

## Estadiamento da doença renal crônica em cães domésticos com doença valvar crônica\*

Rosemar de Almeida Freitas<sup>1+</sup>, Bruno Ricardo Soares Alberigi da Silva<sup>2</sup>, Carolina do Valle Aben Athar<sup>3</sup>, José Philippe Matieli Marinho<sup>4</sup>, Cristiano Chaves Pessoa da Veiga<sup>5</sup> e Jonimar Pereira Paiva<sup>6</sup>

**ABSTRACT.** Freitas R.A., Silva B.R.S.A., Athar C.V.A., Marinho J.P.M., Veiga C.C.P. & Paiva J.P. [Staging of chronic kidney disease in domestic dogs with chronic valve disease.] Estadiamento da doença renal crônica em cães domésticos com doença valvar crônica. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 38(Supl.2):31-39, 2016. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rodovia BR 465 Km 7, Seropédica, RJ 23851-970, Brasil. E-mail: rosefreitas@ufrjr.br

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 ma-

---

\* Recebido em 9 de setembro de 2016.

Aceito para publicação em 7 de outubro de 2016.

<sup>1</sup> Médico-veterinário Autônomo, MSc, Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária (PPGMV), Clínica Escola de Medicina Veterinária, Universidade Castelo Branco, Campos Penha, Avenida Brasil, 9727, Penha, Rio de Janeiro, RJ 21030-000. +Autor para correspondência, E-mail: vet.rosefreitas@outlook.com; rosefreitas@ufrjr.br

<sup>2</sup> Médico-veterinário, MSc, Doutorando, PPGMV, Instituto de Veterinária (IV), Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), Rodovia BR 465 Km 7, Seropédica, RJ, 23851-970. E-mail: bruno.alberigi@gmail.com

<sup>3</sup> Médica-veterinária, Mestranda, PPGMV, IV, UFRRJ, Rodovia BR 465 Km 7, Seropédica, RJ, 23851-970. E-mail: carolathar@msn.com

<sup>4</sup> Médico-veterinário Autônomo. Avenida Ministro Lafaiete de Andrade, 1841, Nova Iguaçu, Rio de Janeiro, RJ 26261-220. E-mail: philippe\_matieli@hotmail.com

<sup>5</sup> Médico-veterinário, DSc, Hospital Veterinário, IV, UFRRJ, Rodovia BR 465 Km 7, Seropédica, RJ 23851-970. E-mail: radiovet@ufrjr.br

<sup>6</sup> Médico-veterinário, DSc, Departamento de Medicina e Cirurgia Veterinária, IV, UFRRJ, Rodovia BR 465 Km 7, Seropédica, RJ 23851-970. E-mail: jonimarpaiva@uol.com

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.

**KEY WORDS.** Congestive heart failure, cardio-renal syndrome, dogs, chronic kidney disease.

**RESUMO.** 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 cardiorenal, 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 1 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 cardiorenal, cães, doença renal crônica.

## INTRODUÇÃO

A doença valvar crônica (DVC) é a causa mais comum de insuficiência cardíaca em cães (Olsen et al. 2010), correspondendo a cerca de 80% das doenças cardíacas que acometem a população canina de pequeno a médio porte (Hägström et al. 2009). Devido tamanha ocorrência, o *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) observou a necessidade de realizar um estadiamento baseando-se na presença de alterações estruturais associada as manifestações clínicas, no qual o estágio A é composto por pacientes em risco de desenvolver doença cardíaca; o estágio B, que é subdividido em B1 e B2, onde B1 se enquadram pacientes assintomáticos sem sinais radiográficos ou ecocardiográficos de remodelamento cardíaco apesar de apresentarem regurgitação valvar e B2 onde os pacientes são assintomáticos, apresentam regurgitação valvar, e achados radiográficos ou ecocardiográficos de aumento atrial esquerdo; no estágio C, além dos pacientes apresentarem a doença cardíaca, já apresentam sinais de insuficiência cardíaca congestiva (ICC); e no estágio D, se enquadram os pacientes em estágio final de doença cardíaca com sinais clínicos de ICC a que são refratário ao tratamento padrão (Atkins et al. 2009).

