

SÍNDROME CARDIORRENAL EM CÃES E GATOS: CLASSIFICAÇÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Data de submissão: 08/11/2024

Data de aceite: 02/12/2024

Marian Acácia Fornazier Magalhães

Médica Veterinária pela Universidade Júlio de Mesquita Filho (UNESP-campus Araçatuba)
Residente em Clínica Médica de Pequenos Animais no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

Thaís Aguiar Emídio

Médica Veterinária pela Universidade Santo Amaro (UNISA)
Residente em Clínica Médica de Pequenos Animais no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

Simone Regina Argenton-Perrella

Médica Veterinária Autônoma Especializada em Nefrologia e Urologia Veterinária (Anclivepa-SP)

Fellipe Souza Pereira

Médico Veterinário pela Universidade Federal de Uberlândia (UFU)
Pós Graduando em Nefrologia Veterinária (UFAPE-Intercursos)

Lara Vilela Soares

Médica Veterinária graduada pela Universidade Federal de Lavras (UFLA) Mestranda pelo Programa de Pós Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal de Uberlândia (PPGCVET UFU) com ênfase em Nefrologia e Urologia Veterinárias
Membro associado ao Colégio Brasileiro de Nefrologia e Urologia Veterinárias (CBNUV)
Atendimento clínico especializado em Nefrologia e Urologia do Hospital Veterinário coordenado pelo Prof. Dr. Leandro Z. Crivellenti

Maria Eduarda Raffaini de Oliveira Cunha

Médica Veterinária formada pela Universidade de Franca (UNIFRAN)
Residência em Clínica Médica de Animais de Companhia na Universidade Federal de Uberlândia (UFU)
Mestranda em Ciências Veterinárias com ênfase em Nefrologia Veterinária (PPGCV-UFU)
Membro sócio do Colégio Brasileiro de Nefrologia e Urologia Veterinárias (CBNUV)
Atua no atendimento do serviço de Nefrologia do Hospital Veterinário da UFU

Anne Karoline Mendes Silva

Médica Veterinária graduada pelo Instituto Federal do Norte de Minas Gerais (IFNMG)
Mestranda na Universidade Federal de Uberlândia (UFU)
Atua no atendimento especializado em endocrinologia no hospital veterinário da UFU

Laura Caroline Andrade Pereira

Médica Veterinária pela Universidade Federal de Uberlândia (UFU)
Residente em Clínica Médica de Pequenos Animais no Hospital Veterinário da
Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

Carlos Henrique Pires Alves de Souza

Médico Veterinário pela Universidade Federal de Uberlândia (UFU)
Residente em Clínica Médica de Pequenos Animais no Hospital Veterinário da
Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

Nathan Jettar Ciomei

Médico Veterinário pela Universidade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos (FZEA-USP)
Residente em Clínica Médica de Pequenos Animais no Hospital Veterinário da
Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

Fernando Henrique Rosa dos Santos

Médico Veterinário pela Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC)
Pós-Graduação em Medicina Intensiva (Anclivepa-SP)
Membro Sócio da Academia Brasileira de Medicina Veterinária Intensiva (BVECCS)

Yury Carantino Costa Andrade

Médico Veterinário formado pela Universidade Federal de Campina Grande (UFCG/PatosPB)
Pós Graduado em Clínica Médica e Cirúrgica (Equalis)
Aperfeiçoamento no Programa de Aprimoramento em Nefrologia de Pequenos Animais
(PANPA-CBNUV)
Pós Graduado em Nefrologia Veterinária (UFape-Intercursos)
Mestrando em Ciências Veterinárias com ênfase em Nefrologia Veterinária (PPGCV-UFU)
Membro Sócio do Colégio Brasileiro de Nefrologia e Urologia Veterinárias (CBNUV)
Atua no serviço de Nefrologia e Urologia do Hospital Veterinário da UFU.

RESUMO: O presente estudo teve como objetivo reunir informações a respeito dos distúrbios cardiovasculares-renais presentes em cães e gatos, abordando desde a classificação dessas alterações, os principais biomarcadores de lesão cardiorenal, manejo terapêutico, até as comorbidades que podem ser variáveis preditivas de prognóstico desfavorável. Para tanto, foi realizada uma revisão de literatura e os resultados apontaram um painel de biomarcadores de lesão renal utilizados em pacientes com disfunção cardiovascular, que demonstraram potencial para diagnosticar tal alteração de forma precoce, possibilitando manejo adequado para síndrome cardiorenal em cães e gatos. O tratamento da insuficiência cardíaca congestiva com diuréticos pode atuar como fator contribuinte para lesão renal. A anemia pode estar relacionada a pior prognóstico da síndrome cardiorenal.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome, cardiorenal, cães, gatos e biomarcadores.

