

YUMI NAGASAWA LIMA

SÍNDROME CARDIORRENAL EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA

Área de Concentração: Clínica Médica de Pequenos Animais

Preceptor: Prof^a Ass. Dra. Alessandra Melchert

Coordenador de Estágios: Profa. Dra. Juliany Gomes Quitzan

Botucatu

2022

YUMI NAGASAWA LIMA

SÍNDROME CARDIORRENAL EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado a Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção de grau de médico veterinário

Área de Concentração: Clínica Médica de Pequenos Animais

Preceptor: Prof^a Ass. Dra. Alessandra Melchert

Coordenador de Estágios: Profa. Dra. Juliany Gomes Quitzan

Botucatu

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA
INFORM.DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE
BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Lima, Yumi Nagasawa.

Síndrome cardiorenal em cães : revisão de literatura /
Yumi Nagasawa Lima. - Botucatu, 2022

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Medicina
Veterinária) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de
Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia

Orientador: Alessandra Melchert

Capes: 50501062

1. Fisiopatologia. 2. Sistema cardiovascular. 3. Rins -
Doenças. 4. Síndrome cardiorenal.

Palavras-chave: Fisiopatologia; Sistema cardiovascular;
Sistema renal; Síndrome cardiorenal.

LIMA, Y.N. **Síndrome Cardiorenal em Cães: Revisão de Literatura**. Botucatu, 2022. 19 p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Clínica Médica de Pequenos Animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlia de Mesquita Filho”.

RESUMO

A síndrome cardiorenal (SCR) corresponde à interação fisiopatológica entre os sistemas cardiovascular e renal, de manifestação aguda ou crônica e, com origem em disfunção de um desses sistemas, de ambos ou em condição sistêmica independente. Envolve mecanismos e vias fisiopatológicas ainda não totalmente esclarecidos na medicina veterinária. As etiologias mais comuns da disfunção cardiovascular e da disfunção renal são bastante variáveis entre espécies, o que possivelmente limita a correlação entre estudos sobre a síndrome cardiorenal em pacientes humanos e pequenos animais, como cães e gatos. O *Cardiovascular-Renal Axis Disorders Consensus Group* sugeriu o termo ‘*cardiovascular-renal disorders*’ para se referir à síndrome cardiorenal na medicina veterinária e elaborou uma classificação considerando o órgão responsável pelo distúrbio que deflagra a síndrome, seu eixo de progressão e a característica de sua manifestação. Algumas etiologias reconhecidamente envolvem mecanismos que podem interferir no funcionamento tanto do sistema cardiovascular quanto do sistema renal e possivelmente unem o eixo fisiopatológico da síndrome através de interações complexas. Mecanismos neuro-humorais que cursam com ativação intensa e persistente do sistema simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona possivelmente participam de mais de uma via fisiopatológica da síndrome cardiorenal. Definir quais os possíveis mecanismos centrais da SCR pode ser o primeiro passo para melhorar o entendimento dessa manifestação clínica complexa. O objetivo do estudo foi abordar a classificação e os mecanismos envolvidos na síndrome cardiorenal em cães.

Palavras chave: Síndrome Cardiorenal, Fisiopatogenia, Sistema Cardiovascular

LIMA, Y.N. **Cardiorenal Syndrome in Dogs: a Literature Review**. Botucatu, 2022. 19 p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Clínica Médica de Pequenos Animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlia de Mesquita Filho”.

ABSTRACT

The cardiorenal syndrome (CRS) corresponds to the pathophysiological interaction between the cardiovascular and renal systems, of acute or chronic manifestation and, induced by dysfunction in one of these systems, in both or from an external systemic condition. It includes pathophysiological mechanisms and axis not fully understood yet in veterinary medicine. The most common etiologies of cardiovascular and renal dysfunctions are highly variable between species, possibly limiting the correlation between cardiorenal syndrome studies in human patients and small animals such as dogs and cats. The Cardiovascular-Renal Disorders Consensus Group suggested the term 'cardiovascular-renal disorders' to refer to a cardiorenal syndrome in veterinary medicine and classified it considering the organ responsible for the dysfunction which triggers the syndrome, its progression axis, and the characteristic of its manifestation. Some recognized etiologies include mechanisms that can interfere with the functioning of both cardiovascular and renal systems and possibly link the pathophysiological axis of this syndrome through a complex interaction. Neurohumoral mechanisms, which lead to intense and persistent activation of sympathetic and renin-angiotensin-aldosterone systems, may participate in more than one pathophysiological axis in the cardiorenal syndrome. To determine the possible main mechanisms of CRS may be the first step to improving understanding of this complex clinical manifestation. The objective of this study is to describe the classification and mechanisms involved in cardiorenal syndrome in dogs.