Especialmente nos estágios finais da doença cardíaca, a fração de ejeção ventricular esquerda está significativamente reduzida, acarretando na redução da perfusão renal e da taxa de filtração glomerular (Damman et al. 2007, McCullough 2011); por interferir diretamente no aporte sanguíneo direcionado aos rins (Cunningham & Klein 2009). Dessa forma, torna-se fácil correlacionar a frequente ocorrência da incapacidade dos rins em manter a homeostase, frente a uma disfunção cardíaca (Martins et al. 2011, Bartges 2012).

A redução da função renal em conjunto com a perda progressiva da função cardíaca, desencadeada em ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema nervoso simpático objetivando a retenção de sódio e expansão de volume, o que leva a consequente remodelamento ventricular (McCullough 2011). Alternativamente, o baixo débito cardíaco acarreta em aumento da pressão venosa central (PVC) e da pressão intra-abdominal. Vários estudos têm demonstrado que a PVC é fator determinante da disfunção renal (Damman et al. 2009, Martins et al. 2011).

Tal como a doença cardíaca, a doença renal crônica (DRC) também é estadiada, baseando-se nas concentrações séricas de creatinina sendo o estágio 0, os animais apresentam creatinina  $\leq 1,4$ mg/dL, e estão em risco de desenvolver a doença renal crônica (DRC) por fazerem uso de drogas nefrotóxicas, pré-disposição racial, senilidade ou ainda residir em áreas endêmicas em doenças infecciosas; no estágio 1, a creatinina também é  $\leq 1,4$ mg/dL, mas há sinais de disfunção renal, como perda da capacidade de concentração urinária, palpação renal anormal, alteração de imagem, proteinúria ou hipertensão arterial sistêmica; no estágio 2, a creatinina é de 1,4-2,0mg/dL, há azotemia discreta e persistente com sinais de disfunção, e estes animais podem ou não apresentarem manifestações clínicas; no estágio 3, a creatinina é de 2,1-5,0mg/dL, há azotemia moderada com manifestações clínicas marcantes tais como poliúria, polidipsia e emagrecimento progressivo; e no estágio 4, a creatinina é  $>5,0$ mg/dL com azotemia grave e manifestações clínicas de crises urêmicas. Há ainda um subestadiamento quanto à perda urinária de proteína em não proteinúrico ( $<0,2$ ), suspeito de proteinúria (0,2-0,5) e proteinúrico ( $>0,5$ ); e quanto à presença de hipertensão arterial sistêmica com risco de lesão em órgão alvo (cérebro, olhos, coração e rins), em risco mínimo ( $< 150$ - $< 95$ mmHg), risco leve (150-159 / 95-99mmHg), risco moderado (160-179 / 100-119mmHg), risco alto ( $\geq 180$  /  $\geq 120$ mmHg) de acordo com os valores da pressão sistólica e diastólica, respectivamente (IRIS 2013).

Na medicina humana, sabe-se que, havendo lesão primária em um desses órgãos poderá iniciar ou perpetuar lesão aguda ou crônica ao outro órgão. Esta inter-relação de lesão mútua é denominada de síndrome cardiorenal (SCR) (Ronco, 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 des-

crita como Desordem Cardiovascular e Renal por abranger não só a DVC como qualquer outra desordem cardíaca. Além da mudança na nomenclatura, há ainda uma classificação e uma subclassificação (estável e instável), de acordo com a apresentação clínica do paciente. Na desordem cardiovascular e renal de origem cardíaca (DCVR<sub>c</sub>), há perda da função cardíaca levando à perda da função renal secundária a hipertensão arterial sistêmica, dirofilariose, tromboembolismo ou choque cardiogênico; na desordem cardiovascular e renal de origem renal (DCVR<sub>r</sub>), há perda da função renal levando à perda da função cardíaca causada por exemplo por hipertensão arterial sistêmica, hipocalemia, hipercalemia, anemia e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona; e a desordem cardiovascular e renal de causas extra cardiorenais (DCVR<sub>e</sub>) como nos casos de sepse, êmbolos neoplásicos, dilatação volvo gástrica e amiloidose (Pouchelon et al. 2015).