ABSTRACT: The present study aimed to gather information about cardiovascular-renal disorders present in dogs and cats, addressing from the classification of these alterations, the main biomarkers of cardiorenal injury, therapeutic management, to the comorbidities that may be predictive variables of unfavorable prognosis. Therefore, a literature review was carried out and the results pointed to a panel of kidney injury biomarkers used in patients with cardiovascular dysfunction, which demonstrated the potential to diagnose such alteration early, allowing adequate management for cardiorenal syndrome in dogs and cats. Treatment of congestive heart failure with diuretics may act as a contributing factor to kidney damage. Anemia may be related to a worse prognosis for cardiorenal syndrome.

KEYWORDS: Syndrome, cardiorenal, dogs, cats and biomarkers.

INTRODUÇÃO

A síndrome cardiorrenal (SCR) é definida como um conjunto de alterações agudas ou crônicas que afetam primariamente o coração, o rim ou ambos - no caso de uma condição sistêmica independente^{14,16}. Devido a complexidade de interação entre o sistema cardiovascular e renal é necessário compreender a fisiopatologia da interação desses sistemas, visto que quando há um distúrbio primário cardíaco geralmente ocorre disfunção secundária nos rins, e o oposto também é verdadeiro¹³.

Os distúrbios do eixo cardiovascular-renal podem ser classificados em cinco subtipos de acordo com sua etiopatogenia. O tratamento de doenças cardíacas envolve fármacos que são potencialmente prejudiciais aos rins, dessa forma é desafiador estabilizar o quadro cardíaco sem induzir lesão renal. Caso ocorra lesão, o diagnóstico precoce é complexo, pois não há consolidação de métodos capazes de prever e diagnosticar as injúrias secundárias de forma eficaz. Contudo, há estudos que buscam comprovar a eficiência de biomarcadores de lesão cardíaca e renal, que vão além dos métodos convencionais já estabelecidos^{6,17,18-19}.

Nos humanos, a presença de anemia associada a síndrome cardiorrenal está relacionada com prognósticos desfavoráveis da insuficiência cardíaca, e atua como marcador de insuficiência renal subclínica³. Em cães, tal comorbidade parece ter efeito similar^{8,20}.

DESENVOLVIMENTO

A síndrome cardiorrenal (SCR) é composta por uma gama de alterações que apresentam curso agudo ou crônico, causando disfunção primária no coração, no rim ou em ambos^{14,16}. Dessa forma, pode ser classificada em cinco subtipos de acordo com a etiopatogenia envolvida no caso. O tipo 1 de SCR é caracterizado por lesão cardíaca aguda que induz lesão renal aguda (LRA), com envolvimento de mecanismos como a diminuição da perfusão renal, ativação dos sistemas neuroendócrino (sistema renina angiotensina aldosterona – SRAA) e simpático, e congestão passiva do rim¹¹.

O tipo 2 de SCR se caracteriza por insuficiência cardíaca congestiva (ICC) crônica causando doença renal crônica (DRC), sendo que os mecanismos do tipo 1 se mantêm, e se somam aos efeitos colaterais do tratamento da ICC¹¹. O tipo 3 é definido por LRA que induz alterações cardíacas agudas, em função da sobrecarga volêmica, distúrbios hidroeletrólíticos, ativação neuroendócrina e fatores depressores do miocárdio¹¹. O tipo 4 consiste em DRC primária que contribui para ICC crônica. Por fim, o tipo 5 caracteriza-se por condições sistêmicas independentes causando disfunção cardiorenal, como por exemplo no caso de sepse, pancreatite e hiperadrenocorticism¹¹.

Para diagnosticar um paciente com SCR de forma precoce são necessários biomarcadores de lesão cardíaca e renal, que vão além dos exames utilizados rotineiramente (creatinina, ureia, estimativas de taxa da filtração glomerular e ecocardiograma), pois esses índices só apresentam alterações quando os quadros de disfunção já progrediram. Não há um único biomarcador capaz de inferir dados sobre as fases de lesão renal, mas existem alguns resultados promissores utilizando nitrogênio ureico, cistatina B e dimetilarginina simétrica (SDMA), lipocaína associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL), índice de resistência renal (IRR) e relação podocina/creatina urinária. Para lesão cardíaca, existem marcadores de lesão já consolidados, como o N-terminal peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) e troponina cardíaca I (CTnI).

O índice de resistência renal (IRR) mensura a resistência arterial nos vasos periféricos através da utilização do método doppler na ultrassonografia. Em 2021 Szczepankiewicz *et al.*, avaliou se o IRR atua como biomarcador de lesão renal subclínica em cães com ICC, pois estudos anteriores relacionavam o aumento do IRR com lesão renal (Galesić, Pouchelon). De acordo com Szczepankiewicz *et al.*, o IRR pode ser utilizado como biomarcador pois o valor encontrado em cães com ICC apresentou diferença estatística significativa quando comparado ao grupo controle. Contudo, é necessário que haja mais estudos visando esclarecer o efeito de múltiplas variáveis que podem interferir no IRR.