Key words: Cardiorenal Syndrome, Pathophysiology, Cardiovascular System.

SUMÁRIO

RESUMO	3
ABSTRACT	4
1. INTRODUÇÃO	6
2. REVISÃO DE LITERATURA	6
3. CONCLUSÃO	15
4. REFERÊNCIAS	16
5. ANEXO	20

1. INTRODUÇÃO

O sistema cardiovascular e o sistema urinário do cão interagem através de diversos mecanismos fisiológicos de atuação e de regulação complexas. Deflagrada lesão ou estímulo deletério em um ou em ambos os sistemas, suficiente para desencadear o desequilíbrio de suas funções, ocorre a manifestação clínica da doença cardiovascular e/ou renal. Por meio de vias, agora fisiopatológicas, ocorre interação definida como síndrome cardiorrenal (RONCO, 2008).

O tratamento da disfunção simultânea desses sistemas deve ser realizado de maneira ponderada e proficiente, pois alguns fármacos de uso frequente no tratamento desses distúrbios – como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), diuréticos de alça e terapia de reposição de fluidos – tem atuação sobre essas vias de interação e podem agravar a disfunção ou lesionar órgãos susceptíveis devido ao quadro patológico prévio (MACDONALD *et al.*, 1987; STEIMLE *et al.*, 1997; VALLON; MIRACLE; THOMSON, 2008; LAZZARINI *et al.*, 2012; LANTIS *et al.*, 2014).

O estudo sobre a fisiopatogenia envolvida na síndrome cardiorrenal ainda possui campo para detalhamento, especialmente na medicina veterinária, entretanto, definir o conhecimento atualmente disponível e estabelecer os possíveis mecanismos centrais do processo pode ser um dos primeiros passos para o melhor entendimento dessa manifestação clínica (POUCHELON *et al.*, 2015). O objetivo do estudo foi abordar a classificação e os mecanismos envolvidos na síndrome cardiorrenal em cães.

2. REVISÃO DE LITERATURA

A síndrome cardiorrenal (SCR) pode ser definida como a interação fisiopatológica entre os sistemas cardiovascular e renal, de carácter agudo ou crônico, com origem em disfunção cardíaca e/ou renal ou em condição sistêmica independente (SCHRIER, 2007; RONCO, 2008). Possivelmente induzida por doenças infecciosas, toxinas, fármacos e distúrbios estruturais e/ou funcionais que

resultem em alteração da fisiologia normal desses sistemas, causando prejuízo para a função de um ou de ambos (POUCHELON *et al.*, 2015).

Doenças cardíacas e renais são comumente descritas em cães como fator de morbidade e mortalidade (BUCHANAN, 1992; FLEMING; CREEVY; PROMISLOW, 2011; POLZIN, 2011) e estão entre as causas mais comuns de morte do cão geriátrico (EICHEMBERG; SEINE, 1996).

Os distúrbios cardiovasculares em cães frequentemente incluem a doença valvar crônica, distúrbios de ritmo cardíaco primários, cardiopatias congênitas, cardiomiopatia dilatada, entre outros (FOX *et al.*, 1999). Enquanto os distúrbios renais são frequentemente associados à glomerulonefrite, pielonefrite, necrose tubular aguda e distúrbios túbulo-intersticiais (MACDOUGALL *et al.*, 1986).

Atualmente, os mecanismos fisiopatológicos da SCR que unem tanto o sistema cardiovascular quanto o sistema renal em um único eixo homeostático não estão completamente elucidados, tanto na medicina humana quanto na medicina veterinária e, portanto, é esperado que a definição, classificação e o próprio entendimento sobre essa síndrome recebam modificações e mais detalhamento no futuro (BRAAM, 2014; POUCHELON, 2015).

O ‘*Cardiovascular-Renal Axis Disorders Consensus Group*’ sugeriu o termo ‘*cardiovascular-renal disorders*’ (CvRD) como nomenclatura da síndrome cardiorrenal em pacientes veterinários, ressaltando o envolvimento de distúrbios tanto de vasculatura, como do coração e rins na síndrome, assim como a intensa variação de sua etiologia e manifestação clínica entre espécies. Essas diferenças possivelmente limitam a correlação e aplicabilidade das informações obtidas a partir de estudos em pacientes humanos para animais, como cães e gatos (POUCHELON *et al.*, 2015).