Dessa forma é possível perceber que a insuficiência cardíaca acarreta, a curto ou longo prazo, em perda da capacidade renal em manter a taxa de filtração glomerular (TFG), controle hidroeletrólítico, ácido-básico, além do progressivo acúmulo de substâncias tóxicas no organismo (Bartges 2012). Em contrapartida, a disfunção renal causada pela insuficiência cardíaca, vai refletir negativamente na função cardiovascular acarretando em déficit da função cardíaca ao promover um desequilíbrio do balanço hidroeletrólítico, sobrecarga de volume, alterações hemodinâmicas e neuro-humorais como citado anteriormente (Viswanathan & Gilbert 2011).

O objetivo deste trabalho foi avaliar a ocorrência da DRC em cães com DVC, previamente a instituição da terapêutica, por meio de exames laboratoriais (bioquímica sérica e urinálise) e 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 DVC.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliados 23 cães com diagnóstico ecocardiográfico de doença valvar crônica, atendidos no Serviço de Cardiologia e Doenças Respiratórias do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no qual machos e fêmeas com idade igual ou superior a sete anos foram estadiados segundo o sistema de classificação do ACVIM. Cães em estágio A não foram incluídos pela falta de alterações morfológicas e hemodinâmica e os cães

em estágio D por obrigatoriamente tratar-se de cães já com terapêutica instituída. Também não foram inclusos animais com diagnóstico e tratamento prévio para DRC. O estudo, antes do início da sua execução, foi submetido ao Comitê de Ética para Utilização de Animais da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro mediante autorização prévia de seus respectivos tutores.

Após confirmada a existência de DVC, era realizada a mensuração da pressão arterial sistólica sistêmica (PASS), realização do exame clínico e complementar para identificar alterações estruturais renais (ultrassonografia abdominal), além de dosagens bioquímicas e determinação da razão proteína/creatinina urinária para avaliar função renal.

A mensuração da PASS era realizada anterior a qualquer manipulação do animal, para minimizar a ocorrência de possíveis interferências nos valores encontrados. Anterior a cada mensuração, o animal permanecia por aproximadamente 20 minutos em sala (climatizada e silenciosa) junto ao seu tutor, sendo em seguida posicionando em decúbito lateral. A técnica utilizada era não invasiva com o uso do aparelho Doppler (Microem-DV10PLX). Eram considerados hipertensos os cães com PASS  $\geq 160$  mmHg (Brown et al. 2007). Os cães eram ainda substadiados quanto ao risco de lesão em órgão alvo conforme descrito pela *International Renal Interest Society* (IRIS 2013).

Logo após a mensuração da PASS, os cães foram submetidos à coleta de sangue análise da série vermelha e branca e para análise das concentrações séricas de ureia, creatinina, fósforo, albumina (kit Biosystems®), potássio, sódio, cálcio total e cálcio iônico (método do eletrodo íons seletivo- aparelho AVL-OMNI4 - Roche®).

A coleta de amostra de 10mL de urina para quantificação da proteína urinária (kit Labtest®) e creatinina urinária (kit Biosystems®), era realizada pelo método de cistocentese, com auxílio de aparelho de ultrassom. Foram considerados proteinúricos os animais com valores superiores a 0,5, sem sedimento urinário ativo (IRIS, 2013).

O exame de ultrassonografia abdominal, era executado sempre pelo mesmo operador utilizando o aparelho Micromaxx, Sonosite®-Washington, USA e um transdutor microlinier multi-frequencial com frequência de 3,5 a 10 MHz. Este exame era realizado com intuito de avaliar a morfologia, simetria e tamanho dos rins, descartando assim os animais com massas renais, obstruções do fluxo urinário, litíases, cistos entre outras alterações.

Após avaliação dos exames laboratoriais e de imagem foi realizado o estadiamento da DRC e substadiamento quanto à presença de proteinúria segundo à IRIS.

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 ( $\chi^2$ ) 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  $\pm$  EPM (erro padrão da média).

## RESULTADOS

Na distribuição dos 23 cães, de acordo com o estágio da DVC, foram encontrados oito cães em estágio B1, 10 cães em estágio B2 e cinco cães em estágio C.

Na análise estatística em relação à pressão arterial sistólica sistêmica, mesmo havendo cães hipertensos nos estágios 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.

