

MARIA CRISTINA PINTO DUARTE VICENTE DA SILVA

**ESTUDO SOBRE A INCIDÊNCIA DE AZOTEMIA EM
CANÍDEOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA POR
DOENÇA DEGENERATIVA MIXOMATOSA MITRAL**

Orientador: Professora Doutora Joana de Oliveira

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2013

MARIA CRISTINA PINTO DUARTE VICENTE DA SILVA

**ESTUDO SOBRE A INCIDÊNCIA DE AZOTEMIA EM
CANÍDEOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA POR
DOENÇA DEGENERATIVA MIXOMATOSA MITRAL**

Tese apresentada para obtenção do Grau de
Mestrado em Medicina Veterinária no Curso de
Mestrado Integrado em Medicina Veterinária,
conferido pela Universidade Lusófona de
Humanidades e Tecnologias

Orientador: Professora Doutora Joana de Oliveira

Co-orientador: Dr. Manuel Monzo

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2013

DEDICATÓRIA

Dedico este estudo aos meus Pais e ao meu Irmão!

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar ao Dr. Jorge Cid por me ter permitido estagiar no Hospital Veterinário do Restelo.

Obrigada a todos os médicos veterinários que me acompanharam durante o estágio e que me ajudaram a crescer enquanto veterinária, especialmente, a Dra. Susana Marques, Dra. Marta Cipriano, Dra. Paula Santos, Dr. Simão Nabais, Dra. Sofia Costa, Dr. Diogo Magno, Dr. Rui Rodrigues, Dr. Miguel Ramos, Dra. Patrícia Lopes, Dra. Margarida Cid, Dra. Maria João Delgado.

A todos os Professores da faculdade que me formaram.

Muito obrigada à Professora Joana de Oliveira por me ter ajudado a desenvolver esta dissertação.

À Dra. Marta Rocha por ter estado do meu lado e por me ter ajudado na parte estatística deste estudo.

À Dra. Isabel Colaço por ter estado sempre disponível para me ajudar.

E por fim, os mais importantes, os meus Pais! Obrigada por estarem sempre ao meu lado e sem vocês não era o que sou hoje.

RESUMO

A principal etiologia de insuficiência cardíaca congestiva em canídeos é a doença degenerativa mixomatosa mitral (DDMM). Aquela conduz a uma diminuição no débito cardíaco e consequentemente à disfunção de vários órgãos, nomeadamente os rins. O conhecimento sobre o eixo cardiorenal permitiu entender de que modo é que a disfunção num destes órgãos conduz à disfunção do outro, provocando o síndrome cardiorenal. Neste estudo retrospectivo aborda-se o síndrome cardiorenal em canídeos com insuficiência cardíaca grau C e grau D de acordo com o Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária (ACVIM) por DDMM.

Os dados foram recolhidos usando o sistema QVET do Hospital Veterinário do Restelo e são relativos ao período de tempo entre 2006-2012.

O presente estudo tem como principal objectivo determinar a incidência de azotemia em canídeos com insuficiência cardíaca resultante de DDMM, tendo também como objectivo investigar a existência de um possível efeito da furosemida sobre o desenvolvimento/agravamento da azotemia nestes pacientes.

Verificou-se que existe uma relação entre padecer de insuficiência cardíaca (IC) e sofrer alterações na função renal, aumentando a frequência e a gravidade da azotemia com o avançar do grau da IC. A predisposição dos pacientes com IC para sofrerem de azotemia é independente do momento em que se institui o tratamento. Também se verificou que, apesar da dose de furosemida ser semelhante em todos estes pacientes, estes manifestavam diferentes concentrações de BUN e de creatinina sérica, podendo isto ser justificado pelo grau de disfunção renal, induzido pela IC.

Palavras-chave: Doença Degenerativa Mixomatosa Mitral, Insuficiência Cardíaca, azotemia, furosemida.

ABSTRACT

The main cause of congestive heart failure in dogs is a degenerative myxomatous mitral valve disease (MMVD). That leads to a decrease in cardiac output and consequently the dysfunction of various organs, including kidneys. Through the cardio-renal axis we can understand how the dysfunction in these organs leads to dysfunction of the other, causing the cardiorenal syndrome. This retrospective study refers the cardiorenal syndrome in dogs with heart failure grade C and grade D (ACVIM) by MMVD.

Data were collected through the system QVET from Veterinary Hospital Restelo during the period between 2006-2012.

The present study has as main objective determine the incidence of azotemia in dogs with heart failure resulting from MMVD and to realize what the effect of furosemide on the development/worsening of azotemia in these patients.

It was found that exists a relationship between suffering from heart failure (HF) and renal failure. Moreover the frequency and severity of azotemia increases with the degree of HF. The predisposition of patients with HF to suffer from azotemia is independent of time when treatment was initiated. It was also found that, despite the dose of furosemide administered being similar in all the patients, these showed different concentrations of BUN and serum creatinine levels, which could perhaps be explained by the degree of renal dysfunction induced by HF.

Key Words: Mixomatous Mitral Valve Disease, Heart Failure, azotemia, furosemide.

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ACC/AHA - American College of Cardiology/American heart Association

ACVIM - American College of Veterinary Internal Medicine

ADHERE - Acute Decompensated Heart Failure National Registry

BID – Duas vezes por dia

Bpm – Batimentos por minuto

BUN – Ureia nitrogenada

CMB – Concentração média de BUN

CMC – Concentração média de creatinina sérica

CONSENSUS - Cooperative north scandinavian enalapril survival study

CRI – Taxa de infusão constante (constant rate infusion)

d - Dia

DC – Débito cardíaco

DDMM – Doença degenerativa mixomatosa mitral

dl – decilitros

ESCAPE - Evaluation study of congestive heart failure and pulmonar artery catheterization effectiveness

FC – Frequência cardíaca

FE – Fracção de ejeção

FS – Fracção de encurtamento

Grupo A – Pacientes com análises bioquímicas à função renal realizadas nos períodos pré e pós tratamento

Grupo B – Pacientes com análises bioquímicas à função renal realizadas apenas no período pós tratamento

h – Hora

H₂O₂ – Peróxido de hidrogénio

HO - Radical hidroxilo

IC – Insuficiência cardíaca

ICC – Insuficiência cardíaca congestiva

IECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina

IM – Via intramuscular

IR – Insuficiência renal

IRA – Insuficiência renal aguda

IRC – Insuficiência renal crónica

IRIS - International renal interest society

ISACHC - International Small Animal Cardiac Health Council

IV – Via endovenosa

Kcal – Quilocalorias

Kg – Quilograma

µg – Micrograma

mg - Miligrama

min – Minuto

NYHA – New York Heart Association

O₂⁻ – Superóxido

PO – *Per-os*

ROS – Espécies reactivas ao oxigénio

SCR – Síndrome cardiorenal

SID – Uma vez por dia

SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona

TFG – Taxa de filtração glomerular

UPC - Rácio proteína creatinina

VS – Volume sistólico

ÍNDICE GERAL

INTRODUÇÃO	14
1. Doença degenerativa mixomatosa mitral	15
1.1. Definição	15
1.2. Etiologia	15
1.3. Epidemiologia	16
1.4. Fisiopatologia	17
1.5. Diagnóstico	26
1.5.1. Anamnese	26
1.5.2. Sintomas e sinais clínicos	26
1.5.3. Meios complementares de diagnóstico	27
1.6. Classificação da insuficiência cardíaca	30
1.7. Diagnósticos diferenciais	31
2. Síndrome cardiorenal	31
2.1. Definição	31
2.2. Etiologia do SCR	32
2.3. Epidemiologia do SCR	32
2.4. Fisiopatologia do SCR	33
2.4.1. Como o baixo débito cardíaco afecta o rim	34
2.4.2. Como os mecanismos de compensação afectam o rim	35
2.5. Efeitos deletérios dos medicamentos nefrotóxicos, instituídos na IC	38
2.5.1. Diuréticos	38
2.5.2. IECAs	41
2.6. Tratamento do SCR	42
3. Prognóstico	43
4. OBJECTIVOS	43
5. Material e métodos	44
5.1. Estrutura do estudo	44

5.2. Métodos estatísticos	45
5.3. Critérios de inclusão	45
5.4. Critérios de exclusão	46
6. Resultados	47
6.1. Caracterização da amostra	47
6.2. Incidência de azotemia em pacientes com IC por DDMM	49
6.3. Influência do tratamento, nomeadamente a furosemida, para a ICC, no desenvolvimento de azotemia	50
7. Discussão	52
8. Limitações	58
9. Conclusão	59
BIBLIOGRAFIA	60
APÊNDICES	i
A - Análise estatística sobre a incidência de azotemia em pacientes com IC grau C e D por DDMM	i
1. Relação entre a concentração média de BUN e o grau de IC	i
2. Relação entre a concentração média de creatinina sérica e o grau de IC	ii
3. Relação entre a idade e a presença/ausência de azotemia	iii
4. Relação entre o grau de IC e a presença de azotemia	v
5. Relação entre as alterações nas concentrações de BUN e de creatinina sérica	v
B - Análise estatística sobre a influência do tratamento (furosemida) para a ICC no desenvolvimento de azotemia	vi
6. Relação entre o grau de IC e a dose média de furosemida administrada	vi
7. Relação entre a concentração média de BUN nos períodos pré e pós tratamento	vii
8. Relação entre a concentração média de creatinina sérica nos períodos pré e pós tratamento	viii
9. Incidência de azotemia no período pré e no período pós tratamento	x
10. Estudo da dose média de furosemida administrada nos pacientes azotémicos e não azotémicos	x

11. Estudo da dose média de furosemida administrada ao longo de 2 monitorizações após o início do tratamento	xi
12. Estudo da concentração média de BUN ao longo de 3 monitorizações (T0, T1, T2)	xiii
Tests of Normality	xiii
13. Estudo da concentração média de creatinina sérica ao longo de 3 monitorizações (T0, T1, T2)	xiv

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação do síndrome cardiorenal.....	32
Tabela 2 - Distribuição dos pacientes segundo o sexo	47
Tabela 3 - Distribuição dos pacientes segundo o intervalo de idades	47
Tabela 4 - Distribuição dos pacientes segundo a válvula atrioventricular afectada	48
Tabela 5 - Distribuição dos pacientes segundo o estadio de IC	48
Tabela 6 - Distribuição dos pacientes pelo período de tempo em que as análises bioquímicas à função renal foram realizadas, tendo em conta o início do tratamento	48
Tabela 7 – Distribuição dos pacientes pelos medicamentos que lhes foram administrados ...	48
Tabela 8 - Apresentação das concentrações médias de BUN e de creatinina sérica para os estadios C e D de IC	49
Tabela 9 - Distribuição dos pacientes com DDMM e com as análises bioquímicas exigidas para este estudo, segundo a presença e ausência de azotemia.....	49
Tabela 10 - Idade média dos pacientes azotémicos e dos pacientes não azotémicos	49
Tabela 11 - Distribuição dos pacientes azotémicos segundo o estadio de IC	49
Tabela 12 - Estudo da incidência de azotemia de origem pré-renal e de origem intrínseca renal, nos pacientes azotémicos.....	50
Tabela 13 - Avaliação da dose média de furosemida administrada para os estadios C e D de IC	50
Tabela 14 - Exposição das concentrações médias de BUN e de creatinina sérica apresentadas pelos pacientes com DDMM nos períodos pré e pós a instituição do tratamento para a ICC .	51
Tabela 15 – Estudo da incidência de azotemia no período pré e no período pós a instituição do tratamento para a ICC.....	51
Tabela 16 – Dose média de furosemida administrada nos pacientes azotémicos e nos não azotémicos	51
Tabela 17 - Avaliação da dose média de furosemida e das concentrações médias de BUN e de creatinina sérica ao longo de 3 monitorizações	52

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Complexo valvular mitral	18
Figura 2 - Diástole ventricular esquerda	18
Figura 3 - Sístole ventricular esquerda	18
Figura 4 - Regurgitação mitral	19
Figura 5 - Resumo do mecanismo fisiopatológico do SCR	37
Figura 6 - Nefrónio	39

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca congestiva pode ter diferentes etiologias subjacentes, no entanto, a etiologia mais frequente em canídeos é a doença degenerativa mixomatosa mitral (DDMM) (Häggström *et al.*, 2004; Kvarf & Häggström, 2008; Atkins *et al.*, 2009; Ware, 2011; Borgarelli & Buchanan, 2012). Esta não tem cura, sendo que, a sua progressão conduz a alterações cardíacas com a consequente diminuição do débito cardíaco e posterior deterioração da função de outros órgãos, nomeadamente os rins (Hamlin, 1999; Kvarf & Häggström, 2008). É através da existência do eixo cardiorenal que se pode explicar a relação entre a mortalidade e morbilidade da insuficiência cardíaca e da disfunção renal, independentemente de qual das duas for primária. A este fenómeno dá-se o nome de síndrome cardiorenal (SCR) (McCullough, 2011; Rosner *et al.*, 2011).