A lipocaína associada à gelatinase de neutrófilos séricos (NGAL) é uma glicoproteína que está presente em diversos tecidos, incluindo as células epiteliais dos túbulos renais^{2,9-10}. É liberada em caso de injúria renal e estudos sugerem que pode ser utilizado como biomarcador de forma mais precoce que a creatinina^{1,2}. Jung *et al.* demonstraram em seu estudo que as concentrações séricas de NGAL em animais com ICC precederam o aumento da creatinina, pois a elevação de NGAL está relacionada a lesão tubular, que antecede disfunção renal. Também encontrou relação entre o aumento de NGAL e o estágio da ICC. Troia *et al.* descreveram elevação nas concentrações de NGAL urinária em cães com ICC em estágios iniciais, corroborando com a hipótese que este é um potencial biomarcador de lesão renal, ainda que subclínica.

Os podócitos são células epiteliais glomerulares encontradas na urina em caso de lesão renal, portanto, estudos correlacionam sua excreção elevada ao diagnóstico de disfunção renal¹². Contudo, é necessário avaliar os seus níveis em relação a concentração

de creatinina urinária, pois a quantidade de podócitos é dependente da concentração urinária¹⁷. Em 2019 Szczepankiewicz *et al.* concluiu que a relação podócina:creatinina urinária pode ser indicativa de lesão glomerular e início de SCR. Mais estudos são necessários para avaliar fatores que interferem na excreção dos podócitos.

A classificação de insuficiência renal utiliza o SDMA como marcador, contudo Lorin e Choi descreveram que não há aumento de SDMA em cães com ICC em estágios iniciais. O nitrogênio ureico do sangue (BUN) pode ser utilizado como biomarcador de injúria renal, mas geralmente só está elevado em casos de LRA já estabelecida¹¹. Por fim, a cistatina B urinária é promissora pois sua origem é exclusivamente do epitélio tubular renal¹¹, mas necessita de mais estudos para determinar a sua função como biomarcador de LRA na SCR.

Com relação ao tratamento de ICC, diuréticos como a furosemida são amplamente utilizados, e seus efeitos adversos estão relacionados LRA por diminuição da perfusão renal. Em 2022, os resultados de Giorgi *et al.* apontaram que 48% dos animais apresentaram lesão renal em algum momento da terapia de ICC com furosemida. Foi encontrada uma relação entre LRA e uso de furosemida via oral, principalmente dependente da dosagem utilizada, o que pode ser explicado pela curta ação da furosemida administrada por via parenteral⁵. Os resultados demonstraram baixo risco de LRA associado a espironolactona e aos inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECAs)⁵.

A terapêutica de ICC utilizando sacubitril/valsartan, um bloqueador de angiotensina II combinado com inibidor de neprilisina, mostrou-se eficiente na melhora da função sistólica do ventrículo esquerdo e diminuiu os biomarcadores de lesão renal, o que sugere um efeito renoprotetor¹⁵. Contudo, mais estudos são necessários para esclarecer os benefícios do uso de sacubitril/valsartan na SCR.

Nos humanos, a presença de anemia associada a síndrome cardiorenal é denominada de síndrome de anemia cardiorenal, e está relacionada com prognósticos mais desfavoráveis da ICC, e atua como marcador de insuficiência renal subclínica³. Em 2016 Martinelli não encontrou relação entre anemia e piora na função cardíaca, enquanto os resultados de Yu apontaram a anemia como agravante da SCR e fator prognóstico para mortalidade. Em função das contradições encontradas na literatura atual, são necessários mais estudos para esclarecer o papel da anemia como comorbidade na SCR.

CONCLUSÃO

A síndrome cardiorenal em cães e gatos ocorre de forma similar aos humanos, e por se tratar de uma condição grave é necessário realizar o diagnóstico precoce. Para tanto, é fundamental que os biomarcadores de função renal e cardíaca sejam consolidados pela literatura visando ampliar seu uso. O tratamento de ICC deve ser cauteloso e monitorado, com intuito de minimizar a indução de SCR. O papel da anemia como comorbidade na SCR ainda não foi esclarecido.