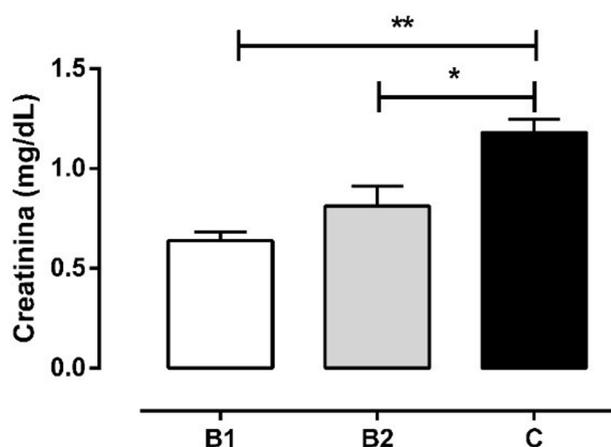
No que tange a frequência de cães com hipercreatinemia, ao se avaliar as médias relativas aos diferentes estágios da doença valvar, observou-se média maior no estágio C quando comparadas ao estágio B1 (B1:  $0,6 \pm 0,04$  vs. C:  $1,2 \pm 0,07$ ;  $p < 0,01$ ) e quando comparadas ao estágio B2 (B2:  $0,8 \pm 0,1$  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 apresentaram níveis de creatinina superiores aos outros estágios da doença (Figura 1).

As concentrações séricas de ureia, potássio, fósforo, cálcio total, cálcio iônico, sódio e albumina, quando comparadas, suas médias, entre os diferentes estágios da DVC, não demonstraram haver diferença estatística.

Em relação aos dados obtidos da razão proteína/creatinina urinária (RPC), 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 2).

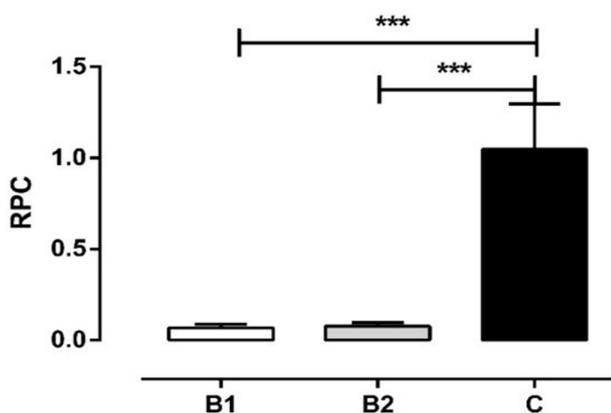
Dos 23 cães deste estudo, 19 apresentaram alterações estruturais renais ao exame ultrassonográfico, entretanto esta frequência de distribuição não apresentou diferença significativa entre os diferentes estágios da DVC (B1 vs. B2,  $p = 0,751$ ; B1 vs. C,  $p = 0,671$ ; B2 vs. C,  $p = 0,788$ ).

Utilizando a creatinina como base para este estadiamento, pode ser evidenciado que 25% (2/8) dos cães em estágio B1 e 20% (2/10) em estágio B2



### Estadiamento da Doença Valvar Crônica

Figura 1. Médias da concentração de creatinina sérica relativa em diferentes estágios, nos cães portadores de doença valvar crônica. As linhas horizontais sobre as barras descrevem a diferença entre os grupos e os símbolos sobre as linhas o valor de significância. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .



### Estadiamento da Doença Valvar Crônica

Figura 2. Médias da razão proteína/creatina urinária (RPC) de cães portadores de doença valvar crônica. As linhas horizontais sobre as barras descrevem a diferença entre os grupos e os símbolos sobre as linhas o valor de significância. \*\*\* $p < 0,001$ .

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 1). Não foram observadas diferenças estatísticas entre os estágios da DRC de acordo com o estágio da DVC,

Tabela 1. Distribuição dos cães diagnosticados e estadiados com doença valvar crônica quanto ao estadiamento da doença renal crônica, de acordo com a concentração sérica de creatinina.

Estágios da DRC	Estágios da DVC			Total
	B1	B2	C	
Em risco	2	2	0	4 <sup>a</sup>
1 (Cr $\leq$ 1,4mg/dL)	4	6	5	15 <sup>b</sup>
2 (Cr: 1,4 - 2,0 mg/dL)	0	0	0	0
3 (Cr: 2,1 - 5,0mg/dL)	1	2	0	3 <sup>a</sup>
4 (Cr > 5,0mg/dL)	1	0	0	1 <sup>a</sup>
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

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 ( $\chi^2=27.5362$ ;  $gl=3$ ;  $p<0,0001$ ).