Neste estudo avalia-se a presença de azotemia em pacientes que, padecem de DDMM desenvolvem insuficiência cardíaca e posteriormente insuficiência renal. No mesmo também se abordam os mecanismos de compensação da insuficiência cardíaca e de que modo a terapêutica instituída pode levar a um agravamento da insuficiência renal quer esta esteja já presente ou não à data da instituição terapêutica.

Neste estudo a classificação de insuficiência cardíaca utilizada é a classificação “*American College of Veterinary Internal Medicine*” (ACVIM).

Utilizaram-se as orientações de Ronco *et al.* para classificar o SCR mas no entanto, apenas se estudou o SCR classe 2, que corresponde a uma insuficiência cardíaca primária que conduz a uma insuficiência renal crónica.

1. Doença degenerativa mixomatosa mitral

1.1. Definição

A doença degenerativa mixomatosa mitral (DDMM) é uma patologia cardíaca primária adquirida que se caracteriza por uma degenerescência estrutural crónica da válvula mitral. Nesta válvula formam-se nódulos compostos por tecido conjuntivo (mixomas), tornando-se esta ineficaz, resultando numa regurgitação sanguínea mitral aquando da sístole ventricular (Kvart & Häggström, 2008).

Borgarelli e Buchanan em 2012 referem que ao longo da História foram definidos diferentes nomes para esta patologia: endocardite valvular crónica fibrosa (Munich, 1935), endocardite valvular crónica (Detweiler, 1956), doença valvular crónica (Detweiler *et al.*, 1961), endocardiose (Jubb & Kennedy, 1963), válvula mitral com fibrose crónica (Das & Tashjian, 1965), esclerose nodular senil (Pomerance, 1966), degeneração mucoide (Pomerance, 1969), doença valvular mixomatosa crónica (Häggström *et al.*, 2000) e doença degenerativa valvular mitral (Häggström *et al.*, 2004). Contudo, estes autores, utilizam a definição de DDMM, pelo que, foi esta a denominação utilizada neste estudo.

1.2. Etiologia

Sugerem-se várias hipóteses para a etiologia da DDMM, entre elas, uma refere que esta patologia está associada a uma debilidade do tecido conjuntivo (Sisson *et al.*, 1999; Kvart & Häggström, 2008), uma outra teoria sugere a deposição desorganizada de colagénio e a acumulação de mucopolissacarídeos nas camadas esponjosa e fibrosa dos folhetos valvulares (Chamas, *et al.*, 2011).

Tendo em conta a incidência desta patologia em algumas raças, como o Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) e Daschunds acredita-se que poderá haver um componente hereditário. Parker & Kilroy-Glyn (2012) referem que 90% dos CKCS com 10 anos desenvolvem DDMM.

Alguns estudos sugerem que esta patologia tem características poligénicas e multifactoriais. A doença é multifactorial pois é necessário que se manifestem vários factores nos progenitores para que esta se desenvolva nos descendentes, como, por exemplo, a idade de manifestação da doença e a raça (Kvart & Häggström, 2008; Ware, 2011).

Estudos realizados por Buchanan referem que a degenerescência do colagêneo responsável pela DDMM sofre influência genética. Esta teoria é suportada pela predisposição de DDMM em raças condrodistróficas que, para além desta patologia, também podem apresentar alterações no disco intervertebral, ruptura dos ligamentos cruzados, colapso das vias aéreas e doença periodontal (Sisson *et al.*, 1999; Borgarelli & Buchanan, 2012).

A insuficiência cardíaca primária por DDMM pode ser agravada por estímulos metabólicos, tais como, a hipertensão, a hipóxia, o stress e/ou alterações endócrinas (Sisson *et al.*, 1999).

1.3. Epidemiologia

Estima-se que cerca de 10% dos pacientes, independentemente da faixa etária, que se dirigem a uma clínica veterinária para receber “cuidados médicos primários” é lhes diagnosticado uma patologia cardíaca e que, cerca de 7% dos cães com menos de 10 anos morrem devido a insuficiência cardíaca (Häggström *et al.*, 2004).

A DDMM é a patologia cardíaca com maior incidência em canídeos, correspondendo a cerca de 75-80% das patologias cardíacas (Häggström *et al.*, 2004; Kwart & Häggström, 2008; Atkins *et al.*, 2009; Ware, 2011; Borgarelli & Buchanan, 2012). A incidência da DDMM isolada surge em 62% dos casos, a doença degenerativa valvular tricúspide isolada surge em 1,3% dos casos, e em 32,5% dos casos manifesta-se em ambas as válvulas atrioventriculares. As válvulas aórtica e pulmonar são muito raramente acometidas por doença degenerativa (Kwart & Häggström, 2008; Fox, 2012).

A incidência da doença depende de diferentes factores como:

- **Idade** - No que diz respeito à relação entre a incidência da DDMM e a idade, existem alguns estudos que obtiveram diferentes resultados mas uma mesma conclusão, isto é, a prevalência da DDMM aumenta proporcionalmente com a idade. Um estudo realizado por Borgarelli & Buchanan (2012) relata que 1-5% dos casos ocorre em cães com menos de 1 ano e 75% com mais de 16 anos. Um estudo de Chamas *et al.* (2011) relata que, 10% dos pacientes canídeos com DDMM apresentam 5 a 8 anos de idade, 20-25% encontram-se entre os 9-12 anos e 30-35% têm mais de 12 anos.

- **Raça** - Apesar de poder afectar todas as raças, a DDMM é mais frequentemente observada em cães de porte pequeno a médio, como por exemplo, o Papillon, o Schnauzer miniatura, o Chihuahua, o Pinsher miniatura, o Fox Terrier, o Boshon Terrier, o Poodle, o Daschund e o Cavalier King Charles Spaniel (Kvart & Häggström, 2008). Em raças grandes a DDMM é menos frequente mas, quando existe, a sua progressão é mais rápida e a disfunção sistólica é mais grave (Borgarelli *et al.*, 2004). Segundo um estudo de Häggström *et al.* (2004), actualmente não se sabe se a regurgitação mitral nos cães de raça grande é uma manifestação de DDMM ou se é devida a outra doença cardíaca.
- **Sexo** - Segundo Sisson *et al.* (1999), Kvart & Häggström (2008), e Atkins *et al.* (2009) a patologia é mais frequente em machos do que em fêmeas – relação de 1,5:1. Segundo Olsen *et al.* (1999) e Ware (2011) a prevalência da DDMM é idêntica em ambos os sexos mas alguns estudos demonstraram que os machos apresentam uma progressão mais rápida da patologia, uma maior gravidade e uma maior prevalência de insuficiência cardíaca congestiva do que as fêmeas.

1.4. Fisiopatologia

O complexo valvular mitral é constituído pelas cúspides valvulares mitrais (septal e parietal), as cordas tendinosas (as cordas de primeira, segunda e terceira ordem) o anel mitral, a parede das câmaras atrial e ventricular esquerdas e os músculos papilares (Figura 1). Todas estas unidades contribuem para o encerramento da válvula mitral durante a sístole ventricular (Sisson *et al.*, 1999; Fox, 2012).

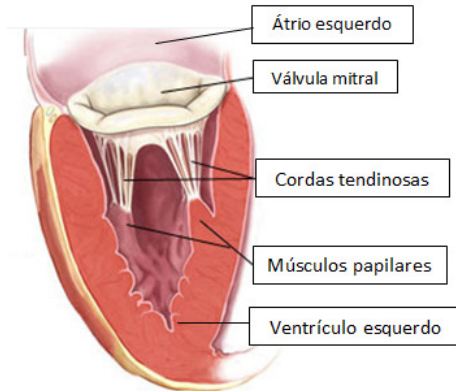


Figura 1 - Complexo valvular mitral

(<http://www.cncardio.com/search?updated-max=2012-09-05T11:13:00-07:00&max-results=8>)

As válvulas atrioventriculares têm duas funções, permitem a passagem de sangue do átrio para o ventrículo através da sua abertura durante a diástole ventricular (Figura 2), e ao encerrarem impedem o refluxo de sangue do ventrículo para o átrio durante a sístole ventricular (Figura 3) (Sisson *et al.*, 1999; Kvart & Häggström, 2008).

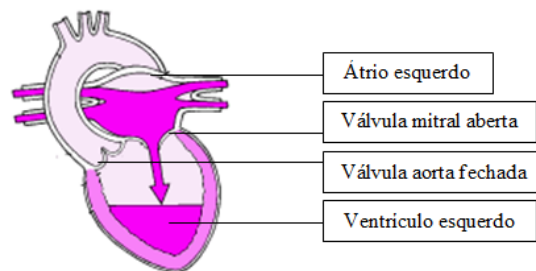


Figura 2 - Diástole ventricular esquerda

(<http://www.manualmerck.net/?id=45&cn=639>)

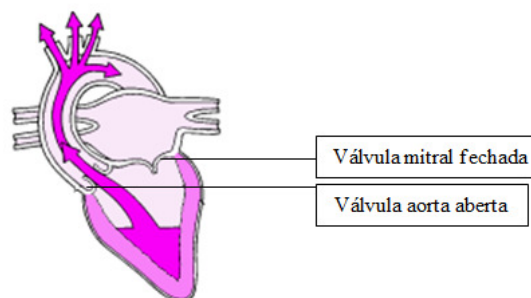


Figura 3 - Sístole ventricular esquerda

(<http://www.manualmerck.net/?id=45&cn=639>)

Na fase inicial da sístole ventricular, a pressão ventricular ainda não aumentou e dá-se a contracção isovolumétrica, durante a qual, o volume sanguíneo dentro do ventrículo permanece igual. Posteriormente, a pressão de contracção ventricular aumenta, o que promove o encerramento da válvula mitral, marcando o início da sístole ventricular. Inicialmente, o sangue não é ejetado para a artéria aorta até que a pressão do ventrículo esquerdo supere a pressão da mesma. Quando isto acontece, a válvula semilunar abre-se, permitindo a ejeção rápida de sangue para a artéria aorta até que as pressões entre o ventrículo esquerdo e artéria aorta atinjam os seus valores máximos de pressão – 120 mmHg. À medida que a pressão ventricular vai diminuindo, progressivamente, dá-se a ejeção lenta, até que a pressão ventricular atinja 10 mmHg. Quando cessa a ejeção, ocorre um refluxo momentâneo da artéria aorta para o ventrículo esquerdo, provocando o encerramento da válvula semilunar, dando início à diástole ventricular (Stephenson, 2004c).

Quando da sístole ventricular esquerda, não ocorre eversão das cúspides da válvula mitral, porque actuam as cordas tendinosas, os músculos papilares e porque as cúspides ficam coaptadas (Sisson *et al.*, 1999). Se algum destes mecanismos falha, quer por lesão nos folhetos valvulares quer das cordas tendinosas, desenvolve-se insuficiência valvular mitral e, consequentemente, surge regurgitação mitral (Figura 4) (Sisson *et al.*, 1999; Kvart & Häggström, 2008).

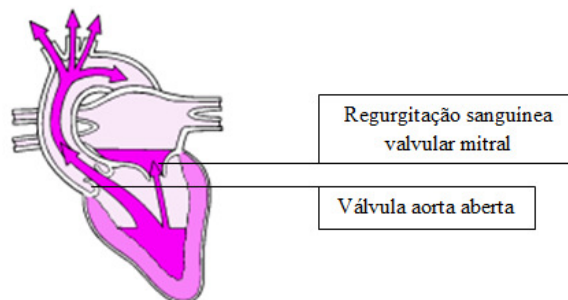


Figura 4 - Regurgitação mitral

(<http://www.manualmerck.net/?id=45&cn=639>)

A DDMM tem evolução crónica, desenvolvendo-se em três fases. Na primeira fase surge a lesão cardíaca valvular que normalmente é imperceptível, na segunda fase intervêm os mecanismos de compensação associados a uma evolução clínica sem sintomatologia e na terceira fase surgem os sinais clínicos (Ware, 2011).

