalência tem sido correlacionada com idade, raça e sexo (OLSEN; HÄGGSTRÖM; PETERSEN, 2010), sendo mais documentada em machos do que em fêmeas (ATKINS et al., 2009). Nas raças de pequeno porte, a doença tem geralmente progressão lenta e imprevisível, podendo surgir o murmúrio cardíaco (sopro) anos antes do surgimento da sintomatologia clínica. Quando raças de grande porte são afetadas, a progressão da doença parece ser mais rápida (BORGARELLI et al., 2004).

Cães das raças mais comumente acometidas como poodle, pinscher, cocker spaniel, beagle, dachshund e yorshire, quando desenvolvem a doença, encontram-se na faixa da meia idade a idosos. Na raça cavalier king charles spaniel, diferentemente das demais, a DVC pode se desenvolver em animais jovens (BORGARELLI & BUCHANAN, 2012).

Várias são as denominações atribuídas a esta doença tais como endocardiose, doença degenerativa valvar crônica, degeneração mixomatosa da valva mitral, doença ou fibrose valvar crônica, regurgitação ou insuficiência mitral adquirida (KIENLE; THOMAS, 2005).

Tal degeneração não se restringe apenas à valva atrioventricular esquerda (mitral), podendo também acometer, com menor frequência, as demais valvas cardíacas causando seu espessamento e conseqüentemente impedindo sua perfeita coaptação (BELERENIAN, MUCHA, CAMACHO, 2003). Aproximadamente 62% a 71% dos animais diagnosticados com DVC apresentavam lesão única em valva mitral, 21,8% a 32,5% com acometimento de ambas as valvas atrioventriculares (mitral e tricúspide) (KVART, HAGGSTROM, 2004) e em 30% dos casos com acometimento único da valva tricúspide. Em casos mais raros, a valva pulmonar e aórtica também podem ser acometidas (ATKINS et al., 2009; KITTLESON, 2010).

2.1.1 Fisiopatologia da doença valvar crônica (DVC)

Embora a fisiopatologia da DVC ainda não tenha sido totalmente elucidada, alguns autores defendem a hipótese de que haja uma base genética devido à maior predisposição apresentada por determinadas raças (BUCHANAN, 1999; ABBOTT, 2006) principalmente em cães da raça Cavalier King Charles Spaniel (RUSH, 2002; ABBOTT, 2008). Nestes animais, acredita-se que haja herança poligênica, sendo a expressividade do gene relacionado ao sexo e a idade (SWENSON et al., 1996; ABBOTT, 2008; HÄGSGSTRÖM, 2010).

As alterações patológicas das valvas desenvolvem-se gradualmente com a idade. As lesões iniciais aparecem primariamente nos folhetos valvares e cordas tendíneas (BUCHANAN, 1977; BLACK et al., 2005) e consistem em pequenos nódulos nas margens livres da valva. Estas lesões aumentam progressivamente formando placas maiores e coalescentes que distorcem a valva. A valva começa gradualmente a regurgitar, devido a não aproximação adequada de suas extremidades e os folhetos valvares tornam-se espessados e podem formar uma saliência (prolapso) em direção ao átrio (PEDERSEN et al., 1999).

A regurgitação de grau discreto não causa alterações na função cardíaca, pois o volume sistólico anterógrado é mantido e o pequeno volume de regurgitação é facilmente acomodado no átrio esquerdo (KVART, HÄGGSTRÖM, 2004). No entanto, com a progressão das lesões, a porção regurgitante sistólica ventricular esquerda aumenta, acarretando em progressiva dilatação de átrio esquerdo o que desencadeia em diminuição do volume sistólico ventricular e do débito cardíaco. Como a regurgitação geralmente desenvolve-se lentamente ao longo de meses a anos, a pressão média do átrio esquerdo permanece razoavelmente baixa, a menos que o volume regurgitante aumente muito de forma repentina, como nos casos de rompimento das cordoalhas tendíneas (KNIGHT, SLEEPER, 2006). Como resultado, haverá também um aumento repentino da pressão atrial esquerda com conseqüente aumento da pressão capilar pulmonar, seguida de congestão e edema pulmonar (KVART; HÄGGSTRÖM, 2008; WARE, 2011; BORGARELLI; BUCHANAN, 2012).

A velocidade com que a regurgitação progride, bem como o grau de distensibilidade atrial e de contratilidade ventricular, influenciam na capacidade de tolerância dos mesmos. Quando as alterações da valva mitral são discretas, o paciente mantém-se

assintomático por muito tempo, graças à ação dos mecanismos compensatórios (MUZZI, MUZZI, ARAUJO, 2000).

Com a progressão da DVC inicia-se a redução do débito cardíaco levando a redução da contratilidade cardíaca, culminando no aumento da atividade simpática. Agudamente, ocorre a ativação dos receptores cardíacos β -adrenérgicos, resultando em aumento da frequência e da contratilidade cardíaca, compensando o débito cardíaco reduzido e trazendo-o para valores normais. Contudo, com a progressão da doença, a atividade simpática aumenta ainda mais na tentativa de compensar a perda progressiva da função cardíaca. No entanto, a exposição crônica do coração a concentrações elevadas de catecolaminas liberadas pelos terminais nervosos simpáticos e pela glândula adrenal pode gerar outras alterações cardíacas, resultando em elevação contínua do tônus simpático e deterioração progressiva da estrutura e função cardíaca (BRISTOW, 2001; BRUM et al., 2002; OPIE, 2002; LOHSE et al., 2003). Assim, os efeitos nocivos da ativação do sistema nervoso simpático (SNS), à longo prazo, superam os efeitos benéficos de curto prazo (WARE et al., 1990, UECHI et al., 2002).

As alterações no funcionamento cardíaco devido à degeneração valvar levam ao desenvolvimento secundário de cardiomegalia e insuficiência cardíaca congestiva (ICC). O início de uma falha cardíaca congestiva está associado com a congestão passiva crônica dos pulmões, secundária ao aumento da pressão atrial, venosa pulmonar e hidrostática capilar levando ao aumento da pressão linfática pulmonar e ao comprometimento da função vasomotora com conseqüente surgimento do edema pulmonar (insuficiência cardíaca congestiva esquerda) ou congestão de vísceras abdominais (insuficiência cardíaca congestiva direita) (STRAETER-KNOWLEN et al., 1999; PEREIRA; CAMACHO; MORAIS, 2005).

Na presença de insuficiência cardíaca esquerda o volume de ejeção ventricular está reduzido provocando redução do débito cardíaco e da pressão arterial (LJUNGAMN et al., 1990). Nesta fase, intervêm os mecanismos de compensação com o intuito de manter a homeostase corporal (MORAIS, 2008).

Uma vez detectado o desequilíbrio hemodinâmico, entram em ação os mecanismos compensatórios intrínsecos e/ou extrínsecos do sistema cardiovascular. O mecanismo de controle intrínseco entra em ação quando surgem aumentos no metabolismo ou restrições ao fluxo sanguíneo por compressão mecânica dos vasos. Esse controle metabólico do fluxo sanguíneo resulta em vasodilatação com o aumento do fluxo sanguíneo para

os órgãos. Nos mecanismos de controle extrínseco atua o sistema neuro-endócrino, o qual é regulado pelo reflexo de volume atrial, pelo reflexo barorreceptor e pelo reflexo vago-vagal. Todos estes reflexos utilizam os mesmos neurônios simpáticos e parassimpáticos para induzirem a alterações cardiovasculares compensatórias. O reflexo de volume atrial é estimulado por terminações nervosas que se encontram na superfície das paredes atriais esquerda e direita, e que respondem ao estiramento das mesmas, com a liberação dos peptídeos natriuréticos (PN). Este reflexo regula a pressão atrial através do controle da pré-carga (STEPHENSON, 2004).

O reflexo barorreceptor é responsável por monitorar a pressão arterial através do controle do débito cardíaco e da resistência vascular. Os barorreceptores arteriais são terminações nervosas especializadas que se encontram no seio carotídeo e no arco aórtico, com a função de minimizar as flutuações na pressão sanguínea de modo a permitir uma perfusão sanguínea adequada aos órgãos críticos (cérebro, olhos, coração e rins). Quando há redução da pressão arterial, estes barorreceptores são ativados e enviam estímulos aferentes, via nervo vago, através dos barorreceptores que se localizam no arco aórtico, e via nervo glossofaríngeo através dos barorreceptores presentes no seio carotídeo, para o tálamo e hipotálamo, do qual posteriormente, parte uma resposta eferente que estimula a atividade simpática e deprime a parassimpática. O sistema nervoso simpático vai atuar sobre as arteríolas dos órgãos não críticos, provocando uma vasoconstrição que se traduz no aumento da resistência vascular periférica generalizada, no aumento da pressão arterial e no fluxo sanguíneo para os órgãos críticos (MORAIS, 2008).

Para além destes efeitos, o hipotálamo também estimula o centro da sede, que leva à liberação do hormônio antidiurético pela hipófise e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) com o intuito de aumentar o volume sanguíneo. O SRAA entra em ação quando há redução do débito cardíaco. Este sistema é estimulado pelo sistema nervoso simpático e pela redução do fluxo sanguíneo no aparelho justaglomerular renal. Na presença de hipoperfusão renal, a capacidade de filtração glomerular fica comprometida, o que conduz ao aumento da produção de renina pelas células justaglomerulares (KVART; HÄGGSTRÖM, 2008). A estimulação excessiva dos mecanismos neurohumorais provoca remodelamento cardíaco inadequado e congestão acarretando em elevada morbimortalidade (OYAMA, 2009).

Tanto o SRAA quanto o SNS são sistemas reguladores fundamentais para a manutenção da função cardiovascular e renal. O sistema SRAA atua em várias funções

endócrinas, principalmente a angiotensina II, pois para manter a taxa de filtração glomerular (TFG) ela promove vasoconstrição da arteríola glomerular eferente durante os estágios iniciais de insuficiência cardíaca. No entanto, a ativação crônica deste sistema, está associada à estimulação de vias inflamatórias, fibrose, aumento do estresse oxidativo e disfunção endotelial, levando conseqüentemente a progressão da doença cardíaca e disfunção renal. Um estudo realizado em ratos revelou que a sobrecarga crônica de volume leva à níveis significativamente mais elevados de angiotensina II nos rins (CODY et al, 1988; SCHRIER; ABRAHAM, 1999).

A angiotensina II é um potente hipertensor que atua através de dois mecanismos: 1) Ação vasoconstritora: atua no endotélio vascular, estimulando a liberação de endotelina, que é outro potente vasoconstritor. A secreção desta é também estimulada pela vasopressina, pela norepinefrina e pela bradicinina. Esta estimulação acarreta na síntese e liberação de fatores de crescimento, que induzem a hipertrofia da musculatura lisa vascular, e de fibroblastos levando ao aumento da resistência vascular periférica; 2) Aumento da pré-carga: através do aumento da reabsorção de sódio e água, através de ação direta sobre o túbulo contornado proximal, da estimulação da secreção de aldosterona pelas glândulas adrenais, e da secreção de vasopressina pela hipófise (HAMLIN, 1999). Simultaneamente à ativação destes mecanismos acima referidos, entram em ação também substâncias vasodilatadoras renais (óxido nítrico, prostaglandinas E2 e I2–prostaciclina) que atuam localmente com intuito de manter a taxa de filtração glomerular e que provocam um aumento na pressão de perfusão renal (MORAIS, 2008; VISWANATHAN; GILBERT, 2011).

A formação desta angiotensina ocorre quando a renina, que é uma enzima proteolítica produzida pelo aparelho justaglomerular a partir de redução na pressão renal, do volume de líquido extracelular ou da carga de sódio nos túbulos distais cliva a α 2-globulina angiotensinogênio (oriunda do fígado) em angiotensina I; e em seguida, a enzima conversora de angiotensina, derivada principalmente do endotélio capilar do pulmão, converte a angiotensina I em angiotensina II (ROGERSON et al., 1992; MARTELLI, 2010; SAMAVAT et al., 2011).

Este potente vasoconstritor além de estimular os centros neurais centrais relacionados ao aumento da sede e aumento da atividade dos nervos ganglionares através de seus efeitos sobre o sistema nervoso autônomo (BURNS; THOMAS, 2011), ainda exerce efeitos diretos sobre os cardiomiócitos e sobre as células tubulares renais

promovendo hipertrofia celular, apoptose e fibrose (CICOIRA et al., 2002), além da reabsorção de sódio nos túbulos proximais e na síntese/secreção de aldosterona pela zona glomerulosa da glândula adrenal. A aldosterona, por sua vez, também estimula a reabsorção de sódio, porém pelas células do ducto coletor (SYME, 2011).

As ações da aldosterona, apesar de benéficas à curto prazo, tornam-se deletérias a longo prazo, contribuindo para a progressão da insuficiência cardíaca (SCHULLER et al., 2011). Ela estimula não só a reabsorção de sódio e cloreto, como também estimula a excreção de hidrogênio, potássio e magnésio, além de estimular a atividade simpática e inibir a parassimpática (MACFADYEN et al., 1997). Ainda à longo prazo, contribui para a degradação e remodelamento cardíaco, levando à ocorrência de hipertrofia e fibrose miocárdica (MADY, 1996; ZANNAD et al., 2000; TAN et al., 2004).

O SRAA desempenha um papel fundamental na homeostase da água, do sódio e do potássio contribuindo para o controle da pressão arterial sistêmica por regulação do equilíbrio hídrico extracelular e para a regulação do volume plasmático (SAMAVAT et al., 2011).

No entanto, a ativação continua destes mecanismos neurohumorais acarreta em comprometimento progressivo do fluxo sanguíneo renal levando à perda de função (WARE, 2009).

2.1.2 Manifestações Clínicas

A DVC pode ser isenta de manifestações clínicas durante anos e até mesmo durante toda a vida do animal (POUCHELON et al., 2008; BORGARELLI et al., 2008; WARE, 2009). Nos estágios iniciais a doença apresenta, à auscultação, murmúrios cardíacos (sopro) de baixa intensidade sem sinais de descompensação, sendo geralmente um achado acidental durante o exame clínico de rotina. A progressão da doença e a descompensação normalmente só é visível quando os efeitos degenerativos são mais acentuados (HÄGGSTRÖM, 2004).

Os primeiros sinais clínicos de descompensação são geralmente sutis, mas podem agravar-se em curto espaço de tempo. Estes sinais são: 1) tosse, causada pela compressão brônquica secundária ao aumento do atrial esquerdo; 2) dispneia, decorrente do aumento da pressão venosa e edema pulmonar; 3) fraqueza e intolerância ao exercício, resultantes

da redução do fluxo do ventrículo esquerdo e direito; 4) efusão pleural e ascite, sinais da insuficiência cardíaca direita e 5) descompensação aguda com edema pulmonar fulminante ou fibrilação ventricular, que pode evoluir para morte súbita (OLSEN; HÄGGSTRÖM; PETERSEN, 2010).

A tosse é o sintoma mais comum e ocorre predominantemente à noite ou no início da manhã. Normalmente é uma tosse seca ou áspera semelhante a engasgos ou secundária ao edema pulmonar, casos em que a tosse é descrita como produtiva, com expectoração espumosa rósea e associada à taquipnéia e dispnéia, inquietação, inapetência e dificuldade do animal em manter-se em decúbito lateral (SWENSON, 1996).

Nos estágios finais da doença, podem ainda desenvolver caquexia cardíaca, embora a perda de peso corporal possa ser mascarada pela retenção de líquidos e/ou edema (KITTLESON, 2010).

As síndromes clínicas da insuficiência cardíaca congestiva resultam da ativação crônica e excessiva de diversos mecanismos neurohumorais. Estes mecanismos atuam sozinhos ou em conjunto de forma a aumentar o volume e o tônus vascular (KLABUNDE, 2011).

Em geral, conforme a insuficiência progride, a ativação neurohumoral aumenta e o grau desta ativação parece estar correlacionado com a morbidade e mortalidade dos pacientes (FRANCIS & TANG, 2003).

2.1.3 Diagnóstico

2.1.3.1 Exame clínico

O exame clínico baseia-se no histórico e anamnese detalhados do paciente (FOX, 2007). Ao exame físico, as mucosas normalmente apresentam coloração normal, no entanto, podem eventualmente apresentar-se cianóticas ou pálidas e o tempo de preenchimento capilar aumentado nos estágios avançados da insuficiência cardíaca (IC). Estes mesmos achados são comuns em cães com doença das vias aéreas e IC concomitante, tornando um desafio para o clínico determinar a causa principal (OLSEN; HÄGGSTRÖM; PETERSEN, 2010).

A taquicardia sinusal pode estar presente em cães agitados, e em fases avançadas pode haver desenvolvimento de outras arritmias. Normalmente a perfusão capilar periférica e a intensidade do pulso arterial não apresentam alteração e quando há presença de déficit no pulso este pode vir acompanhando de taquiarritmia. Nos casos em que há regurgitação de tricúspide, pode estar presente o pulso venoso jugular durante a sístole ventricular, principalmente após exercício ou excitação resultado da elevada pressão de enchimento no lado direito do coração (BORGARELLI et al., 2004).

Como já referido anteriormente, o principal achado no exame físico da DVC é o sopro sistólico em foco mitral, auscultado no hemitórax esquerdo, na área junto ao ápice cardíaco (4° ao 6° espaço intercostal esquerdo). Em estágios iniciais sua intensidade pode ser baixa, aumentando em estágios mais avançados (Quadro 1) (LJUNGVALL et al., 2009). O exercício e a excitação, frequentemente aumentam a intensidade do sopro (WARE, 2009), e o frêmito cordial pode ser sentido através da palpação da parede torácica esquerda (região apical) (LJUNGVALL et al., 2009). Os sons pulmonares podem estar normais ou alterados (acentuados ou crepitantes ao fim da inspiração). Alguns cães com DVC têm sons pulmonares anormais associados à doença pulmonar ou de vias aéreas superiores, não relacionados à insuficiência cardíaca (KEENE, 1988).

Com a progressão da DVC, tende a se desenvolver IC direita secundária à hipertensão pulmonar. Nestes cães, na palpação abdominal é comum o encontro de líquido livre (efusão abdominal), hepatomegalia e/ou esplenomegalia (OLSEN; HÄGGSTRÖM; PETERSEN, 2010).

Quadro 1: Graduação do sopro cardíaco adaptado de HÄGGSTRÖM (2010).

Grau	Sopro
I	Sopro discreto, audível em ambientes silenciosos após minutos de auscultação
II	Sopro discreto, mas facilmente audível
III	Sopro moderado
IV	Sopro alto facilmente audível, mas não acompanhado de frêmito precordial
V	Sopro alto facilmente audível acompanhado de frêmito precordial
VI	Sopro alto facilmente audível que pode ser percebido com o estetoscópio levemente afastado da parede torácica; acompanhado de frêmito precordial

2.1.3.2 Exame de ecodopplercardiograma

O exame de ecodopplercardiograma é considerado padrão ouro para o diagnóstico da DVC porque possibilita avaliar as câmaras, as valvas cardíacas e o fluxo sanguíneo. Além disso, permite ainda avaliar se há espessamento das paredes cardíacas, distensão ou redução das câmaras e presença de refluxo ou estenose. Tais parâmetros são importantes para auxiliarem no diagnóstico (SOARES et al., 2004).

O ecodopplercardiograma possibilita ainda, distinguir uma regurgitação ou refluxo fisiológico de um patológico. A regurgitação fisiológica normalmente apresenta baixa velocidade, ocupa uma pequena porção atrial e em raros casos acompanha toda a fase de sístole ou diástole (YOSIDA et al., 1988; BOON, 2011). Este tipo de regurgitação é chamado de volume de encurtamento mitral ou regurgitação vestigial. Cerca de 10% dos cães saudáveis apresentam regurgitação mitral vestigial a suave (BONAGURA; MILLER, 1998).

O índice de volume sistólico final pode ser útil na avaliação da função miocárdica. Cães pequenos com doença mitral avançada apresentam normalmente uma fração de encurtamento superior a 50% (AMBERGER; GLARDON; LOMBARD, 1995).

Os folhetos valvares afetados estão geralmente espessados e podem sofrer um arredondamento de suas bordas. O movimento inicial das valvas é composto por uma diástole inicial e um enchimento ventricular rápido, originando no fluxo transmitral um pico inicial “E”, que deve se aproximar do septo interventricular. Este pico corresponde ao enchimento inicial do ventrículo, e é guiado pelo gradiente de pressão. À medida que vai ocorrendo o enchimento ventricular, o diferencial de pressões entre o átrio e o ventrículo vai diminuindo, com conseqüentemente redução do fluxo transmitral. Este fenômeno vai desencadear o aparecimento do segundo pico no fluxo transmitral, no momento da contração atrial, onde os folhetos da valva mitral voltam a abrir, mas não com a mesma intensidade. Em casos de batimentos cardíacos elevados, este fluxo transmitral torna-se único, sem distinção dos picos “E” e “A”, já que o enchimento ventricular inicial e a contração atrial coincidem (BOON, 2011).

O Doppler a cores permite visualizar a direção e extensão do volume regurgitado para o átrio, podendo ser mapeada a área de regurgitação e a sua severidade enquanto que no Doppler espectral estima-se o gradiente de pressão sistólico entre o átrio e o ventrículo afetado (MUZZI et al., 2003; BOON, 2011).

2.1.3.3 Exame radiográfico

O exame radiográfico da região torácica é essencial para o diagnóstico de doenças cardiovasculares (RUSH, 2009), sendo na maioria das vezes crucial para determinar a gravidade da doença (WARE, 2009; KITTLESON, 2010).

Neste exame é possível observar o grau de aumento do átrio esquerdo (AE) e dos ventrículos, que progride ao longo dos anos. Na projeção dorsoventral o aumento do AE é reconhecido por uma pequena dilatação na parte cranial esquerda do coração. Na projeção latero-lateral pode ser observada a elevação do brônquio principal esquerdo ou do brônquio do lobo acessório, responsáveis pelo surgimento da tosse. O aumento severo desta câmara pode atuar de forma extremamente compressiva gerando o colapso destes brônquios (BONAGURA, 1994; KITTLESON; KIENLE, 1998; WARE, 2007).

O aumento do AE associado à dilatação das porções proximais das veias pulmonares resultam na formação de radiopacidade em “forma de cunha” que se estende na direção do campo pulmonar diafragmático (BONAGURA, 1994).

Para avaliar o tamanho da silhueta cardíaca deve proceder-se à sua medição em eixo curto e longo de uma radiografia torácica lateral. A soma destas medições é assim comparada com os corpos vertebrais torácicos (início na porção cranial da 4ª vértebra torácica) para obter um índice designado de *Vertebral Heart Score* (BUCHANAN; BUCHELER, 1995).

A radiografia torácica é o indicador clínico mais sensível de avaliação de congestão pulmonar na rotina clínica (SUTER, 1984). À medida que a pressão venosa pulmonar aumenta, as veias pulmonares distendem e começam a evidenciar-se tanto nos campos pulmonares centrais como nos periféricos. Estas veias começam a ficar mais distendidas e largas que as artérias que as acompanham acarretando em edema pulmonar com padrão radiográfico, nos cães, classicamente hilar, dorsocaudal e com simetria bilateral (BONAGURA, 1994).

2.1.3.4 Exame eletrocardiográfico

O exame eletrocardiográfico, apesar de não ser fidedigno para aumento de câmaras cardíacas, pode indicar o aumento de AE ou biatrial e em alguns casos até dilata-

ção ventricular. Apesar do traçado ser frequentemente normal na DVC, em situações de dilatação atrial esquerda, ocorre um aumento na duração da onda P que pode apresentar-se de forma dentada resultante da despolarização assíncrona dos átrios, onde a fração de despolarização do AE (dilatado) ocorre posteriormente à do direito (MARTIN, 2007).

Esta alteração na onda P ocorre apenas em 40% dos casos com aumento atrial de moderado a severo (LOMBARD; SPENCER, 1985). O aumento do ventrículo esquerdo (VE) é caracterizado por aumento na duração do complexo QRS. O aumento da amplitude da onda R nas derivações II, III e avF também representam a dilatação do VE (TILLEY, 1985).

Complexos ventriculares e supra-ventriculares prematuros são os distúrbios de ritmo mais comuns nesta doença. Podem ocorrer ainda em alguns casos, taquicardias ventriculares e supraventriculares, e no caso de DVC acompanhada de uma dilatação severa do AE, poderá ocorrer a fibrilação atrial, sendo esta arritmia considerada prognóstico ruim na doença (BUCHANAN, 1977; TILLEY, 1985).