Apesar disso, a classificação da síndrome cardiorrenal humana e a classificação do *Cardiovascular-Renal Axis Disorders Consensus Group* são semelhantes e apresentam correlação em diversos aspectos. Isso ocorre porque ambas as classificações levam em consideração o órgão responsável pelo distúrbio que deflagra a síndrome, o tempo de curso da doença e sua progressão através de três eixos principais: do sistema cardiovascular para os rins, dos rins para o sistema

cardiovascular e de processo externo para os dois sistemas. Ao mesmo tempo, não incluem o mecanismo fisiopatológico nem o manejo terapêutico como características determinantes para sua categorização (ORVALHO; COWGILL, 2017; RANGASWAMI *et al.*, 2019).

A classificação da síndrome cardiorrenal em pacientes humanos foi sugerida a fim de simplificar a identificação da SCR na rotina clínica (HENRICH, 2006; SCHRIER, 2007; BERL; RONCO, 2008) e possui as seguintes categorias:

Tipo 1 - Síndrome cardiorrenal aguda: disfunção cardíaca aguda contribuindo para disfunção renal aguda.

Tipo 2 - Síndrome cardiorrenal crônica: distúrbio cardíaco crônico contribuindo para doença renal crônica em progressão.

Tipo 3 - Síndrome renocárdica aguda: disfunção renal aguda contribuindo para disfunção cardíaca aguda.

Tipo 4 - Síndrome renocárdica crônica: doença renal crônica (primária) contribuindo para início da disfunção cardíaca.

Tipo 5 - Síndrome cardiorrenal secundária: distúrbio sistêmico agudo ou crônico resultando em distúrbio simultâneo de função cardíaca e renal.

De maneira semelhante, uma classificação foi sugerida para pacientes veterinários pelo respectivo grupo de consenso para CvRD (POUCHELON *et al.*, 2015), considerando o possível sistema de origem da síndrome (*H: heart; K: kidney; O: other*) e curso da manifestação clínica (*U: unstable; S: stable*). Suas categorias são:

CvRD_H U – Processo envolvendo primariamente o sistema cardiovascular resultando em doença / disfunção renal de apresentação clínica classificada como instável (*unstable*).

CvRD_H S – Processo envolvendo primariamente o sistema cardiovascular resultando em doença / disfunção renal de apresentação clínica classificada como estável (*stable*).

CvRD_K U – Processo envolvendo primariamente os rins resultando em doença / disfunção cardiovascular de apresentação clínica classificada como instável (*unstable*).

CvRD_K S – Processo envolvendo primariamente os rins resultando em doença / disfunção cardiovascular de apresentação clínica classificada como estável (*stable*).

CvRD_O – Processo primariamente causado por fármacos, toxinas ou outras causas de distúrbios sistêmicos, resultando em disfunção simultânea dos sistemas cardiovascular e renal ou quadro clínico no qual coexistam processos primários tanto no sistema renal quanto no sistema cardiovascular.

O entendimento dos mecanismos exatos envolvidos na síndrome cardiorrenal ainda é incompleto, entretanto existem etiologias que reconhecidamente envolvem ativação neuro-hormonal, distúrbios de volume sanguíneo, tônus vasomotor e/ou estabilidade hemodinâmica e possivelmente unem o eixo fisiopatológico dos sistemas cardiovascular e renal através de uma interação complexa (JOSE *et al.*, 2006; BOCK; GOTTLIEB, 2010; POUCHELON *et al.*, 2015).

A manifestação clínica CvRD_H *Ustable* é associada a disfunção cardíaca súbita que resulte em injúria renal aguda (IRA). Processo que possivelmente envolve a redução drástica do débito cardíaco, ativação neuroendócrina do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e aumento de tônus simpático persistentes, congestão passiva dos rins (ELLISON, 1999), hipertensão arterial sistêmica, lesão oxidativa resultante da produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (HAASE *et al.*, 2013; MCCULLOUGH *et al.*, 2013), diminuição dos níveis de óxido nítrico e intensificação de vias inflamatórias (MARTINS *et al.*, 2011).

Já a manifestação clínica CvRD_H *Stable* é associada a disfunção cardíaca crônica e sua interação com doença renal também crônica. A relação de causalidade possivelmente reside em distúrbio de perfusão renal persistente (isquemia ou congestão) e/ou ativação crônica de sistemas neuroendócrinos e do sistema simpático, intensificando a liberação de elementos como epinefrina e angiotensina (HILLEGE *et al.*, 2006; MULLENS *et al.*, 2009).

Através desses mecanismos, o grupo de consenso em CvRD listou as seguintes etiologias como sugeridas, possíveis e/ou suspeitas para a síndrome de origem cardíaca: hipertensão sistêmica resultando em doença glomerular; choque

cardiogênico combinado a baixo débito cardíaco e hipotensão sistêmica resultando em baixa perfusão renal, azotemia e insuficiência renal aguda; dirofilariose ou síndrome da veia cava resultando em glomerulonefrite e injúria renal aguda; insuficiência cardíaca resultando em congestão passiva dos rins (POUCHELON *et al.*, 2015).