1ª Fase – Lesão valvular

A fisiopatologia da doença valvular relaciona-se com as suas alterações morfológicas, sendo estas, inicialmente, pequenos nódulos ao longo do bordo livre das cúspides que resultam da proliferação do endotélio e do tecido fibroelástico, mas com a progressão da doença estes coalescem e formam estruturas opacas, espessas, e irregulares (Sisson *et al.*, 1999). Posteriormente, as cordas tendinosas ficam alongadas e espessas no ponto de união com as cúspides, podendo sofrer ruptura, resultando daí um prolapso da válvula (Häggström *et al.*, 2004; Kvarf & Häggström, 2008; Borgarelli & Buchanan, 2012).

O folheto valvular afectado, prolapsa em direcção ao átrio durante a sístole ventricular, provocando assim uma regurgitação de sangue proveniente do ventrículo esquerdo para o átrio esquerdo (Kvarf & Häggström, 2008; Ware, 2011). O grau do prolapso varia consoante a afecção das cordas tendinosas (Ware, 2011).

O prolapso valvular no folheto septal está presente em 48% dos casos, no folheto parietal em 7% e em ambos os folhetos em 45% (Chetboul & Tissier, 2012).

Um estudo apresentado no artigo “Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease” de Chetboul & Tissier (2012), demonstra que a ruptura das cordas tendinosas foi diagnosticada em 16% dos pacientes e que 96% dessas estavam associadas à cúspide septal da válvula mitral com DDMM. Para além disso, também concluíram que quanto maior for o grau de insuficiência cardíaca maior é probabilidade de se desenvolver ruptura das cordas tendinosas.

As alterações diagnosticadas ecograficamente são classificadas em 4 grupos:

- ao grupo I correspondem as válvulas que apresentam nódulos pequenos e discretos na superfície de aposição dos folhetos valvulares, sem interferirem com as cordas tendinosas;
- ao grupo II correspondem as válvulas que apresentam nódulos em maior número, tamanho e coalescentes. As cordas tendinosas não são afectadas. Estes efeitos, geralmente, não provocam sinais clínicos;

- ao grupo III correspondem as válvulas que apresentam grandes nódulos ou lesões em placa (“*plaquelike*”), que resultam da agregação entre os vários nódulos, de algumas áreas de calcificação e de hemorragia na base valvular. As cordas tendinosas encontram-se espessadas no local onde contactam com o folheto valvular. A válvula fica tão espessa que perde a sua elasticidade normal, tornando-se insuficiente;
- ao grupo IV correspondem as válvulas que se encontram contraídas e distorcidas (a margem da válvula pode estar revirada para cima – voltada para o átrio). As cordas tendinosas estão espessadas e podem sofrer ruptura (Sisson *et al.*, 1999, Borgarelli & Buchanan, 2012).

A prevalência e a gravidade das lesões valvulares aumentam com a idade. O envelhecimento do animal pode levar ao aparecimento dos estádios I e II pelo simples facto de serem idosos (Sisson *et al.*, 1999).

2ª Fase – Desenvolvimento de insuficiência cardíaca e activação dos mecanismos de compensação

A DDMM induz regurgitação mitral mas, numa primeira fase, esta é discreta e não surgem alterações hemodinâmicas que afectem a função cardíaca e, nesta fase, o paciente encontra-se normalmente assintomático. Com a progressão da doença, o volume sistólico ventricular esquerdo regurgitante aumenta, no entanto, nesta fase intervêm os mecanismos de compensação, que como mais tarde se explicará, tentam contrariar este efeito, permitindo a manutenção de um volume de ejeção suficiente. Porém, estes mecanismos só são eficazes até um certo ponto, a partir do qual se desenvolve uma insuficiência cardíaca (Sisson *et al.*, 1999; Ware, 2011).

À medida que a patologia progride, vão surgindo alterações morfológicas cardíacas como dilatação atrial e ventricular esquerdas por sobrecarga de volume, dilatação do anulus mitral e mau alinhamento dos músculos papilares (agravando ainda mais a regurgitação), seguidas de alterações hemodinâmicas como disfunção ventricular e hipertensão pulmonar (Ware, 2011).

As consequências do volume de sangue regurgitante mitral sobre a pressão e o volume atrial esquerdo, dependem do tamanho do átrio esquerdo e da complacência da parede atrial. Este refluxo depende do grau de DDMM, do gradiente de pressão entre o ventrículo e o átrio esquerdos, da complacência do ventrículo esquerdo e da duração da sístole ventricular (Sisson *et al.*, 1999).

No início de uma insuficiência cardíaca, e de acordo com a lei de *Frank Starling*, para se manter um volume de ejeção ventricular normal, o coração aumenta a sua contractilidade em resposta ao aumento da pré-carga. Quando se ultrapassa a capacidade contrátil e se agravam os efeitos provocados pela estimulação crónica dos mecanismos de compensação (serão abordados posteriormente), que tentam contrariar o baixo débito cardíaco, desenvolve-se uma insuficiência cardíaca congestiva (Morais, 2008; Ware, 2011).

A insuficiência cardíaca congestiva esquerda caracteriza-se pela incapacidade do coração em bombear o volume sanguíneo necessário para suprir todas as necessidades metabólicas do organismo e pelo aumento da pressão venosa e da pressão capilar pulmonar, que resulta em congestão e edema pulmonar (Stephenson, 2004e).

Como atrás ficou referido, a DDMM pode permanecer assintomática durante bastante tempo quando a progressão da doença é lenta, no entanto, quando surge um aumento abrupto no volume regurgitante, como por exemplo, quando ocorre ruptura das cordas tendinosas, o átrio esquerdo não tem capacidade de adaptação. O resultado final caracteriza-se pela congestão e edema pulmonar, como consequência do aumento repentino da pressão atrial esquerda e do consequente aumento da pressão capilar pulmonar (Normal=30-50 mmHg) (Sisson *et al.*, 1999; Kvarf & Häggström, 2008; Ware, 2011; Borgarelli & Buchanan, 2012).

Na presença de insuficiência cardíaca esquerda o volume de ejeção ventricular está diminuído o que provoca uma diminuição no débito cardíaco e da pressão arterial (Ljungamn *et al.* 1990). Nesta fase, intervêm os mecanismos de compensação com o intuito de contrariar essas alterações (Stephenson, 2004d; Moraes, 2008).

Uma vez presente um desequilíbrio hemodinâmico, entram em acção os vários mecanismos de compensação intrínsecos e/ou extrínsecos do sistema cardiovascular, dependendo estes do estímulo inicial, podendo este ser um aumento na taxa metabólica de um órgão/tecido, uma obstrução ao fluxo sanguíneo, alterações na pressão arterial ou alterações no volume sanguíneo atrial (Stephenson, 2004a).

Nos tecidos críticos, isto é, nos tecidos em que tem de haver sempre um fluxo sanguíneo suficiente para satisfazer as suas necessidades metabólicas (circulação coronária, cerebral e músculo esquelético em exercício) predomina o controlo intrínseco; nos tecidos não críticos (órgãos esplâncnicos, rins e músculo esquelético em repouso) predomina o controlo extrínseco; na pele actuam ambos os mecanismos de controlo com o mesmo grau de importância (Stephenson, 2004a).

Quando surgem aumentos no metabolismo ou restrições ao fluxo sanguíneo por compressão mecânica dos vasos, entram em acção os mecanismos de controlo intrínseco. O mecanismo mais importante que se desenvolve em resposta a qualquer uma destas situações é o controlo metabólico do fluxo sanguíneo. Deste controlo resulta uma vasodilatação com o aumento do fluxo sanguíneo desse órgão (Stephenson, 2004a).

Nos mecanismos de controlo extrínseco intervém o sistema neuroendócrino, o qual é regulado pelo reflexo de volume atrial, pelo reflexo baroreceptor, pela reacção de alarme e pelo reflexo vasovagal (sendo estes dois últimos considerados como sendo reacções psicogénicas). Todos estes reflexos utilizam os mesmos neurónios simpáticos e parassimpáticos, e algumas respostas endócrinas para induzirem as alterações cardiovasculares desejadas (Stephenson, 2004b).

O reflexo de volume atrial é estimulado por terminações nervosas que se encontram na superfície das paredes atriais esquerda e direita, e que respondem ao estiramento dessas mesmas paredes, com a libertação dos péptidos natriuréticos. Este reflexo regula a pressão atrial através do controlo da pré-carga (Stephenson, 2004a).

O reflexo baroreceptor monitoriza a pressão arterial através do controlo do débito cardíaco e da resistência vascular (Stephenson, 2004a).

Os baroreceptores arteriais são terminações nervosas especializadas que se encontram no seio carotídeo e no arco aórtico, e têm como objectivo minimizar as flutuações na pressão sanguínea de modo a permitir uma perfusão sanguínea adequada aos órgãos críticos. Quando há uma diminuição da pressão arterial, os baroreceptores são estimulados, enviando estímulos aferentes, via nervo vago através dos baroreceptores que se localizam no arco aórtico, e via nervo glossofaríngeo através dos baroreceptores presentes no seio carotídeo, para o tálamo e hipotálamo, do qual posteriormente, parte uma resposta eferente que estimula a actividade simpática e deprime a actividade parassimpática. O sistema nervoso simpático actua sobre as arteríolas dos órgãos não críticos, provocando uma vasoconstrição que se traduz no aumento da resistência vascular periférica total, no aumento da pressão arterial e no transporte do fluxo sanguíneo para os órgãos críticos (Stephenson, 2004b & 2004d; Morais, 2008).

Para além destes efeitos, o hipotálamo também estimula o centro da sede, que leva à libertação da hormona antidiurética pela hipófise e a activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com o intuito de aumentar o volume sanguíneo, o qual será explicado posteriormente (Stephenson, 2004b).

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) entra em acção quando há diminuição do débito cardíaco. Este sistema é estimulado pelo sistema nervoso simpático e pela diminuição do fluxo sanguíneo no aparelho justaglomerular renal (Hamlin, 1999; Kvarf & Häggström, 2008).

Na presença de hipoperfusão renal, a capacidade de filtração glomerular fica comprometida, o que conduz ao aumento da produção de renina pelas células justaglomerulares. Esta enzima catalisa a transformação do angiotensinogénio, proveniente do fígado, em angiotensina I que, posteriormente, é transformada em angiotensina II por acção da enzima de conversão da angiotensina que está presente nos pulmões e nos rins (Hamlin, 1999; Morais, 2008).

A angiotensina II efectua o seu efeito hipertensor através de dois mecanismos:

- Acção vasoconstrictora - actua ao nível do endotélio vascular, estimulando a libertação de endotelina, a qual é um potente vasoconstrictor. A secreção desta é também estimulada pela vasopressina, pela norepinefrina e pela bradicinina. Estimula a produção de factores de crescimento que induzem a hipertrofia do músculo liso vascular e dos fibroblastos, o que leva a um aumento da resistência vascular periférica;
- Aumento da pré-carga - aumenta a reabsorção de sódio e água, através da acção directa sobre o túbulo contornado proximal, da estimulação da secreção de aldosterona pelas glândulas adrenais, e da secreção de vasopressina pela hipófise (Hamlin, 1999).

Ao mesmo tempo que os mecanismos acima referidos entram em acção, também ao nível do rim, a taxa de filtração glomerular é mantida inicialmente pela acção dos vasodilatadores locais [óxido nítrico, prostaglandinas E2 e I2 (prostaciclina)] que provocam um aumento na pressão de perfusão renal (Moraes, 2008; Viswanathan & Gilbert, 2011).

É necessário perceber a interacção entre os mecanismos de controlo intrínseco e extrínseco por forma a entender como o fluxo sanguíneo é mantido em todo o organismo. O sistema nervoso autónomo ao controlar o débito cardíaco mantém a pressão arterial com um valor normal, permitindo que os mecanismos intrínsecos executem o controlo local do fluxo sanguíneo de cada órgão (Stephenson, 2004b).