2.1.4 Estadiamento da doença valvar crônica (*American College of Veterinary Internal Medicine*)

Em 2009, vários especialistas da área reuniram-se com intuito de discutir em que estágio da DVC deve se iniciar o tratamento da mesma, tal como verificar quais os fármacos mais úteis nas diferentes situações clínicas da doença. Estima-se que 10% dos cães que passam por consulta clínica de rotina, são portadores de algum tipo de doença cardíaca. Nesta reunião, foi realizada uma adaptação da classificação de 2001 para o tratamento da doença cardíaca em pacientes humanos, pelo Colégio Americano de Cardiologia (*American College of Cardiology*) em conjunto com a Associação Americana de Cardiologia (*American Heart Association*). Este sistema engloba quatro estágios básicos de classificação (Quadro 2) (ATKINS et al., 2009).

Quadro 2: Sistema de classificação da doença valvar crônica, adaptado de ATKINS, 2009.

Estágio da insuficiência cardíaca	Sinais clínicos
Estágio A	Pacientes com elevado risco de desenvolver doença cardíaca, mas ainda não apresentam desordens estruturais cardíaca (ex: todos os <i>Cavalier King Charles Spaniel</i> sem sopro cardíaco).
Estágio B Doença cardíaca estrutural (ex: presença do típico sopro cardíaco na regurgitação da valva mitral), mas que nunca desenvolveram sinais clínicos de insuficiência cardíaca. Devido à importância das implicações clínicas tanto para o prognóstico como para o tratamento, há uma subdivisão do grupo em B1 e B2.	B1 – pacientes assintomáticos sem sinais radiográficos ou ecocardiográficos de remodelagem cardíaca B2 – pacientes assintomáticos que apresentam regurgitação valvar hemodinâmica e significativa, e achados radiográficos ou ecocardiográficos de dilatação/espessamento atrial esquerdo.
Estágio C	Pacientes com doença cardíaca estrutural que já apresentaram ou apresentam sinais de insuficiência cardíaca congestiva
Estágio D	Pacientes em estágio final de doença cardíaca com sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva que é refratário ao tratamento padrão. Estes pacientes necessitam de uma abordagem especial para que possam permanecer clinicamente estáveis.

2.2 Doença Renal Crônica Versus Doença Valvar Crônica

2.2.1 A doença renal crônica

Doença renal crônica (DRC), termo atualmente empregado, para definir a presença de lesão renal perpetuante por período igual ou superior a três meses, é caracterizada pela perda definitiva e irreversível de massa funcional e/ou estrutural de um ou de ambos os rins (POLZIN, 2011; LOPEZ-NOVOA et al., 2011). As disfunções renais podem acometer glomérulos, túbulos, tecido intersticial e/ou vasos sanguíneos. O rim é um órgão multifuncional que desempenha função excretora, reguladora e biossintética com intuito de promover a homeostase corporal (POLZIN et al., 2005; POLZIN, 2008). A perda máxima da capacidade de manter esta homeostase é definida como falência renal, e a insuficiência renal, como situações em que há perda de função renal, mas há ainda uma tentativa de compensação pela reserva funcional renal, da ativação dos mecanismos de hipertrofia e da hiperplasia dos néfrons (POLZIN et al., 2005; MCGROTTY, 2008).

A redução gradativa do número de néfrons acarreta em várias alterações tais como desequilíbrio hidroeletrólítico e ácido-base, redução da síntese de eritropoetina e da ativação da vitamina D, incapacidade de concentração urinária e comprometimento da TFG (POLZIN, 2009). Entretanto, mesmo havendo perda de néfrons, os valores séricos de toxinas urêmicas tais como ureia e creatinina, podem apresentar-se dentro dos padrões de normalidade, uma vez que ocorre hipertrofia compensatória destes néfrons remanescentes que trabalham exaustivamente na tentativa de manter a função renal estável (CHEW; BIBARTOLA; SCHENCK, 2011). O aumento das concentrações séricas de ureia e creatinina (azotemia) decorrente desta perda de função, e as manifestações clínicas surgem quando há perda funcional de aproximadamente 65 a 75% dos néfrons de gatos e cães, respectivamente, ou somente nos estágios mais avançados da doença renal (ELLIOTT; BARBER, 1998).

O diagnóstico da DRC baseia-se no exame clínico (histórico/anamnese e exame físico), achados laboratoriais (sangue e urina) e na presença de lesões estruturais renais detectadas por biópsia e/ou exames de imagem (ultrassonografia, radiografia, tomografia computadorizada) (SANDERSON, 2009). Frequentemente estes pacientes chegam até a clínica com histórico de êmese, diarreia, hiporexia ou anorexia, perda progressiva de peso, prostração, aumento da frequência de ingestão hídrica e da produção urinária. Ao

exame físico pode ser constatada perda de massa muscular, halitose pode estar presente ou não, hipertensão arterial sistêmica e distúrbios hídricos (desidratação) (POLZIN et al., 2005). Entretanto, alguns pacientes podem apresentar-se assintomáticos, principalmente no início da disfunção renal (POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2009).

Os achados laboratoriais mais comuns incluem elevação nos níveis séricos de ureia e creatinina, fosfato inorgânico (fósforo), distúrbios eletrolíticos e ácido-base, redução das concentrações séricas de albumina, anemia não regenerativa e ainda aumento sérico de amilase e lipase. Outro achado laboratorial comumente encontrado em pacientes com comprometimento da função renal é a isostenúria, que reflete a incapacidade renal em concentrar a urina, podendo esta ser a primeira manifestação clínica da DRC, especialmente em cães. Outras manifestações laboratoriais incluem ainda proteinúria, cilindúria, hematuria, alterações do pH urinário, glicosúria e/ou cistinúria (MCGROTTY, 2008).

Dentre as manifestações citadas acima, a proteinúria é um importante marcador de lesão renal, principalmente nas lesões iniciais, que auxilia não só no diagnóstico como também no prognóstico da doença renal (PRICE; NEWALL; BOYD, 2005; ROSSI et al., 2012). Considerada como um indicador de lesão glomerular e/ou tubular, podendo ser detectada antes mesmo do desenvolvimento de azotemia e crises urêmicas, ela está dentre os fatores de risco associado à progressão da DRC e aumento da morbimortalidade cardiovascular (JACOB et al., 2005; BRANTSMA et al., 2008). Em animais saudáveis, é esperado a presença de pequenas quantidades de proteína na urina (LEE, 2004; GRAUER, 2007). Esta proteinúria é associada a alterações da permeabilidade do capilar glomerular, comum na hipertensão glomerular e nas glomerulonefrites (GRAUER, 2011).

Segundo Grauer (2011) e Brown e colaboradores (2013) valores de relação proteína/creatinina urinária (RPC) superiores a 0,5, para cães com DRC não azotêmicos, são considerados questionáveis e aqueles com valores superiores a 1,0 devem ser considerados como proteinúria patológica e igual ou superior a 2,0 é indicativa lesão glomerular.

Em um estudo realizado por Jacob e colaboradores (2005), em cães com DRC, o risco relativo de crise urêmica e mortalidade são cerca de três vezes mais elevados em cães com $RPC \geq 1,0$, comparativamente a cães com um $RPC < 1,0$. Em outro estudo realizado por Wehner e colaboradores (2008), a média de sobrevivência de cães com DRC e $RPC < 1,0$, foi de 1053 dias, sendo significativamente maior do que nos cães com

RPC >1,0, onde a média foi de 390 dias. Já em cães proteinúricos e hipertensos, existem poucos dados disponíveis para avaliar o prognóstico quanto á proteinúria (SYME, 2009).

Vários mecanismos podem levar a proteinúria de origem renal, como a alteração da permeabilidade glomerular, menor capacidade de reabsorção tubular ou aumento na secreção de proteínas via células epiteliais tubulares (MARDELL, 2009). A quantidade de proteína eliminada na urina deve ser avaliada em conjunto com o volume e a densidade urinária (DU), pois a detecção de traços de proteínas em urina diluída terá significado maior do que em uma urina concentrada (GREGORY, 2003; POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2005; GRAUER, 2007; SYME, 2009).

A DU corresponde à concentração de solutos na urina comparativamente ao mesmo volume de água, refletindo o número de solutos e o seu peso (WAMSLEY; ALLEMAN, 2007; CHEW et al., 2011). A DU tem baixa sensibilidade para a detecção de insuficiência renal, uma vez que a função renal tem de estar comprometida em aproximadamente 67% para que esta comece a diminuir. Uma concentração urinária de $\geq 1,035$ em cães saudáveis é considerado normal, entre 1,013 - 1,029 indica minimamente concentrado, 1,008 - 1,012 indica isostenúria e $< 1,008$ indica hipostenúria. A DU sofre influencia do estado de hidratação e ingestão de líquidos (WAMSLEY; ALLEMAN, 2007).

A reserva funcional dos rins e seus mecanismos compensatórios podem prevenir as falhas funcionais por um período de tempo variável. Quando já esgotadas as possibilidades de adaptação e as alterações morfológicas atingem um ponto crítico, tem início o déficit funcional, caracterizado principalmente por diminuição da capacidade de concentrar a urina (FINCO, 1995; RUBIN, 1997).

A doença renal é uma importante causa de hipertensão. O controle da pressão arterial envolve uma complexa interação de fatores neurológicos, hormonais e intrínsecos que envolvem o cérebro, coração, vasos e especialmente os rins. Desta forma, o comprometimento de algum destes órgãos pode originar a alteração da pressão arterial (SYME, 2011). A inadequada atividade simpática pode contribuir para o desenvolvimento da hipertensão. O excesso de estimulação simpática resulta em retenção de sódio e água levando ao excesso de volume intravascular, estimulação excessiva do sistema renina-angiotensina-aldosterona, supressão de substâncias vasodilatadoras e consequente progressão da disfunção renal (SCHLAICH et al., 2009).

De acordo com Brown e colaboradores (2007) valores de pressão arterial sistólica acima de 160mmHg já podem apresentar risco para o desenvolvimento de lesões de órgãos-alvo, pois estes possuem extensas redes arteriolares ou capilares. Assim sendo, o controle da pressão arterial esta intimamente correlacionado ao controle da progressão da disfunção renal (ACIERNO; LABATO, 2005).

Objetivando uma melhor abordagem laboratorial e terapêutica, no ano de 2006 e atualizada no ano de 2013, a *International Renal Interest Society* (IRIS) propôs o estadiamento da DRC pela associação entre o grau de disfunção renal e a possibilidade de manifestações clínicas em cães, baseado nas concentrações séricas de creatinina (marcador da TFG) (Quadro 3); e ainda um subestadiamento quanto à presença de proteinúria renal (Quadro 4) e quanto à presença de hipertensão arterial sistêmica desencadeadora de lesões em órgãos alvo (Quadro 5) considerados estes como fatores independentes de progressão da DRC (BACIC et al., 2010; IRIS Staging System of CKD, 2013).

Quadro 3: Estadiamento da doença renal crônica de acordo com as concentrações séricas de creatinina em cães, segundo a *International Renal Interest Society* (2013).

Estágio	Creatinina (mg/dL)	Observações
0	< 1,4	Não azotêmico. Animais em risco de desenvolver a DRC (drogas nefrotóxicas, predisposição racial, senilidade e residir em áreas endêmicas de doenças infecciosas).
1	< 1,4	Não azotêmico. Mas com presença de disfunção renal (densidade urinária baixa, palpação renal anormal ou alteração de imagem, proteinúria de origem renal ou hipertensão arterial sistêmica).
2	1,4 – 2,0	Azotemia renal discreta e persistente. Com presença de alterações nos marcadores da doença renal e podem ou não apresenta manifestações clínicas.
3	2,1 – 5,0	Azotemia renal persistente e de intensidade moderada. As manifestações clínicas mais marcantes são poliúria, polidipsia, emagrecimento progressivo.
4	> 5,0	Azotemia renal persistente e severa. As manifestações clínicas são mais evidentes (crises urêmicas).

Quadro 4: Subestadiamento da doença renal crônica de acordo com a proteinúria, segundo a *International Renal Interest Society* (2013).

Razão proteína / creatinina urinária – Cão	Subestadiamento
< 0,2	Não proteinúrico
0,2- 0,5	Suspeito de proteinúria
> 0.5	Proteinúrico

Quadro 5: Subestadiamento da doença renal crônica de acordo com a pressão arterial sistólica e diastólica, segundo a *International Renal Interest Society* (2013).

Pressão sanguínea sistólica (mmHg)	Pressão sanguínea diastólica (mmHg)	Subestadiamento da pressão arterial
< 150	< 95	0 (Risco mínimo)
150 – 159	95 – 99	1 (Risco leve)
160 – 179	100 – 109	2 (Risco moderado)
≥ 180	≥ 120	3 (Risco alto)

Com este estadiamento proposto pela IRIS, é possível estabelecer o monitoramento do paciente ao longo do curso da doença para retardar a progressão da mesma, bem como possibilitar a correção das possíveis alterações orgânicas (ELLIOTT; WATSON, 2009).

2.2.2 Síndrome Cardiorrenal

A disfunção renal é um achado frequente em cães com IC, pois a diminuição do débito cardíaco e as alterações hemodinâmicas como resultado da ativação dos sistemas neuro-humorais podem afetar a função renal e levar à redução na TFG. Com a

estimulação crônica do SRAA pode haver comprometimento progressivo do fluxo sanguíneo renal podendo acarretar em insuficiência renal (NICOLLE et al., 2007), sendo um fator independente de prognóstico, mesmo em doentes com pequenas alterações da função renal (DRIES et al., 2000; SHLIPAK; MASSIE, 2004).

Dessa forma, a insuficiência cardíaca acarreta, a curto ou longo prazo, em perda da capacidade renal de manter a taxa de filtração glomerular, controle hidroeletrolítico, controle ácido-básico, além do progressivo acúmulo de substâncias tóxicas no organismo (YU et al., 2000; BARTGES, 2012). Há ainda, alterações decorrentes do prejuízo na regulação da pressão arterial sistêmica (SYME, 2011) e na função endócrina renal, relacionada à produção de renina, prostaglandinas, calcitriol e eritropoietina (RENNKE; DENKER, 2009). Em contrapartida, essa disfunção renal causada pela insuficiência cardíaca, vai refletir negativamente na função cardiovascular acarretando em déficit da função cardíaca ao promover um desequilíbrio do balanço hidroeletrolítico, sobrecarga de volume, alterações hemodinâmicas e neuro-humorais como citado anteriormente (VISWANATHAN; GILBERT, 2010).

Sabendo-se que, cerca de 20 a 25% do débito cardíaco é direcionado aos rins (CUNNINGHAM, 2009), fica fácil correlacionar a frequente ocorrência da incapacidade dos rins em manter a homeostase, frente a uma disfunção cardíaca (MARTINS et al., 2011).

A explicação proposta para o déficit da função renal na insuficiência cardíaca está na hipoperfusão ou hipotensão renal secundário ao baixo débito cardíaco. A redução desse débito cardíaco associado à redistribuição sanguínea, principalmente para o cérebro, acarreta em déficit ainda maior na perfusão renal com consequente desenvolvimento de *nefropatia vasomotora* (TANG; MULLEN, 2009; MARTINS et al., 2011).

Na medicina humana, esta complexa interação entre o rim e o coração, em diversas condições patológicas agudas ou crônicas já é bem estabelecida e estudada. Sabe-se ainda que, havendo lesão primária em um desses órgãos poderá iniciar ou perpetuar lesão aguda ou crônica ao outro órgão. Esta interrelação de lesão mútua é denominada de síndrome cardiorrenal (SCR), tal termo foi proposto para descrever as interações fisiopatológicas entre ambos os órgãos (RONCO, 2010). Em 2008, Ronco e colaboradores propuseram uma classificação para a SCR de acordo com o órgão primário afetado (Quadro 6) (RONCO et al., 2008). Apesar de ainda serem poucos os estudos sobre o assunto na medicina veterinária, recentemente também foi proposta uma

nomenclatura diferenciada da medicina humana para a SCR, sendo esta síndrome descrita como Desordem Cardiovascular e Renal por abranger não só a doença valvar crônica como também qualquer outra desordem cardíaca. Além da mudança na nomenclatura, há ainda uma classificação (Quadro 7) e uma subclassificação em estável e instável, de acordo com a apresentação clínica do paciente, para esta desordem objetivando o melhor entendimento dessa interação fisiopatológica entre coração e rim (POUCHELON et al., 2015).

Apesar de ter ganho, na medicina humana, maior visibilidade e atenção nos últimos 10 anos, a SCR foi descrita em humanos pela primeira vez em 1951, inicialmente indicando uma lesão renal induzida por insuficiência cardíaca (LEDOUX, 1951). A SCR é uma condição frequente de insuficiência cardíaca concomitante com disfunção renal (RONCO et al., 2010), e de acordo com estudos anteriores, a disfunção renal é um dos principais fatores de risco independentes, e preditores de mortalidade em pacientes humanos com insuficiência cardíaca (FORMAN et al., 2004; RONCO; COZZOLINO, 2012).

Apesar da SCR ser intensamente estudada ao longo dos anos, ainda há questões importantes sobre os seus processos patológicos e estratégias terapêuticas que precisam ser abordadas. Tem se especulado que a retenção hidrossalina combinada à ativação neurohumoral exerçam importantes impactos na patogênese da SCR (BLAIR et al., 2007).

A disfunção renal há tempos é apontada como possível consequência de IC em cães (SEYMOUR et al., 1994). De acordo com Atkins e colaboradores (2002) a concentração sérica de ureia mostrou aumento progressivo em cães com regurgitação de mitral de grau importante, mas sem ICC; e em 2004, Pouchelon e colaboradores constataram que 15% dos cães com ICC apresentavam concentrações séricas de ureia e creatinina elevadas.

Quadro 6: Classificação da síndrome cardiorenal, adaptada RONCO (2008).

Tipo I. Síndrome cardiorenal aguda	Piora abrupta da função cardíaca (choque ou ICC descompensada) levando à lesão renal aguda.
Tipo II. Síndrome cardiorenal crônica	Anormalidades crônicas da função cardíaca (ICC) provocando doença renal crônica.
Tipo III. Síndrome renocardiáca aguda	Piora abrupta da função renal (isquemia renal aguda, glomerulonefrite) acarretando em doença cardíaca aguda.
Tipo IV. Síndrome renocardiáca crônica	Doença renal crônica contribuindo para redução da função cardíaca, hipertrofia cardíaca e aumento no risco de eventos cardiovasculares.
Tipo V. Síndrome cardiorenal secundária	Condições sistêmicas levando à disfunção cardíaca e renal simultânea (Diabetes Mellitus, Sepsis).

Quadro 7: Classificação da desordem cardiovascular e renal, adaptada (POUCHELON et al 2015).

Desordem Cardiovascular e Renal de origem cardíaca (DCVR _c)	Perda da função cardíaca levando à perda da função renal (hipertensão arterial sistêmica, dirofilariose, tromboembolismo, choque cardiogênico).
Desordem Cardiovascular e Renal de origem renal (DCVR _r)	Perda da função renal levando à perda da função cardíaca (hipertensão arterial sistêmica, hipocalemia, hipercalemia, anemia, ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona).
Desordem Cardiovascular e Renal de outras causas (DCVR _o)	Perda da função cardíaca e renal decorrentes de causas extras cardíacas e renais (sepsis, êmbolos neoplásicos, dilatação volvo gástrica, amiloidose)

A terapêutica instituída para a insuficiência cardíaca, pode também contribuir para a deterioração da função renal de variadas de formas; um exemplo clássico disso é o uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) na IC. Este fármaco, frequentemente utilizado na insuficiência cardíaca, pode aumentar a concentração sérica de creatinina, uma vez que atua reduzindo o tônus vascular e a pressão na arteríola eferente glomerular com conseqüente redução da filtração glomerular. O aumento de cerca de 30% na creatinina sérica, após iniciar o tratamento é esperado; entretanto, se esse percentual for superior a 30% é recomendado redução da dose e se necessário suspensão na presença de um declínio abrupto da função renal, devido a hipotensão (STEPIEN, 2011).

Outro fármaco usado com frequência na IC é o diurético de alça. Em razão disso, vários estudos em humanos, sobre os diuréticos de alça na congestão cardíaca, sugerem que a redução da congestão pode reduzir significativamente a ocorrência de efeitos adversos na pós-carga; especialmente a re-hospitalização por agravamento da IC (TESTANI et al, 2010; METRA et al, 2012). Apesar de aliviarem a congestão causada pela perda da função cardíaca, frequentemente é observado disfunção renal (LIANG et al., 2008), pois seu uso pode acarretar em perda excessiva de volume, distúrbios eletrolíticos e ácido-base e ativação neurohumoral.

A terapêutica farmacológica da ICC precisa ser individualizada e frequentemente monitorada na tentativa de reduzir ou evitar episódios de descompensação aguda ou crônica da função renal (MAISEL et al., 2008).

2.2.2.1 Alterações hemodinâmicas e neuroumorais

Nos pacientes com insuficiência cardíaca, especialmente em estágio final, a fração de ejeção ventricular esquerda está significativamente reduzida com conseqüente redução da perfusão renal. Secundário a esta redução, há perda renal da capacidade de filtração acarretando em ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema nervoso simpático, retenção de sódio, expansão de volume e remodelamento ventricular como já fora falado anteriormente (DAMMAN et al., 2007; MCCULLOUGH; AHMAD, 2011). Alternativamente, o baixo débito cardíaco desencadeia um aumento da pressão venosa central e da pressão intra-abdominal. Vários estudos têm demonstrado que a pressão

venosa central é fator determinante da disfunção renal e um preditor independente de mortalidade (DAMMAN et al., 2009). Além disso, observou-se uma estreita relação entre reduções da pressão intra-abdominal e melhoria da função renal (MULLENS et al. 2009).

O sistema de natriurese por pressão regula a quantidade de fluido extracelular, pela excreção de sódio e água, em resposta a mudanças na pressão sanguínea e no débito cardíaco que são detectadas como alterações na pressão de perfusão renal. A regulação da excreção de sódio é alcançada por meio do controle da filtração glomerular, reabsorção e secreção tubular. Em pacientes com doença renal, a capacidade dos rins de excretar sódio pode estar diminuída, resultando em aumento da incidência de hipertensão, mais frequentemente observada em animais e seres humanos com doenças glomerulares do que nas doenças intersticiais ou tubulares (SYME, 2011).

Ademais, a baixa taxa de filtração glomerular devido a perda de função renal promove redução da excreção da renina pelos rins, fator este que pode contribuir para a hiperatividade do SRAA. Devido à predisposição à hipertensão, deve-se mensurar rotineiramente a pressão arterial em todos animais com doença renal estabelecida ou suspeita (GRAUER, 2010).

A sobrecarga de pressão é detectada tanto por miócitos quanto por fibroblastos. Ocorre uma hiperplasia e hipertrofia do miocárdio, tendo como resultado o aumento na espessura da parede e da massa muscular cardíaca, que apesar de minimizar o estresse da parede, pode gerar função diastólica anormal, por diminuir a complacência ventricular. Adicionalmente, os fatores humorais estimulam a síntese de colágeno, favorecendo ainda mais a fibrose. Desta forma, conforme a hipertrofia e a fibrose avançam, há também uma incapacidade de gerar força miocárdica, comprometendo a função sistólica. A hipertensão prolongada pode levar à e/ou piora da função cardíaca, o que irá refletir diretamente na função renal (CARR; EGNER, 2008).

A hipertensão não controlada, em respostas a uma lesão aguda ou crônica, pode levar ao recrutamento de células do sistema imune (mastócitos e macrófagos), resultando na ativação de fibroblastos e miofibroblastos com consequente deposição de procolágeno na matriz extracelular, que é convertido em colágeno, gerando fibrose cardíaca e renal (CREEMERS; PINTO, 2011). A fibrose é um participante crítico na patogênese e progressão da doença renal crônica e da insuficiência cardíaca (SHARMA et al., 2004).

2.2.2.2 Síndrome cardiorenal tipo 1 (SCR-1)

A síndrome cardiorenal Tipo-1 (SCR-1) ocorre em cerca de 25% dos pacientes humanos hospitalizados por insuficiência cardíaca descompensada (DAMMAN et al., 2007; BARGSHAW et al., 2010).