Ao substadiar estes cães, quanto à perda urinária de proteína, observou-se 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, 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, 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 quando comparado aos outros estágios (B1 e B2) ( $\chi^2=4.1048$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,0428$ ) (Tabela 1).

No substadiamento quanto ao risco de lesão em órgão alvo pela pressão arterial sistêmica, 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.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Apesar da hipertensão arterial sistêmica ser um achado relativamente frequente nos animais com DRC, independente do estágio (Polzin et al. 2009), mais do que na doença cardíaca (Carr & Egner 2009), neste estudo essa frequência não foi observada em nenhum dos estágios da doença renal, tão pouco nos diferentes estágios da doença cardíaca. Esta pouca ocorrência de hipertensão 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 um quadro de hipertensão (Fujii et al. 2007). No entanto, quando estes cães foram subestadiados quanto ao risco de desenvolvimento de lesão em órgãos alvos, pode ser identificado três cães em estágio B1, oito cães em estágio B2 e um em estágio C, variando de risco mínimo a alto de lesão. Em relação aos cães sintomáticos (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 pressão arterial sistólica sistêmica, 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).

A avaliação das concentrações de creatinina sérica, nos diferentes estágios da DVC, que foi realizada concomitantemente ao estadiamento da DRC revelou que quase que em sua totalidade, que estes cães estiveram concentrados no estágio 1 da DRC. Tal fato sinaliza que apesar da azotemia não estar presente, já estaria ocorrendo perda progressiva da função renal sugerida pelas alterações morfoestruturais e pela 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 nefros (Smets et al. 2010, 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 et al. 2011). Apesar de nenhum dos cães em estágio C estarem presentes em estágios azotêmicos da doença renal, todos apresentaram valores de creatinina mais próximas do limite superior, além de estatisticamente ter médias diferente das médias dos estágios B1 e B2, sugerindo a presença de hipoperfusão renal progressiva secundária a queda do débito cardíaco. 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, Guazzi et al. 2013).

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, 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 como fora encontrado por Nicolle e colaboradores em 2007. Também em 2002, Atkins e colaboradores relataram resultado similar ao deste estudo, ao encontrarem aumento das concentrações séricas de ureia, sem aumento concomitante da creatinina sérica.

O aumento dos níveis séricos de fosfatos encontrados nos cães azotêmicos em estágio B1 e B2 da DVC com DRC em estágio avançado (3 e 4), já era esperado uma vez que é sabido que a perda da capacidade excretora dos rins torna-se mais acentuada em estágios tardios, associado a ausência de restrição dietética acarretam em elevação dos níveis séricos deste íon (Polzin 2009).

O cálcio total (CaT) e o cálcio iônico (CaI) não apresentaram diferença significativa entre os estágios da DVC, entretanto, ao ser analisados isoladamente em cada estágio, pode se observar que houve redução na concentração sérica do CaT na maior parte dos cães em estágio B1 e C, e em menor número nos cães em estágio B2. Já o CaI 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 1996). Da mesma forma, esta presença maciça de cães hipocalcêmicos, não pode ser correlacionada também à DRC, uma vez que a hipocalcemia ocorre de forma gradativa e normalmente em estágios mais avançados (Barber & Elliott 1996). Dentre os fatores que podem desencadear a hipocalcemia, a nutricional pode ser apontada, neste estudo, como uma possível causa tendo em vista que a maioria dos cães recebiam 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 (Chew & Dibartola 1992).

Não houve aumento nas concentrações séricas de sódio em nenhum dos estágios da DVC tão pouco da DRC, ainda que este 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 (Frommer & Kurtzman 1984, Syme 2011, Chew & Bartges 2012), 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 ativar o SRAA, mas se a ICC já acontece pode-se afirmar que os níveis de renina estão aumentados e consequentemente 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. 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, sugerindo a existência de redução do fluxo plasmático glomerular em conjunto com elevada TFG (constrição arteriolar eferente), que persistindo por período  $\geq 6$  meses, pode acarretar em lesão de podócitos e glomerulosclerose segmentar focal. Tal fato justificaria neste estudo, a diferença significativa encontrada entre os estágios 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).