No exemplo seguinte, demonstra-se como ambos os mecanismos actuam ao nível do coração: o músculo cardíaco está sob o controlo extrínseco e a circulação coronária está sob o controlo intrínseco. No entanto, ambos os mecanismos de controlo actuam em conjunto, isto é, quando o sistema nervoso simpático é estimulado aumenta a frequência e a contractilidade miocárdica, e daí resulta um aumento na taxa metabólica cardíaca com a consequente estimulação dos mecanismos intrínsecos, que levam ao aumento do fluxo sanguíneo coronário (hiperemia reactiva) (Stephenson, 2004b).

Em conclusão, uma DDMM avançada conduz a uma IC, a qual leva a um baixo débito cardíaco e a uma hipoperfusão renal. Para contrariar estas alterações, entram em acção os mecanismos intrínsecos e extrínsecos de compensação do sistema cardiovascular que a longo prazo se tornam deletérios.

3ª Fase – Desenvolvimento dos sinais clínicos

Os sinais e sintomas clínicos aparecem quando surge uma descompensação e são inespecíficos (Borgarelli *et al.*, 2008; Chetboul *et al.*, 2009). Estes estão associados ao baixo débito cardíaco, o qual se traduz através de astenia, hipotensão, intolerância ao exercício, arritmias cardíacas, mucosas pálidas ou cianóticas; a congestão pulmonar conduz a edema pulmonar, dispneia, tosse, cansaço, hemoptise e cianose. A síncope é pouco frequente na DDMM mas quando surge está normalmente associada a arritmias, tais como, taquicardia supraventricular paroxística, fibrilhação atrial, taquicardia ventricular (Morais, 2008).

Estes sinais clínicos podem ser agravados para além das arritmias acima referidas, por ruptura das cordas tendinosas, aumento do volume sanguíneo resultante de dieta com elevado teor em sódio ou devido a fluidoterapia inadequada, administração inadequada da medicação e aumento do trabalho cardíaco (Ware, 2011).

1.5. Diagnóstico

1.5.1. Anamnese

Uma boa anamnese é essencial para orientar o diagnóstico, sendo útil na determinação da duração, frequência e factores desencadeantes dos sintomas. Nesta altura é fulcral questionar também qual a terapêutica anteriormente prescrita (Fox, 1999).

1.5.2. Sintomas e sinais clínicos

O estadio assintomático da DDMM caracteriza-se pela fase benigna desta e pode permanecer assim durante bastante tempo ou até mesmo nunca chegar a desenvolver insuficiência cardíaca congestiva (Borgarelli *et al.*, 2008; Chetboul *et al.*, 2009).

A sintomatologia clínica inicial manifesta-se normalmente durante a actividade física através de intolerância ao exercício com tosse e taquipneia. À medida que a patologia evolui estes sintomas surgem em repouso, como consequência de congestão pulmonar, podendo também estar presentes episódios de ortopneia e dispneia paroxística nocturna (Sisson *et al.*, 1999). A tosse pode também estar associada à compressão do brônquio principal esquerdo pelo átrio esquerdo aumentado (Ware, 2011).

Para além do exame físico do estado geral, o exame cardiorespiratório detalhado é essencial, nomeadamente, a medição da pressão arterial e auscultação cardiopulmonar.

No que diz respeito à auscultação cardíaca devem ser avaliados os batimentos cardíacos e a sua intensidade, a frequência e o ritmo cardíaco, e detectados sons anormais. Assim, nos estadios iniciais da DDMM, pode não se auscultar nenhum sopro ou quando este existe, pode ser regurgitante protossistólico ou mesossistólico “suave” no lado esquerdo do tórax, ao nível do 5º espaço intercostal, que pode ser intermitente e estar associado à inspiração. Com o evoluir da patologia, o sopro torna-se holossistólico e intenso, podendo irradiar para a direita e sentir-se um frémito na parede torácica. Para além disso, o segundo som cardíaco (S2) vai ficando progressivamente menos audível e surge um sopro de galope (S3) que indica insuficiência da válvula mitral ou insuficiência miocárdica. Verifica-se uma atenuação dos sons cardíacos e do sopro quando se desenvolve efusão pleural ou tamponamento cardíaco (Sisson *et al.*, 1999; Ware, 2011).

No que diz respeito à auscultação pulmonar podem ser detectados ruídos respiratórios anormais como frevores crepitantes associados a edema pulmonar (Ware, 2011).

1.5.3. Meios complementares de diagnóstico

O diagnóstico e a monitorização da doença é essencial para se conseguir prever o risco de descompensação cardíaca e estabelecer um prognóstico adequado, e para se prescrever a terapêutica correcta.

1.5.3.1. Radiografia torácica

Este exame complementar de diagnostico não permite diagnosticar a DDMM mas permite avaliar as consequências hemodinâmicas que dela advêm e, para além disso, ajuda a descartar diagnósticos diferenciais responsáveis por sinais clínicos semelhantes (Sisson *et al.*, 1999).

Devem ser feitas pelo menos duas projecções radiográficas, latero-lateral e dorso-ventral (Sisson *et al.*, 1999).

Numa fase inicial da doença os sinais radiográficos anormais são poucos ou nenhuns. Com a evolução da patologia, o átrio esquerdo e o ventrículo esquerdo vão aumentando de tamanho (aumento do valor do “vertebral heart score”/“índice cardio-torácico” (Atkins *et al.*, 2009; Atkins & Seaks, 2011) e podem provocar o deslocamento dorsal da traqueia e do brônquio principal esquerdo (observa-se numa incidência latero-lateral). Numa fase avançada da DDMM, pode-se observar congestão pulmonar ou edema pulmonar, resultante da hipertensão pulmonar, o qual surge com maior frequência na região dorsal e peri-hilar (Sisson *et al.*, 1999; Bahr, 2010; Ware, 2011).

1.5.3.2. Electrocardiograma

Este meio complementar de diagnóstico é capaz de detectar arritmias associadas à DDMM mas é limitado na detecção de alterações morfológicas (Sisson *et al.*, 1999).

No electrocardiograma pode-se detectar taquicardia sinusal associada à insuficiência cardíaca, aumento na duração da onda P (P mitral) associado ao aumento do átrio esquerdo, prolongamento do complexo QRS e aumento da amplitude da onda R provocados pela hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo. Embora estas alterações, não comprovem a presença da doença permite-nos fazer um diagnóstico de suspeição e diagnosticar arritmias associadas, tais como, fibrilhação atrial, contracções ventriculares prematuras, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular (Sisson *et al.*, 1999).

1.5.3.3. Ecocardiografia

Este exame de diagnóstico permite confirmar a presença de DDMM e monitorizar a evolução desta (Sisson *et al.*, 1999).

Os objectivos da avaliação ecocardiográfica são pesquisar:

- As alterações que se observam na estrutura da válvula mitral, como anteriormente já foi referido;

- As alterações hemodinâmicas associadas à doença - avalia-se o grau de regurgitação mitral por doppler a cores, gradiente de pressão do átrio esquerdo calculado a partir do fluxo transmitral, a função sistólica do ventrículo esquerdo, determinando-se a fracção de ejeção (FE) e a fracção de encurtamento (FS);
- a dimensão das câmaras cardíacas:
 - calcula-se o rácio entre o diâmetro do átrio esquerdo e da aorta para se determinar se o AE está aumentado de tamanho;
 - avaliam-se as dimensões do ventrículo esquerdo durante a sístole através da medição do diâmetro final do VE e do volume final do VE, relacionando-se o volume final do VE com a superfície corporal; (Sisson *et al.*, 1999; Abduch, 2004; Chetboul & Tissier, 2012).

Numa fase inicial da DDMM, os folhetos da válvula mitral apresentam-se com morfologia normal e em contacto um com o outro, permitindo o seu encerramento na sístole ventricular, podendo dar lugar a um refluxo mitral ligeiro. Com a progressão da patologia, a morfologia da válvula vai-se alterando cada vez mais, associando-se a um maior grau de regurgitação mitral a qual se caracteriza por um fluxo sanguíneo turbulento proveniente do ventrículo esquerdo para o átrio esquerdo durante a sístole ventricular, observando-se também um prolapso do folheto mitral afectado. Este prolapso do folheto valvular pode ser agravado quando surge uma ruptura das cordas tendinosas. Observa-se um aumento nas dimensões do átrio esquerdo e ventrículo esquerdo durante a diástole, como consequência da sobrecarga de volume e da resposta adaptativa a esta alteração. Podemos também observar uma alteração na amplitude de movimento dos folhetos valvulares e hipercinésia das paredes do ventrículo esquerdo (Sisson *et al.*, 1999). Por vezes, embora raramente, também se pode detectar uma ruptura do átrio esquerdo com o consequentemente desenvolvimento de hemopericárdio ou um defeito no septo interatrial, dependendo do local e da profundidade da lesão (Borgarelli & Buchanan, 2012; Chetboul & Tissier, 2012).

Um estudo recente demonstrou que cães com idade média e que apresentam DDMM pouco avançada (“mild changes”) no ecocardiograma com doppler não apresentam alterações estruturais das câmaras cardíacas nem alterações hemodinâmicas (Borgarelli & Buchanan, 2012).

1.6. Classificação da insuficiência cardíaca

Para classificar a insuficiência cardíaca utilizam-se as seguintes classificações: “*New York Heart Association Functional Classification*” (NYHA), “*International Small Animal Cardiac Health Council*” (ISACHC) ou “*American College of Cardiology/American heart Association*” (ACC/AHA) / “*American College of Veterinary Internal Medicine*” (ACVIM).

Todos estes sistemas classificam a função cardíaca com o objectivo de avaliar a gravidade dos sinais e sintomas clínicos, facilitando assim a selecção de uma terapêutica adequada e permitindo também a distribuição dos pacientes segundo o seu grau de insuficiência cardíaca.

A principal desvantagem da classificação NYHA e da ISACHC é o facto de se basearem numa avaliação subjectiva dos sinais clínicos e no facto de estes poderem mudar drasticamente em pouco tempo (Atkins *et al.*, 2009). Nesta tese utilizou-se a classificação ACVIM por se considerar que é a mais adequada para o estudo em questão.

A classificação segundo o **ACC/AHA modificada / ACVIM** (Atkins & Häggström, 2012) consiste nos seguintes estadios:

- Estadio A – pacientes com elevado risco para desenvolver doença cardíaca mas que até ao momento não apresentam nenhuma alteração estrutural cardíaca, como, por exemplo, todos os Cavalier King Charles Spaniel sem sopro cardíaco.
- Estadio B – pacientes com lesão estrutural cardíaca mas sem nunca terem tido sinais de insuficiência cardíaca.
 - B1 – pacientes portadores de doença assintomática, mas sem remodelação cardíaca detectável na ecocardiografia e no rx torácico.
 - B2 – pacientes portadores de doença assintomática, mas com evidência de remodelação cardíaca na ecocardiografia e no rx torácico.
- Estadio C – pacientes com sinais clínicos (quer no momento quer no passado) de insuficiência cardíaca associados a alterações estruturais de patologia cardíaca.
- Estadio D – pacientes com patologia cardíaca em fase terminal com sinais clínicos de insuficiência cardíaca e que são refractários à terapia habitual.

No estadio C e D ainda se podem considerar mais duas situações. Se a situação do paciente implica internamento hospitalar considera-se que se encontra na fase 1 (agudo). Se o tratamento poder ser feito em ambulatório o paciente encontrar-se-á na fase 2 (crónico) (Atkins & Seaks, 2011; Atkins & Häggström, 2012).

De acordo com esta classificação é espectável que a situação clínica do paciente evolua para os graus seguintes a não ser que a progressão da doença seja alterada pelo tratamento (Atkins *et al.*, 2009).

Esta classificação demonstra que há factores de risco e pré-requisitos estruturais para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, por exemplo, por patologia valvular crónica (Atkins *et al.*, 2009; Atkins & Seaks, 2011; Ware, 2011a).

1.7. Diagnósticos diferenciais

Todas as patologias cardíacas que provoquem insuficiência cardíaca congestiva esquerda, nomeadamente, cardiomiopatia dilatada, displasia mitral, entram no diagnóstico diferencial de insuficiência cardíaca provocada pela DDMM (Sisson *et al.*, 1999; Ware, 2011a).

São também diagnósticos diferenciais algumas patologias pulmonares como as bronquiectasias, a bronquite crónica, colapso traqueal ou bronquico, e pneumonia, devido à tosse e à dispneia que provocam (Sisson *et al.*, 1999; Ware, 2011a).