Esta síndrome é caracterizada pela rápida deterioração da função cardíaca, levando a lesão renal aguda (RONCO, 2010; EREN et al., 2012). Acredita-se que mecanismos hemodinâmicos provavelmente desempenham um papel importante na SCR tipo 1 na presença de uma insuficiência cardíaca aguda descompensada, levando à diminuição do fluxo arterial renal e consequente diminuição da TFG (Figura 1) (MULLENS et al., 2009; UTHOFF et al., 2011; HANADA et al., 2012).

A fisiopatologia da SCR tipo 1 é complexa e pouco compreendida, pois envolve vários fatores como, alteração na relação do óxido nítrico/espécies reativas de oxigênio, inflamação sistêmica e apoptose, ativação do SNS e do SRAA e ações sistêmicas de várias substâncias, tais como endotelina, prostaglandinas, vasopressina e peptídeos natriuréticos (STEVENSON; NOHRIA; MIELNICZUK, 2005; RONCO; HOUSE; HAAPIO, 2008).

Nos pacientes com SCR-1, a principal característica fisiopatológica é representada por desproporcional diminuição do fluxo sanguíneo renal e estenose da artéria renal, que pode estar presente em até 40% dos pacientes com IC (DE SILVA et al., 2007). A liberação de endotoxinas em pacientes com IC têm sido proposta como mecanismo fisiopatológico na progressão da IC e DRC. Pacientes com IC apresentam isquemia das vilosidades intestinais com a produção local de lipopolissacarídeo, e consequente endotoxemia (KRAUT et al., 1999).

Na IC a redução da função sistólica ou diastólica do ventrículo esquerdo resulta em numerosas perturbações hemodinâmicas, incluindo redução do débito cardíaco, do volume de ejeção e do volume intravascular (SCHRIER; ABRAHAM, 1999). Com essa redução de fluxo nas artérias, aumenta a síntese de neuro-hormônios através da ativação de barorreceptores presentes nas paredes das artérias. Estes por sua vez, ativam mecanismos compensatórios objetivando corrigir e restaurar a perfusão. A ativação destes mecanismos (SRAA, SNS, endotelina e do hormônio anti-diurético), promovem retenção de volume. Estes sistemas vasoconstritores e anti-natriuréticos são equilibrados pela ativação de mecanismos contrarreguladores, vasodilatadores e natriuréticos, como o

peptídeo natriurético, as prostaglandinas, a bradicinina e o óxido nítrico (CADNAPA-PHORNCHAI et al., 2001).

Estes mecanismos promovem ainda, a perpetuação de um ciclo vicioso, que resulta em hipóxia renal crônica, inflamação e estresse oxidativo, o qual induz a lesão estrutural e funcional em ambos os órgãos (CHATTERJEE, 2005).

Há ainda, secundariamente a retenção de volume, um aumento na pressão venosa central que resulta em aumento da pressão intersticial, com colapso dos túbulos e progressiva perda de função (BRAAM et al., 2012).

O estresse oxidativo é um contribuidor na inflamação, devido ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas (IL-1 e IL-6) e o fator de necrose tumoral. Na DRC e na ICC, há produção de citocinas pró-inflamatórias que promovem a progressão de ambas as doenças, constituindo a inflamação um aspecto fundamental nos doentes que apresentam SCR (RONCO; HOUSE; HAAPIO, 2008).

Recentemente foi demonstrado que a apoptose induzido por níveis plasmáticos aumentados de IL-6, caspases-3 e 8, foram significativamente maiores em pacientes com SCR tipo 1 quando comparados com pacientes saudáveis (VIRZI et al., 2012).

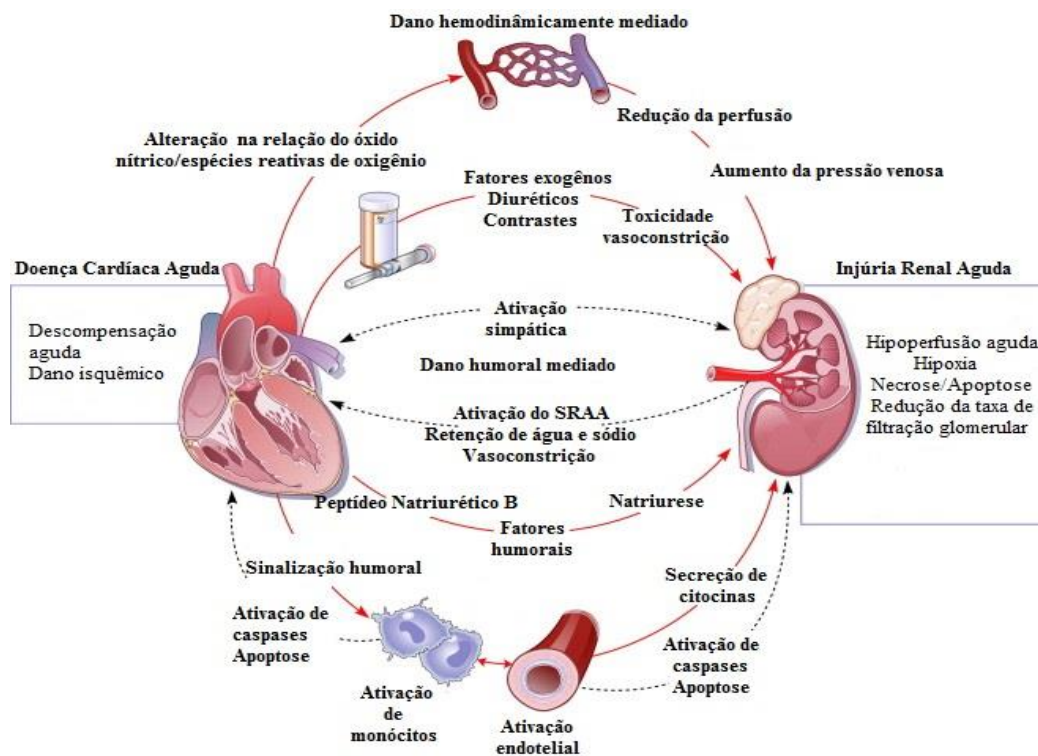


Figura 1. Fisiopatologia da síndrome cardiorenal tipo 1 (RONCO et al, 2008).

2.2.2.3 Síndrome cardiorenal tipo 2 (SCR-2)

A SCR tipo 2 é caracterizada por anormalidades crônicas na função cardíaca levando a disfunção crônica dos rins. Dados da literatura mostram que doenças cardíacas e renais crônicas, muitas vezes coexistem provavelmente por um período crônico de perfusão renal reduzida (HERBERT et al., 2010). No entanto, a coexistência de ambas as doenças não é suficiente para propor um diagnóstico de SCR-2 (CRUZ et al., 2013), pois é difícil estabelecer qual das duas doenças é a primária e qual é secundária. A DRC tem sido observada em 45% a 63% dos pacientes humanos com ICC, mas não é claro a respeito de como classificar esses pacientes, pois muitas vezes incluem aqueles que passaram de uma condição aguda (SCR-1) para uma condição crônica (SCR-2). Além disso, não é fácil de distinguir esses pacientes daqueles com síndrome renocardíaca crônica tipo 4 (BARGSHAW et al., 2010).

Embora múltiplos e complexos mecanismos tenham sido propostos para explicar a fisiopatologia da SCR-2, ativação neurohumoral, hipoperfusão renal, congestão venosa, inflamação, arteriosclerose, e estresse oxidativo representam as mais importantes causas, tal como ocorre na SCR-1 (Figura 2) (SETOGUCHI ; STEVENSON; SCHNEEWEISS, 2007).

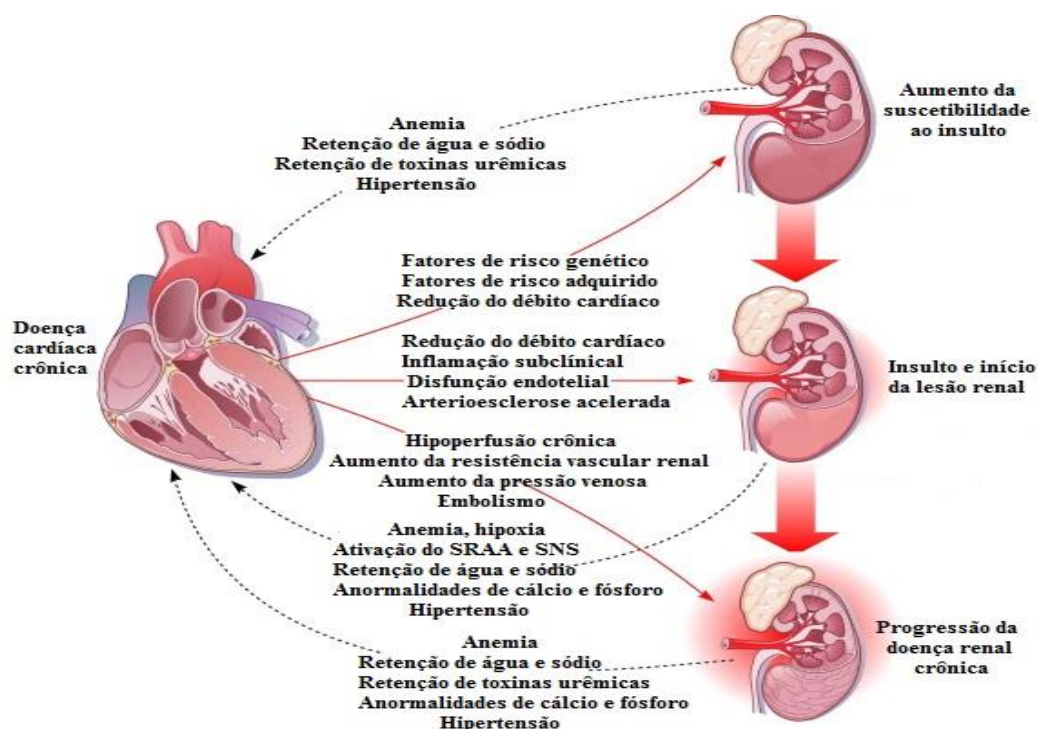


Figura 2. Fisiopatologia da síndrome cardiorenal tipo 2 (RONCO et al, 2008).

Estas alterações neurohumorais presentes, acarretam na produção excessiva de mediadores vasoconstritores (adrenalina, a angiotensina e a endotelina) e ainda na redução da sensibilidade e/ou da produção de fatores endógenos vasodilatadores como os peptídeos natriuréticos e o óxido nítrico (RONCO et al., 2008).

O aumento do tônus adrenérgico renal estimula o SRAA, a ativação do SNS, núcleos supra-óptico e paraventricular do hipotálamo, resultando na liberação não osmótica de vasopressina ou ADH (CADNAPAPHORNCHAI et al., 2001).

O SNS é ativado para manter o débito cardíaco que se encontra reduzido na ICC, aumentando também a ativação do SRAA, a produção de espécies reativas de oxigênio e a ativação do sistema imune. A ativação prolongada do SNS tem efeito promotor de crescimento na parede dos vasos sanguíneos intrarrenais, aumentando assim, a liberação de renina. Este efeito foi recentemente identificado como sendo mediado pela produção de espécies reativas de oxigênio. Estudos experimentais realizados em ratos com IC, observou-se que a redução do fluxo plasmático glomerular em conjunto com elevada TFG (constrição arteriolar eferente), persistindo por período ≥ 6 meses, pode acarretar em lesão de podócitos e glomerulosclerose segmentar focal. Muitas destas alterações histológicas podem ser inferida a partir de aumento da ativação local renal do SNS e SRAA (BONGARTZ et al., 2005).

No contexto geral, podemos perceber que mecanismos subjacentes ao agravamento da função renal diferem perante uma insuficiência cardíaca aguda ou crônica (BHATIA et al., 2006).

Tanto a SCR-1 como a SCR-2 não se caracterizam apenas pela iniciação e/ou progressão da insuficiência renal secundária à falência cardíaca, mas também pelos efeitos negativos secundários à redução aguda ou crônica da função renal no sistema cardiovascular (RONCO; HAAPIO; HOUSE, 2008).

3 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo ora apresentado foi licenciado pela “Comissão de Ética no Uso de Animais” do Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (CEUA/IV-UFRRJ) sob o número de licença 017/2014 (ANEXO 1).

3.1. Plano de Trabalho

O presente estudo foi conduzido dentro das seguintes etapas.

Etapa 1: Triagem dos cães:

Período: 18 meses

- Seleção dos cães encaminhados à rotina clínica do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (HV-UFRRJ), no município de Seropédica – RJ.

- Encaminhamento ao Setor de Cardiologia e Doenças Respiratórias do HV-UFRRJ.

Etapa 2: Avaliação clínica cardiológica:

Período: 18 meses

- Mensuração da pressão arterial sistólica sistêmica.
- Avaliação clínica cardiorrespiratória, composta por histórico/anamnese e exame físico direcionado ao sistema cardiovascular e respiratório.
- Formulação da suspeita clínica de doença valvar crônica.

Etapa 3: Diagnóstico definitivo da doença valvar crônica:

Período: 18 meses

- Preparo do animal.
- Realização do exame ecodopplercardiográfico como “*Golden Test*” para diagnóstico da doença valvar crônica.
- Registro das mensurações ecocardiográficas para posterior análise.
- Registro das mensurações eletrocardiográficas para posterior análise.
- Realização do exame radiográfico do tórax.
- Estadiamento da doença valvar crônica.

Etapa 4: Avaliação clínica nefrológica e exames complementares (em até 7 dias após etapa 2 e 3):

Período: 18 meses

- Os animais cujo exame ecodopplercardiográfico diagnosticou a doença valvar crônica foram submetidos à:

- Avaliação clínica nefrológica, composta por histórico/anamnese e exame físico direcionado ao sistema urinário.

- Hemograma.

- Dosagem sérica de ureia, creatinina, potássio, sódio, albumina, fósforo, cálcio total e cálcio iônico.

- Urinálise.

- Análise da razão proteína/creatinina urinária.

- Ultrassonografia abdominal.

- Estadiamento da doença renal crônica.

3.2 Local do Estudo

O estudo foi conduzido no Setor de Pequenos Animais do HV-UFRRJ, para onde os animais foram encaminhados para realização dos exames clínicos e complementares (ecodopplercardiograma, eletrocardiograma, radiografia e ultrassonografia abdominal). As dosagens bioquímicas, urinálise e razão proteína/creatinina urinária foram realizadas no Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária da UFRRJ.

3.3 Animais

Foram selecionados 23 dos 64 cães atendidos no Serviço de Cardiologia e Doenças Respiratórias no período de março de 2013 a outubro de 2014, com diagnóstico ecocardiográfico de doença valvar crônica (DVC) e estadiados segundo o sistema de classificação do ACVIM. Cães do estágio A (raças pré dispostas à DVC) não foram incluídos pela falta de alteração morfológica valvar e consequentemente hemodinâmica.

Antes da inclusão dos cães no estudo, seus respectivos tutores foram orientados sobre o mesmo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido autorizando a participação do seu animal (ANEXO 2).

Os cães inclusos nunca haviam recebido tratamento medicamentoso para a disfunção cardíaca e também não haviam sido medicados com drogas possivelmente nefrotóxicas, tais como anti-inflamatórios (esteroidais e não esteroidais), inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e diuréticos. Desta forma, não foram considerados para o estudo pacientes em estágio D da DVC por obrigatoriamente tratar-se de cães já medicados. Também não foram inclusos animais com diagnóstico e tratamento prévio para doença renal crônica.

A etapa 1 do plano de trabalho (triagem dos animais) foi realizada previamente ao encaminhamento do paciente ao exame clínico cardiológico, com objetivo de detectar possíveis achados clínicos de outras afecções além das cardíacas. Assim sendo, buscou-se minimizar a interferência de outros processos fisiopatológicos na relação cardiorrenal. Não houve restrição quanto à raça, idade e sexo.

3.4 Diagnóstico da Doença Valvar Crônica

Para o diagnóstico da doença valvar crônica, os animais após seleção da etapa 1, foram encaminhados para o Serviço de Cardiologia e Doenças Respiratórias do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, para realização da avaliação clínica cardiológica e exames complementares.

3.4.1 Exame clínico cardiológico

A mensuração da pressão arterial sistólica sistêmica (PASS) foi realizada anterior a qualquer manipulação do animal, para minimizar a ocorrência de possíveis interferências nos valores encontrados. Antes da realização da mensuração da PASS, o paciente permaneceu por 20 minutos em sala (climatizada e silenciosa) junto ao seu tutor. As mensurações foram realizadas na presença do tutor do animal e foi utilizada a técnica

não invasiva com o auxílio do aparelho Doppler¹, do esfigmomanômetro² e de manguitos neonatais³. As mensurações foram realizadas sempre pelo mesmo operador (BELEW; BARLETT; BROWN, 1999).

Era então realizada a tricotomia da região palmar ou plantar, aplicado gel de condução e o *probe* do Doppler. A altura do manguito, que era posicionado na região do antebraço, correspondendo a 30 a 40% da circunferência do membro do animal, medido entre a região do cotovelo e o carpo (Figura 3). O paciente poderia ser mantido em posição lateral direita, lateral esquerda, esternal ou mesmo sentado, desde que o membro utilizado na mensuração estivesse na altura da valva aórtica. O valor da PASS era determinado da seguinte maneira: o manguito era inflado de 20 a 30 mmHg além do valor que não se ouvia mais o som pulso arterial, então lentamente era desinflado enquanto observava-se no manômetro qual era o valor onde pulso arterial voltava a ser audível. O primeiro som mais facilmente determinado era o valor da PASS. Foram realizadas cinco mensurações consecutivas, o maior e o menor valor encontrado foi descartado e a PASS foi a média dos três valores restantes. Foi considerado hipertenso o animal com PASS > que 160 mmHg (BROWN et al., 2007).

Após realização da mensuração da PASS o paciente era submetido ao exame clínico cardiológico, composto por histórico/anamnese e exame físico direcionados para a função cardiovascular.

No histórico/anamnese o tutor era questionado sobre os hábitos rotineiros do paciente, alimentação, presença de doenças prévias, histórico de atividades físicas, intolerância ao exercício, presença de tosse e engasgos, dificuldade respiratória e uso de medicações.

Já no exame físico eram avaliados parâmetros vitais tais como, coloração de mucosas, tempo de preenchimento capilar e temperatura. A ausculta cardíaca era realizada de forma detalhada, avaliando-se ritmo, frequência, qualidade das bulhas e silêncios e possível presença de sopro em todos os focos de ausculta (mitral, tricúspide, aórtico e pulmonar). Uma vez auscultado o sopro, o mesmo era então classificado quanto ao seu foco de localização, momento do ciclo cardíaco, intensidade e duração. A ausculta pulmonar era realizada por rastreamento do estetoscópio nos espaços intercostais no

¹ Microem - DV10PLX, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

² Premium, Wenzhou Instruments Co.- China, importado por ACCUMED, Duque de Caxias, RJ, Brasil.

³ Welch Allyn - mod. 5082-101-1, Bio Brasil, São Paulo, SP, Brasil.

sentido crânio-caudal e dorso-ventral, totalizando aproximadamente nove pontos de ausculta.

A palpação do pulso femural era realizada inicialmente em sincronia com a ausculta cardíaca para avaliação do ritmo cardíaco e posteriormente de forma isolada para aferição da frequência de pulso e classificação de suas características (amplitude, plenitude, celeridade e dureza). Finalizando o exame físico, eram realizadas a percussão torácica e abdominal, de forma também rastrear ambas as cavidades.

Embora o exame nesse momento fosse realizado com direcionamento ao sistema cardiorrespiratório, o exame físico completo do paciente sempre era realizado.

A presença de sopro sistólico em foco mitral, independente de sua intensidade, em pacientes acima de seis anos e de raças de pequeno porte era a condição prioritária para que a suspeita clínica de doença valvar crônica fosse estabelecida. Outros achados foram considerados para determinar a evolução da mesma.



Figura 3: Imagem ilustrando a realização da mensuração da pressão arterial sistólica sistêmica pelo método não invasivo em um cão, no momento da avaliação cardiovascular, no Serviço de Cardiologia e Doenças Respiratórias do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ.

3.4.2 Eletrocardiograma (ECG)

A avaliação do ritmo cardíaco foi realizada em todos os pacientes submetidos à consulta clínica cardiológica por meio do exame eletrocardiográfico. O paciente era posicionado em decúbito lateral direito, contido manualmente por seu tutor com o auxílio de

outro membro treinado da equipe. Os eletrodos tipo “jacaré” eram posicionados, como descrito por Tilley (1992), adequadamente nos membros torácicos e pélvicos.

O ECG era realizado com o uso de aparelho de eletrocardiografia computadorizada, conectado a um computador para visualização do traçado eletrocardiográfico e posterior análise e impressão do mesmo. A principal finalidade da realização do ECG era o diagnóstico de possíveis arritmias suspeitadas ou não durante o exame físico.

3.4.3 Ecodopplercardiograma (ECO)

Para realização do exame ecodopplercardiográfico o paciente era tricotomizado na região torácica em ambos os lados, para impedir possíveis interferências dos pelos na passagem do feixe de ultrassom e para permitir a realização do maior número de cortes ecocardiográficos possíveis. O paciente era contido pelo seu tutor e com o auxílio de outro membro treinado da equipe e posicionado em decúbito lateral esquerdo. O exame era realizado com aparelho ecodopplercardiográfico⁴, e transdutores setoriais com frequência de 1 a 4 MHz e 4 a 11 MHz. O exame era sempre executado pelo mesmo operador.

Para avaliação ecodopplercardiográfica foram realizados os cortes: paraesternal longitudinal esquerdo, paraesternal longitudinal esquerdo modificado, apical quatro câmaras além do corte transversal do ventrículo esquerdo. O exame ecodopplercardiográfico foi utilizado para o diagnóstico definitivo da doença valvar crônica por meio da visualização das alterações morfológicas aparato valvar mitral e suas repercussões hemodinâmicas. Outros achados do exame foram utilizados para o estadiamento da doença, como por exemplo o remodelamento cardíaco.

⁴ Micromaxx, Sonosite, Washington, USA.

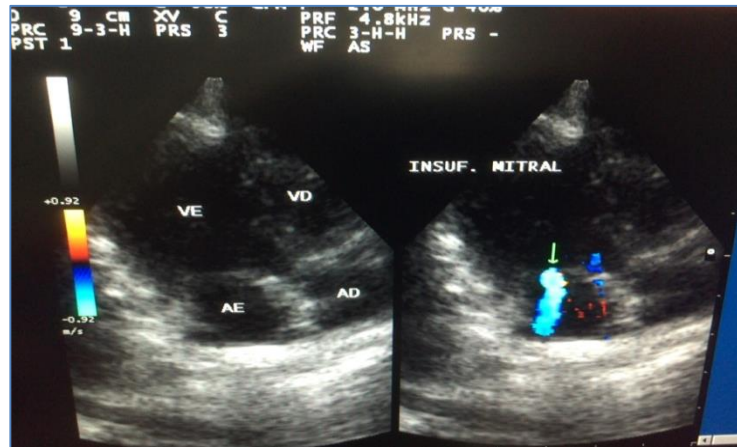


Figura 4: Imagem ecocardiográfica (corte apical das quatro câmaras) evidenciando insuficiência de valva mitral de grau discreto com refluxo de ventrículo esquerdo para átrio esquerdo visualizado ao collar doppler pela coloração azul (seta verde), em um cão atendido no Serviço de Cardiologia e Doenças Respiratórias do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ.

3.4.4 Radiografia torácica

O exame radiográfico foi realizado nas posições latero-lateral e dorsoventral ou ventrodorsal. A posição dorsoventral tinha finalidade de identificar possível aumento atrioventricular esquerdo e a posição latero-lateral de obter informações quanto à presença de deslocamento de brônquio principal esquerdo e brônquio do lobo acessório (Figura 5). O paciente era contido, para realização do exame, pelo seu tutor e com o auxílio de outro membro treinado da equipe.

Outros achados radiográficos, como a ocorrência de padrão pulmonar intersticial e alveolar em região de hilo e lobo caudal sugerindo edema pulmonar, foram também utilizados para o estadiamento da doença valvar crônica.