Um dos mecanismos neuro-humorais que possuem influência sobre o sistema cardiovascular é o reflexo barorreceptor, uma das principais vias de controle homeostático da pressão arterial média. Mecanorreceptores sensíveis a estiramento presentes nas artérias carótidas e no arco aórtico detectam variações bruscas de pressão arterial e enviam informações para centros de controle cardiovasculares, que em segundos resultam em resposta, com alteração do débito cardíaco e da resistência vascular periférica. A queda da pressão arterial resulta então em aumento do tônus simpático, que estimula a vasoconstrição periférica. Entretanto, em situações de hipotensão sustentada, durante dias ou semanas, o barorreflexo parece agir para estabilizar a pressão arterial média para esse patamar diminuído e não para a pressão arterial dentro dos valores de referência normais para a espécie. O equivalente também ocorre em períodos de hipertensão sustentada (CREAGER; CREAGER, 1994; CUNNINGHAM *et al.*, 2003).

Em órgãos como rins, baço e musculatura esquelética em repouso, os mecanismos de controle cardiovasculares extrínsecos predominam sobre aqueles intrínsecos – também chamados de mecanismos metabólicos ou de atuação local – no controle do fluxo sanguíneo. O aumento do tônus simpático tem efeito vasoconstritor nas arteríolas renais e sua ativação crônica gera efeitos deletérios resultantes da redução do fluxo sanguíneo renal e taxa de filtração glomerular. A resposta compensatória do reflexo barorreceptor arterial não reverte completamente os distúrbios de pressão sistêmica, apenas os atenua (CUNNINGHAM *et al.*, 2003).

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é ativado em resposta a hipotensão detectada nas arteríolas renais pelas células granulares justaglomerulares, que em resposta secretam renina, proteína que converte o angiotensinogênio plasmático em angiotensina I (ANG I). A enzima conversora de angiotensina (ECA) converte ANG I em angiotensina II (ANG II), que possui

algumas ações biológicas. O estímulo à secreção de aldosterona ocorre através de dois estímulos principais: o aumento da concentração de potássio (K^+) extracelular e através da atuação da ANG II no córtex da glândula suprarrenal. A ANG II aumenta a secreção de hormônio antidiurético (ADH; vasopressina), tem efeito vasoconstritor, estimula a sede, aumenta a ativação simpática e aumenta reabsorção de sódio (Na^+). A aldosterona promove maior reabsorção de Na^+ , maior secreção de K^+ , maior reabsorção de água no néfron e maior ingestão de água (KUMAR; SINGH; BAKER, 2007; DELL'ITALIA, 2011; SPETH; GIESE, 2013; FARAG *et al.*, 2015).

A ativação persistente do SRAA em pacientes com insuficiência cardíaca, contribui para o aumento da pressão venosa central e para um quadro de congestão, que pode resultar em hipertensão dos túbulos distais e veias renais, disfunção tubular e hipóxia do parênquima renal. Em pacientes caninos que apresentavam doença renal crônica (DRC), a hipertensão arterial se mostrou como fator correlacionado ao agravamento da disfunção renal (JOIS; MEBAZAA, 2012). Além disso, as espécies reativas de oxigênio podem ser responsáveis por lesões em musculatura lisa, endotélio vascular, túbulos renais e cardiomiócitos (MORA *et al.*, 2016).

A monitoração dos níveis de ureia e creatinina por meio do exame bioquímico sérico é realizada de maneira rotineira no acompanhamento dos quadros clínicos de IRA, entretanto, frequentemente a detecção da injúria/disfunção não é realizada a tempo de prevenir danos progressivos aos rins. O estudo e validação de biomarcadores mais sensíveis possivelmente contribuiria para a detecção das lesões renal e cardíaca e, conseqüentemente da síndrome cardiorrenal em estágios menos avançados (BRAUN; LEFEBVRE; WATSON, 2003; RELFORD; ROBERTSON, 2016).

Não existe atualmente biomarcadores específico para CvRD, portanto o diagnóstico, monitoração e planejamento terapêutico do paciente canino deve ser realizado a partir de testes e exames tradicionais, como a urinálise, hemograma e exame da bioquímica sérica, para avaliação tanto da doença renal, como cardíaca. Além disso, biomarcadores mais recentes, como o N-terminal do pró-hormônio do

peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP), troponina I (cTnI) e dimetilarginina simétrica (SDMA), possivelmente também sejam úteis nesse contexto (POUCHELON *et al.*, 2015).