2. Síndrome cardiorenal

2.1. Definição

O síndrome cardiorenal (SCR) foi oficialmente definido em medicina humana na conferência "*Acute Dialysis Quality Initiative*" em 2009. Caracteriza-se por uma insuficiência cardíaca aguda ou crónica que conduz a uma insuficiência renal aguda ou crónica ou vice-versa, agravando o prognóstico de ambas (McCullough, 2011; Rosner *et al.*, 2011).

Até à data, este síndrome não foi ainda definido em medicina veterinária, tendo sido utilizada neste estudo uma adaptação da classificação descrita em medicina humana.

2.2. Etiologia do SCR

A insuficiência cardíaca não se caracteriza apenas por um conjunto de sinais clínicos do sistema cardiovascular mas também pelo elevado grau de disfunção que provoca em outros sistemas orgânicos. Grande parte da elevada mortalidade e morbilidade da insuficiência cardíaca esquerda resulta das doenças consequentes ao baixo débito cardíaco, sendo que, a mais frequente é a insuficiência renal (Shah & Greaves, 2011).

Ronco *et al.*, em 2008, propôs a classificação deste síndrome em 5 subtipos de acordo com a etiologia primária da doença e com o grau de disfunção, agudo ou crónico (Tabela 1) (Shah & Greaves, 2011).

Tabela 1 - Classificação do síndrome cardiorenal

(Shah & Greaves, 2011)

Classificação do SCR	Designação	Descrição	Exemplo
1	Cardiorenal agudo	Insuficiência cardíaca aguda conduz a insuficiência renal aguda	Descompensação de uma insuficiência cardíaca congestiva (exemplo, por ruptura de uma corda tendinosa)
2	Cardiorenal Crónico	Insuficiência cardíaca crónica conduz a insuficiência renal crónica	Insuficiência cardíaca congestiva
3	Renocardico Agudo	Insuficiência renal aguda conduz a insuficiência cardíaca aguda	Cardiomiopatia urémica secundária a insuficiência renal
4	Renocardico Crónico	Insuficiência renal crónica conduz a insuficiência cardíaca crónica	Hipertrofia ventricular esquerda e insuficiência diastólica secundárias a insuficiência renal
5	Secundário	Patologia sistémica provoca insuficiência cardíaca e renal	Choque séptico

2.3. Epidemiologia do SCR

Assim como Nicolle *et al.* (2007) referiu, até à data continua a existir pouca informação na literatura veterinária acerca da prevalência da insuficiência renal em pacientes com insuficiência cardíaca.

Um estudo realizado pelo “*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*” (ADHERE) com uma amostra de 100,000 pacientes humanos com insuficiência cardíaca aguda descompensada, demonstrou que aproximadamente um terço da amostra apresentava insuficiência renal (Shah & Greaves, 2011).

Um outro estudo, executado por McAlister *et al.* (2004), com uma amostra de pacientes humanos com insuficiência cardíaca congestiva classificada segundo a *New York Heart Association*, demonstrou que 31% dos pacientes com insuficiência cardíaca grau 3 e 39% dos pacientes classificados no grau 4, manifestavam insuficiência renal (Shah & Greaves, 2011).

O estudo realizado por Hillege *et al.* (2000) demonstrou que os pacientes com insuficiência cardíaca descompensada que dão entrada no hospital com valores de creatinina sérica elevados ou que desenvolvem disfunção renal durante o internamento, necessitam de um período de internamento mais prolongado e de maiores cuidados intensivos, havendo um aumento da mortalidade (Shah & Greaves, 2011).

2.4. Fisiopatologia do SCR

As funções cardíaca e renal estão estreitamente interligadas quer em situações fisiológicas (eixo cardiorenal) quer patológicas (síndrome cardiorenal). Ambos os órgãos interagem entre si através do sistema renina-angiotensina-aldosterona, do sistema nervoso autónomo, da hormona antidiurética, da endotelina e dos péptidos natriuréticos (Martínez-Santos & Vilacosta, 2011).

Qualquer alteração fisiológica num destes órgãos induz a activação dos mecanismos de compensação que tentam contrariar as alterações que se vão produzir no outro órgão. No entanto, quando se desenvolve uma patologia cardíaca ou renal, a capacidade de cada um dos órgãos de responder às alterações provocadas pelo outro, fica comprometida e, conseqüentemente, gera-se a um "círculo vicioso" de disfunção nos dois sistemas orgânicos (Rosner *et al.*, 2011; Viswanathan & Gilbert, 2011).

A insuficiência cardíaca aguda ou crónica conduz a uma deterioração da função renal que se traduz na diminuição da filtração glomerular, no desequilíbrio hidro-electrolítico e na incapacidade de excretar os metabolitos. Por outro lado, a insuficiência renal (IR) afecta a função cardíaca através do desequilíbrio electrolítico, do volume excessivo e do efeito inotrópico negativo (Viswanathan & Gilbert, 2011).

Uma idade avançada, uma baixa fracção de ejeção, uma baixa pressão sanguínea sistólica, uma hipertensão arterial, e a administração de agentes nefrotóxicos como os diuréticos são todos factores que predis põem o paciente com insuficiência cardíaca congestiva a uma insuficiência renal (Nicolle *et al.*, 2007; Guerra & Simabukuro, 2009).

A fisiopatologia do SCR permanece “incerta” mas pode ser atribuída a três mecanismos de acção como, o baixo débito cardíaco (associado a insuficiência cardíaca sistólica esquerda), a elevação da pressão venosa central e intra-abdominal (associada a insuficiência cardíaca direita), e a activação do sistema neuroendocrino e dos mecanismos inflamatórios (Martínez-Santos & Vilacosta, 2011). Para além disso, um paciente com doença renal prévia e, por isso, já com alteração da taxa de filtração glomerular, vê esta agravar-se se surgir uma diminuição do débito cardíaco resultante de uma insuficiência cardíaca.

2.4.1. Como o baixo débito cardíaco afecta o rim

Como foi explicado anteriormente, na presença de uma insuficiência cardíaca esquerda, o débito cardíaco encontra-se diminuído, o que promove a activação dos mecanismos de compensação do sistema cardiovascular, provocando uma vasoconstrição dos órgãos não críticos, com o intuito de direccionar o sangue para os órgãos críticos (Stephenson, 2004b & 2004d; Morais, 2008). Consequentemente, desenvolve-se uma hipoperfusão renal que culmina numa diminuição na taxa de filtração glomerular, provocando um desequilíbrio hidro-electrolítico e metabólico (retenção de metabolitos) (Hamlin, 1999; Morais, 2008).

Para tentar compensar este distúrbio, as células justaglomerulares do rim são estimuladas a produzir renina, por forma a activar o sistema renina-angiotensina-aldosterona, previamente explicado (Hamlin, 1999; Morais, 2008). Um dos efeitos provocados caracteriza-se pelo aumento do volume sanguíneo, resultante do aumento da retenção de sódio e água, agravando desta forma a congestão cardíaca e a hipertensão arterial, presentes na insuficiência cardíaca congestiva (Hamlin, 1999). Para além disso, numa fase inicial, a angiotensina II tenta manter a taxa de filtração glomerular através da vasoconstrição da arteríola eferente do glomérulo, com o consequente aumento da pressão hidrostática capilar intraglomerular. No entanto, quando a constrição da arteríola eferente é muito elevada, a taxa de filtração glomerular diminui. Associado a este mecanismo de acção da angiotensina II sobre o glomérulo, também actuam as prostaglandinas E, sendo que estas agem principalmente sobre a arteríola aferente, induzindo vasodilatação o que, posteriormente, conduz ao aumento da pressão hidrostática capilar intraglomerular, com o intuito de melhorar a taxa de filtração glomerular (Morais, 2008; Viswanathan & Gilbert, 2011).

No entanto, a acção destes dois mecanismos de compensação não é suficiente para manter uma taxa de filtração glomerular adequada quando o paciente sofre de insuficiência cardíaca congestiva esquerda (Nicolle *et al.*, 2007).

2.4.2. Como os mecanismos de compensação afectam o rim

Apesar dos mecanismos de compensação do sistema cardiovascular, explicados anteriormente, serem benéficos em situações agudas, tornam-se deletérios a longo prazo. Numa situação normal, quando os baroreceptores detectam que a pressão arterial está normalizada ou elevada, entra em acção o mecanismo de feedback negativo, inibindo o sistema renina-angiotensina-aldosterona e diminuindo a actividade simpática (Sisson & Kittleson, 1999).

No entanto, numa insuficiência cardíaca crónica, os baroreceptores sofrem dessensibilização e por conseguinte não regulam com eficácia a pressão arterial. Neste caso, o mecanismo de feedback negativo não actua e os sistemas simpático e endócrino em vez de serem inibidos são continuamente estimulados, sendo o sistema parassimpático inibido, culminando numa frequência cardíaca demasiado alta para uma dada pressão arterial elevada (Sisson & Kittleson, 1999).

Esta activação excessiva do sistema nervoso simpático conduz à apoptose dos miócitos cardíacos, hipertrofia excêntrica do miocárdio e necrose focal do miocárdio (Pokhrel *et al.*, 2008).

A intensidade da activação do sistema neuroendocrino depende da gravidade da ICC, sendo que, à medida que a ICC se agrava, maior é a intensidade deste sistema de compensação e mais graves são as consequências associadas (Morais, 2008).

As principais consequências provenientes da activação da angiotensina II são:

- Desenvolvimento de fibrose renal e cardíaca pela estimulação da interleucina 6 (IL 6), do factor de necrose tumoral α (TNF- α) e β (TNF- β);
- Desenvolvimento de arteriosclerose devido à vasculite induzida pelo aumento do stress oxidativo (espécies reactivas do oxigénio);
- Aumento do consumo de oxigénio pelo miocárdio, como consequência do aumento do trabalho cardíaco,

contribuindo tudo isto para o agravamento da insuficiência cardíaca (Shah & Greaves, 2011).

Um outro efeito provocado pela estimulação crónica do SRAA é o aumento da pressão arterial como consequência da vasoconstrição arterial e do aumento do volume sanguíneo, que se traduz no aumento da pré-carga e da pós-carga. Do ponto de vista renal, a hipertensão arterial glomerular provoca um aumento da permeabilidade glomerular e, consequentemente, um aumento na filtração de proteína, conduzindo a proteinúria. Esta também pode estar presente quando de lesões glomerulares e tubulares renais. A acção das proteínas ao nível dos túbulos renais é deletéria, traduzindo-se em inflamação túbulo-intersticial, fibrose e morte celular (Junior, 2010).