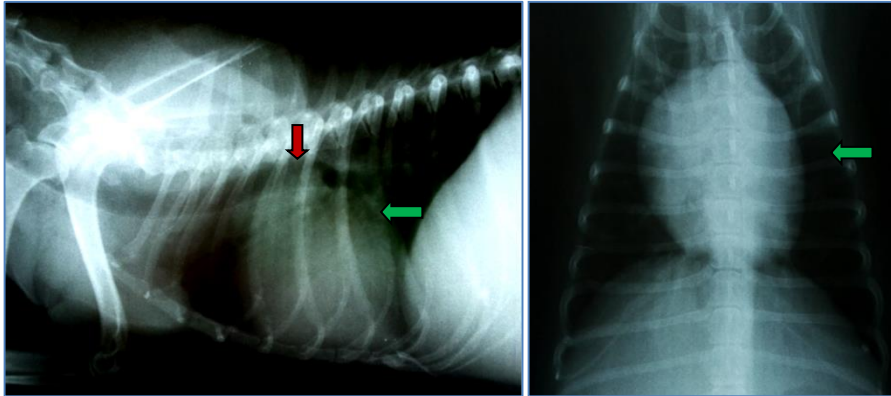


Figura 5: Imagens radiográficas nas posições latero-lateral (A) e ventrodorsal (B) evidenciando aumento atrial esquerdo (seta verde) e traqueia dorsalizada (seta vermelha) em um cão atendido no Serviço de Cardiologia e Doenças Respiratórias do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ.

3.5 Diagnóstico da Doença Renal Crônica

Após confirmado o diagnóstico de doença valvar crônica (DVC) por meio dos exames clínico cardiológico e de imagem (etapa 3), foi realizado o estadiamento da doença segundo o consenso do ACVIM (2009).

Para o diagnóstico da doença renal crônica (DRC), os pacientes em estágios B1, B2 e C da DVC foram encaminhados para o Serviço de Urologia e Nefrologia do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, para realização da avaliação clínica nefrológica e exames complementares objetivando identificar a presença de lesão renal perpetuante por período igual ou superior a três meses, caracterizada pela perda definitiva e irreversível de massa funcional e/ou estrutural de um ou de ambos os rins (POLZIN, 2011; LOPEZ-NOVOA et al., 2011).

3.5.1 Exame clínico nefrológico

No exame clínico nefrológico o tutor do paciente era inicialmente questionado quanto à alimentação, uso de medicações nefrotóxicas, ingestão hídrica, diurese (frequência, odor e coloração), doenças, cirurgias e transfusões sanguíneas prévias. O exame físico, depois de reavaliados os parâmetros vitais do paciente, foi direcionado na investigação de alterações relacionadas a DRC que sugerissem síndrome urêmica (ex.: halitose,

úlceras orais, sensibilidade gastrointestinal à palpação, etc.), anemia (ex.: mucosas hipocoradas, aumento do tempo de preenchimento capilar e pulso hiperkinético), hiperparatireoidismo secundário renal (ex.: deformidades ósseas como “mandíbula de borracha”), hipertensão arterial sistêmica e acidose metabólica. Não foi realizada nova mensuração da PASS, exceto nos cães hipertensos, tendo em vista o paciente era submetido à avaliação clínica nefrológica em até sete dias após passagem pelo setor de cardiologia.

A palpação renal foi realizada (rim direito: T13-L1; rim esquerdo: L2-L4) com intuito de investigar possíveis modificações na morfologia renal, tais como renomegalia, tamanho reduzido, consistência e/ou posição alterada, agenesia e dor.

A avaliação clínica nefrológica serviu como base para uma investigação mais detalhada da presença de doença renal através de exames de imagens e laboratoriais (sangue e urina).

3.5.2 Coleta das amostras biológicas (sangue e urina)

Logo após realização do exame clínico nefrológico, o paciente era submetido à coleta de sangue para eritrograma e para dosagem das concentrações séricas de ureia⁵, creatinina⁶, potássio⁷, fósforo⁸, albumina⁹, sódio¹⁰, cálcio total e cálcio iônico¹¹. Anterior à coleta, no local da venopunção (veia: jugular ou cefálica ou femoral), foi realizada antisepsia com algodão embebido em álcool etílico 70%. As coletas foram realizadas por meio de dispositivo de infusão intravenosa (*scalps*) 23G e seringa de 5mL. As amostras foram fracionadas em 1 e ½ mL destinado ao tubo com anticoagulante (EDTA) para realização do hemograma e 3 e ½ mL destinado ao tubo sem anticoagulante e armazenada a 4°C com posterior centrifugação (3000 rpm/ 5 min) para obtenção do soro.

A coleta de amostra de urina para análise dos elementos e sedimentos anormais (EAS) e razão proteína¹²/creatinina¹³ (RPC), foi realizada pelo método de cistocentese. O paciente era mantido em decúbito dorsal e realizada antisepsia da região a ser punciona-

⁵ Kit Biosystems®, COD.: 1154, BIOSYSTEMS S.A, Barcelona, Espanha.

⁶ Kit Biosystems® COD.: 11542, BIOSYSTEMS S.A, Barcelona, Espanha.

⁷ Aparelho AVL® – OMNI4 – Roche (eletrodo íons seletivo), Barueri, SP, Brasil.

⁸ Kit Biosystems®, COD.: 11508, BIOSYSTEMS S.A, Barcelona, Espanha.

⁹ Kit Biosystems®, COD.: 11573, BIOSYSTEMS S.A, Barcelona, Espanha.

¹⁰ Aparelho AVL – OMNI4 – Roche® (eletrodo íons seletivo), Barueri, SP, Brasil.

¹¹ Aparelho AVL – OMNI4 – Roche® (eletrodo íons seletivo), Barueri, SP, Brasil.

¹² Labtest® Ref.: 36, Lagoa Santa, MG, Brasil.

¹³ Kit Biosystems®, COD.: 11542, BIOSYSTEMS S.A, Barcelona, Espanha.

da com algodão embebido em álcool etílico 70%. Com o auxílio de um aparelho de ultrassonografia, foi realizada a coleta utilizando agulha 25mm X 7mm e seringa de 10 mL, sendo coletado um volume de aproximadamente 10mL de urina.

Foi coletada apenas uma amostra de urina, pois estudos demonstram que a urina obtida de uma única amostra para determinação da RPC, apresenta boa correlação com a determinação da proteína perdida em 24 horas em cães (WHITE et al., 1984; RUGGENETI et al., 1998). A coleta de urina produzida em 24 horas é um exame frequentemente utilizado em medicina humana, no entanto, é inviável na rotina clínica veterinária por haver necessidade do uso de gaiolas metabólicas ou cateterismo prolongado (WHITE et al., 1984)

As amostras de urina eram mantidas sob refrigeração e processadas em até 12 horas após a coleta (ALBASAN et al., 2003). As amostras de sangue e urina foram analisadas segundo as técnicas empregadas no Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

3.5.3 Exame ultrassonográfico da região abdominal

Para realização do exame de ultrassonografia abdominal foi realizada tricotomia da região abdominal do paciente, com intuito de evitar possíveis interferências dos pelos na passagem do feixe de ultrassom. O exame foi realizado com o paciente devidamente posicionado em decúbito dorsal pelo seu tutor e com o auxílio de outro membro treinado da equipe. O exame era realizado com aparelho de ultrassonografia¹⁴ utilizando-se de transdutor microlinier multi-frequencial com frequência de 3,5 a 10 MHz e executado sempre pelo mesmo operador.

Com a realização deste exame foi possível obter avaliação da morfologia (arquitetura interna), simetria e tamanho dos rins (Figura 6). Possibilitou ainda, que fosse descartada a presença de massas renais, evidenciar possíveis obstruções do fluxo urinário, litíases renais e/ou vesical, cistos, acúmulo de líquido subcapsular e dilatação de pelve renal. O exame foi realizado no Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

¹⁴ Micromaxx, Sonosite, Washington, USA.

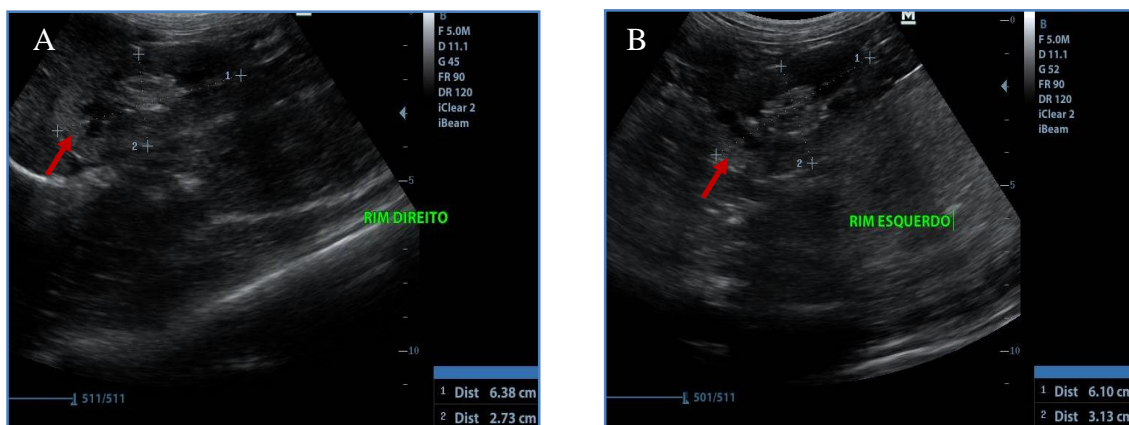


Figura 6: Imagem ultrassonográfica visualizando rins direito (A) e esquerdo (B) com espessamento da camada cortical (seta vermelha) e aumento difuso da ecogenicidade e ecotextura. Rim direito medindo 7,2 x 3,4 cm. Rim esquerdo medindo 6,3 x 3,7 cm, em um cão atendido no Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ.

Após avaliação clínica nefrológica, exames laboratoriais e de imagem foi realizado o estadiamento da doença renal crônica e substadiamento quanto à presença de proteinúria e de hipertensão arterial sistêmica segundo a IRIS.

3.6 Análise Estatística

A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk, e todas as variáveis apresentaram distribuição normal. O teste de Dixon foi utilizado para reconhecimento e exclusão de valores muito discrepantes da distribuição normal (*outliers*). O procedimento estatístico empregado para comparação entre os grupos, em variáveis quantitativas (valores bioquímicos), foi a *one-way* ANOVA com pós-teste de Tukey. Para comparação entre variáveis qualitativas e também para comparação da distribuição entre estágios e subestágios, foi aplicado o teste de Qui-quadrado (χ^2) com correção de Yates. O índice de significância adotado em todas as análises foi $p \leq 0,05$. Todas as análises estatísticas foram realizadas através do programa GraphPad Prisma, versão 5.01 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA). Todos os dados estão descritos como média±EPM (erro padrão da média).

4 RESULTADOS

4.1 Estadiamento da Doença Valvar Crônica (DVC)

No período de março de 2013 a outubro de 2014, foram atendidos e diagnosticados 23 cães com DVC no Serviço de Cardiologia e Doenças Respiratórias do Hospital Veterinário de Pequenos Animais da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (HVPA-UFRRJ), que se enquadravam nos critérios de inclusão do estudo.

Estes animais foram estadiados quanto à evolução da DVC de acordo com as diretrizes do *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM, 2009), sendo distribuídos em:

-Estágio A: não foram incluídos cães de raças pré-dispostas.

-Estágio B1: oito cães apresentaram alteração morfológica valvar (fibrose de mitral) ao exame ecodopplercardiográfico, sem sinais de remodelamento cardíaco e sem apresentação clínica de insuficiência cardíaca congestiva.

-Estágio B2: 10 cães apresentaram alteração morfológica valvar (fibrose de mitral) ao exame ecodopplercardiográfico, com sinais de remodelamento cardíaco (aumento atrial e/ou ventricular esquerdo) sem apresentação clínica de ICC.

-Estágio C: cinco cães apresentaram alteração morfológica valvar ao exame ecodopplercardiográfico, com sinais de remodelamento cardíaco e com apresentação clínica de ICC (tosses, intolerância a exercício e dispneia).

-Estágio D: não foram incluídos cães já medicados para ICC.

Em relação ao sexo dos animais portadores de DVC as fêmeas (18/23) foram mais acometidas do que os machos, independente do estágio de evolução da doença ($\chi^2=14,7$; $gl=1$; $p=0,0001$). A faixa etária que mais concentrou os casos de DVC foi entre 10 e 12 anos completos, mas esta distribuição não foi semelhante entre os estágios da doença. Nos estágios B1 e C os a distribuição dos cães foi de forma semelhante entre as diferentes faixas, não havendo maior frequência de observação em faixa específica.

A DVC foi diagnosticada em raças de cães de pequeno porte, apresentando maior frequência em Poodles, apesar de não ter sido comprovado estatisticamente ($\chi^2=7,4$; $gl=4$; $p=0,1166$). Ao se comparar a ocorrência entre as raças, foi percebido diferença estatística apenas entre Poodles e Dachshunds ($\chi^2=5,85$; $gl=1$; $p=0,0155$) (Tabela 1).

Tabela 1: Distribuição dos cães diagnosticados e estadiados com doença valvar crônica no Serviço de Cardiologia e Doenças Respiratórias do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no período de março de 2013 a outubro de 2014, de acordo com a idade, sexo e raça.

CATEGORIAS DEMOGRÁFICAS	ESTÁGIOS DA DVC			TOTAL
	B1	B2	C	
Idade				
6 † 8	2	0	1	3
8 † 10	0	1	2	3
10 † 12	2	5	1	8
12 † 14	1	2	0	3
14 † 16	3	2	1	6
Total	8	10	5	23
Sexo				
Macho	0	3	2	5 ^a
Fêmea	8	7	3	18 ^b
Total	8	10	5	23
Raças				
Poodle	2	6 ^a	1	9 ^a
Yorkshire Terrier	3	0 ^b	1	4 ^{ab}
Pinscher	1	2 ^{ab}	1	4 ^{ab}
SRD	2	0 ^b	2	4 ^{ab}
Dachshund	0	2 ^{ab}	0	2 ^b
Total	8	10	5	23

Letras diferentes ao longo das colunas (“a” e “b”) correspondem à diferença estatística ao nível de 5%.

A avaliação cardiovascular dos cães estudados teve como objetivo o diagnóstico e estadiamento da DVC. Por este motivo os dados do exame clínico não foram apresentados, já que os animais foram incluídos no estudo após o diagnóstico da cardiopatia. A mensuração da pressão arterial sistólica sistêmica, foi o único dado deste exame apresentado, por se tratar de uma alteração comum as duas doenças e também por ser utilizada no subestadiamento da doença renal crônica (DRC).

Desta forma, a pressão arterial sistólica sistêmica, não apresentou elevação nos cães em estágio B1, no entanto, 20% (2/10) dos cães em estágio B2 e 20% (1/5) dos cães em estágio C, puderam ser classificados como hipertensos. Entretanto, mesmo havendo cães hipertensos nos estágio B2 e C não foi verificada diferença entre as médias destes estágios com o estágio B1 (B1: $132,5 \pm 5,9$ vs B2: $149 \pm 5,8$; B1 vs C: $144 \pm 14,4$; $p < 0,05$), assim como entre o estágio B2 e o estágio C.

4.2 Avaliação Nefrológica

O exame clínico constou de indagações direcionadas ao sistema urinário e exame físico. Nenhum dos 23 cães com DVC apresentaram histórico de distúrbios da micção (poliúria, hematúria, estrangúria, periúria, disúria) ou da ingestão hídrica (polidipsia), segundo relato de seus tutores. Ao exame físico não foi observado alterações de tamanho, consistência e sensibilidade à palpação renal e da vesícula urinária.

4.3 Achados do Hemitrograma e Proteínas Totais

Nos achados laboratoriais de avaliação da série vermelha, pode ser observado que 37,5% (3/8) dos cães em estágio B1 apresentarem redução no hematócrito, 25% (2/8) apresentaram redução nos níveis de hemoglobina e 25% (2/8) no número de eritrócitos. Deste animais em estágio B1, 37,5% (3/8) foram classificados como portadores de anemia normocítica normocrômica. No estágio B2, 30% (4/10) dos cães apresentaram redução do hematócrito, 30% (3/10) apresentaram redução dos níveis de hemoglobina e 50% (5/10) no número de eritrócitos. Destes 30% (3/10) dos animais foram classificados como portadores de anemia normocítica normocrômica. Nenhum dos cães em estágio C apresentou qualquer alteração na série vermelha (Tabela 2).

Quanto às proteínas plasmáticas, em nenhum dos estágios da DVC constatou-se alteração nas suas concentrações. Na avaliação da série branca (leucograma), tanto os valores absolutos como relativos, encontraram-se dentro da normalidade, bem como a contagem e análise morfológica de plaquetas.

Tabela 2: Distribuição dos cães diagnosticados e estadiados com doença valvar crônica no Serviço de Clínica Médica do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no período de março de 2013 a outubro de 2014, de acordo com as alterações eritrocitárias.

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS	ESTÁGIOS DA DVC			Total
	B1	B2	C	
Hematócrito (%)	3/8	4/10	0/5	7
Hemoglobina (g/dL)	2/8	3/10	0/5	5
Eritrócitos ($\times 10^6$ cels/ μ L)	2/8	5/10	0/5	7
ANN ¹	3/8	3/10	0/5	6
Total	10	15	0	25*

*Número total maior que o número de animais, em função dos dados das linhas não serem excludentes. ¹Anemia normocítica normocrômica.

X/8: n° de animais com determinada alteração sob o total de animais do estágio B1;

X/10: n° de animais com determinada alteração sob o total de animais do estágio B2;

X/5: n° de animais com determinada alteração sob o total de animais do estágio C.

4.4 Achados Bioquímicos

No que tange a frequência de cães com creatinina sérica acima do limite superior, foi identificado que o número de ocorrência em animais classificados no estágio B1 da DVC foi de 25% (2/8) e de 20% (2/10) para estágio B2, contudo, nenhum cão classificado em estágio C apresentou níveis séricos acima do limite superior relativo aos valores de referência para creatinina. Entretanto, ao avaliar as médias de creatinina sérica relativas aos diferentes estágios da doença valvar, observou-se média maior no estágio C quando comparadas ao estágio B1 (B1: $0,6 \pm 0,04$ vs. C: $1,2 \pm 0,07$; $p < 0,01$) e quando comparadas ao estágio B2 (B2: $0,8 \pm 0,1$ vs. C: $1,2 \pm 0,07$; $p < 0,05$). De acordo com estes resultados pode ser destacado que cães em estágio C da DVC apresentam níveis de creatinina superiores aos outros estágios da doença (Figura 6).

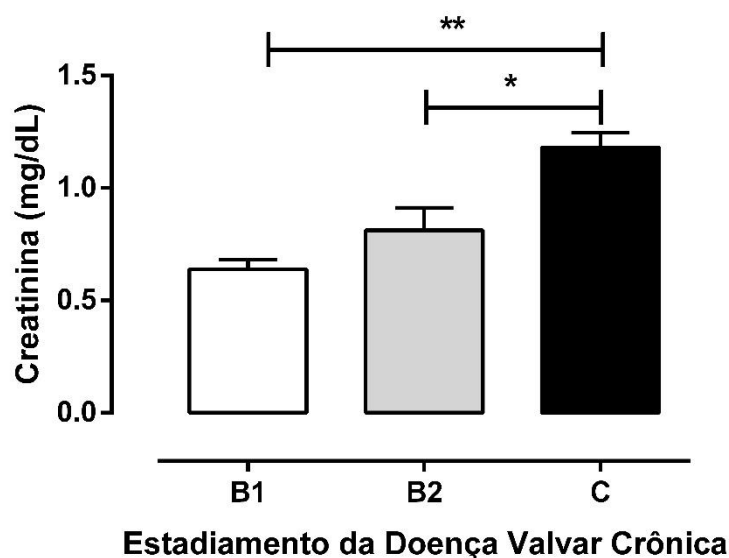


Figura 7: Médias da concentração de creatinina sérica relativa em diferentes estágios, nos cães portadores de doença valvar crônica atendidos no Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no período de março de 2013 a outubro de 2014. As linhas horizontais sobre as barras descrevem a diferença entre os grupos e os símbolos sobre as linhas o valor de significância. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Níveis elevados de ureia sérica estiveram presentes em 50% (4/8) dos cães em estágio B1, 60% (6/10) em estágio B2 e 40% (2/5) em estágio C. As concentrações séricas de fósforo apresentaram-se elevadas em 25% (2/8) dos cães em estágio B1, 40% (4/10) em estágio B2 e nenhum cão do estágio C apresentou elevação nas concentrações séricas de fosfato inorgânico. Quanto ao cálcio total observou-se redução em 50% (4/8) dos cães em estágio B1, 30% (3/10) estágio B2 e em 80% (4/5) dos cães em estágio C. Ao analisar as concentrações séricas de cálcio iônico pode-se observar a redução em 37,5% (3/8) dos cães em estágio B1, 40% (4/10) em estágio B2 e 40% (2/5) em estágio C. O potássio sérico apresentou-se elevado em 12,5% (1/8) dos cães em estágio B1, 30% (3/10) em estágio B2 e 40% (2/5) em estágio C; e esteve reduzido em 25% (2/8) dos cães em estágio B1 e 10% (1/10) dos cães em estágio B2 e em nenhum do estágio C.

Não se observou elevações nas concentrações séricas de sódio em nenhum dos estágios da DVC, no entanto, foi observado a redução em 12,5% (1/8) dos cães em estágio B1, 10% (1/10) em estágio B2 e nenhum cão do estágio C. As concentrações séricas de albumina encontraram-se reduzidas em 37,5% (3/8) em estágio B1, 10% (1/10) em estágio B2 e 20% (1/5) em estágio C. As concentrações séricas de ureia, potássio, fós-

foro, cálcio total, cálcio iônico, sódio e albumina, quando comparadas as médias entre os diferentes estágios da DVC, não demonstraram haver diferença (Tabela 3).

Tabela 3: Média e erro padrão dos valores de bioquímica sérica dos cães diagnosticados e estadiados com doença valvar crônica no Serviço de Clínica Médica do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no período de março de 2013 a outubro de 2014.

Variáveis	Estágios da Doença Valvar Crônica			Valor de Referência*	<i>p</i>
	B ₁	B ₂	C		
Albumina (g/dL)	2,74±0,27	2,87±0,12	2,78±0,30	2,3 - 3,5	NS
Fósforo (mg/dL)	4,34±0,24	4,55±0,39	4,94±0,22	2,9 - 5,3	NS
Sódio (mmol/L)	145,5±1,15	147,6±0,94	149±0,89	142 - 152	NS
Ureia (mg/dL)	41±9,57	46,6±7,83	34,5±6,59	15 - 40	NS
Potássio (mmol/L)	4,2±0,2	6,3±1,1	4,9±0,2	3,9-5,1	NS
Cálcio Total (mg/dL)	9,55±0,46	9,33±0,62	8,58±0,54	9,1-11,7	NS
Cálcio Iônico (mmol/L)	1,27±0,03	1,28±0,04	1,24±0,06	1,3-1,5	NS

* KANEKO; HARVEY; BRUSS, 1998.

4.5 Densidade Urinária (DU)

Quanto à DU, não se observou qualquer alteração nos cães em estágio B1 da DVC, entretanto pode ser observada redução em 20% (2/10) dos cães em estágio B2 e em 20% (1/5) dos cães em estágio C, levando-se em consideração os valores de referência (1,015 – 1,045). Apesar desta redução encontrada, ao se comparar as médias entre os diferentes estágios da DVC, não houve diferença.

4.6 Relação Proteína/Creatinina Urinária (RPC)

Considerando o valor de referência para proteinúria (> 0,5), quando avaliado a RPC urinária, não houve alteração em nenhum dos cães em estágio B1 da DVC. No entanto 20% (2/10) dos cães em estágio B2 e 60% (3/5) dos cães em estágio C apresen-

taram proteinúria. Ao se comparar as médias entre os grupos foi verificada diferença significativa ($p < 0,001$) entre os estágios B1 ($0,07 \pm 0,02$) e o estágio C ($1,05 \pm 0,25$), assim como entre o estágio B2 ($0,08 \pm 0,02$) e o estágio C ($1,05 \pm 0,25$). Entretanto, mesmo com número maior de ocorrência de proteinúria nos cães em estágio B2, não foi verificada diferença entre as médias deste estágio com o estágio B1 ($p > 0,05$) (Figura 8).