REFERÊNCIAS

1. Aghel A, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2010;16:49–54.
2. Alvelos M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the diagnosis of type 1 cardio-renal syndrome in the general ward. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:476–481.
3. Ezekowitz J. A, F. A. McAlister, and P.W. Armstrong, “Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure,” *Circulation*, vol. 107, no. 2, pp. 223–225, 2003.
4. Galesić K, Sabljarić Matovinović M, Tomić M, et al. Renal vascular resistance in glomerular diseases- correlation of resistance index with biopsy findings. *Coll Antropol* 2004; 28: 667–674.
5. Giorgi ME, Mochel JP, Yuan L, Adin DB, Ward JL. Retrospective evaluation of risk factors for development of kidney injury after parenteral furosemide treatment of left-sided congestive heart failure in dogs. *J Vet Intern Med.* 2022 Nov;36(6):2042-2052. doi: 10.1111/jvim.16571. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36254646; PMCID: PMC9708435.
6. Jung HB, Kang MH, Park HM. Evaluation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel biomarker of cardiorenal syndrome in dogs. *J Vet Diagn Invest.* 2018 May;30(3):386-391. doi: 10.1177/1040638718758430. Epub 2018 Feb 11. PMID: 29429401; PMCID: PMC6505803.
7. Lorin J, Guillard JC, Stamboul K, et al. Increased symmetric dimethylarginine level is associated with worse hospital outcomes through altered left ventricular ejection fraction in patients with acute myocardial infarction. *PLoS One* 2017; 12: e0169979. doi: 10.1371/journal.pone.0169979
8. Martinelli E, Locatelli C, Bassis S, Crosara S, Paltrinieri S, Scarpa P, Spalla I, Zanaboni AM, Quintavalla C, Brambilla P. Preliminary Investigation of Cardiovascular-Renal Disorders in Dogs with Chronic Mitral Valve Disease. *J Vet Intern Med.* 2016 Sep;30(5):1612-1618. doi: 10.1111/jvim.14524. PMID: 27717188; PMCID: PMC5032878.
9. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int* 2007;71:967–970.
10. Nicolle AP, et al. Azotemia and glomerular filtration rate in dogs with chronic valvular disease. *J Vet Intern Med* 2007;21:943–949.
11. Orvalho JS, Cowgill LD. Cardiorenal Syndrome: Diagnosis and Management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2017 Sep;47(5):1083-1102. doi: 10.1016/j.cvsm.2017.05.004. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28669432.
12. Perez-Hernandez J, Olivares MD, Forner Mj, Chaves Fj, Cortes R, Redon J. Urinary dedifferentiated podocytes as a non-invasive biomarker of lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 780- 789.
13. Pouchelon JL, Atkins CE, Bussadori C, et al. Cardiovascularrenal axis disorders in the domestic dog and cat: a veterinary consensus statement. *J Small Anim Pract* 2015; 56: 537–552. doi: 10.1111/jsap.12387. PMID: 26331869; PMCID: PMC4584495.
14. Ronco C. Síndromes cardiorenais e renocárdicas: distúrbios clínicos em busca de uma definição sistemática. *Int J Artif Organs* 2008;31(1):1–2

15. Sabbah HN, Zhang K, Gupta RC, Xu J, Singh-Gupta V. Effects of Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Canines with Experimentally Induced Cardiorenal Syndrome. *J Card Fail.* 2020 Nov;26(11):987- 997. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.08.009. Epub 2020 Aug 22. PMID: 32841710; PMCID: PMC7704862.
16. Schrier RW. Síndrome cardiorenal versus renocardiaca: existe diferença? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3(12):637.
17. Szczepankiewicz B, Pasławska U, Pasławski R, Gebarowski T, Zasada W, Michalek M, Noszczyk-Nowak A. The urine podocin/creatinine ratio as a novel biomarker of cardiorenal syndrome in dogs due to degenerative mitral valve disease. *J Physiol Pharmacol.* 2019 Apr;70(2). doi: 10.26402/jpp.2019.2.06. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31356184.
18. Szczepankiewicz B, Paławska U, Siwińska N, Plens K, Paławski R. Evaluation of the diagnostic value of the renal resistive index as a marker of the subclinical development of cardiorenal syndrome in MMVD dogs. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2021 Jan-Dec;22(1):1470320321995082. doi: 10.1177/1470320321995082. PMID: 33730896; PMCID: PMC8010829.
19. Troia R, Sabetti MC, Crosara S, Quintavalla C, Romito G, Mazzoldi C, Fidanzio F, Cescatti M, Bertazzolo W, Giunti M, Dondi F. Evaluation of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin to detect renal tubular damage in dogs with stable myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med.* 2022 Nov;36(6):2053-2062. doi: 10.1111/jvim.16503. Epub 2022 Oct 5. PMID: 36196592; PMCID: PMC9708450.
20. Yu IB, Huang HP. Prevalence and Prognosis of Anemia in Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease. *Biomed Res Int.* 2016;2016:4727054. doi: 10.1155/2016/4727054. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27840827; PMCID: PMC5093253.