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). Ao se considerar que todos os cães em estágio C da DVC apresentavam apenas alterações morfoestruturais 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 (SCR) (Martínez-Santos & Vilacosta 2011), gerando 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 et al. 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. Tal fato já era esperado, pois com a perda crônica da função cardíaca há aumento na ativação neurohumoral, hipoperfusão renal, congestão venosa, inflamação, arteriosclerose, e estresse oxidativo representando as mais importantes causas fisiopatológicas (Setoguchi et al. 2007, Ronco et al. 2008). Ao levarmos em consideração este estágio avançado em que estes cães se encontravam e ao correlacionarmos com os achados ao estágio 1 da DRC, torna-se fácil entender o porque, sabendo-se dos diversos fatores que estão presentes na perda da função cardíaca.

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 (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 (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 as duas doenças.

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.

## REFERÊNCIAS

- 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*, 221:654-658, 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*, 6:1142-1150, 2009.
- Barber P.J. & Elliot J. Assessment of Parathyroid functions in Renal failure, p.117-123. In: Bainbridge J. & Elliot J. (Eds), *Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*. 1st ed. BSAVA, 1996.
- Bartges J.W. Chronic kidney disease in dog and cats. *Veterinary Clinics of North American Small Animal Practice*, 42:669-692, 2012.
- 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*, 21:542-558, 2007.
- Bushinsky D.A. & Monk R.D. Calcium. *The Lancet*. 352:306-311, 1998.
- Carr A.P. & Egner M.A. Cardiopatia em cães e gatos, p.141-166. In: Hoskins J.D. (Ed.), *Geriatrics e Gerontologia do Cão e do Gato*. 2ª ed. Roca, São Paulo, 2009.
- Chew D.J. & Dibartola S. Diagnóstico e fisiopatologia da moléstia renal, p.1975-2046. In: Ettinger S.J. (Ed.), *Tratado de Medicina Interna Veterinária: moléstias do cão e gato*. 3ª ed. Manole, São Paulo, 1992.
- Chew D.J., Dibartola S.P. & Schenck P.A. Insuficiência Renal Crônica, p.145-196. In: Chew D.J., Dibartola S.P. & Schenck P.A. (Eds), *Urologia e Nefrologia do Cão e do Gato*. 2ª ed. Elsevier, Rio de Janeiro, 2012.
- Cunningham J.G. & Klein B.G. Sistema Nervoso Simpático e Medula Supra-Renal, p.135-143. In: Cunningham J.G. & Klein B.G. (Eds), *Tratado de Fisiologia Veterinária*. 4ª ed. Elsevier, Rio de Janeiro, 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*, 13:599-608, 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*, 53:582-588, 2009.
- Dibartola S.P. Abordagem Clínica e Avaliação Laboratorial da Doença Renal, p.1686-1701. In: Stephen J., Ettinger E. & Feldman C. (Eds), *Tratado de medicina interna veterinária - doenças do cão e do gato*. 5ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2004.
- Favus M.J. & Langman C.B. Evidence for calcium-dependent control of 1,25-dihydroxyvitamin D3 production by rat kidney proximal tubules. *Journal of Biological Chemistry*, 261:24-26, 1986.
- Fujii Y., Orito K., Muto M. & Wakao Y. Modulation of the tissue renin angiotensin-aldosterone system in dogs with chronic mild regurgitation through the mitral valve. *American Journal of Veterinary Research*, 68:1045-1050, 2007.