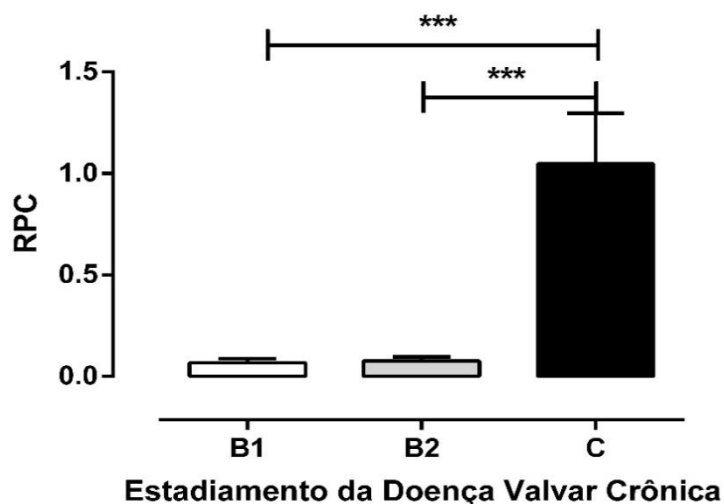


Figura 9: Médias da razão proteína/creatina urinária de cães portadores de doença valvar crônica atendidos no Serviço Clínica Médica do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no período de março de 2013 a outubro de 2014. As linhas horizontais sobre as barras descrevem a diferença entre os grupos e os símbolos sobre as linhas o valor de significância. *** $p < 0,001$.

4.7 Achados ultrassonográficos

Dos 23 cães diagnosticados com DVC, 19 apresentaram alterações estruturais renais ao exame ultrassonográfico, sendo que, mais de uma alteração foi observada em todos os animais. Tais alterações estiveram presentes em 75% (6/8) dos cães em estágio B1, 80% (8/10) dos cães em estágio B2 e em 100% (5/5) dos cães em estágio C. Dentre as alterações, foram observadas com maior frequência, em todos os estágios da DVC, o aumento da ecogenicidade e a perda da relação cortico-medular (Tabela 4). A frequência de distribuição destas alterações nos rins, demonstrou não haver diferença significativa entre os diferentes estágios da DVC (B1 vs. B2, $p=0,751$; B1 vs. C, $p=0,671$; B2 vs. C, $p=0,788$) (Figura 5).

Tabela 4: Distribuição dos cães diagnosticados e estadiados com doença valvar crônica no Serviço Clínica Médica do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no período de março de 2013 a outubro de 2014, de acordo com as alterações ultrassonográficas.

ALTERAÇÕES ULTRASSONOGRÁFICAS	ESTÁGIOS DA DVC			Total
	B1	B2	C	
Perda da relação cortico-medular	6	8	5	19
Aumento da ecogenicidade	6	8	5	19
Assimetria RD/RE	4	4	4	12
Mineralização renal	1	0	1	2
Sem alterações	2	2	0	4
Total	19	22	15	56

X/8: n° de animais com determinada alteração sob o total de animais do estágio B1;
 X/10: n° de animais com determinada alteração sob o total de animais do estágio B2;
 X/5: n° de animais com determinada alteração sob o total de animais do estágio C.

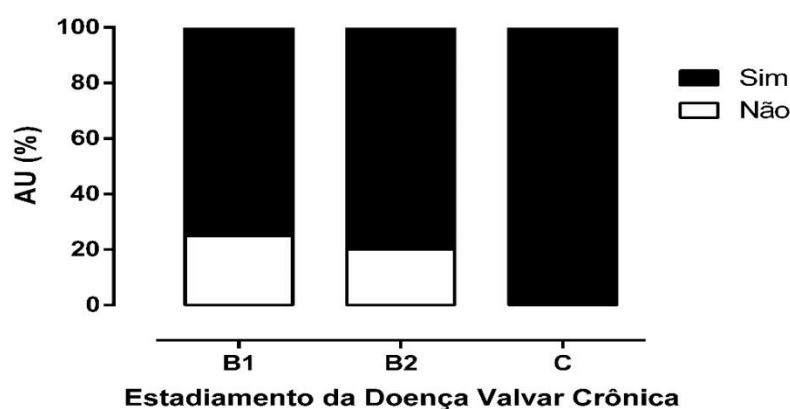


Figura 10: Comparação entre frequência de distribuição das alterações ultrassonográficas nos rins (AU) em função dos diferentes estágios da doença valvar crônica, nos cães portadores de doença valvar crônica tendidos no Serviço de Clínica Médica do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no período de março de 2013 a outubro de 2014.

4.8 Estadiamento da Doença Renal Crônica na Doença Valvar Crônica

Utilizando a creatinina como base para este estadiamento, conforme estipulado pela IRIS, pode ser evidenciado que 25% (2/8) dos cães em estágio B1, 20% (2/10) em

estágio B2 encontravam-se em estado de risco ao desenvolvimento de DRC. Nenhum dos cães em estágio C estiveram presentes neste estágio da DRC. Em estágio 1 da DRC foram 50% (4/8) dos cães em estágio B1 da DVC, 60% (6/10) cães em estágio B2 e 100% (5/5) dos cães em estágio C. Nenhum dos cães em estágio B1, B2 e C da DVC estiveram presentes no estágio 2 da DRC. Em estágio 3 da DRC estiveram presentes 12,5% (1/8) dos cães em estágio B1 e 20% (2/10) em estágio B2. Nenhum dos cães em C estiveram presentes neste estágio. Já o estágio 4 da DRC foi representado por apenas 12,5% (1/8) dos cães em estágio B1. Nenhum cão dos estágios B2 e C estiveram presentes neste estágio (Tabela 5). Não foram observadas diferenças estatísticas entre os estágios da DRC de acordo com o estágio da DVC, mas ao se comparar o total de animais por estágio da DRC, pode-se observar que animais com DVC estiveram mais frequentes no estágio 1 da DRC ($\chi^2=27.5362$; $gl=3$; $p<0,0001$).

Tabela 5: Distribuição dos cães diagnosticados e estadiados com doença valvar crônica quanto ao estadiamento da doença renal crônica atendidos no Serviço de Clínica Médica do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no período de março de 2013 a outubro de 2014, de acordo com a concentração sérica de creatinina.

ESTÁGIOS DRC	DA	ESTÁGIOS DA DVC			Total
		B1	B2	C	
Em risco		2	2	0	4 ^a
1 (Cr ≤ 1,4mg/dL)		4	6	5	15 ^b
2 (Cr: 1,4 – 2,0 mg/dL)		0	0	0	0
3 (Cr: 2,1 – 5,0mg/dL)		1	2	0	3 ^a
4 (Cr > 5,0mg/dL)		1	0	0	1 ^a
Total		8	10	5	23

Letras diferentes ao longo das colunas (“a” e “b”) correspondem à diferença estatística ao nível de 5%.

Cr = creatinina sérica

Ao substadiar estes cães, segundo a IRIS, quanto à perda urinária de proteína, foi observado que nenhum dos cães em estágio B1 da DVC que estiveram presentes nos estágios de risco, estágio 1, estágio 3 e estágio 4 da DRC apresentaram proteinúria no momento do estudo. Dos cães em estágio B2 da DVC, nenhum estadiado como em risco de

DRC era proteinúrico, no entanto, dos estadiados em estágio 1 da DRC, 16,6% (1/6) dos cães eram proteinúricos e 16,6% (1/6) apresentavam-se limítrofes. Já em estágio 3 da DRC 50% (1/2) dos cães apresentaram proteinúria. Em relação aos cães em estágio C da DVC, apenas o estágio 1 da DRC esteve presente podendo ser observado que somente 20% (1/5) destes cães não eram proteinúricos, 20% (1/5) apresentavam-se limítrofes e 60% (3/5) eram proteinúrico. Observou-se predomínio da proteinúria em cães em estágio C da DVC quando comparado aos outros estágios (B1 e B2) ($\chi^2=4.1048$; $gl=1$; $p=0,0428$). Para classificação dos pacientes proteinúricos, foi considerado o valor da RPC de $>0,5$, sem sedimento ativo na urinálise (Tabela 6).

Tabela 6: Distribuição dos cães diagnosticados e estadiados com doença valvar crônica quanto ao subestadiamento da doença renal crônica atendidos no Serviço de Clínica Médica do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no período de marca de 2013 a outubro de 2014, de acordo com a proteinúria.

SUBESTADIAMENTO DA DRC QUANTO À PROTEINÚRIA		ESTÁGIOS DA DVC			Total
		B1	B2	C	
Em risco	Não proteinúrico	2	2	0	4
	Limítrofe	0	0	0	0
	Proteinúrico	Ø	Ø	Ø	Ø
1	Não proteinúrico	4 ^a	4 ^a	1 ^b	9
	Limítrofe	0	1	1	2
	Proteinúrico	0	1	3	4
2	Não proteinúrico	0	0	0	0
	Limítrofe	0	0	0	0
	Proteinúrico	0	0	0	0
3	Não proteinúrico	1	1	0	2
	Limítrofe	0	0	0	0
	Proteinúrico	0	1	0	1
4	Não proteinúrico	1	0	0	1
	Limítrofe	0	0	0	0
	Proteinúrico	0	0	0	0
Total		8	10	5	23

Letras diferentes ao longo das colunas (“a” e “b”) correspondem à diferença estatística ao nível de 5%.

No subestadiamento quanto ao risco de lesão em órgão alvo pela pressão arterial sistêmica, foi observado que dos cães em estágio B1 da DVC que se encontravam no estágio em risco ao desenvolvimento da DRC, 50% (1/2) apresentavam risco mínimo de lesão e 50% (1/2) apresentavam risco leve, ambos considerados como normotensos. Nenhum destes cães (estágio B1 da DVC) que se encontravam em estágio 1 e estágio 3 da DRC eram hipertensos, ou seja, apresentavam também risco mínimo de lesão em órgão alvo. Já o único cão em estágio B1 da DVC estadiado em estágio 4 da DRC apresentava risco moderado de sofrer lesão em órgãos alvos pela hipertensão.

Em estágio B2 da DVC, nenhum dos cães em estágio de risco ao desenvolvimento da DRC apresentaram-se hipertensos, apresentando risco mínimo de lesão em órgão alvo. Já dos cães em estágio 1 da DRC, 33,2% (2/6) apresentavam risco mínimo, 16,6% (1/6) risco leve e 50% (3/6) risco moderado. Dos dois cães, ainda em estágio B2 da DVC e em estágio 3 da DRC, 50% (1/2) apresentaram risco mínimo e 50% (1/2) apresentaram risco alto. Os cães que se encontravam em estágio C da DVC e estágio 1 da DRC 80% (4/5) apresentavam risco mínimo e apenas 20% (1/5) apresentou risco alto de lesão em órgão alvo (Tabela 7). Não foi também observada diferença estatística ao se comparar a distribuição dos cães nos diferentes estágios de risco de lesão de órgãos alvos de acordo com o estágio da DVC.

Tabela 7: Distribuição dos cães diagnosticados e estadiados com doença valvar crônica quanto ao subestadiamento pelo risco de lesão em órgão alvo pela hipertensão arterial sistêmica, atendidos no Serviço de Clínica Médica do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no período de março de 2013 a outubro de 2014.

SUBESTADIAMENTO QUANTO AO RISCO DE LESÃO EM ÓRGÃOS ALVOS		ESTÁGIOS DA DVC			Total
		B1	B2	C	
Em risco	Risco Mínimo	1	2	0	3
	Risco Leve	1	0	0	1
	Risco Moderado	0	0	0	0
	Risco Alto	∅	∅	∅	∅
1	Risco Mínimo	4	2	4	10
	Risco Leve	0	1	0	1
	Risco Moderado	0	3	0	3
	Risco Alto	0	0	1	1
2	Risco Mínimo	0	0	0	0
	Risco Leve	0	0	0	0
	Risco Moderado	0	0	0	0
	Risco Alto	0	0	0	0
3	Risco Mínimo	1	1	0	2
	Risco Leve	0	0	0	0
	Risco Moderado	0	0	0	0
	Risco Alto	0	1	0	1
4	Risco Mínimo	0	0	0	0
	Risco Leve	0	0	0	0
	Risco Moderado	1	0	0	1
	Risco Alto	0	0	0	0
Total		8	10	5	23

*Risco Mínimo (<150 mmHg); Risco Leve (150 - 159 mmHg); Risco Moderado (160 - 179 mmHg); Risco Alto (≥180 mmHg)

Ao analisar os cães azotêmicos quanto à presença de hipertensão arterial sistólica sistêmica, foi observado que todos estes animais apresentavam ao menos alterações morfoestruturais renais ao exame ultrassonográfico. A azotemia e a hipertensão arterial sistólica sistêmica não foram achados simultâneos de um mesmo animal, considerando o valor de $>1,4\text{mg/dL}$ para creatinina (IRIS, 2013) e $>160\text{mmHg}$ para pressão arterial sistólica sistêmica (BROWN et al., 2007).

5 DISCUSSÃO

Estima-se que 10% dos cães com idade entre cinco e oito anos, 20% a 25% dos cães com idade entre nove e 12 anos e 30% a 35% nos cães acima desta idade sejam afetados pela doença valvar crônica (DVC) (MUZZI; MUZZI; ARAÚJO, 2000). A faixa etária dos cães acometidos variou entre seis e 16 anos, mostrando que a prevalência da DVC é maior na população geriátrica (ABBOTT, 2008).

Apesar de cães machos serem mais propensos a desenvolver DVC do que fêmeas (ATKINS, 1995; ATKINS et al., 2009), o mesmo não ocorreu com a amostra de cães utilizada neste estudo, na qual dos 23 cães com DVC, 18 eram fêmeas e apenas cinco eram machos. Entretanto, a amostra utilizada foi inferior se comparada à utilizada por Chamas, Saldanha e Costa (2011), que avaliaram 125 cães do Serviço de Cardiologia do Hospital Veterinário da Universidade Paulista encontrando 74 machos (59,0%) e 51 fêmeas (41,0%). A maior frequência de fêmeas pode ser atribuída também a grande procura do Serviço de Cardiologia do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro para realização de avaliações pré-operatórias para cirurgias de mastectomias.

Diversas raças podem ser acometidas pela DVC com destaque para a raça poodle (ATKINS, 1995) representada por nove dos 23 cães avaliados. Apesar do dachshund também ser descrito dentre as raças comumente acometidas, apenas um cão desta raça esteve representado neste estudo (ABBOTT, 2008). Corroborando com o disposto na literatura quanto à predisposição racial, o poodle foi à raça que mais se destacou.

Como o estudo considerou os cães a partir do momento do diagnóstico da DVC, não foram considerados os achados clínicos do exame cardiovascular e de exames complementares pra tal diagnóstico, com exceção da mensuração da pressão arterial sistólica sistêmica (PASS), por ser um dado de prognóstico na doença renal crônica (DRC).

A hipertensão arterial sistêmica é uma das principais consequências da doença renal em pequenos animais, podendo ocorrer em qualquer estágio da DRC (POLZIN et al., 2009). Sua frequente é maior na DRC do que da doença cardíaca (CARR; EGNER, 2009), entretanto, não esteve presente em nenhum dos cães azotemicos em estágio B1. Mas quando todos os cães deste estágio foram subestadiados quanto ao risco de

desenvolvimento de lesão em órgãos alvos, pode se observar um cão com risco mínimo de lesão, um segundo com risco leve e um terceiro cão em risco moderado.

Em estágio B2 foram encontrados apenas dois cães com hipertensão arterial sistólica sistêmica (HASS), mas quando o total de cães deste estágio também foram subestadiados, encontrou-se três cães em risco mínimo, outro em risco leve, três em risco moderado e um outro em risco alto de lesão em órgão alvo. Esta pouca ocorrência de HASS em cães com DVC assintomática, pode ser explicada pela pouca elevação ou elevação variável de renina, angiotensina I, angiotensina II e aldosterona, não suficiente para desenvolver hipertensão (FUJII et al, 2007).

Já em estágio C, apenas um cão apresentou elevação da PASS (200mmHg), sendo o mesmo subestadiado com alto risco de lesão em órgãos alvos, e outros quatro cães não considerados hipertensos (PASS<160mmHg) subestadiados em risco mínimo. Em relação aos cães sintomáticos em estágio C, pode se pensar que os mecanismos neuro-humorais compensatórios sejam forma de restabelecimento crônico da pressão arterial frente a queda do débito cardíaco. Embora as médias da PASS por estágios da DVC terem sido matematicamente semelhantes, observou-se que as médias dos estágios B2 e C foram maiores que a média do estágio B1. Este achado pode ter validade biológica ao se considerar a maior ação neuro-humoral conforme a DVC progride (POUCHELON et al., 2008).

Na avaliação clínica nefrológica não foi registrado nenhum achado de histórico/anamnese compatível com DRC, mesmo nos cães posteriormente detectados como azotêmicos. A manifestação clínica apresentada pelos animais categorizados no estágio C da DVC foram específicas da insuficiência cardíaca congestiva e a poliúria e polidipsia frequentemente documentadas e relatadas por tutores de cães com DRC não estiveram presentes (ELLIOTT, 2006). Estes achados (poliúria/polidipsia) podem ser encontrados anterior a azotemia (aumento de ureia e creatinina), uma vez que para causar insuficiência dos mecanismos de concentração da urina, aproximadamente 66% dos néfrons sejam afuncionais, enquanto que para causar azotemia essa perda seja \geq a 75% (SYME, 2007). Ainda que simultaneamente a poliúria e polidipsia estejam presentes, elas podem passar despercebidas pelo tutor caso estas não sejam tão intensas ou o tutor não seja tão próximo do animal para observar esta mudança, principalmente considerando-se que no grupo estudado haviam animais com redução da densidade urinária (MERIC, 1995).

A anemia (normocítica normocrômica) que pode ser observada em 37,5% (3/8) dos cães em estágio B1 da DVC, estando um destes cães em estágio 1, um cão em estágio 3 e outro cão em estágio 4 da DRC. Nos cães em estágio B2 da DVC, 50% (5/10) apresentavam anemia, dos quais três foram classificados em estágio 1 da DRC e dois em estágio 3. Nenhum dos cães em estágio C apresentou qualquer alteração na série vermelha. Mesmo considerando que estes cães em estágio C da DVC estavam em estágio 1 da DRC, a anemia seria esperada pelo evolução da ICC devido a liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- α entre outros) que são responsáveis por inibirem a resposta medular a ação da eritropoetina (SZACHNIEWICZ, 2003; NANAS, 2006). Portanto, precisa-se considerar a amostra reduzida de animais em estágio C.

Tal resultado pode ser explicado pelo fato de que não existe correlação, tanto em medicina veterinária quanto em medicina humana, entre os níveis de hematócrito e a taxa de filtração glomerular, embora observe-se redução do hematócrito quando a concentração de creatinina plasmática é superior a 2 mg/dL. Esta redução do hematócrito, nos quadros azotêmicos, é progressiva e concomitante ao declínio da taxa de filtração glomerular (JÚNIOR; CANZIANI; BARRETTI, 1999; ZADRAZIL; HORAK, 2014). Nos cães em que a anemia estava em desacordo com o grau de comprometimento renal, ou seja, sem azotemia instalada, outras causas devem ser consideradas tais como deficiência de ferro, ácido fólico, vitamina B12, perdas sanguíneas, hemólise e inflamação (HUTCHINSON; JONES, 1997).

A avaliação das concentrações de creatinina sérica nos diferentes estágios da DVC, foi realizada concomitantemente ao estadiamento da DRC obedecendo os critérios estabelecidos pela *International Renal Interest Society* (IRIS), que a usa como marcador de lesão renal. Sendo assim, pode ser evidenciado, quase que em sua totalidade, que os cães com DVC em estágio B1, B2 e C estiveram concentrados no estágio 1 da DRC. Tal fato indica que apesar da azotemia não estar presente, já estaria ocorrendo perda progressiva de néfrons sugerida pela presença de alterações morfoestruturais, observadas ao exame ultrassonográfico dos rins e proteinúria (IRIS, 2013).

Por ser a creatinina um marcador pouco sensível, indireto e tardio de comprometimento da função renal, elevando-se apenas quando há perda de mais de 2/3 dos néfrons (BRAUN; LEFEBVRE; WATSON, 2003; SMETS et al., 2010; NABITY et al., 2011; POLZIN, 2011) é esperado que nos estágios iniciais da DVC, não ocorra elevação das suas concentrações séricas por serem lesões renais iniciais sem redução

significativa da taxa de filtração glomerular (TFG) (LEE; JEONG, 2012) ou em virtude da hipertrofia compensatória que ocorre com os néfrons remanescentes para manter a função (CHEW; DIBARTOLA; SCHENK, 2011; POLZIN 2011).

Referente ao estágio C, apesar de nenhum dos animais em estágio C estarem presentes em estágios azotêmicos da doença renal, todos apresentaram valores de creatinina mais próximas do limite superior ao estabelecido pela IRIS, e além disso com média estatisticamente diferente das médias de creatinina dos estágios B1 e B2, sugerindo que poderia estar ocorrendo hipoperfusão renal progressiva devida a baixo débito cardíaco secundário a DVC. Estas alterações estimulam o desenvolvimento de respostas compensatórias sistêmicas e intrarenais de forma a reter fluidos e restaurar a homeostase de ambos os órgãos (STEVENSON; TILLISH, 1986; BAKRIS; WIER, 2000; GUAZZI et al., 2013).

O estágio 3 da DRC, foi o segundo estágio com maior representação dentro da DVC e diferentemente do estágio 1, neste estágio está instalada azotemia e as concentrações séricas de creatinina oscilam entre 2,1 a 5mg/dL. Estiveram presentes neste estágio, um cão do estágio B1 e dois do estágio B2 da DVC, sugerindo que nestes paciente a DRC estava evoluindo de forma mais rápida do que nos demais cães de mesmo estágio.

Tal fato pode ser reforçado pela presença de anemia normocítica normocrômica encontrada nestes cães, que apresentavam redução no hematócrito e nos níveis de hemoglobina. É sabido que a anemia da DRC ocorre principalmente pela deficiência na síntese de eritropoetina (POLZIN, 2013; ZADRAZIL; HORAK, 2014), entretanto, não pode ser descartada a presença de outras enfermidades concomitantes, como por exemplo hemoparasitoses, ainda que não houvesse apresentação clínica no momento da avaliação clínico-cardio-nefrológica.

No estágio 4 da DRC, no qual as concentrações séricas de creatinina são superiores a 5mg/dL, apenas um cão do estágio B1 da DVC esteve presente indicando que neste paciente a DRC encontrava-se mais evoluída e não necessariamente associada ao desenvolvimento da DVC. A perda progressiva da função renal relaciona-se ao declínio, igualmente progressivo, da taxa de filtração glomerular caracterizada por uma crescente incapacidade dos rins em manter a homeostase (BARTLET et al., 2011), por se tratar de um animal em estágio inicial da DVC é provável que o mesmo já apresentasse alterações morfoestruturais antes mesmo do surgimento da DVC tendo em vista que este

paciente não apresentava alterações laboratoriais e manifestações clínicas que sugerissem enfermidades concomitantes no momento do exame. Os demais estágios da DVC (B2 e C) não estiveram presentes neste estágio da DRC.

Em relação à dosagem sérica de ureia, apesar de não ter havido diferença entre os estágios da DVC, a mesma encontrou-se elevada em mais animais além daqueles em que a creatinina também encontrava-se elevada, nos estágios B1 e B2 da DVC, podendo ser este aumento associado a redução do fluxo sanguíneo renal secundário à perda da função cardíaca que promove aumento da reabsorção passiva de ureia nos túbulos renais mesmo na ausência de redução da TFG, portanto, na presença de elevações isoladas de ureia, pode-se suspeitar mas não afirmar que estamos diante de um quadro de disfunção renal (DIBARTOLA, 2004); sabendo-se que este aumento pode ocorrer anteriormente à elevação de creatinina (NICOLLE et al., 2007; POLZIN, 2010). Em 2002, Atkins e colaboradores relataram resultado similar ao deste estudo estágio B1 e B2, sugerindo que nestes animais houvesse uma redução gradativa na taxa de filtração glomerular com aumento das concentrações séricas de ureia, sem aumento concomitante da creatinina sérica.