A Figura 5 ilustra um resumo destes processos:

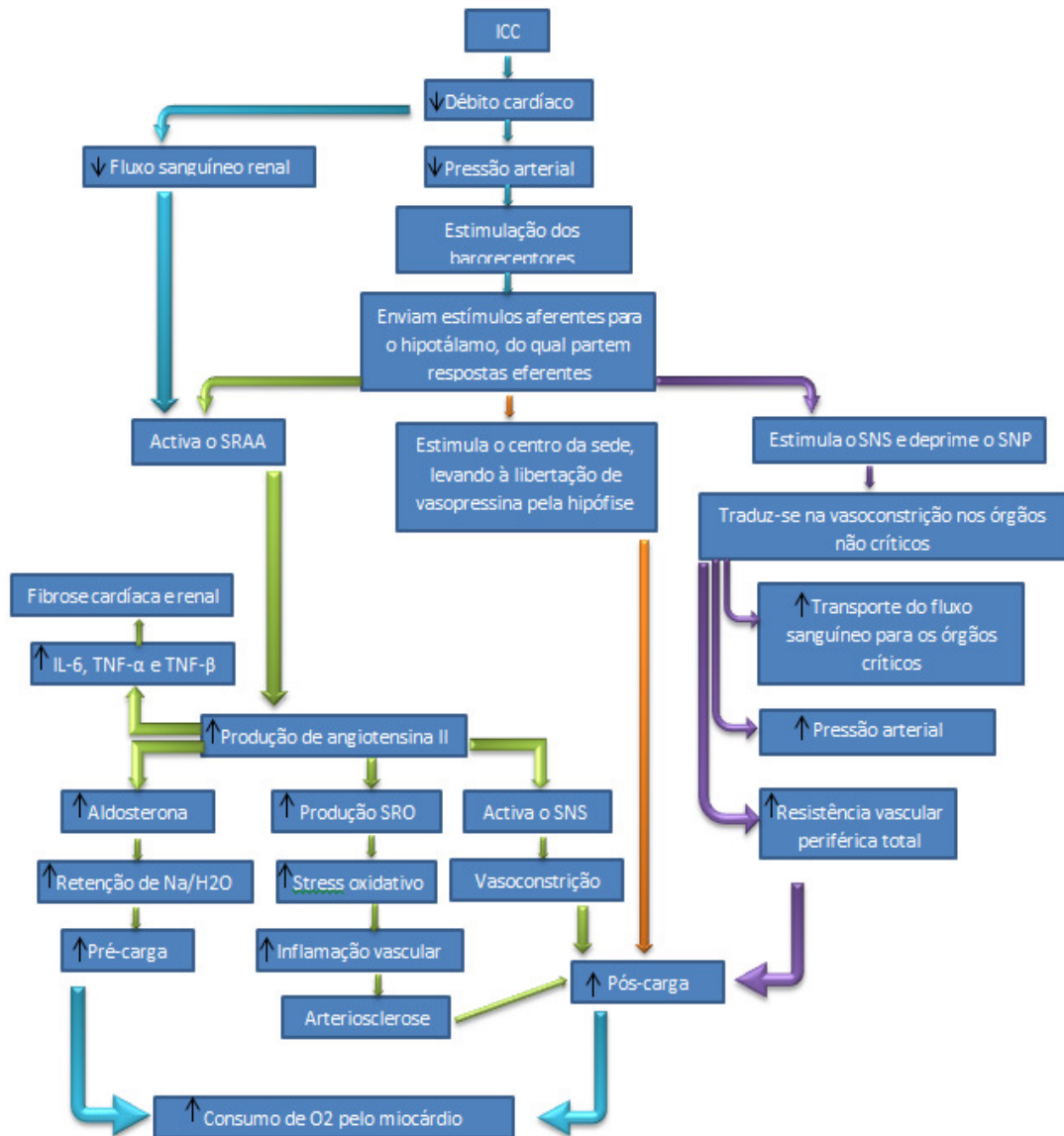


Figura 5 - Resumo do mecanismo fisiopatológico do SCR

Legenda: ICC- insuficiência cardíaca congestiva; SNP- sistema nervoso parassimpático; SNS – sistema nervoso simpático; SRAA – sistema renina angiotensina aldosterona; SRO – espécies reactivas ao oxigénio; TNF – factor de necrose tumoral

Ao subtipo 2 do SCR está associado uma insuficiência renal aguda (IRA) pré-renal. Esta IRA não está associada a lesão morfológica do rim e é uma situação reversível quando as alterações hemodinâmicas são corrigidas rapidamente (Cowgill & Elliott, 2004).

Para se diagnosticar uma IR pré-renal avalia-se a concentração sérica de ureia nitrogenada e de creatinina, sendo que o valor daquela aumenta primeiro do que o da creatinina. Contudo, estes valores podem estar “mascarados” na presença de patologias concomitantes, como, insuficiência renal crónica, insuficiência adrenal e insuficiência hepática. Para além disso, avalia-se também a densidade urinária, estando esta normal na presença de uma IR pré-renal. Uma outra avaliação, revela um rácio proteína/creatinina normal (Cowgill & Elliott, 2004).

Se as alterações hemodinâmicas não forem corrigidas atempadamente, a IR pré-renal pode evoluir para uma lesão glomerular, provocando insuficiência renal crónica (IRC).

A IR caracteriza-se pela incapacidade dos rins em manterem as suas funções reguladoras do equilíbrio hemodinâmico, a sua capacidade excretora e endócrina. Pode levar a: azotemia, hipercalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, hipercalcemia, acidose metabólica, anemia (Polzin, *et al.*, 2004; Miranda *et al.*, 2009).

Sabendo que os medicamentos utilizados para o tratamento da insuficiência cardíaca, nomeadamente os diuréticos e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) podem ser nefrotóxicos, sabendo também que eles são imprescindíveis para o tratamento, as suas doses devem ser assim ministradas tendo em conta a função cardíaca e a função renal, como adiante será desenvolvido (Cowgill & Elliott, 2004).

Recomenda-se monitorizar com regularidade a função renal através do valor de creatinina sérica e o BUN pré e pós-medicação, o ionograma sérico e urinário, a diurese, a densidade urinária, o rácio proteína-creatinina urinário, a microalbuminúria, o hemograma, o estado de hidratação, a pressão arterial, a auscultação cardíaca e pulmonar, de modo a avaliar a evolução da doença e estabelecer o seu prognóstico (Sisson & Kittleson, 1999).

2.5. Efeitos deletérios dos medicamentos nefrotóxicos, instituídos na IC

2.5.1. Diuréticos

Os diuréticos quando utilizados com a dose adequada, possuem elevada eficácia e baixo risco de toxicidade (Sisson & Kittleson, 1999).

A utilização destes fármacos na insuficiência cardíaca congestiva é importante pois, os diuréticos ao diminuírem o volume sanguíneo plasmático, reduzem a pós-carga e a pré-carga (Sisson & Kittleson, 1999; Felker, *et al.*, 2009)

Os diuréticos são classificados segundo o local da sua acção no nefrónio. Utilizam-se 3 classes de diuréticos no tratamento de insuficiência cardíaca, com mecanismos de acção diferentes: diuréticos de ansa (actuem na ansa de Henle), tiazídicos (actuem no túbulo contornado distal) e poupadores de potássio (actuem no túbulo contornado distal e no tubo colector) (Figura 6) (Sisson & Kittleson, 1999).

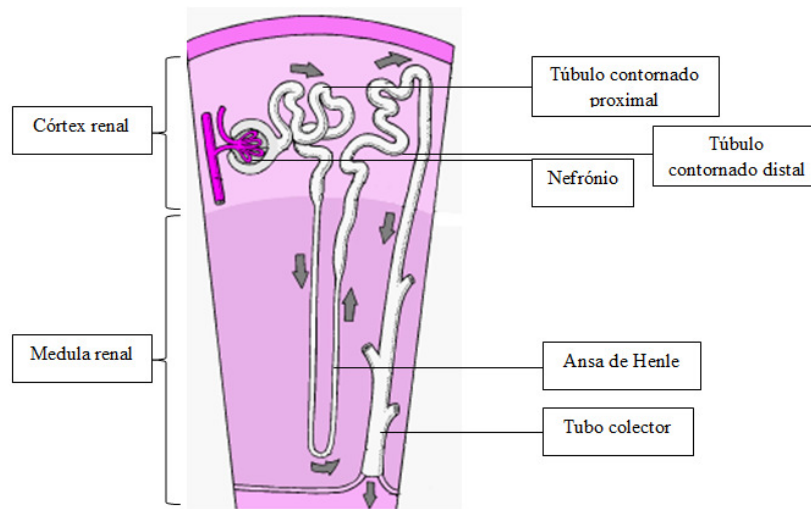


Figura 6 - Nefrónio

(<http://www.manualmerck.net/imprime.asp?id=148&cn=117>)

Dentro dos diuréticos de ansa, o diurético mais utilizado é a furosemida. Este fármaco diminui a reabsorção de sódio (é o agente natriurético mais “potente”) e cloro, e aumenta a excreção de potássio no ramo ascendente da ansa de Henle (Sisson & Kittleson, 1999; Plumb, 2008d).

O desenvolvimento de resistência aos diuréticos pode surgir logo após a primeira administração. Isto é tido em conta como um mau factor de prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (Pokhrel *et al.*, 2008). Esta resistência pode estar associada a uma dose inadequada do diurético, aporte excessivo de sódio, atraso na absorção intestinal associado ao edema na mucosa visceral, diminuição da perfusão renal, diminuição na excreção do diurético na urina e aumento da reabsorção de sódio noutros locais do nefrónio nos quais os diuréticos de ansa não actuam, como consequência do aumento da excreção de sódio. O uso concomitante de anti-inflamatórios não esteróides pode também contribuir para o desenvolvimento da resistência ao diurético, por diminuir a síntese de agentes vasodilatadores, nomeadamente as prostaglandinas e os péptidos natriuréticos (Shah & Greaves, 2011).

À medida que a doença progride, maior é a dose de furosemida necessária para obter uma resposta terapêutica, se bem que também se pode optar por manter a mesma dose diária e adicionar outro tipo de diurético, um tiazídico que bloqueia a reabsorção distal de sódio ou a espironolactona, poupadora de potássio (Sisson & Kittleson, 1999; Shah & Greaves, 2011).

Doses elevadas de diuréticos conduzem a desidratação, depleção de electrólitos, insuficiência renal, baixo débito cardíaco, insuficiência cardíaca e a paragem cardiovascular (Sisson & Kittleson, 1999; Shah & Greaves, 2011).

Os diuréticos, ao reduzirem a volémia, vão agravar ainda mais a fibrose renal e miocárdica através da estimulação dos baroreceptores por esta baixa de volémia, e consequentemente, exacerba-se a estimulação do sistema neuroendocrino (Sisson & Kittleson, 1999; Shah & Greaves, 2011).

Segundo Cardoso (2011) e McCullough (2011) existem opiniões que poder-se-iam considerar contraditórias, contudo não o são, pois retractam situações diferentes. Numa insuficiência cardíaca crónica o uso de furosemida pode estar associado ao aumento da mortalidade e a um agravamento da função renal. Numa situação de insuficiência cardíaca descompensada, a administração de diuréticos é “life-saving”. Citando Cardoso (2011) o “*prognóstico é directamente proporcional à dose de diurético necessária para manter o paciente compensado*”.

Não existe uma regra sobre a dose de furosemida a ser administrada. É recomendável executar um esquema diurético para cada caso clínico de acordo com o esquema apresentado pelo ACVIM, com o intuito de se provocar uma resposta mais efectiva e que acarrete menos consequências (Cardoso, 2011).

No que diz respeito a outros diuréticos, Pitt *et al.* (1999), referem que os diuréticos antagonistas da aldosterona, como a espironolactona, conseguem diminuir a taxa de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca grau III e IV (NYHA).

2.5.2. IECAs

O efeito vasodilatador dos IECAs é menos intenso do que o que é induzido pelos vasodilatadores arteriais e está dependente do grau de activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, pois quanto maior for a sua activação melhor serão os efeitos obtidos (Sisson & Kittleson, 1999).

Os efeitos secundários associados aos IECAs são hipotensão, hipercalemia (porque promove a reabsorção de potássio) e azotemia (Sisson & Kittleson, 1999).

O estudo “*Renal Function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril – CONSENSUS trail*” demonstra que os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva quando iniciam o tratamento com um IECA desenvolvem um aumento nos valores de creatinina sérica associada a deterioração ligeira da função renal, no entanto, este fármaco melhora significativamente o prognóstico da insuficiência cardíaca, superando desta forma o risco-benefício (Sisson & Kittleson, 1999; Shah & Greaves, 2011). Se a concentração de creatinina sérica exceder 2,5-3,0 mg/dL e BUN exceder 60-70 mg/dL, deve-se suspender a administração do IECA durante 2 dias e verificar posteriormente a função renal, ou então, optar pela suspensão definitiva e iniciar a administração de outros fármacos (Sisson & Kittleson, 1999; Shah & Greaves, 2011).

Se o paciente se apresentar euvolémico, pode-se tentar reduzir a dose do diurético para que o IECA não agrave ainda mais a deterioração da função renal. Está recomendado não administrar anti-inflamatórios não esteróides associados a IECAs, que como atrás já foi referido, inibem as prostaglandinas renais, essenciais para o controlo da vasodilatação da arteríola aferente renal (provocando hipertensão arterial), que associado ao efeito da inibição da angiotensina II, vão agravar a filtração glomerular (Shah & Greaves, 2011).

2.6. Tratamento do SCR

Segundo Martínez-Santos & Vilacosta (2011) e Shah & Greaves (2011) existem poucos estudos sobre o tratamento do SCR. Quando o paciente entra em IR, já pouco há a fazer. Sabe-se que o tratamento agressivo da ICC agrava a IR pelo que, tratando correctamente a ICC, tenta evitar-se o recurso à diálise renal (Martínez-Santos & Vilacosta, 2011; Shah & Greaves, 2011).