- Frommer J.P. & Kurtzman N.A. Water and electrolyte abnormalities in chronic renal failure, p.405-420. In: Eknoyan G. & Knochel J.P. (Eds), *The systemic consequences of renal failure*. 1st ed. Grune & Stratton, Orlando, 1984.
- Grauer G.F., Greep 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 glomerulonephritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14:526-528, 2000.
- Grauer G.F. Urinary tract disorders, p.89-94. In: Couto G.G. & Nelson R.W. (Eds), *Small Animal Internal Medicine*. 4th ed. Elsevier, St. Louis, 2009.
- 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*, 169:379-384, 2013.
- Hägglström J., Höglund K. & Borgarelli M. An update on treatment and prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. *Journal of Small Animal Practice*, 50:25-33, 2009.
- IRIS. Staging of CKD, 2013. (Capturado 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*, 226:393-400, 2005.
- 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*, 19:377-385, 2005.
- Lee S.R. & Jeong K.H. Novel Biomarkers for Cardio-renal Syndrome. Electrolyte & blood pressure. *Heart Fail Reviews*, 10:12-17, 2012.
- 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*, 24:285-292, 2011.
- Martínez-Santos P. & Vilacosta I. Cardiorenal Syndrome: An Unsolved Clinical Problem. *International Journal of Nephrology*, 35:44-47, 2011.
- McCullough P.A. Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology to prevention. *International Journal of Nephrology*, article ID762590. (Capturado em: <http://www.hindawi.com/journals/ijn/2011/762590/>).
- 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 model of progressive glomerular disease. *Veterinary Clinical Pathology*, 40:222-246, 2011.
- 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*, 2:943-949, 2007.
- Olsen L.H., Häggström J. & Petersen H.D. Acquired Valvular Heart Disease, p.1299-1314. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (Eds), *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat*. 7th ed. Elsevier, St. Louis, 2010.
- 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*, 43:1978-1986, 1992.
- Polzin D.J., Osborne C.A. & Ross S. Evidence-Based Management of Chronic Kidney Disease, p.872-878. In: Bonagura, J. D. & Twedt D.C. *Kirk's current veterinary therapy XIV*. 14th ed. Elsevier, St. Louis, 2009.
- Polzin D.J. Chronic kidney disease, p.433-471. In: Bartges J. & Polzin D.J. (Eds), *Nephrology and urology of small animals*. 1st ed. Wiley-Blackwell, Chichester, 2011.
- 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*, 22:905-914, 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*, 56:537-552, 2015.
- Rafiq K., Nishiyama A., Konishi Y., Morikawa T., Kitabayashi, C., Kohno M., Masaki T., Mori H., Kobori H. & Imanishi M. Regression of Glomerular and Tubulointerstitial Injuries by Dietary Salt Reduction with Combination Therapy of Angiotensin II Receptor Blocker and Calcium Channel Blocker in Dahl Salt-Sensitive Rats. *PLoS ONE*, 9, 2014.
- Ronco C., House A.A. & Haapio M. Cardiorenal and renocardiac syndromes: the need for a comprehensive classification and consensus. *Nature Clinical Practice Nephrology*, 4:310-311, 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., Sheinfeld 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*, 31:703-711, 2010.
- Ronco C. Cardiorenal syndromes: definition and classification. *Contributions Nephrology*, 164:33-38, 2010.
- Rosner M.H., Rastogi A. & Ronco C. The Cardiorenal Syndrome. *International Journal of Nephrology*, 57:88-90, 2011.
- Rubin S.I. Chronic renal failure and its management and nephrolithiasis. *Veterinary Clinical North American of Small Animal Practice*, 2:1331-1354, 1997.
- Samavat S., Ahmadpoor P. & Samadian F. Aldosterone, hypertension, and beyond. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 5:71-76, 2011.
- Setoguchi S., Stevenson L.W. & Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *American Heart Journal*, 154:260-6, 2007.
- Schrier R.W. & Abraham W.T. Hormones and hemodynamics in heart failure. *New England Journal Medicine*, 341:577-85, 1999.
- 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*, 22:896-902, 2010.
- Stevenson L.W. & Tillish J.H. Maintenance of cardiac output with normal filling pressures in patients with dilated heart failure. *Circulation*, 74:1303-1308, 1986.
- Syme H.M. Proteinuria in cats - prognostic marker or mediator? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11:211-218, 2010.
- Syme H. Hypertension in small animal kidney disease. *Veterinary Clinical of North America: Small Animal Practice*, 41:63-89, 2011.
- Viswanatha N.G. & Gilbert S. The Cardiorenal Syndrome: Making the Connection. *International Journal of Nephrology*, 2011.
- Zatz R. Fisiopatologia renal, p.245-260. In: Reis L.M. & Jorgetti V. (Eds), *Distúrbios do cálcio e do fósforo*. Atheneu, 2002.