O aumento dos níveis séricos de fosfatos estiveram presentes nos cães azotêmicos em estágio B1 e B2 da DVC com DRC em estágio avançado (3 e 4 da DRC), tal fato já era esperado, pois a perda da capacidade excretora dos rins, que ocorre em estágios tardios da DRC, associado a ausência de restrição dietética acarretam em elevação dos níveis séricos deste íon (BARBER; ELLIOTT, 1998; POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2005; POLZIN, 2009). Já nos animais não azotêmicos que apresentaram elevação das concentrações séricas de fosfato, deve-se investigar outras possíveis causas tais como dietas ricas em fósforo, distúrbios ósseos, hemólise e desequilíbrio nutricional (REIS; JORGETTI, 2002).

O cálcio total e o cálcio iônico não apresentaram diferença significativa entre os estágios da DVC, entretanto, ao ser avaliado isoladamente em cada estágio, pode se observar que houve redução na concentração sérica do cálcio total na maior parte dos cães em estágio B1 e C, e em menor número nos cães em estágio B2. Já o cálcio iônico mostrou reduzido na maior parte dos cães em estágio B1 e B2 quando comparada ao estágio C acompanhada ou não de azotemia e/ou hiperfosfatemia. Tal redução não pode ser correlacionada aos níveis séricos de albumina, pois esta também não mostrou alteração significativa nos diferentes estágios da DVC, mesmo na presença de proteinúria

(FAVUS; LANGMAN, 1986; BARBER; ELLIOT, 1999). Da mesma forma, esta presença maciça de cães hipocalcêmicos, não pode ser correlacionada também à DRC, pois o desenvolvimento da hipocalcemia ocorre de forma gradativa (BARBER; ELLIOTT, 1999).

Dentre os fatores que podem desencadear a hipocalcemia (septicemia, pancreatite, insuficiência hepática entre outros) a nutricional pode ser apontada, neste estudo, como uma possível causa tendo em vista que a maioria dos animais possuem tutores com baixo poder aquisitivo, fornecendo a estes animais uma alimentação pouco balanceada (BUSHINSKY; MONK, 1998).

As concentrações séricas de potássio, entre os estágios, não apresentaram diferenças significativas, podendo ser tal fato atribuído aos mecanismos tubulares compensatórios que são capazes de manter a homeostase do potássio até estágios bem avançados da DRC. A hipercalemia foi observada com maior frequência no estágio B2, quando comparada aos demais estágios e a hipocalcemia nos cães em estágio B1, mas ambas as situações foram discretas em relação ao intervalo de referência utilizado (CHEW; DIBARTOLA, 1992).

Não houve aumento nas concentrações séricas de sódio em nenhum dos estágios da DVC e redução em apenas dois cães (B1 e B2). Os rins são capazes de manter o balanço de sódio havendo redução da concentração séricas apenas quando a TFG reduz 10% do valor normal (FROMMER; KURTZMAN, 1984; CHEW; DIBARTOLA, 1992; BARTGES, 2012). Ainda que o sódio seja implicado no aumento da pressão arterial em pacientes com DRC, neste estudo, tal fato não foi evidenciado mesmo nos cães em que a hipertensão esteve presente (SYME, 2011), sendo importante salientar que nenhum dos cães fazia uso de dieta hipossódica. É interessante observar que mesmo nos cães em estágio C da DRC, com sinais clínicos congestivos decorrentes da ICC, a hipernatremia não esteve presente, o que seria esperado pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (SAMAVAT, et al., 2011). Somado a isso, também é esperado a ativação do SRAA na DRC pelo aumento do fluxo tubular e consequente perda de sódio (ZATS, 2000). O fato dos cães em estágio C da DVC estarem todos em estágio 1 da DRC explica que estes não necessariamente já apresentassem aumento do fluxo tubular com consequente poliúria e perda de sódio para ativação do SRAA, mas se a ICC já acontece pode-se afirmar que os níveis de renina estão aumentados e conseqüentemente existe um

resultado final de vasoconstrição e retenção de sódio e água pela ação da angiotensina II e aldosterona.

Este cenário traz a luz alguns questionamentos como a origem da hipertensão na DRC, a validade da dosagem sérica de sódio como marcador da ativação da angiotensina II e da aldosterona, além da possibilidade de menor liberação da renina no processo de perda de massa funcional renal na DRC.

Em relação à perda urinária de proteína e uso da mesma para substadiamento da DRC, pode ser observado que todos os cães em estágio B1 da DVC encontravam-se dentro da faixa de normalidade ($< 0,5$), mesmo naqueles em que a azotemia esteve presente (estágios 3 e 4 da DRC). Já no estágio B2 foram observados um cão (estágio 1 da DRC) com suspeita de proteinúria (limítrofe) e dois cães com valores de relação proteína/creatinina urinária (RPC) acima da faixa de normalidade, onde um cão apresentava RPC de 2,0 (estágio 1 da DRC) e o outro cão com RPC de 1,6 (estágio 3 da DRC), ou seja, ambos substadiados como proteinúricos (LEES et al., 2005; NABITY et al., 2011). No estágio C, apesar de nenhum dos cães apresentarem azotemia, três dos cinco cães apresentaram valores de RPC $\geq 1,0$, e outro substadiado como limítrofe.

Estudos experimentais em ratos com IC, mostrou que a redução do fluxo plasmático glomerular em conjunto com elevada TFG (constrição arteriolar eferente), persistindo por período ≥ 6 meses, pode acarretar em lesão de podócitos e glomeruloesclerose segmentar focal. Tal fato justificaria neste estudo, a diferença significativa encontrada entre os estágio e da maior ocorrência de proteinúria no estágio C. Essa proteinúria de intensidade moderada, embora ainda não associada em estudos com a evolução da DRC, em cães sem azotemia associada (SYME, 2010), é utilizada como fator prognóstico nos cães azotêmicos, sabendo-se que o risco relativo de crise urêmica e mortalidade são cerca de três vezes mais elevados em cães com RPC $\geq 1,0$ (JACOB et al., 2005). Ainda que, estudos em humanos, demonstrem forte correlação entre proteinúria e hipertensão, o mesmo não foi observado neste estudo, no qual apenas um cão do estágio C da DVC apresentava proteinúria e hipertensão concomitantes (GRAUER et al., 2000; GRAUER, 2009).

A reserva funcional dos rins e seus mecanismos compensatórios podem prevenir as falhas funcionais por um período de tempo variável, no entanto, quando já esgotadas as possibilidades de adaptação, dá-se início ao déficit funcional, caracterizado principalmente por diminuição da capacidade de concentrar a urina (ELLIOTT, 2006).

Nos cães em estágio B1 não foi observado qualquer alteração na densidade urinária (DU) mesmo naqueles que apresentavam-se azotêmicos. Já em estágio B2 foram encontrados dois cães e apenas um cão em estágio C apresentou redução DU, acredita-se que tais mecanismos estivessem atuando para manter a urina concentrada (FINCO, 1995; RUBIN, 1997). A DU foi associada à mensuração das concentrações séricas de proteínas plasmáticas, neste estudo, com o principal objetivo de descartar possível azotemia pré-renal por desidratação (COWGILL; ELLIOTT, 2004; ELLIOTT; GRAUER, 2007; GRAUER, 2011).

Alterações morfoestruturais foram observadas quase que na totalidade dos cães em diferentes estágios da DVC. Destas alterações, predominaram a perda de relação cortico-medular, ecogenicidade aumentada, seguida de assimetria. Tais alterações são comuns em pacientes geriátricos devido à diminuição do número de glomérulos, aumento da fibrose e perda de massa renal, principalmente de tecido cortical (POLZIN et al., 1992; RUBIN, 1997). No entanto, esta perda estrutural nem sempre espelha o grau de comprometimento funcional dos rins, podendo isto ser observado neste estudo onde a grande maioria dos cães não eram azotêmicos (POLZIN, 2011).

As alterações morfo-estruturais, avaliadas pelo estudo ultrassonográfico no presente trabalho, foram o principal parâmetro para o enquadramento dos pacientes em estágio 1 da DRC. Ao se considerar que todos os cães em estágio C da DVC apresentavam apenas alterações morfo-estruturais renais, pode-se sugerir que estas alterações estão sendo contribuídas pela doença cardíaca que se encontra há tempos em evolução. A presença de animais com idade entre 7 a 9 anos neste grupo reforça a participação da DVC no processo de injúria renal, devido o fato de que alterações senis estão apenas iniciando nesta faixa etária em cães de raças de pequeno porte.

Já é sabido que existe uma estreita relação entre coração e rins, seja de forma fisiológica (eixo cardiorrenal), seja de forma patológica (síndrome cardiorrenal - SCR) (MARTÍNEZ-SANTOS; VILACOSTA, 2011) e que havendo disfunção aguda ou crônica de um, acarretará em disfunção aguda ou crônica do outro. Conseqüentemente, gera-se a um "círculo vicioso" de disfunção. Entretanto, a SCR não se aplica aos dois cães em estágio B1 e dois em estágio B2 da DVC por se tratarem de estágios iniciais indicando que a DRC seria de causa independente à doença cardíaca (ROSNER et al., 2011; VISWANATHAN; GILBERT, 2011). Nestes estágios da DVC, a ausência de sintomatologia clínica de ICC traduz ação benéfica dos mecanismos compensatórios de

manutenção do débito cardíaco (SNS e SRAA), o que teoricamente manteria a perfusão renal e o desenvolvimento da SCR por hipoperfusão seria menos provável (RONCO; HOUSE; HAAPIO, 2008; RONCO, 2010).

A SCR pode ser efetivamente constatada nos cães em estágio C da DVC, no qual todos os cães apresentavam perda crônica da função renal secundária à perda crônica da função cardíaca (SCR-2). Tal fato já era esperado, pois com a perda crônica da função cardíaca há aumento na ativação neurohumoral (SNS e SRAA), hipoperfusão renal (secundária ao baixo débito cardíaco), congestão venosa, inflamação, arteriosclerose, e estresse oxidativo representando as mais importantes causas fisiopatológicas (RONCO et al., 2008; SETOGUCHI; STEVENSON; SCHNEEWEISS, 2007). Ao levarmos em consideração o estágio avançado da DVC (C) em que estes cães se encontram e correlacionarmos com o achado destes em estágio 1 da DRC, torna-se fácil entender o porque, sabendo-se dos diversos fatores que estão presentes na perda da função cardíaca.

A retenção hidrossalina combinada com a ativação neuro-humoral talvez seja o fator de maior impacto na patogênese desta síndrome, principalmente nos estágios avançados da DVC, como é o caso do estágio C (BLAIR et al., 2007; SARRAF et al., 2011). Esta retenção hidrossalina que ocorre devido à estimulação crônica do SRAA acarreta em comprometimento progressivo do fluxo sanguíneo renal desencadeando em perda de função crônica, ainda que todos os cães do estágio C não apresentassem sinais clínicos de perda da função na ocasião por estarem em estágio inicial da DRC (estágio 1) (EPSTEIN, 2001).

Sabendo que não somente a ativação crônica do SRAA como também SNS, está associada à estimulação de vias inflamatórias, fibrose, aumento do estresse oxidativo e disfunção endotelial (CODY et al, 1988; SCHRIER; ABRAHAM, 1999), com níveis significativamente mais elevados de angiotensina II nos rins, além da sobrecarga crônica de volume já conhecida, é esperado que estes cães em estágio C da DVC e em estágio 1 da DRC, com ambas as doenças em progressão e tantos fatores contribuintes para a deterioração de ambos os órgãos, venham a apresentar quadro descompensação caso estes não sejam monitorados e tratados adequadamente para ambas as disfunções (ARNM RAFIQ et al., 2012).

Resumidamente, pode-se constatar que 82,6% (19/23) dos cães com DVC enquadravam-se em algum estágio da DRC, estando a maioria destes cães em estágio 1. De forma mais específica o estágio C da DVC apresentou a relação mais uniforme com a

DRC, onde todos os animais foram diagnosticados com a doença em estágio 1. De qualquer forma, nos estágios B1 e B2 da DVC, mesmo com resultados menos conclusivos, não pode-se desconsiderar relação entre a duas doenças.

A síndrome cardiorrenal, apesar de conhecida há bastante tempo, a pouco está sendo tratada como enfermidade em si, e na medicina veterinária os estudos são muitos escassos. O propósito deste estudo foi traçar um paralelo inicial entre a doença cardíaca e a doença renal, considerando a evolução da doença valvar crônica e sua possível influência para a ocorrência da doença renal crônica.

Diante dos resultados, algumas considerações podem ser feitas sobre esta relação entre o coração doente e o rim vulnerável. A saúde renal de cães em estágios iniciais da DVC já merece atenção considerando que mesmo que a doença cardíaca ainda seja incipiente para causar dano renal ela irá evoluir e contribuir para a evolução da doença renal que eventualmente já possa existir, até mesmo pela senilidade. Já em estágios avançados da doença cardíaca, torna-se fundamental que o médico veterinário aprofunde a pesquisa direcionada a função renal, pois estes animais já desenvolvem a tempo a doença cardíaca, tempo esse aparentemente suficiente para iniciar alterações renais crônicas.

Não se pode deixar de considerar ainda que estes animais portadores de DVC, serão medicados com fármacos de influência direta na perfusão renal e o conhecimento da função renal deste paciente torna-se fundamental para o sucesso do tratamento e para que efeitos deletérios renais sejam minimizados.

Não foi possível estabelecer correlação entre alterações de marcadores de doença renal, eletrólitos e pressão arterial com a evolução da DVC, mas o acompanhamento destes não se torna menos importante no entendimento da função renal do paciente. Como esperado, as principais alterações bioquímicas e urinárias estiveram associadas com estágios mais avançados da DRC, principalmente nos cães azotêmicos.

A atenção a esta íntima associação entre a função cardíaca e renal, precisa cada vez mais de estímulos na forma de pesquisa, para que maior compreensão seja alcançada e conseqüentemente uma melhor intervenção médica seja realizada, seja ela preventiva, conservativa ou controladora.

6 Conclusão

Diante dos resultados obtidos no presente estudo, pode-se concluir que:

A doença renal crônica é um achado comum em cães com doença valvar crônica.

A síndrome cardiorrenal tipo 2 é de manifestação comum nos cães em estágio avançado da doença valvar crônica já evoluída para insuficiência cardíaca congestiva.

A hipertensão arterial sistêmica com alto risco de lesão em órgão não é um achado comum em estágios iniciais da doença renal crônica associada à doença valvar crônica.

A poliúria e a polidipsia não são achados clínicos comuns em estágios iniciais da doença renal crônica associada à doença valvar crônica.

A anemia não é um achado comum em estágios iniciais da doença renal crônica associada ao estágio avançado da doença valvar crônica já evoluída para insuficiência cardíaca congestiva.

Os níveis séricos de creatinina tendem a aumentar de acordo com a evolução da doença valvar crônica dos estágios iniciais (B1) a manifestação da insuficiência cardíaca congestiva (C).

A hiperfosfatemia foi um achado frequente nos cães azotêmicos não estando relacionada à evolução da doença valvar crônica.

A hipocalcemia total e iônica não se apresentou associada à evolução da doença valvar crônica em cães com doença renal crônica em estágio inicial.

Alterações dos níveis séricos de sódio e potássio não estão associadas à evolução da doença valvar crônica em cães com doença renal crônica em estágio inicial.

A proteinúria é um achado frequente nos cães em estágio inicial da doença renal crônica com doença valvar crônica em estágio avançado já evoluída para insuficiência cardíaca congestiva.

A densidade urinária não apresentou alterações associadas à evolução da doença valvar crônica em cães em estágios iniciais da doença renal crônica.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBOTT, J. A. Valvulopatia degenerativa. In: ABBOTT, J. A. **Segredos em cardiologia de pequenos animais**. Porto Alegre: Artmed, p. 281-96, 2006.

ABBOTT, J. A. Acquired Valvular Disease. In: TILLEY, L. P.; FRANCIS, W. K.; SMITH, J.; OYAMA, M. A.; SLEEPER, M. M. **Manual of canine and feline cardiology**, 4ed ed. St Louis, Mo.: Elsevier Saunders, p. 110-138, 2008.

ACIERNO, M. J.; LABATO, M. A. Hipertension in renal disease: diagnosis and treatment. **Clinical techniques in small animal practice**, Philadelphia, v. 20, p. 23-30, 2005.

ALBASAN, H.; LULICH, J. P.; OSBORNE, C.A.; LEKCHAROENSUK, C.; ULRICH, L. K.; CARPENTER, K. A. Effects of storage time and temperature on pH, specific gravity, and crystal formation in urine samples from dogs and cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, n. 222, p. 176-179, 2003.

AMBERGER, C.; GLARDON, O.; LOMBARD, C. W. Validité des examens complementaires dans l'évaluation de l'insuffisance cardiaque par endocardiose mitrale. **Pratique Medicale and Chirurgicale de l'animal de Compagnie**, n. 30, p. 659-670, 1995.

ATKINS, C. E. Acquired valvular insufficiency. In: MILLER, M. S.; TILLEY, L. P. **Manual of canine and feline cardiology**. ed. 2, Philadelphia: Saunders, p. 129-144, 1995.

ATKINS, C. E.; BROWN, W. A.; COATS, J. R.; CRAWFORD, M. A.; DEFRANCESCO, T. C.; EDWARDS, J.; FOX, P. R.; KEENE, B. W.; LEHMKUHL, L.; LUENTHY, M.; MEURS, K.; PETRIE, J. P.; PIPERS, F.; ROSENTHAL, S.; SIDLEY, J. A.; STRAUS, J. Effects of long-term administration of enalapril on clinical indicators of renal function in dogs with compensated mitral regurgitation. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, n. 221, p. 654-658, 2002.

ATKINS, C.; BONAGURA, J.; ETTINGER, S.; FOX, P.; GORDON S.; HAGGSTROM, J. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. n. 6, p. 1142-1150, 2009.

ÁVILA, D. F.; RESENDE, M. C. O.; SANTOS, N. B.; MARTINS, A. N.; TEIXEIRA, J. R.; TEIXEIRA, P. A. Levantamento as cardiopatias em cães durante vinte anos de necropsias. Disponível em <http://www.sovergs.com.br/conbravet2008/anais/cd/resumos/R0770-2.pdf>. Acesso em: 20/12/14.

BACIC, A.; KOGIKA, M. M.; BARBARO, K. C.; LUAMOTO, C. S.; SIMÕES, D. M.; SANTORO, M. L. Evaluation of albuminuria and its relationship with blood pressure in dogs with chronic kidney disease. **Veterinary Clinical Pathology**, n. 32, p.1-7, 2010.

BAKRIS, G. L.; WIER, M. R. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? **Archives of Internal Medicine**, n. 160, p. 685–693, 2000.

BARBER, P. J.; ELLIOT, J. Assessment of Parathyroid functions in Renal failure. In: BAINBRIDGE, J.; ELLIOT, J. **Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology**. BSAVA, cap. 8, p.117-123, 1996.

BARGSHAW, S. M.; CRUZ, D. M.; ASPROMONTE, N.; DALIENTO, L.; RONCO, F. Epidemiology for the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Consensus Group. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. **Nephrology Dialysis Transplantation**. n.25, p. 1406–1416, 2010.

BARTGES, J. W. Chronic kidney disease in dog and cats. **Veterinary Clinics North America small animal practice**, v.42, p.669-692, 2012.

BELERENIAN, G. C.; MUCHA, C. J.; CAMACHO, A. A. **Afecções Cardiovas-culares em Pequenos Animais**. São Paulo: Interbook, p. 146-151, 2003.

BELEW, A. M.; BARLETT, T.; BROWN, S. A. Evaluation of the whitecoat effect in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n. 13, p. 134–142, 1999.

BHATIA, R. S.; TU, J. V.; LEE, D. S.; AUSTIN, P. C.; FANG, J.; HAOUZI, A. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. **The New England Journal of Medicine**. n. 3, p. 260-269, 2006.

BLACK, A.; FRENCH, A. T.; DUKES-MCEWAN, J.; CORCORAN, B. M. Ultrastructural morphologic evaluation of the phenotype of valvular interstitial cells in dogs with myxomatous degeneration of the mitral valve. **American Journal Veterinary Research**. v. 66, n. 8, p. 1408-1414, 2005.

BLAIR, J. E.; MANUCHEHRY, A.; CHANA, A.; ROSSI, J.; SCHRIER, R. W.; BURNETT, J. C. Prognostic markers in heart failure--congestion, neurohormones, and the cardiorenal syndrome. **Acute Cardiology Care**. v. 9, n. 4, p. 207-213, 2007.

BONAGURA, J. D. Cardiovascular Diseases. In: SHERDING, R. G. **The Cat Diseases and Clinical Management**. Churchill Livingstone, 2 ed., v. 1, p. 434-499, 1994.

BONAGURA, J. D.; MILLER, M. W. Doppler echocardiography. Color Doppler imaging. **Veterinary Clinics North America Small Animal Practice**. v.28, n. 6, p. 1361-1389, 1998.

BONGARTZ, L. G.; CRAMER, M. J.; DOEVENDANS, P. A.; JOLLES, J. A.; BRAAN, B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. **European Heart Journal**. n. 26, p. 11–17, 2005.

BOON, J. A. Acquired heart disease. In: BOON, J. A. **Manual of Veterinary Echocardiography**. Wiley-Blackwell, 3 ed., p. 261-382, 2011.

BORGARELLI, M.; ZINI, E.; D'AGNOLO, G.; TARDUCCI, A.; SANTILLI, R. A.; CHIAVEGATO, D.; TURSI, M. Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. **Journal Veterinary Cardiology**. v. 6, n. 2, p. 27-34, 2004.

BORGARELLI, M.; SAVARINO, P.; CROSARA, S.; SANTILLI, R. A.; CHIAVEGATO, D.; POGGI, M. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. n. 22, p. 120-128, 2008.

BORGARELLI, M.; BUCHANAN, J. M. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**. n. 14, p. 93-101, 2012.

BRAAM, B.; CUPPLES, W. A.; JOLES, J. A.; GAILLARD, C. Systemic arterial and venous determinants of renal hemodynamics in congestive heart failure. **Heart Failure Reviews**; n. 17, p. 161–175, 2012.

BRANTSMA, A. H.; BAKKER, S. J.; DE ZEEUW, D.; DE JONG, P. E.; GANSEVOORT, R. T. Extended prognostic value of urinary albumin excretion for cardiovascular events. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v. 19, n. 9, p. 1785-1791, 2008.

BRAUN, J. P.; LEFEBVRE, H. P.; WATSON, A. D. J. Creatinine in the dog: A review. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 32, n. 4, p. 162-179, 2003.

BRISTOW, M. R. Altered beta-adrenergic receptor gene regulation and signaling in chronic heart failure. **Journal Molecular and Cellular Cardiology**. v. 33, n. 5, p. 887–905, 2001.

BROWN, S.; ATKINS, C.; CARR, A. R.; COWGILL, L.; DAVIDSON, M.; EGNER, B.; ELLIOT, J.; HENIK, R.; LOBATO, M.; LITTMAN, M.; POLZIN, D.; ROSS, L.; SNYDER, P.; STEPIEN, R. Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.21, p. 542-558, 2007.

BROWN, S.; CHAIR, J.; ELLIOTT, J.; FRANCEY, T.; POLZIN, D.; VADEN, S. Consensus Recommendations for Standard Therapy of Glomerular Disease in Dogs: IRIS Canine GN Study Group Standard Therapy Subgroup. Consensus Statement. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n. 27, p. 27-43, 2013.

BRUM, P.C.; KOSEK, J.; PATTERSON, A.; BERNSTEIN, D.; KOBILKA, B. Abnormal cardiac function associated with sympathetic nervous system hyperactivity in mice. **American Journal of Physiology**. Heart Circ. Physiol., v. 283, n. 5, p. 1838–1845, 2002.

BUCHANAN, J. W. Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. **Advances in Veterinary Science & Comparative Medicine**. v. 21, p. 75-106, 1977.

BUCHANAN, J. W.; BUCHELER, J. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 206, n. 2, p. 194-199, 1995.

BUCHANAN, J. W. Prevalence of cardiovascular disorders. In: MOISE, N. S.; FOX P. R.; SISSON, D. **Canine and feline cardiology – principles and clinical practice**. 2ed. Philadelphia: Saunders, p. 457-70, 1999.