As medidas que devem ser instituídas por forma a evitar o aparecimento do SCR consistem na (Athiyros *et al.*, 2011):

- Prevenção do desenvolvimento de descompensação cardíaca;
- Controlo do sistema renina-angiotensina-aldosterona;
- Regulação dos efeitos da activação do sistema nervoso simpático
- Monitorização da pressão arterial e da função renal;
- Tratamento de qualquer patologia sistémica concomitante que possa agravar este síndrome.

O objectivo do tratamento é melhorar a perfusão renal. Neste síndrome, o tratamento da disfunção renal melhora a condição cardíaca (Shah & Greaves, 2011).

3. Prognóstico

Os factores de agravamento do prognóstico inerentes à doença são: a idade, o sexo, a intensidade do sopro cardíaco, o grau de prolapso da válvula mitral, a gravidade das lesões valvulares, o grau de regurgitação valvular mitral, o grau de dilatação atrial esquerda, o grau de hipertrofia excêntrica, a ruptura das cordas tendinosas, hipertensão pulmonar e a concentração de péptidos natriureticos (Borgarelli & Buchanan, 2012).

A partir do momento em que o paciente desenvolve insuficiência cardíaca congestiva o prognóstico fica dependente de vários factores externos como, o tratamento instituído e a administração adequada da terapêutica e da alimentação correcta instituída pelo dono, e doenças concomitantes como nefropatias, anemia, diabetes mellitus, doenças infecciosas intercorrentes (Horwich *et al.*, 2002; Kvarf & Häggström, 2008).

Um estudo realizado por Borgarelli *et al.* (2008) demonstrou que 70% dos canídeos assintomáticos com DDMM em diferentes estadios, confirmada por ecocardiografia, estavam vivos ao fim de 6,6 anos após o diagnóstico. Nesse mesmo estudo, os canídeos que apresentavam insuficiência cardíaca congestiva moderada a severa, apresentavam um tempo de sobrevivência média de 33 a 9 meses, respectivamente.

O prognóstico da insuficiência cardíaca congestiva é mau, principalmente quando se desenvolve IR (Boswood & Murphy, 2006). Um aumento na concentração de creatinina sérica nestes pacientes caracteriza-se como um factor de agravamento do prognóstico (Smith *et al.*, 2003).

4. OBJECTIVOS

Este estudo tem como objectivo primário a determinação da incidência de azotemia em doentes com insuficiência cardíaca resultante de DDMM e como objectivo secundário tenta relacionar o desenvolvimento ou agravamento da azotemia com a terapêutica instituída, nomeadamente, a furosemida.

5. Material e métodos

5.1. Estrutura do estudo

Esta dissertação baseia-se num estudo retrospectivo que avalia a relação entre a insuficiência cardíaca congestiva esquerda, como consequência de uma doença degenerativa mixomatosa mitral (DDMM), e a presença de azotemia. O estudo correspondente a um período de 6 anos, entre 2006 e 2012, e desenvolveu-se a partir da recolha de casos clínicos de canídeos com DDMM, do sistema informático QVET[®] no Hospital Veterinário do Restelo.

Os casos clínicos recolhidos continham informação acerca da raça, idade, sexo e história pregressa do paciente.

Os pacientes foram agrupados segundo o grau de insuficiência cardíaca, utilizando-se a classificação ACVIM, previamente descrita.

Considerando que, nos primeiros estadios da insuficiência cardíaca (B1 e B2) a maior parte dos casos não necessita de tratamento e em virtude da amostra utilizada ter sido obtida através da procura de pacientes medicados com pimodendan, os casos aqui apresentados referem-se aos estadios mais avançados da doença (C e D). Correspondendo ao estadio C os pacientes com sinais clínicos (quer no momento quer no passado) de insuficiência cardíaca associados a alterações estruturais de patologia cardíaca; e ao estadio D os pacientes com patologia cardíaca em fase terminal com sinais clínicos de insuficiência cardíaca e que são refractários à terapia habitual.

O diagnóstico da DDMM foi confirmado através de ecocardiografia e o diagnóstico de IC baseou-se na observação clínica do paciente. A azotemia foi determinada através da avaliação de análises bioquímicas do BUN (valor de referência para o laboratório: 6-25 mg/dl) e da creatinina sérica (valor de referência: 0,6-1,2 mg/dl; considera-se que a concentração está alterada quando apresenta um valor $\geq 0,3$ mg/dl do seu valor basal). Para azotemia pré-renal consideraram-se, concentrações de BUN menores que 80mg/dl e de creatinina sérica menores que 4mg/dl (Cowgill & Elliott, 2004). E para azotemia renal consideraram-se os pacientes com valores de BUN e de creatinina sérica superiores a 80mg/dl e 4mg/dl, respectivamente. O valor do rácio proteína-creatinina urinário (UPC) e a densidade urinária não foram considerados por os dados não estarem disponíveis.

5.2. Métodos estatísticos

Os dados foram tratados estatisticamente com recurso ao software estatístico Microsoft Excell 2010® e SPSS versão 20®, a partir dos quais se discutiu e se retiraram conclusões que serão posteriormente expostas.

Em primeiro lugar descreveu-se a amostra total através de estatística descritiva de acordo com a idade, o sexo, a raça, a válvula atrioventricular afectada, grau de IC e o período de tempo em que as análises bioquímicas à função renal foram realizadas.

Posteriormente, pretendeu-se estudar a relação entre a insuficiência cardíaca por DDMM e a presença de azotemia, e a relação entre a utilização de furosemida na ICC e o desenvolvimento de azotemia. Para tal, recorreu-se aos seguintes métodos estatísticos:

- Teste Qui-quadrado para verificar a relação entre duas variáveis nominais;
- Teste de Kolmogorov-Smirnov e teste de Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade da população em estudo;
- Teste de Levene para avaliar a igualdade de variâncias, caso se verifique normalidade;
- Teste t e Teste de Mann-Whitney para a análise de variância entre duas amostras independentes (avaliar a influência de uma variável numérica sobre uma variável categórica, ou vice-versa);
- Teste ANOVA e Teste de Kruskal-Wallis para a análise de variância entre mais de duas amostras independentes (relacionar várias amostras de uma variável numérica).

5.3. Critérios de inclusão

O objectivo principal deste estudo foi avaliar a incidência de azotemia em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grau C e D (ACVIM) por DDMM (n=112). Os pacientes que entraram no estudo possuíam DDMM, associada ou não a degenerescência mixomatosa tricúspide, diagnosticada através de ecocardiografia. Estes pacientes apresentavam no seu registo clínico análises bioquímicas à função renal, realizadas durante o período pré e/ou pós a determinação do diagnóstico de ICC, o que corresponde à mesma altura em que foi iniciado o tratamento.

Tendo como objectivo secundário, a avaliação da influência do tratamento para a insuficiência cardíaca no desenvolvimento ou agravamento da azotemia, nomeadamente a furosemida, pois este foi o único medicamento administrado que sofreu alterações na dose ao longo do tratamento, todos os outros mantiveram uma dose constante. Utilizaram-se os pacientes que, para além de apresentarem ICC nos estadios ACVIM C e D, e de possuírem as análises exigidas para este estudo, estavam sob o efeito de furosemida (n=112).

Destes 112 pacientes, 58 possuíam análises realizadas nos períodos pré e pós à administração de furosemida, o que corresponde ao período pré e pós o diagnóstico da ICC por DDMM. Procurou-se demonstrar se a função renal estava normal antes do início do tratamento e se, conseqüente a este, se desenvolveu azotemia.

5.4. Critérios de exclusão

Considerou-se como critérios de exclusão deste estudo, todos os pacientes que apesar de apresentarem DDMM não pertenciam às classificações C e D (ACVIM).

Excluíram-se os pacientes que não apresentavam no seu historial clínico uma avaliação da azotemia realizada no período anterior e/ou posterior à determinação do diagnóstico. Também não se incluíram os pacientes que, apesar de apresentarem as análises exigidas neste estudo, estas eram relativas a um período superior a 6 meses antes do diagnóstico da IC.

Na avaliação da influência do tratamento sobre o desenvolvimento/agravamento da azotemia, não se utilizaram os pacientes que apenas apresentavam análises após a sua instituição (N=54).

6. Resultados

6.1. Caracterização da amostra

Dentro dos 112 pacientes, o sexo com maior prevalência é o sexo masculino (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes segundo o sexo (N=112)

Sexo	Número de pacientes (%)
Feminino	45 (40,18%)
Masculino	67 (59,82%)

A idade média destes 112 pacientes corresponde a 12,12 anos ($dp=2,71$) sendo a idade mínima de 6 anos e a idade máxima 18 anos. Por forma a determinar qual a faixa etária com maior/menor prevalência para DDMM, distribuíram-se os pacientes por intervalos de idades, isto é, 6-10 anos, 11-15 anos e >15 anos de idade (Tabela 3). Verificou-se que o intervalo com maior prevalência corresponde à idade entre os 11-15 anos.

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes segundo o intervalo de idades (N=112)

Intervalo de idades	Número de pacientes (%)
6-10 anos	33 (29,46%)
11-15 anos	68 (60,71%)
> 15 anos	11 (9,82%)

As raças mais representativas neste estudo são o Caniche ($n=30$, 26,79%), o Cocker Spaniel Inglês ($n=11$, 9,82%), o Pinsher ($n=4$, 3,57%), o Shitzu ($n=4$, 3,57%), o Yorkshire Terrier ($n=4$, 3,57%) e indeterminada ($n=41$, 36,61%). As restantes raças, correspondem 16,07% ($n=18$) dos casos.

Distribuíram-se os pacientes segundo a válvula atrioventricular afectada (Tabela 4). Verifica-se que, a maioria dos pacientes apresenta doença degenerativa mixomatosa mitral isolada

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes segundo a válvula atrioventricular afectada (N=112)

Válvula atrioventricular afectada	Número de pacientes (%)
Mitral isolada	76 (67,9%)
Mitral e tricúspide	36 (32,1%)

Dividiram-se os pacientes segundo o estadio de IC que manifestavam (Tabela 5).

Tabela 5 - Distribuição dos pacientes segundo o estadio de IC (N=112)

Estadio IC	Número de pacientes (%)
C	61 (54,5)
D	51 (45,5)

Repartiram-se os pacientes, segundo o período de tempo em que as suas análises bioquímicas à função renal foram executadas, tendo em conta o início do tratamento (Tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição dos pacientes pelo período de tempo em que as análises bioquímicas à função renal foram realizadas, tendo em conta o início do tratamento (N=112)

Análises bioquímicas à função renal	Número de pacientes (%)
Pré e pós o tratamento	58 (51,8%)
Apenas pós tratamento	54 (48,2%)

Determinou-se quais os medicamentos que os pacientes estavam a fazer para a ICC (Tabela 7).

Tabela 7 – Distribuição dos pacientes pelos medicamentos que lhes foram administrados (N=112)

	Furosemida	IECA	Pimobendan	Espiranolactona	Carvedilol
Nº pacientes (%)	112 (100%)	110 (98,2%)	96 (85,7%)	48 (42,9%)	8 (7,1%)

6.2. Incidência de azotemia em pacientes com IC por DDMM

Determinou-se a concentração média de BUN e a concentração média de creatinina sérica para os 112 pacientes com IC grau C e D por DDMM (Tabela 8) (Apêndices 1 e 2).

Tabela 8 - Apresentação das concentrações médias de BUN e de creatinina sérica para os estadios C e D de IC (N=112)

Concentração média (mg/dl)	Estadio C	Estadio D	p-value
BUN	44,7	72,2	0,002
Creatinina sérica	1,6	2,8	0,097

Distribuíram-se estes 112 pacientes segundo a presença e ausência de azotemia (Tabela 9).

Tabela 9 - Distribuição dos pacientes com DDMM e com as análises bioquímicas exigidas para este estudo, segundo a presença e ausência de azotemia (N=112)

Número de pacientes (%)	
Azotémicos	Não azotémicos
77 (68,8%)	35 (31,3%)

Relacionou-se a idade com a presença de azotemia (Tabela 10) (Apêndice 3).

Tabela 10 - Idade média dos pacientes azotémicos e dos pacientes não azotémicos (N=112) (p-value=0,002)

Idade (anos)	
Azotémicos	Não azotémicos
13	11

Correlacionaram-se os pacientes azotémicos com o estadio de IC (Tabela 11) (Apêndice 4).