A presença de injúria renal aguda de grau II, definida como nível sérico de creatinina entre 1,7-2,5 mg/dL de acordo com a classificação da IRIS - *International Renal Interest Society* (IRIS, 2016), foi detectada em cães que recebiam tratamento para insuficiência cardíaca (GOUTAL *et al.*, 2010). A presença dessa alteração foi associada com maior taxa de mortalidade quando presente em pacientes caninos com outras comorbidades (HARISON *et al.*, 2012). A disfunção renal associada ao aumento sérico de creatinina e ureia em pacientes com insuficiência cardíaca foi associada à maior gravidade da doença e mau prognóstico para o paciente (MARTINELLI; LOCATELLI; BASSIS, 2016).

As alterações hemodinâmicas resultantes de distúrbios valvares interferem na perfusão sanguínea de órgãos alvo, como os rins, originando ou agravando disfunções agudas ou crônicas (COWGILL, L.D *et al.*, 2016; ORVALHO; COWGILL, 2017). Dentre os distúrbios valvares, destaca-se a degeneração mixomatosa da valva mitral (DMVM), também chamada de doença valvar crônica ou endocardiose, que corresponde a cardiopatia adquirida mais comum em cães, responsável por 75 a 80% dos casos de cardiopatias nessa espécie (ATKINS *et al.*, 2009).

O tratamento para a disfunção cardíaca frequentemente envolve o uso de inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECA) – potencialmente nefrotóxicos quando administrados em cães hipovolêmicos (MACDONALD *et al.*, 1987) – e diuréticos de alça, como furosemida – que em doses altas são associadas a depleção de volume hídrico, piora da função renal (STEIMLE *et al.*, 1997; VALLON; MIRACLE; THOMSON, 2008; LAZZARINI *et al.*, 2012) e ativação do SRAA (LANTIS *et al.*, 2014).

Atualmente, poucos estudos apresentam evidências claras de CvRD_K (SAMPEDRANO *et al.*, 2006; WILSON *et al.*, 2010). Os principais mecanismos seriam a alteração hidroeletrólítica decorrente de insuficiência renal aguda e da doença renal crônica, resultando em arritmias (BAGSHAW *et al.*, 2013);

diminuição do clearance de fármacos com efeitos cardiovasculares, resultando em toxicidade; alterações extremas de volume (hipovolemia ou hipervolemia graves), resultando em disfunção cardíaca secundária (POLZIN, 2011); sobrecarga de volume resultante da ação do SRAA, desestabilizando afecções cardíacas pré-existentes, como doença valvar crônica ou disfunção diastólica (WILSON *et al.*, 2010).

Ademais, o grupo de consenso em CvRD listou as seguintes etiologias como sugeridas, possíveis e/ou suspeitas para a síndrome de origem renal: hipertensão sistêmica de origem renal, resultando em aumento de pós-carga, desestabilizando e agravando insuficiência mitral ou aórtica; sobrecarga de volume resultando em congestão ou hipertensão sistêmica; uremia levando a oligodipsia, anorexia e êmese intensas, agravando o estado de desidratação e hipovolemia, resultando em reduzido débito cardíaco e perfusão tecidual; ativação crônica do SRAA com sobrecarga de volume e remodelamento cardíaco (POUCHELON *et al.*, 2015).

Os processos associados à manifestação clínica da sepse e o quadro decorrente de sua progressão estão entre as condições sistêmicas que possivelmente afetam outros órgãos de maneira secundária e são considerados como a causa sistêmica aguda mais comum de lesão / disfunção do sistema cardiovascular e renal (LANGHORN *et al.*, 2013; POUCHOLON *et al.*, 2015).

Atualmente, a fisiopatologia envolvida em CvRD permanece ainda pouco definida devido à escassez de estudos específicos na área de veterinária. As interações entre condições sistêmicas e a síndrome cardiorrenal ainda possuem espaço para mais detalhamento (POUCHELON *et al.*, 2015). Entretanto, existem doenças que possuem repercussão sistêmica e teoricamente poderiam apresentar prejuízo aos sistemas cardiovascular e renal simultaneamente, como o hiperadrenocorticism (POLZIN, 2011) e algumas doenças infecciosas (MEHTA. *et al.*, 2013).

A presença de anemia foi associada à progressão da doença renal crônica em cães (BARTGES, 2012) e possivelmente a casos de CvRD, tendo origem em uma combinação de fatores como a redução dos níveis de eritropoetina, excesso de citocinas pró-inflamatórias circulantes e redução da absorção de ferro devido a

hipóxia ou congestão intestinais (SOUZA *et al*, 2010). A associação entre anemia, disfunção cardíaca e disfunção renal pode contribuir para agravamento do quadro clínico geral do paciente (FIOCCHI *et al*, 2017).