BURNS, W. C.; THOMAS, M. C. Angiotensin II and its role in tubular epithelial to mesenchymal transition associated with chronic kidney disease. **Cells Tissues Organs**. n. 193, p. 74–84, 2011.

BUSHINSKY, D. A.; MONK, R. D. Calcium. **Lancet**. n. 352, p. 306-311, 1998.

CADNAPAPHORNCHAI, M. A.; GUREVICH, A. K.; WEINBERGER, H. D.; SCHRIER, R. W. Pathophysiology of sodium and water retention in heart failure. **Cardiology**. v. 96, n. 3, p. 122-131, 2001.

CARR, A. P.; EGNER, M. A. Cardiopatia em cães e gatos. In: HOSKINS, J. D. **Geriatrics e Gerontologia do Cão e do Gato**. 2d, São Paulo:Roca, cap. 8, p. 141-166, 2009.

CHATTERJEE, K. Neurohormonal activation in congestive heart failure and the role of vasopressin. **American Journal Cardiology**. v. 95, n. 9, p.8-13, 2005.

CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P. Diagnóstico e fisiopatologia da moléstia renal. In: ETTINGER S. J. **Tratado de Medicina Interna Veterinária: moléstias do cão e gato**. Manole:São Paulo, ed. 3, cap. 12, p. 1975-2046, 1992.

CHEW, D. J.; BIBARTOLA, S. P.; SCHENCK, P. A. **Urologia e Nefrologia do Cão e do Gato**. 2 ed.; Cap. 5., p.145-196, 2011.

CICOIRA, M.; ZANOLLA, L.; FRANCESCHINI, L.; ROSSI, A.; GOLIA, G.; ZENI, P.; CARUSO, B.; ZARDINI, P. Relation of aldosterone “escape” despite angiotensin-converting enzyme inhibitor administration to impaired exercise capacity in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. **American Journal Cardiology**. v. 89, n. 8, p. 403–407, 2002.

CODY, R. J.; TORRES, S.; CLARK, M.; PONDOLFINO, K. Age-related hemodynamic, renal, and hormonal differences among patients with congestive heart failure. **Archives of Internal Medicine**. v. 149, n. 5, p. 1023-1028, 1988.

COWGILL, L. D.; ELLIOTT, D. A. Insuficiência renal aguda. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária – doenças do cão e do gato**, Guanabara Koogan, ed. 5, p. 1701-1720, 2004.

CREEMERS, E. E.; PINTO, Y. M. Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart. **Cardiovascular Research**. v. 89, n. 4, p. 265–72, 2011.

CRUZ, D. N.; SCHMIDT-OTT, K. M.; VESCOVO, G.; HOUSE, A. A.; KELLUN, J. A.; RONCO, C.; MCCULLOUGH, P. A. Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). **Contributions Nephrology**. v. 182, n. 5, p. 117–136, 2013.

CUNNINGHAM, J. G.; KLEIN, B. G. Mecanismos Neuro-Hormonais. In: CUNNINGHAM, J. G.; KLEIN, B. G. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. Elsevier Saunders, 3ed., p. 156-179, 2009.

DAMMAN, K.; NAVIS, G.; VOORS, A. A.; ASSELBERGS, F. W.; SMILDE, T. D.; CLELAND, J. G.; VAN VELDHUISEN, D. J.; HILLEGE, H. L. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. **Journal of Cardiac Failure**. v. 13, p. 599–608, 2007.

DAMMAN, K.; VAN VELDHUISEN, D. J.; NAVIS, G.; VOORS, A. A.; HILLEGE, H. L. Increased Central Venous Pressure Is Associated With Impaired Renal Function and Mortality in a Broad Spectrum of Patients With Cardiovascular Disease. **Journal of the American College of Cardiology**. v.53, n. 7, p. 582-588, 2009.

DE SILVA, R.; LOH, H.; RIGBY, A. S.; NIKITIN, N. P.; WITTE, K. K.; GOODE, K.; BHANDARI, R.; NICHOLSON, A.; CLARK, A. L.; CLELAND, J. G. Epidemiology, associated factors, and prognostic outcomes of renal artery stenosis in chronic heart failure assessed by magnetic resonance angiography. **American Journal Cardiology**. v.100, n.2, p. 273–279, 2007.

DIBARTOLA, S. P. Abordagem clínica e avaliação laboratorial da doença renal. In: STEPHEN, J.; ETTINGER, E.; FELDMAN, C. **Tratado de medicina interna veterinária – doenças do cão e do gato**, Guanabara Koogan, ed. 5, cap. 12, p. 1686-1700, 2004.

ELLIOTT, J.; BARBER, P. J. Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992-1995. **Journal of Small Animal Practice**. v. 39, p. 78-85, 1998.

ELLIOTT, J. Polyuria/Polydipsia. In: **Manual of canine and feline nephrology and urology**. BRAINBRIDGE, J.; ELLIOTT, J. p. 28-41, BSAVA publications, Cheltenham, 1996.

ELLIOTT, J.; GRAUER, G. F. "Proteinuria". BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology, ed. 2, ELLIOTT, J. E.; GRAUER, G. F. **BSAVA**, p. 69-78, 2007.

ELLIOTT, J.; WATSON, A. D. J. Chronic kidney disease: staging and management. In: BONAGURA, J. D.; TWEDT, D. C. **Kirk's current veterinary therapy XIV**. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, p. 883-891, 2009.

EPSTEIN, M. Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: pathogenetic and clinical implications. **American Journal Kidney Diseases**. v. 37, n. 4, p. 677-688, 2001.

EREN, Z.; OZVEREN, O.; BUVUKONER, E.; KASPAR, E.; DEGERTEKIN, M.; KANTARCI, G. A singlecentre study of acute cardiorenal syndrome: incidence, risk factors and consequences. **Cardiorenal Medicine**. v. 2, n. 3, p. 168–76, 2012.

FAVUS, M. J.; LANGMAN, C. B. Evidence for calcium-dependent control of 1,25-dihydroxyvitamin D3 production by rat kidney proximal tubules. **Journal of Biology Chemistry**, n. 261, p. 24-26, 1986.

FETTMAN, M. J.; REBAR, A. Laboratory evaluation of renal function. In: THRALL, M. A.; BAKER, D. C.; CAMPBELL, R. W.; DENICOLA, D.; FETTMAN, M. J.; LASSEN, E. D.; REBAR, A.; WEISER, G. **Veterinary hematology and clinical chemistry**. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, cap.21, p. 301-314, 2004.

FINCO, D. R. Evaluation of renal functions. In: OSBORNE, C. A.; FINCO, D. R. **Canine and feline nephrology and urology**. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, cap.10, p. 216-228, 1995.

FORMAN, D. E.; BUTLER, J.; WANG, Y.; ABRAHAM, W. T.; O'CONNOR, C. M.; GOTTLIEB, S. S.; LOH, E.; MASSIE, B. M.; RICH, M. W.; STEVENSON, L. W.; YOUNG, J. B.; KRUMHOLZ, H, M. Incidence, predictorsat admission, and impact of worsening renal function amongpatients hospitalized with heart failure. **Journal American College Cardiology**. v. 43, n. 7, p. 61-77, 2004.

FOX, P. R. Cardiovascular History and Physical Examination Made Easy. In: **North American Veterinary Conference Orlando, Florida**, January 13-27, 2007. Disponível em. Acesso em: 15 dez. 2014.

FRANCIS, G. S.; TANG, W. H. Pathophysiology of Congestive Heart Failure. Reviews. **Cardiovascular Medicine**. v. 4, p. 14-20, 2003.

FROMMER, J. P.; KURTZMAN, N. A. Water and electrolyte abnormalities in chronic renal failure. In: EKNOYAN, G.; KNOCHEL, J. P. **The systemic consequences of renal failure**. Grune and Stratton, Orland, p. 405-420, 1984.

FUJII, Y.; ORITO, K.; MUTO, M.; WAKAO, Y. Modulation of the tissue reninangiotensin-aldosterone system in dogs with chronic mild regurgitation through the mitral valve. **American Journal of Veterinary Research**, n. 68, p. 1045-1050, 2007.

GRAUER, G. F.; GRECP, D. S.; GETSY, D. M.; COWGILL, L. D.; VADEN, S. L.; CHEW, D. J.; POLZIN, D. J.; BARSANTI, J. A. Effects of enalapril vs placebo as a treatment for canine idiopathic glomerulonefrites. **Journal Veterinary Internal Medicine**. v. 14, p. 526- 528, 2000.

GRAUER, G. F. Measurement, Interpretation, and Implication of proteinuria and albuminúria. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 37, p. 283-295, 2007.

GRAUER, G. F. Urinary tract disorders In: COUTO, G. G.; NELSON, R. W. **Small Animal Internal Medicine**. Elsevier by Mosby, 4ed, cap. 8, p. 89-94, 2009.

GRAUER, G. F. Measurement, interpretation, and implications of proteinuria and albuminúria. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.37, p.283-295, 2010.

GRAUER, G. F. Proteinuria: measurement and Interpretation. **Topics in Companion animal medicine**, v. 28, n.3, p. 121-127, 2011.

GREGORY, C. R. Urinary system. In: LATIMER, K. S.; MAHAFFEY, E. A.; PRASSE, K. W. **Veterinary laboratory medicine: clinical pathology**. Filadelfia: Blackwell Publishing Company, cap.9. p.231-257, 2003.

GOLDSTON, R. T.; HOSKINS, J. D. Introdução e revisão de geriatria. In: **Geriatrics e Gerontologia do cao e do gato**. São Paulo: Roca, p. 126-159, 1999.

GUAZZI, M.; GATTO, P.; GIUSTI, G.; PIZZAMIGLIO, F.; PREVITALI, I.; VIGNATI, C.; ARENA, R. Pathophysiology of cardiorenal syndrome in decompensated heart failure: Role of lung-right heart-kidney interaction. **International Journal of Cardiology**, v. 169, n. 6, p. 379-384, 2013.

HÄGGSTRÖM, J. Chronic valvular disease in Cavalier King Charles Spaniels: epidemiology, inheritance and pathophysiology. Thesis. Uppsala: **Swedish University of Agriculture Sciences**, 1996.

HAGGSTROM, J. New insights into degenerative mitral valve disease in dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**. v. 6, n. 2, p. 6-7, 2004.

HÄGGSTRÖM, J.; HÖGLUND, K.; BORGARELLI, M. An update on treatment and prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. **Journal of Small Animal Practice**. v. 50, n. 1, p. 25–33, 2009.

HÄGGSTRÖM, J. Myxomatous mitral valve disease. In: FUENTES, V. L.; JOHNSON, L. R.; DENNIS, S. **Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine**. BSAVA, p. 186-194, 2010.

HANADA, S.; TAKEWA, Y.; MIZUNO, T.; TSUKIYA, T.; TAENAKA, Y.; TATSUMI, E. Effect of the technique for assisting renal blood circulation on ischemic kidney in acute cardiorenal syndrome. **Journal of Artificial Organs**. v.15, n. 8, p. 140–145, 2012.

HEBERT, K.; DIAS, A.; DELGADO, M. C.; FRANCO, E.; TAMARIZ,L.;STEEN, D.; TRAHAN, P.; MAJOR, B.; LEE, M. Epidemiology and survival of the five stages of chronic kidney disease in a systolic heart failure population. **European Journal Heart Failure**. v. 12, n. 8, p. 861–865, 2010.

HIBBERT, J. M.; FORRESTER, T.; JACKSON, A. A. Urea kinetics: Comparison of oral and intravenous dose regimens. **European Journal Clinical Nutrition**. v. 46, p. 405–409, 1992.

HOSKINS, J. D. **Geriatrics e gerontologia do cao e do gato**. 2 ed., São Paulo: Roca, p. 437-440, 2008.

HUTCHINSON, F.; JONES, W. A. cost-effectiveness analysis of anemia screening before erythropoietin in patients with end-stage renal disease. **American of Journal Kidney Disease**, v. 56, p. 345-347, 1997.

IRIS. Staging of CKD, 2013. Disponível em: <http://www.iriskidney.com/guidelines/en/staging/ckd.shtml> Acesso em 12 dez., 2014.

JACOB, F.; POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; NEATON, J. D.; KIRK, C. A.; ALLEN, T. A.; SWANSON, L. Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. **Journal of American Veterinary Medical Association**. v. 226, n. 6, p. 393–400, 2005.

JACKSON, A. A.; PICOU, D.; LANDMAN, J. The non-invasive measurement of urea kinetics in normal man by a constant infusion of ^{15}N -urea. **Human Nutrition Clinical Nutrition**. v.38, n. 6, p. 339–354, 1984.

JÚNIOR, J.; CANZIANI, M.; BARRETTI, P. Anemia na insuficiência renal crônica: novas tendências. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, n. 34, p. 56-60, 1999.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. San Diego: Academic Express, 6 ed., p. 936, 1998.

KEENE, B. W. Chronic Valvular Disease in the Dog. In: FOX, P. **Canine and Feline Cardiology**. Churchill Livingstone, 2 ed., p. 409-418, 1988.

KLABUNDE, R. Neuro-Hormonal Activation. In: KLABUNDE, R. **Cardiovascular Physiology Concepts**. Lippincott Williams & Wilkins. p. 89-93, 2011.

KIENLE, R. D.; THOMAS, W. P. Ecocardiografia. In: NYLAND, T. G.; MATTOON, J. S. **Ultrassom diagnóstico em pequenos animais**. 2.ed. São Paulo: Roca, p.365-438, 2005.

KITTLESON, M.; KIENLE, R. Myxomatous Atrioventricular Valvular Degeneration. In: KITTLESON, M.; KIENLE, R. **Small Animal Cardiovascular Medicine**. 2ed., p. 297-317, 1998.

KITTLESON, M. D. Myxomatous Atrioventricular Valvular Degeneration Small Animal Cardiovascular Medicine Textbook. 2010. Disponível em: <http://www.vin.com/Members/proceedings/Proceedings.plx?CID=SACARDIO&Category=1613&PID=13472&O=VIN>. Acesso em: 15 dez. 2014.

KNIGHT, T. H. D.; SLEEPER, M. M. Fisiopatologia da insuficiência cardíaca. In: ABBOTT, J. A. **Segredos em cardiologia de pequenos animais**. Porto Alegre: Artmed. p. 24-45, 2006.

KRAUT, E. J.; CHEN, S.; HUBBARD, N.E.; ERICKSON, K. L.; WISNER, D. H. Tumor necrosis factor depresses myocardial contractility in endotoxemic swine. **Journal of Trauma**. v. 46, n. 4, p. 900–906, 1999.

KVART, C.; HÄGGSTRÖM, J. Cardiopatia valvular adquirida. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 5ed., cap. 8, p. 833-46, 2004.

LAREDO, F. Anesthesia in geriatric patients. **Proceeding of the SEVC Southern European Veterinary Conference, Barcelona, Spain, 2009**. Disponível em: www.ivis.org. Acesso em 02/01/2015.

LEDOUX, P. Cardiorenal syndrome. **L`Avenir Medical Journal**. v. 48, n. 8, p. 149-153, 1951.

LEES, G. E. Early diagnosis of renal disease and renal failure. **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**. v. 34, n. 4, p. 867-885, 2004.

LEES, G. E.; BROWN, S. A.; ELLIOTT, J.; GRAUER, G. F.; VADEN, S. L. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM forum consensus statement (small animal). **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 19, n. 4, p. 377-385, 2005.

LEE, S. R.; JEONG, K. H. Novel Biomarkers for Cardio-renal Syndrome. Electrolyte & blood pressure. **Heart Failure Reviews**. v. 10, n. 1, p. 12-17, 2012.

LJUNGVALL, I.; AHLSTROM, C.; HÖGLUND, K.; HULT, P.; KVART, C.; BORGARELLI, M.; ASK, P.; BORGARELLI, M.; HÄGGSTRÖM, J. Use of signal analysis of heart sounds and murmurs to assess severity of mitral valve regurgitation attributable to myxomatous mitral valve disease in dogs. **American Journal of Veterinary Research**. v. 70, n. 5, p. 604-613, 2009.

LOMBARD, C. W.; SPENCER, C. P. Correlation of Radiographic, echocardiographic and electrocardiographic signs of heart enlargement in dogs with mitral regurgitation. **Veterinary Radiology**. cap. 8, p. 26-89, 1985.

LOPEZ-NOVOA, J. M.; RODRIGUES-PENA, A. B.; ORTIZ, A.; MARTINEZ-SALGADO, C.; HERNANDEZ, F. J. L. Etiopathology of chronic tubular, glomerular and renovascular nephropathies: Clinical implications. **Journal of translational Medicine**, v.9, p. 1-26, 2011.

LOHSE, M. J.; VILARDAGA, J. P.; BÜNEMANN, M. Direct optical recording of intrinsic efficacy at a G protein-coupled receptor. **Life Science**. v. 74, n. 2-3, p. 397-404, 2003.

MACFADYEN, R. J.; BARR, C. S.; STRUTHERS, A. D. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. **Cardiovascular Research**. v. 35, n. 1, p. 30-34, 1997.

MADY, C. Remodel, remodelment, remodelling. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. v. 66, n. 2, p. 51-53, 1996.

MAISEL, A.; MUELLER, C.; ADAMS, K.; ANKER, S. D.; ASPROMONTE, N.; CLELAND, J. G.; COHEN-SOLAL, A.; DAHLSTRONM, U.; DEMARIA, A.; DI

SOMMA, S.; FILIPPATOS, G. S.; FONAROW, G. C.; JOURDAIN, P.; KOMAJDA, M.; LIU, P. P.; MCDONAGH, T.; MCDONALD, K.; MEBAZZA, A.; NIEMINEN, M. S.; PEACOCK, W. F.; TUBARO, M.; VALLE, R.; VANDERHYDEN, M.; YANCY, C.; ZANNAD, F.; BRAUNNWALD, E. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. **European Journal Heart Failure**. v. 10, n5, p. 824-839, 2008.

MARTELLI, A. Renin Angiotensin Aldosterone System and Cardiovascular Homeostasis. **European Journal Heart Failure**. v. 12, 51-55, 2010.

MARTIN, M. **Small Animal ECGs: An Introductory Guide**. London: Blackwell Publishing, 2007.

MARTINS, H.; NELSON, P.; CASTELLANO, M.; MONTEIRO, P.; MOURA, M. M.; PROVIDÊNCIA, L. A. Cardio-renal syndrome - The Challenge in Heart Failure Treatment. **Acta Medica Portuguesa**. v. 24, n. 2, p. 285-292, 2011.

MARTÍNEZ-SANTOS, P.; VILACOSTA, I. Cardiorenal Syndrome: An Unsolved Clinical Problem. **International Journal of Nephrology**, n. 35, p. 44-47, 2011.

McGROTTY, Y. Diagnosis and management of chronic kidney disease in dogs and cats. **Companion Animal Practice**, v.30, p.502-507, 2008.

METRA, M.; NODARI, S.; PARRINELLO, G.; BORDONALI, T.; BUGATTI, S.; DANESI, R.; FONTANELLA, B.; LOMBARDI, C.; MILANI, P.; VERZURA, G.; GOTTER, G.; DITTRICH, H.; MASSIE, B. M.; DEI, CAS, L. Worsening renal function in patients hospitalized for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. **European Heart Journal**. v. 10, p. 188-195, 2012.

MERIC, S. M. Polyuria and Polydipsia. In: ETTINGER, S. L. **Textbook of veterinary internal medicine**. ed. 5, Saunder:Philadelphia, p. 85-90, 1995.

MIRANDA, S. P.; MACEDO, R. N.; JUNIOR, G. B. S.; DAHER, E. F. Cardio-renal syndrome: pathophysiology and treatment. **Revista da Associação Médico Brasileira**, v. 55, n. 1, p: 89-94, 2009.

MUZZI, R. A. L.; MUZZI, L. A. L.; ARAÚJO, R. B. Endocardiose da valva mitral: métodos de diagnóstico – revisão. **Clínica Veterinária**. v. 5, n. 27, p. 29-34, 2000.

MUZZI, R. A.; DE ARAUJO, R. B.; MUZZI, L. A.; PENA, J. L.; SILVA, E. F. Regurgitant jet area by Doppler color flow mapping: quantitative assessment of mitral regurgitation severity in dogs. **Journal of Veterinary Cardiology**. v. 5, n. 2, p. 33-38, 2003.

MULLENS, W.; ABRAHAMS, Z.; FRANCIS, G. S.; TAYLOR, D. O.; STARLIN, R. C.; YOUNG, J. B.; TANG, W. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. **Journal of American College Cardiology**. v. 53, n.8, p. 589–596, 2009.

NABITY, M. B.; LEES, G. E.; DANGOTT, L. J.; CIANCIOLO, R.; SUCHODOLKI, J. S.; STEINER, J. M. Proteomic analysis of urine from male dogs during early stages of

tubulointerstitial injury in a canine e model of progressive glomerular disease. **Veterinary Clinical Pathology**. v. 40, p. 222-246, 2011.

NABITY, M. B. New biomarkers of kidney disease: An Update. Annual American Colege of Veterinary Internal Medicine (**ACVIM**), New Orleans, 2012.

NANAS, J. N.; MATSOUKA, C.; KARAGEORGOPOULOS, D.; LEONTI, A.; TSOLAKIS, E.; DRAKOS, S. G.; TSAGALOU, E. P.; MAROULIDIS, G. D.; ALEXOPOULOS, G. P.; KANAKAKIS, J. E.; ANASTASIOU-NANA, M. I. "Etiology of anemia in patients with advanced heart failure," **Journal of the American College of Cardiology**, v. 48, n. 12, p. 2485–2489, 2006.

NICOLLE, A. P.; CHETBOUL, V.; ALLERHEILIGEN, T.; POUCHELON, J. L.; GOUNI, V.; TESSIER-VETZEL, D.; SAMPEDRANO, C. C.; LEFEBVRE, H. P. Azotemia and glomerular filtration rate in dogs with chronic valvular disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n. 2, p. 943–949, 2007.

OLIVAES, C. G. Estudos anatômico e clínico da técnica de anuloplastia valvar mitral por plicatura externa em cães. **Dissertação de Mestrado em Cirurgia e Anestesiologia Veterinária** – Universidade de Franca, 54f. Franca. 2010.

OLSEN, L. H.; HÄGGSTRÖM, J.; PETERSEN, H. D. Acquired Valvular Heart Disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat**. ed. 7, St. Louis, Mo.: Elsevier Saunders, p. 1299-1314, 2010.

OPIE, L. H. The neuroendocrinology of congestive heart failure. **Cardiovascular Journal of Africa**. v. 13, n. 4, 171-8, 2002.

OYAMA, M. A. Neurohormonal activation in canine degenerative mitral valve disease: implications on pathophysiology and treatment. **Journal Small Animal Practice**. v. 50, p. 13-11, 2009.

PADDLEFORD, R. R. **Manual de anestesia em pequenos animais**. ed. 2, São Paulo: Roca, p. 25-28, 2005.

PEDERSEN, H. D.; KRISTENSEN, B.; NORBY, B.; LORENTZEN, K. A. Echocardiographic study of mitral valve prolapse in dachshunds. **Zentralbl Veterinarmed**. v. 43, n. 2, p. 103-110, 1999.

PEDERSEN, H. D.; HÄGGSTRÖM, J. Mitral valve prolapse in the dog: a model of mitral valve prolapse in man. **Cardiovascular Research**. v. 47, p. 234-243, 2000.

PEREIRA, P. M.; CAMACHO, A. A.; MORAIS, H. A. Tratamento de insuficiência cardíaca com benazepril em cães com cardiomiopatia dilatada e endocardiose. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária Zootecnia**. v.57, supl. 2, p.141-148, 2005.

POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; STEVENS, J. B.; HAYDEN, D. W. Influence of modified protein diets on electrolyte, acid base, and divalent ion balance in dogs with

experimentally induced chronic renal failure. **American Journal of Veterinary Research**. n. 43, p. 1978-1986, 1982.

POLZIN, D.; OSBORNE, C. A.; ROSS, S. Chronic kidney disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. Philadelphia, PA: Saunders, ed. 6, cap. 17, p. 1766–1775, 2005.

POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; BARTGES, J. W.; FINCO, D. R. Chronic kidney disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. St. Louis: Elsevier Saunders, p.1756-1785, 2005.

POLZIN, D. J. Treating canine kidney disease: an evidence-based approach. **Proceedings of the Hill`s NAVC&WVC Symposiums**, p. 24-28, 2006.