O diagnóstico da síndrome cardiorenal envolve avaliação cuidadosa, tanto da função cardiovascular, quanto da função renal durante o exame clínico, assim como o estadiamento, monitoração frequente e elaboração de adequado plano terapêutico. Considerando o potencial envolvimento renal no quadro de CvRD, o método de classificação considerado como mais adequado para o paciente suspeito de IRA ou DRC é o respectivo sistema de classificação IRIS. Ele categoriza a progressão da afecção renal, de grau leve a severo e, prevê a utilização de biomarcadores determinantes para avaliação da função dos rins. Adicionalmente, o método também inclui a monitoração da pressão arterial em seus critérios, que aqui se destaca por importância ainda maior, já que as variações deletérias de pressão nos sistemas orgânicos possivelmente participam da etiopatogenia da síndrome cardiorenal por mais de uma via (POUCHELON *et al.*, 2015), o que torna sua detecção um fator determinante para o planejamento da conduta terapêutica (BROWN *et al*, 2007; STEPIEN, 2014).

A pressão arterial sistólica superior a 160 mmHg corresponde a risco progressivo de lesão em órgãos alvo, incluindo agravar a progressão da lesão renal e o nível de proteinúria, diminuir a taxa de filtração glomerular (TFG), predispor a lesões secundárias a uremia e elevar a taxa de mortalidade em cães (IRIS, 2016).

A radiografia torácica, a ecocardiografia e a eletrocardiografia proporcionam informações valiosas sobre anatomia e atividade do sistema cardiovascular e, permitem inferir sobre o prognóstico de cães com afecções cardíacas (REYNOLDS *et al*, 2012). Exames de imagem do sistema urinário também são úteis para diagnóstico e para orientar a conduta terapêutica, assim como em alguns casos, determinar a causa de base para a disfunção renal (POLZIN, 2011; POUCHOLON *et al.*, 2015).

Esses dados devem ser avaliados em conjunto com as demais informações obtidas a partir de exame clínico detalhado do paciente. Por conseguinte, uma

conduta sistemática contribui para a avaliação da possível presença e/ou severidade da síndrome cardiorrenal (POUCHELON *et al.*, 2015).

3. CONCLUSÃO

A manifestação clínica da síndrome cardiorrenal em cães cursa com disfunção tanto cardiovascular quanto renal. Os dois sistemas interagem por meio de vias bidirecionais complexas e o entendimento desses mecanismos fisiopatológicos ainda é incompleto. Nesse contexto, o estudo da fisiopatologia dessa síndrome possui notável importância no tratamento clínico do paciente devido ao seu impacto na estratégia de intervenção terapêutica. Atualmente, ainda existe campo para realização de ensaios clínicos extensos e elaboração de diretrizes para o tratamento da síndrome cardiorrenal em cães.

4. REFERÊNCIAS

- ATKINS, C. *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. **Journal of veterinary internal medicine**, 23, 6, 1142-1150, 2009.
- BAGSHAW, S.M. *et al.* Cardiorenal syndrome type 3: pathophysiologic and epidemiologic considerations. **Contributions to Nephrology**, 182, 137-157, 2013.
- BARTGES, J.W. Chronic kidney disease in dogs and cats. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, 42, 669-692, 2012.
- BERL, T.; HENRICH, W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. **Clin J Am Soc Nephrol**, 1(1), 8-18, 2006.
- BOCK, J.S.; GOTTLIEB, S.S. Cardiorenal syndrome: new perspectives. **Circulation**, 121, 2592-2600, 2010.
- BRAAM, B. *et al.* Cardiorenal syndrome – current understanding and future perspectives. **Nature Reviews Nephrology**, 10, 48-55, 2014.
- BRAUN, J.P.; LEFEBVRE, H.P.; WATSON, A.D. Creatinine in the dog: a review. **Vet Clin Pathol**, 32, 162-79, 2003.
- BROWN, S. *et al.* Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 21, 542-558, 2007.
- BUCHANAN, J.W. **Causes and prevalence of cardiovascular disease. In: Current Veterinary Therapy XI: Small Animal Practice.** 14. ed. Philadelphia: Saunders, 1992. 647-654 p.
- COWGILL, L.D *et al.* Is progressive chronic kidney disease a slow acute kidney injury? **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, 46 (6), 995-1013, 2016.

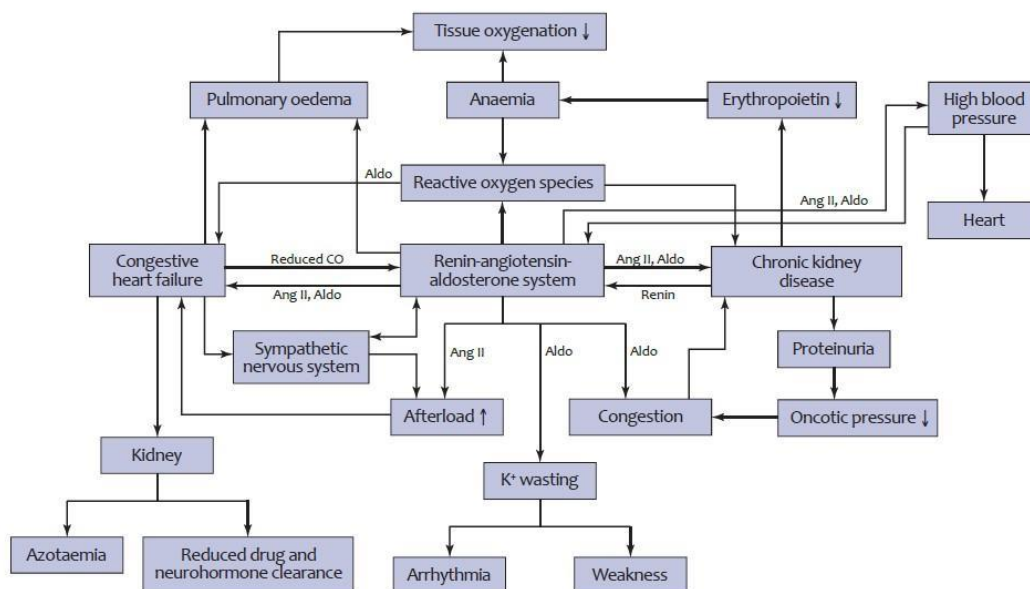
- CREAGER, M.A.; CREAGER, S.J. Arterial baroreflex regulation of blood pressure in patients with congestive heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, 23, 2, 401-405, 1994.
- CUNNINGHAM, J.G. *et al.* **Fisiologia veterinária**. 5 ed. Virginia: Elsevier; 2003. p. 594-979
- DELL'ITALIA, L.J. Translational success stories: angiotensin receptor 1 antagonists in heart failure. **Circ Res**, 109, 437–452, 2011.
- EICHELBERG, H.; SEINE, R. Life expectancy and cause of death in dogs. I. The situation in mixed breeds and various dog breeds. **Berliner Munchner Tierärztliche Wochenschrift**, 109, 292–303, 1996.
- ELLISON, D.H. Diuretic resistance: physiology and therapeutics. **Semin Nephrol**, 19(6), 581–97, 1999.
- FARAG, E. *et al.* An Update of the Role of Renin Angiotensin in Cardiovascular Homeostasis. **Anesthesia & Analgesia**, 120 (2), 275–292, 2015.
- FIOCCHI, E.H. *et al.* The use of darbapoetin to stimulate erythropoiesis in the treatment of anemia of chronic kidney disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 31(2), 476-485, 2017.
- FLEMING, J.M.; CREEVY, K.E.; PROMISLOW, D.E. Mortality in North American dogs from 1984 to 2004: an investigation into age-, size-, and breed-related causes of death. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 25, 187-198, 2011.
- FOX, P.R. *et al.* Recommendations for diagnosis of heart disease and treatment of heart failure in small animals. **Textbook of canine and feline cardiology, principles and clinical practice**. 2 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p.883-901.
- GOUTAL, C.M.; *et al.* Evaluation of acute congestive heart failure in dogs and cats: 145 cases (2007-2008). **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, 20, 330-337, 2010.
- HARISON, E. *et al.* Acute azotemia as a predictor of mortality in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 26, 1093-1098, 2012.
- HAASE, M. *et al.* Pathogenesis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). **Contributions to Nephrology**, 182, 99-116, 2013.
- HILLEGE, H.L. *et al.* Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. **Circulation**, 113, 671–678, 2006.
- IRIS, International Renal Interest Society Grading of Acute Kidney Injury. Available from: www.iris-kidney.com/pdf/4_ldc-revised-grading-of-acute-kidney-injury.pdf
- JOIS, P.; MEBAZAA, A. Cardio-renal syndrome type 2: epidemiology, pathophysiology, and treatment. **Seminars in Nephrology**, 32(1), 26-30, 2012.
- JOSE, P. *et al.* Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. **J Am Soc Nephrol**, 17(10), 2886–2891, 2006.
- KUMAR, R.; SINGH, V.P.; BAKER, K.M. The intracellular renin-angiotensin system: a new paradigm. **Trends Endocrinol Metab**, 18, 208–214, 2007.