POLZIN, D. J. Diagnosing & staging kidney disease in dogs and cats, 2008. Disponível em: <www.chicagovma.org/pdfs/ceprograms/CVMA%20Notes.pdf. Acesso em: 10/12/2014.

POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; ROSS, S. Evidence-Based Management of Chronic Kidney Disease. In: BONAGURA, J. D.; TWEDT, D. C. **Kirk`s current veterinary therapy XIV**. St Louis, Missouri: Saunders Elsevier, p. 872-878, 2009.

POLZIN, D. J. Chronic kidney disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. St. Louis:Elsevier Saunders, ed. 7, cap. 8, v.2, p. 1990-2021, 2010.

POLZIN, D. J. Chronic kidney disease In: BARTGES, J.; POLZIN, D. J. **Nephrology and urology of small animals**. 2ed, cap. 5, p. 433–71, 2011.

POLZIN, D. J. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. v. 23, n. 2, p. 205-215, 2013.

PORCIELLO, F. Acquired Diseases, Echocardiography in the Dog, Cat and Horse. 2009. Disponível em: <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID =ECHO 2007&Category=3903&PID=24127&O=VIN>. Acesso em: 15 dez. 2014.

POUCHELON, J.L.; KING, J.; MARTIGNONI, L.; CHETBOUL, V.; LUGARDON, B.; ROUSSELOT, J. F.;CORLOUER, J. P.; BUSSADORI, C.; PIETTE, M. H.; BROWNLIE, S.; MARTEL, P.; GARCIN, J. P.; HAGEN, A.; AMBERGER, C.; MARTIN, M.; LABADIE, F.; COLLET, M.; DROUARD, C.; LOMBARD, C.; HERVÉ, D.; STREHLAU, G. Long-term tolerability of benazepril in dogs with congestive heart failure. **Journal Veterinary Cardiology**. v. 6, n. 1, p. 7-13, 2004.

POUCHELON, J. L.; JAMET, N.; GOUNI, V.; TISSIER, R.; SERRES, F.; SAMPEDRANO, C. Effect of benazepril on survival and cardiac events in dogs with asymptomatic mitral valve disease: a retrospective study of 141 cases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 22, n. 4, p. 905-914, 2008.

POUCHELON, J. L.; ATKINS, C. E.; BUSSADORI, C.; OYAMA, M. A.; VADEN, S. L.; BONAGURA, J. D.; CHETBOUL, V.; COWGILL, L. D.; ELLIOT, J.; FRANCEY, T.; GRAUER, G. F.; LUIS FUENTES, V.; SYDNEY MOISE, N.; POLZIN, D. J.; VAN DONGEN, A. M.; VAN ISRAËL, N. Cardiovascular–renal axis disorders in the domestic dog and cat: a veterinary consensus statement. **Journal of Small Animal Practice**. n. 56, p. 537–552, 2015.

PRICE, C. P.; NEWALL, R. G.; BOYD, J. C. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: A systematic. **Clinical Chemistry**. Washington, v. 51, n. 9, p. 1-11, 2005.

REINE, N. J.; LANGSTON, C. E. Urinalysis interpretation: how to squeeze out the maximum information from a small sample. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 20, n. 1, p. 2-10, 2005.

REIS, L. M.; JORGETTI, V. Distúrbios do cálcio e do fósforo vasoativos. In: ZATZ, R. **Série fisiopatologia clínica: Fisiopatologia renal**. São Paulo:Atheneu, v. 2, p. 245-260, 2000.

RENNKE, H. G.; DENKER, B. M. Sinais e sintomas da insuficiência renal crônica. In: RENNKE, H. G.; DENKER, B. M. **Fisiopatologia renal, princípios básicos**. 2ed. São Paulo: LMP, p.325-350, 2009.

ROGERSON, F. M.; CHAI, S. Y.; SCHLAWÉ, I.; MURRAY, W. K.; MARLEY, P. D.; MENDELSON, F. A. Presence of angiotensin converting enzyme in the adventitia of large blood vessels. **Journal of Hypertension**. v. 10, n. 7, p. 615-620, 1992.

RONCO, C.; HOUSE, A. A.; HAAPIO, M. Cardiorenal and renocardiac syndromes: the need for a comprehensive classification and consensus. **Nature Clinical Practice Nephrology**. v. 4, n. 2, p. 310–311, 2008.

RONCO, C.; MCCULLOUGH, P.; ANKER, S. D.; ANAND, I.; BAGSHAW, S. W.; BELLOMO, R.; BERL, T.; BOBEK, I.; CRUZ, D. N.; DALIENTO, L.; DAVEMPORT, A.; HAAPIO, M.; HILLEGE, H.; HOUSE, A. A.; KATZ, N.; MAISEL, A.; MANKAD, S.; ZANCO, P.; MEBANZAA, A.; PALAZZOULI, A.; RONCO, F.; SHAW, A.; SHEINDFIELD, G.; SONI, G.; VESCOVO, G.; ZAMPERETTI, N.; PONIKOWSKI, P. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. **European Heart Journal**. v.31, n. 5, p. 703–711, 2010.

RONCO, C. Cardiorenal syndromes: definition and classification. **Contributions Nephrology**. v. 164, n. 6, p.33–38, 2010.

RONCO, C.; COZZOLINO, M. Mineral metabolism abnormalities and vitamin D receptor activation in cardiorenal syndromes. **Heart Failure Reviews**. v. 17, p. 211–220, 2012.

ROSNER, M. H.; RASTOGI, A.; RONCO, C. The Cardiorenal Syndrome. **International Journal of Nephrology**, n. 57, p, 88-90, 2011.

RUBIN, S. I. Chronic renal failure and its management and nephrolithiasis. **Veterinary Clinical North American of Small Animal Practice**, n. 2, p. 1331-1354, 1997.

RUGGENETI, P.; GASPARINI, F.; PERNA, A.; REMUZZI, G. Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein: Creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic disease in patients without diabetes. **British Medical Journal**, v. 316, p. 504-509, 1998.

RUSH, J. E. Chronic valvular hearts disease in dogs. In: Proceedings of the 26th annual Waltham diets/OSU **symposium**. p. 1-7, 2002.

RUSH, J. E. Chronic Valvular Disease in Dogs. In: BONAGURA, J. D.; TWEDT, D. C. **Kirk's Current Veterinary Therapy XIV, Small Animal Practice**. Missouri: Saunders, p. 780-786, 2009.

SHARMA, U. C.; POKHAREL, S.; VAN BRAKEL, T. J.; VAN BERLO, J. H.; CLEUTJENS, J. P.; SCHOROEN, B.; ANDRÉ, S.; CRIJNS, H. J.; GABIUS, H. J.; MAESSEN, J.; PINTO, Y. M. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. **Circulation**. v. 110, n. 9, p. 3121–3128, 2004.

CHAMAS, P. P. C.; SALDANHA, I. R. R.; COSTA, R. L. O. Prevalência da doença degenerativa valvar crônica mitral em cães. **Journal of Health Science Inst.** v. 29, n. 3, p. 214-217, 2011.

SAMAVAT, S.; AHMADPOOR, P.; SAMADIAN, F. Aldosterone, hypertension, and beyond. **Iranian Journal of Kidney Diseases**. v.5, n. 2, p. 71-76, 2011.

SANDERSON, S. L. Measuring glomerular filtration rate: practical use of clearance tests. In: BONAGURA, J. D.; TWEDT, D. C. **Kirk's current veterinary therapy XIV**. St. Louis: Saunders Elsevier, p. 872-879, 2009.

SCHULLER, S.; VAN ISRAEL, N.; VANBELLE, S.; CLERCX, C.; MCENTEE, K. Lack of efficacy of low-dose spironolactone as adjunct treatment to conventional congestive heart failure treatment in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology Therapeutics**. v. 34, n. 4, p. 322-331, 2011.

SCHRIER, R. W.; ABRAHAM, W. T. Hormones and hemodynamics in heart failure. **New England Journal Medicine**. v. 341, n. 8, p. 577-85, 1999.

SCHIFFRIN, E. L.; LIPMAN, M. L.; MANN, J. F. E. Chronic Kidney Disease. **Circulation Research**, Dallas, v. 116, p. 85-97, 2007.

SETOGUCHI, S.; STEVENSON, L. W.; SCHNEEWEISS, S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. **American Heart Journal**. v. 154, n. 2, p. 260–6, 2007.

SEYMOUR, A. A.; BURKETT, D. E.; ASAAD, M. M.; LANOCE, V. M.; CLEMONS, A. F.; ROGERS, W. L. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of rapid ventricular pacing in conscious dogs. **Laboratory Animal Science**. v. 44, p. 443–452, 1994.

SEVEG, G. Proteinuria In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. California: Saunders Elsevier, 7ed., v. 1, p. 168-171, 2010.

SMETS, P. M. Y.; MEYER, E.; MADDENS, B.; DUCHATEAU, L.; DAMINET, S.; Effects of sampling method and storage conditions on albumin, retinol-binding protein, and N-acetyl-β-D-Glucosaminidase concentrations in canine urine samples. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**. v. 22, p. 896-902, 2010.

SILVA, R.; RIGBY, A. S.; WITTE, K. K.; NIKITIN, N. P.; TIN, L.; GOODE, K. Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. **American Journal of Cardiology**. n. 98, p. 391-398, 2006.

SILVERBERG, D. S.; WEXLER, D.; LAINA, A.; SCHWARTZ, D. The interaction between heart failure and other heart disease, and anemia. **Seminars in Nephrology**, v. 26, n. 4, p. 296-306, 2006.

SOARES, E. C.; LARSSON, M. H. M. A.; PINTO, C. F. Aspectos radiográficos da doença valvar crônica. **Ciência Rural, Santa Maria**, v.34, n.1, p.119-124, jan-fev, 2004.

STEPIEN, R. L. Pathophysiology of hypertension and blood pressure assessment In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**, v.1 seventh edition. California: saunders Elsevier, p. 577-581, 2011.

STEVENS, L. A.; CORESH, J.; GREENE, T.; LEVEY, A. S. Assessing kidney function – Measured and estimated glomerular filtration rate. **New England Journal of Medicine**, n. 354, p. 2473-83, 2006.

STEVENSON, L. W.; TILLISH, J. H. Maintenance of cardiac output with normal filling pressures in patients with dilated heart failure. **Circulation**, n. 74, p. 1303-1308, 1986.

STEVENSON, L. W.; NOHRIA, A.; MIELNICZUK, L. Torrent or torment from the tubules? Challenge of the cardiorenal connections. **Journal American College of Cardiology**. v. 45, n. 7, p. 2004–2007, 2005.

STRAETER-KNOWLEN, I. M.; DELL'ITALIA, L. J.; DAI, J.; HANKES, G. H.; DILLON, A. R.; CARTEE, R. E. ACE inhibitors in HF restore canine pulmonary endothelial function and ANG II vasoconstriction. **American Journal Physiology**. v. 277, p. 19-25, 1999.

STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. Urinary system. In: **Fundamentals of veterinary clinical pathology**. Iowa: Iowa State Press, cap.8. p.279-334, 2002.

SUTER, P. F. Thoracic Radiography: **An Atlas of Thoracic Diseases in the Dog and Cat**. 3ed., p. 99-110, 1984.

SYME, M. H. Poliúria e Polidipsia. In: ELLIOTT, J.; GRAUER, F. G. Manual de Nefrologia e Urologia de Cães e Gatos. Roca: São Paulo; Cap. 2; p. 9-28, 2007.

SYME, H. M. Proteinuria in cats – prognostic marker or mediator? **Journal of Feline Medicine and Surgery**. London, v. 11, n. 3, p. 211-218, 2009.

SYME, H. Hypertension in small animal kidney disease. **Veterinary clinical of north america: small animal practice**. v.41, p. 63-89, 2011.

SWENSON, L. Relationship between parental cardiac status in Cavalier King Charles spaniels and prevalence and severity of chronic valvular disease in offspring. **Journal American Veterinary Medical Association** v. 208, n. 12, p. 2009-2012, 1996.

SCHRIER, R. W.; ABRAHAM, W. T. Hormones and hemodynamics in heart failure. **New England Journal Medicine**. v. 341, n. 8, p. 577-585, 1999.

TANG, W. H.; MULLENS, W. Cardio-renal syndrome in decompensated heart failure. 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2009.166256>. Acesso em: 15 dez. 2014.

TESTANI, J. M.; KHERA, A. V.; SUTTON, M. G.; KEANE, M. G.; WIEGERS, S. E.; SHANNON, R. P.; KIRKPATRICK, J. N. Effect of Right Ventricular Function and Venous Congestion on Cardiorenal Interactions During the Treatment of Decompensated Heart Failure. **American Journal of Cardiology**. v. 105, n. 4, p. 511-516, 2010.

TILLEY, L. P.; GOODWIN, J. K. **Manual de cardiologia para cães e gatos**, ed. 3, São Paulo:Roca, p. 34-36, 2002.

UECHI, M.; SHIMIZU, A.; MIZUNO, M. Heart rate modulation by sympathetic nerves in dogs with heart failure. **Journal of Veterinary Medicine Scienc**. v. 64, n. 11, p. 1023-1029, 2002.

UTHOFF, H.; BREIDTHARDT, T.; KLIMA, T.; ASCHWANDEN, M.; ARENJA, N.; SOCRATES, T.; HEINISCH, C.; NOVEANU, M.; FRISCHKNECHET, B.; BAUMANN, U.; JAEGER, K. A.; MUELLER, C. Central venous pressure and impaired renal function in patients with acute heart failure. **European Journal of Heart Failure**. v. 13, n. 3, p. 432–439, 2011.

VIRZI, G.; CRUZ, D. N.; BOLIN, C.; VESCOVO, G.; RONCO, C. Immunomediated mechanisms of organ damage in cardiorenal syndrome type 1. **European Nephrology**. v. 6, n. 2, p. 25-29, 2012.

VISWANATHA, N. G.; GILBERT, S. The Cardiorenal Syndrome: Making the Connection. **International Journal Nephrology**, 2011. doi:10.4061/2011/283137.

WARE, W. A.; LUND, D. D.; SUBIETA, A. R.; CHMID, P. G. Sympathetic activation in dogs with congestive heart failure caused by chronic mitral valve disease and dilated cardiomyopathy. **Journal American Veterinary Medical Association**. v. 197, n. 11, p. 1475-1481, 1990.

WARE, W. A. Acquired Valvular and Endocardial Disease. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Small Animal Internal Medicine**. 4ed. St. Louis: Mosby Elsevier, p. 141-127, 2009.

WARE, W. Acquired Valve Diseases. In: WARE, W., **Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine**. Manson Publishing Ltd. 2ed, p. 198-216, 2007.

WATSON, A. D. Indicators of renal insufficiency in dogs and cats presented at a veterinary teaching hospital. **Australian Veterinary Practitioner**, Hurstville, v. 31, n. 2, p. 54-58, 2003.

YU, L.; BURDMANN, E.; SEGURO, A.C.; HELOU, C. M. B.; ZATS, R. Insuficiência renal aguda. In: ZATS, R. **Fisiopatologia renal**. São Paulo: Ed. Atheneu, v.2, cap. 5, p.261-282, 2000.

WHITE, J. V.; OLIVIER, N. B.; REIMANN, K.; JOHNSON, C. Use of proteinto-creatinine ratio in a single specimen for quantitative estimation of canine proteinuria. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 185, p. 882-885, 1984.

YOSIDA, K.; YOSHIKAWA, J.; SHAKUDO, M.; AKASAKA, T.; JYO, Y.; TAKAO, S. Colour Doppler evaluation of valvular regurgitation in normal subjects. **Circulation Research**. 78: 840-847, 1988.

ZADRAZIL, J.; HORAK, P. Pathophysiology of anemia in chronic kidney disease. A review. **Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký**. v. 158, 2014.

ZANNAD, F.; ALLA, F.; DOUSSET, B.; PITT, B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators. **Circulation**. v. 102, n. 22, p. 2700-2706, 2000.

ZATZ, R. Fisiopatologia renal. In: REIS, L. M.; JORGETTI, V. **Distúrbios do cálcio e do fósforo**. ed. 2, São Paulo: Atheneu, p. 245-60, 2002.

ANEXOS

A - Ficha de avaliação clínica

B - Licença CEUA-IV-UFRRJ

C - Tabela 1: Valores individuais das concentrações séricas de ureia, creatinina, potássio, fosfato inorgânico, sódio, cálcio total, cálcio iônico e albumina nos diferentes estágios da doença valvar crônica (DVC).

D - Tabela 2: Valores individuais da densidade e razão proteína / creatinina urinária (RPC) nos diferentes estágios da doença valvar crônica (DVC).

E - Tabela 3: Valores individuais da pressão arterial sistêmica, nos diferentes estágios da doença valvar crônica (DVC).

A - Ficha de avaliação clínica

FICHA CLÍNICA DO PACIENTE CARDIORRENAL

Ficha n°: _____
Data: ____/____/____

A) Identificação do animal e suas características:	
Nome:	Raça:
Sexo:	Idade:

B) Identificação do responsável :	
Nome:	e-mail:
Endereço:	
Bairro:	Telefone:

C) Exame Clínico (H/A):
1. Alimentação: ração () comida caseira () frequência:
2. Apetite: normorexia () anorexia () hiporexia () apetite caprichoso ()
3. Controle de vermes: não () sim () frequência: produto:
4. Controle de pulgas: não () sim () frequência: produto:
5. Controle de carrapatos: não () sim () frequência: produto:
6. Doenças pré existente:
7. Já teve alguma doença do sistema urinário? Qual? Qual foi tratamento, dose, intervalo e duração do tratamento?
8. Foi submetido a procedimento cirúrgico? Qual? Teve complicações na anestesia?
9. Medicações em uso:.....
Obs:

EXAME FÍSICO / SINAIS CLÍNICOS

Peso:	Desidratação (%):	T°C:	PAS:
Score corporal : (1) (2) (3) (4) (5)			

SISTEMA GASTRINTESTINAL

Mucosas: normocoradas () hipocoradas () congestas ()
Hálito Urêmico: Sim () Não () Úlceras em cav. Oral: Sim () Não ()
Dentes: Periodontoses () Cálculo dentário ()
Êmese: Sim () Não () Frequência: Aspecto:
Diarréia: Sim () Não () Frequência: Aspecto:

OBS:

SISTEMA CARDIORESPIRATÓRIO

FR:
Tosses: Não () Sim () : Sonoro () Fraca ()
Início: Evolução:
Frequência / Momento:
Ronco: Sim () Não ()
Espirro: Sim () Não ()
Frequência / Momento:
Dipneia ou Repouso: Sim () Não ()
Cianose: Sim () Não ()

Sincope: Sim () Não ()
Convulsão: Sim () Não ()
FC : Sopro: Sim () Não () Grau: Estadiamento da doença:
OBS gerais :
SISTEMA REPRODUTIVO
Esterelizado (a): Sim () Não () Idade na ocasião:
OBS:
SISTEMA GENITURINÁRIO
Sensibilidade à palpação renal: Sim () Não ()
Estadiamento da doença renal:
Estrangúria () Polaquiúria () PU/PD () Iscúria () Oligúria () Disúria ()
Disorexia () Incontinencia urinária () Anúria () Hematúria ()
- Frequência de micção:
- Coloração da urina:
- Odor :
OBS:
RESULTADO DE EXAMES LABORATÓRIAS
Ht %: Hb: Eritrocitos: Plaquetas: Ptns plasmáticas:
Creat: Ureia: K: P: CaT: Cai: Albumina: Na:
Densidade: Relação Ptn/creat urinária:
Laudo radiográfico:
Laudo ecocardiografico:
Laudo ultrassonografico abdominal:



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
BR 465, Km 7 - Centro - Seropédica - Rio de Janeiro - CEP: 23.890-000
Telefone: (21) 2682-3051 - E-mail: ceua.iv@ufrrj.br

Seropédica 04 de abril de 2014

DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO

Declaramos para os devidos fins que foi aprovado o protocolo de número 017/2014 intitulado "Estadiamento da doença renal crônica em cães domésticos (*Canis familiaris*, LINNAEUS, 1758) com doença valvar crônica." encaminhado pelo Professor (a) do Departamento de Medicina e Cirurgia Veterinária, Jonimar Pereira Paiva. Informamos que foi aprovado em reunião ordinária da CEUA-IV realizada no dia 04 de abril de 2014, após avaliação do plenário da referida Comissão.

Assinatura manuscrita em tinta preta, legível como 'Fabio B. Scott'.

Fabio Barbour Scott
Coordenador CEUA-IV

C - Tabela 1. Valores individuais das concentrações séricas de ureia, creatinina, potássio, fosfato inorgânico, sódio, cálcio total, cálcio iônico e albumina nos diferentes estágios da doença valvar crônica (DVC).

N	Estágio da DVC	Ureia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Potássio (mmol/L)	Sódio (mmol/L)	Fosfato inorgânico (mg/dL)	Cálcio total (mg/dL)	Calcio iônico (mg/dL)	Albumina (g/dL)
1	B1	100	2,2	4,5	140	6,9	11,3	1,4	2,8
2	B1	41	0,7	3,4	147	3,5	11,2	1,4	2,8
3	B1	30	0,6	4,0	145	4,6	9,0	1,2	3,3
4	B1	33	0,5	4,3	144	3,9	8,2	1,3	1,6
5	B1	87	1,3	3,5	145	4,0	10,0	1,2	2,2
6	B1	357	7,4	5,0	144	8,0	8,0	1,3	2,0
7	B1	21	0,7	4,7	151	5,0	10,2	1,3	3,3
8	B1	34	0,7	5,3	148	3,6	8,5	1,1	3,3
9	B2	45	1,0	4,8	149	4,1	11,0	1,1	2,1
10	B2	48	0,4	5,2	151	4,7	12,0	1,3	3,0
11	B2	21	0,5	4,9	145	3,9	5,6	1,2	3,5
12	B2	31	0,8	5,8	144	7,8	10,4	1,3	3,0
13	B2	189	3,0	5,3	145	14,6	7,1	1,2	2,6
14	B2	88	1,3	1,3	148	4,0	10,1	1,3	2,7
15	B2	35	0,8	4,3	151	3,6	9,1	1,2	2,8
16	B2	35	0,8	4,7	150	8,0	7,7	1,3	3,2
17	B2	173	3,0	5,0	134	6,0	10,3	1,3	2,8
18	B2	70	0,9	4,2	145	4,0	10,0	1,6	2,8
19	C	99	1,1	5,0	152	3,0	7,2	1,1	2,5
20	C	29	1,4	5,4	150	4,2	8,1	1,3	1,9
21	C	21	1,2	5,2	148	4,2	8,8	1,4	3,1
22	C	36	1,0	4,1	147	3,7	10,5	1,3	3,7
23	C	52	1,2	5,0	148	4,4	8,3	1,1	2,7

D - Tabela 2. Valores individuais da densidade e razão proteína / creatinina urinária (RPC) nos diferentes estágios da doença valvar crônica (DVC).

N	Estágio da DVC	Densidade urinária	RPC
1	B1	1.025	0,03
2	B1	1.035	0,05
3	B1	1.035	0,01
4	B1	1.040	0,15
5	B1	1.023	0,03
6	B1	1.018	0,10
7	B1	1.040	0,15
8	B1	1.050	0,02
9	B2	1.010	2,00
10	B2	1.020	0,04
11	B2	1.025	0,08
12	B2	1.020	0,04
13	B2	1.020	0,05
14	B2	1.022	0,02
15	B2	1.015	0,09
16	B2	1.050	0,09
17	B2	1.010	1,60
18	B2	1.052	0,20
19	C	1.018	1,00
20	C	1.030	1,70
21	C	1.005	0,02
22	C	1.020	0,49
23	C	1.050	1,00

E - Tabela 3. Valores individuais da pressão arterial sistêmica, nos diferentes estágios da doença valvar crônica (DVC).

N	Estágio da DVC	Pressão arterial sistólica (mmHg)
1	B1	120
2	B1	140
3	B1	120
4	B1	130
5	B1	150
6	B1	160
7	B1	110
8	B1	130
9	B2	170
10	B2	140
11	B2	125
12	B2	160
13	B2	130
14	B2	130
15	B2	145
16	B2	150
17	B2	180
18	B2	160
19	C	200
20	C	130
21	C	140
22	C	130
23	C	120