- LANGHORN, R. *et al.* Evaluation of a high-sensitivity assay for measurement of canine and feline serum cardiac troponin I. **Veterinary Clinical Pathology**, 42, 490-498, 2013.
- LANTIS, A. C. *et al.* Effects of furosemide and the combination of furosemide and the labeled dosage of pimobendan on the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in clinically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research**, 72, 1646-1651, 2011.
- LAZZARINI, V. *et al.* Can we prevent or treat renal dysfunction in acute heart failure? **Heart Failure Review**, 17, 291-303, 2012.
- MARTINELLI, E.; LOCATELLI, C.; BASSIS, S. Preliminary investigation of cardiovascular-renal disorders in dogs with chronic mitral valve disease. **J Vet Intern Med**, 30, 1612-1618, 2016.
- MARTINS H. *et al.* Cardio-renal syndrome - The Challenge in Heart Failure Treatment. **Acta Medica Portuguesa**, 24, 285-292, 2011.
- MEHTA, R.L. *et al.* Cardiorenal syndrome type 5: clinical presentation, pathophysiology and management strategies from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). **Contributions to Nephrology**, 182, 174-194, 2013.
- MCCULLOUGH, P.A. *et al.* Pathophysiology of the cardiorenal syndromes: executive summary from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). **Contributions to Nephrology**, 182, 82-98, 2013.
- MACDONALD, J.S. *et al.* Renal effects of enalapril in the dog. **Kidney International**, 31, 148-153, 1987.
- MACDOUGALL, D.F. *et al.* Canine chronic renal disease: prevalence and types of glomerulonephritis in the dog. **Kidney International**, 29, 1144-1151, 1986.
- MORA, S.D. *et al.* Síndrome cardiorenal tipo 1: Mecanismos fisiopatológicos e papel dos novos biomarcadores. **Insuficiência Cardíaca**, 11(1), 23-30, 2016.
- MULLENS, W. *et al.* Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, 53, 589-596, 2009.
- ORVALHO, J.S.; COWGILL, L.D. Cardiorenal Syndrome; diagnosis and management. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, 47(5), 1083-1102, 2017.
- POUCHELON, J.L. *et al.* Cardiovascular-renal axis disorders in the domestic dog and cat: a veterinary consensus statement. **J Small Anim Pract**, 56(9), 537-52, 2015.
- POLZIN, D.J. Chronic kidney disease in small animals. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, 41, 15-30, 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**, 23, 205-215, 2013.
- RANGASWAMI, J. *et al.* Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, 139(16), 1-39, 2019.

- RELFORD, R.; ROBERTSON, J. Clements C. Symmetric dimethylarginine: improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, 46 (6), 941–60, 2016.
- REYNOLDS, C.A. *et al.* Prediction of first onset of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease: the predict cohort study. **Journal of Veterinary Cardiology**, 14, 193-202, 2012.
- RONCO, C. Cardiorenal and renocardiac syndromes: clinical disorders in search of a systematic definition. **Int J Artif Organs**, 31(1), 1–2, 2008.
- SAMPEDRANO, C. *et al.* Systolic and diastolic Myocardial dysfunction in cats with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 20, 1106-1115, 2006
- SCHRIER, R.W. Cardiorenal versus renocardiac syndrome: is there a difference? **Nat Clin Pract Nephrol**, 3(12), 637, 2007.
- SOUZA, W.N. *et al.* Anemia, disfunção renal e desnutrição associadas à insuficiência cardíaca em pacientes valvopatas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 94(6), 794-798, 2010.
- SPETH, R.; GIESE, M. Update on the renin-angiotensin system. **J Pharmacol Clin Toxicol**, 1, 1004, 2013.
- STEIMLE, A.E. *et al.* Sustained hemodynamic efficacy of therapy tailored to reduce filling pressure in survivors with advanced heart failure. **Circulation** 96, 1165-1172, 1997.
- STEPIEN, R. L. **Systemic Hypertension: Current Veterinary Therapy XV**. 14 ed. St. Louis: Elsevier Saunders. p. 726-730, 2014.
- VALLON, V.; MIRACLE, C.; THOMSON, S. Adenosine and kidney function: potential implications in patients with heart failure. **European Journal of Heart Failure**, 10, 176–187, 2008.
- WILSON, H.E. *et al.* Signs of left heart volume overload in severely anaemic cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, 12, 904-909, 2010.

5. ANEXO

Anexo A) Possível centralidade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) nos mecanismos fisiopatológicos da síndrome cardiorenal.



FONTE: Elliott, J.; Grauer, G.F.; Westropp, J.L. BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology. 3. ed. Quedgeley: BSAVA, 2017, 198 p., il. color