Tabela 11 - Distribuição dos pacientes azotémicos segundo o estadio de IC (N=77) (p-value=0,065)

	Número de pacientes (%)
Estadio C	37 (60,7%)
Estadio D	40 (78,4%)

Calculou-se a incidência de azotemia pré-renal e de azotemia intrínseca renal através dos valores de BUN e de creatinina sérica (Tabela 12).

Tabela 12 - Estudo da incidência de azotemia de origem pré-renal e de origem intrínseca renal, nos pacientes azotêmicos (N=77)

Azotemia	Número de pacientes (%)
Pré-renal	52 (67,5%)
Intrínseca renal	25(32,5%)

Dentro dos 77 pacientes azotêmicos, 97,4% apresentavam alterações nas concentrações de BUN e destes apenas 78,7% apresentavam alterações nos valores de creatinina sérica; apenas 2,6% dos pacientes apresentavam unicamente alterações nas concentrações de creatinina sérica (p-value=1) (Apêndice 5).

6.3. Influência do tratamento, nomeadamente a furosemida, para a ICC, no desenvolvimento de azotemia

Os pacientes que entraram nesta fase do estudo, estavam sob o efeito de vários medicamentos para além da furosemida, no entanto, este foi o único medicamento que sofreu alterações na dose de acordo com a evolução da patologia cardíaca, pelo que, só se avaliou a sua influência sobre a função renal.

Determinou-se a dose média de furosemida administrada para os estadios C e D de IC (Tabela 13) (Apêndice 6).

Tabela 13 - Avaliação da dose média de furosemida administrada para os estadios C e D de IC (N=112) (p-value=0,001)

	Grau C	Grau D	p-value
Dose média de furosemida administrada (mg/Kg/dia)	3	5	0,001

Avaliaram-se as concentrações médias de BUN e de creatinina sérica nos períodos pré e pós a instituição do tratamento (Tabela 14) (Apêndices 7 e 8).

Tabela 14 - Exposição das concentrações médias de BUN e de creatinina sérica apresentadas pelos pacientes com DDMM nos períodos pré e pós a instituição do tratamento para a ICC (N=58)

Concentração média (mg/dl)	Pré-tratamento	Pós-tratamento	p-value
BUN	25,6	51,3	0,001
Creatinina sérica	1,2	2,1	0,001

Determinou-se a incidência de azotemia durante o período pré instituição do tratamento e durante o período pós tratamento (Tabela 15) (Apêndice 9).

Tabela 15 – Estudo da incidência de azotemia no período pré e no período pós a instituição do tratamento para a ICC (N=58) (p-value=0,093)

Período	Número de pacientes com azotemia (%)
Pré-tratamento	44,8%
Pós-tratamento	62,1%

Calculou-se a dose média de furosemida administrada nos pacientes azotémicos e nos não azotémicos (Tabela 16) (Apêndice 10).

Tabela 16 – Dose média de furosemida administrada nos pacientes azotémicos e nos não azotémicos (N=112) (p-value=0,286)

	Dose média de furosemida (mg/Kg/dia)
Azotémicos	4,3
Não azotémicos	3,7

Estudou-se, ao longo de 3 monitorizações da função renal, a dose média de furosemida administrada, a concentração média de BUN e a concentração média de creatinina sérica (Tabela 17) (Apêndices 11, 12 e 13). Dentro dos 58 pacientes com análises pré e pós a instituição do tratamento, apenas 24 possuíam no seu registo clínico, 3 monitorizações.

Tabela 17 - Avaliação da dose média de furosemida e das concentrações médias de BUN e de creatinina sérica ao longo de 3 monitorizações (N=24)

	1ª avaliação pré tx (T0)	1ª monitorização pós início tx (T1)	2ª monitorização pós início tx (T2)	p-value
Dose Furosemida (mg/Kg)	0	3,71	3,89	0,758
BUN (mg/dl)	27,96	45,13	78,25	0,001
Creatinina (mg/dl)	1,26	1,72	3,06	0,003
Intervalo de tempo (dias)		T0-T1 -> 71	T1-T2 -364	

*O intervalo de tempo entre a 1ª avaliação e o diagnóstico/início do tratamento é ≤ 6 meses.

7. Discussão

A DDMM é a principal causa de insuficiência cardíaca em canídeos. A IC conduz a uma diminuição no débito cardíaco que, consequentemente, leva a uma hipoperfusão com progressiva deterioração da função de outros órgãos. Para tentar combater este desequilíbrio hemodinâmico, intervêm os mecanismos de compensação intrínsecos e extrínsecos do sistema cardiovascular. No entanto, a activação crónica deste sistema acarreta consequências deletérias para todo o organismo, que se traduzem em hipoxia por hipovolémia nos órgãos não críticos (rins, sistema gastrointestinal e músculos em repouso), hipertensão sistémica, necrose focal do miocárdio, desenvolvimento de fibrose cardíaca e renal, hipertrofia do miocárdio, arterioesclerose, entre outras.

A diminuição no débito cardíaco conduz a uma diminuição no fluxo sanguíneo renal que, consequentemente, provoca uma insuficiência renal aguda pré-renal. Uma vez reposto este desequilíbrio hemodinâmico, a disfunção renal é revertida, pois, esta não resulta de uma lesão intrínseca renal. No entanto, associada à progressão da insuficiência cardíaca está uma deterioração progressiva do equilíbrio hemodinâmico a qual, resulta na progressão desta insuficiência pré renal para uma lesão glomerular definitiva, culminando numa insuficiência renal intrínseca.

Para além destes mecanismos fisiopatológicos, que se desenvolvem quando da insuficiência cardíaca, e que podem conduzir a uma insuficiência renal, a administração de agentes nefrotóxicos, como diuréticos, pode também ser responsável pelo desenvolvimento e/ou agravamento de uma insuficiência renal. Neste estudo tentou-se determinar em primeiro lugar a incidência de azotemia em pacientes com insuficiência cardíaca prévia e, em segundo lugar procurou-se perceber qual o efeito da furosemida sobre o rim de canídeos com insuficiência cardíaca por DDMM.

Os estudos publicados sobre o síndrome cardiorenal por DDMM em canídeos são escassos, tendo sido apenas encontrados dois estudos na literatura internacional: “Renal resistive index in 55 dogs with degenerative mitral valve disease” (Chetboul *et al.*, 2012) e “Azotemia and glomerular filtration rate in dogs with chronic valvular disease” (Nicolle *et al.*, 2007). Um outro estudo que avalia os efeitos provocados pela insuficiência cardíaca sobre os parâmetros bioquímicos da função renal em canídeos é: “The effect of heart disease, heart failure and diuresis on selected laboratory and electrocardiographic parameters in dogs” (Boswood & Murphy, 2006). No entanto, foram encontrados alguns estudos publicados em medicina humana como ao longo desta dissertação já foram referidos.

Analisando a amostra total (N=112), verificou-se que tal como está demonstrado nos estudos de Sisson *et al.* (1999), Kvart & Häggström (2008) e Atkins *et al.* (2009) a DDMM tem uma maior prevalência em machos (59,82%) do que em fêmeas (40,18%).

Neste estudo, verificou-se que a idade média dos pacientes que apresentavam DDMM encontra-se nos 12,12 anos, sendo que a idade mínima é 6 anos e a idade máxima de 18 anos. Para além disso, dividiu-se a amostra total em 3 intervalos de idades, sendo eles, 6-10 anos o qual corresponde 29,46% dos casos, 11-15 anos com 60,71% dos casos e > 15 anos com 9,82% dos casos. Estes resultados são coerentes com os que são apresentados por Atkins (2009) em que este refere que a prevalência da doença aumenta com idade.

Através da avaliação de uma maior prevalência da DDMM em cães de porte pequeno a médio, verificou-se uma correlação entre os dados deste estudo e os dados referidos por Kvar & Häggström (2008). Relativamente à raça, verificou-se que os Caniches são os que apresentam uma maior prevalência (26,79%), seguindo-se pelos Cocker Spaniel Inglês (9,82%), Pinsher (3,57%), Shitzu (3,57%), Yorkshire Terrier (3,57%) e as restantes raças correspondem a 16,07% dos casos. Relativamente aos cães de raça indeterminada, estes apresentam uma prevalência de 36,61%.

Posteriormente, determinou-se qual a prevalência de doença degenerativa mixomatosa valvular mitral isolada e de doença degenerativa mixomatosa em ambas as válvulas atrioventriculares, tendo-se obtido 67,9% dos casos com apenas doença degenerativa mixomatosa mitral e 32,1% dos casos com degenerescência mixomatosa mitral e tricúspide. Estes resultados vão de encontro com aqueles expressos por Kvar & Häggström (2008) e Fox (2012).

Para finalizar a descrição da amostra total, distribuíram-se os pacientes segundo o grau de IC (C e D) e pelo período de tempo em que as análises bioquímicas à função renal foram realizadas, isto é, pacientes com análises correspondentes ao período pré e pós instituição do tratamento, e pacientes apenas com análises realizadas após a instituição do tratamento. Neste estudo predominam os pacientes com IC grau C com 54,5%, estando o grau D presente em 45,5% dos casos. Verificou-se que a maioria dos pacientes, 51,8%, possuía no seu registo clínico análises realizadas no período pré e pós a instituição do tratamento e 48,2% dos pacientes apresentavam apenas análises realizadas no período pós instituição do tratamento. Isto pode ser justificado pelo facto de grande parte dos pacientes quando chegaram a este hospital já estavam sob o efeito de tratamento, portanto só possuíam no seu registo clínico análises realizadas no período após a instituição da terapêutica.

Após esta descrição da amostra total, procurou-se avaliar a função renal nestes pacientes com insuficiência cardíaca. Em primeiro lugar, assim como nos estudos realizados por Boswood & Murphy (2006), Nicolle *et al.* (2007) e Chetboul *et al.* (2012), verificou-se que a deterioração da função cardíaca está associada a um agravamento da azotemia. As concentrações médias de BUN e de creatinina sérica para o estadio C são 44,7 mg/dl e 1,6 mg/dl, respectivamente; para o estadio D são 72,2 mg/dl e 2,8 mg/dl, respectivamente (Tabela 8). Verificou-se que existe uma diferença estatisticamente significativa entre o grau C e D de IC no que diz respeito à concentração média de BUN (p-value=0,002) (Apêndice 1). Contudo, relativamente à concentração média de creatinina sérica, verificou-se que existe uma semelhança estatisticamente significativa entre o grau C e D de IC (p-value=0,097) (Apêndice 2).

Posteriormente, avaliou-se a incidência de azotemia e verificou-se que 68,8% (2/3) da amostra apresentava azotemia (Tabela 9). Num estudo realizado por Shah & Greaves (2011) em medicina humana, a prevalência de pacientes com insuficiência cardíaca associada a insuficiência renal, corresponde a 1/3 dessa amostra.

Relacionou-se a idade com a presença de azotemia e verificou-se que, tal como no estudo desenvolvido por Nicolle *et al.* (2007), os pacientes azotémicos têm uma idade superior aos pacientes não azotémicos, existindo diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito à idade entre pacientes azotémicos e não azotémicos (p-value=0,002) (Tabela 10 e Apêndice 3).

Assim como nos estudos realizados por McAlister *et al.* (2004) e Nicolle *et al.* (2007), os valores de azotemia aumentam com o agravamento da insuficiência cardíaca, neste presente estudo, verificou-se que 60,7% dos pacientes com IC grau C e 78,4% dos pacientes com IC grau D, manifestavam azotemia (Tabela 11). Com estes dados, poder-se-ia dizer que o desenvolvimento da azotemia está associado ao agravamento da insuficiência cardíaca, contudo, não existe uma relação estatisticamente significativa, apesar de se verificar uma tendência entre o grau de IC e o desenvolvimento de azotemia (p-value=0,065) (Apêndice 4). É possível que uma amostra maior pudesse levar a um resultado que comprovasse uma relação estatisticamente significativa.

Através da distribuição dos pacientes azotémicos segundo os que apresentavam azotemia de origem pré-renal e de origem intrínseca renal, verificou-se que a maioria destes pacientes manifestava uma azotemia pré-renal (67,5%) (Tabela 12). Esta está associada à diminuição do fluxo sanguíneo renal como consequência da IC e da activação dos seus mecanismos de compensação que promovem vasoconstrição renal. Esta acção, promove um aumento na reabsorção passiva de ureia nos túbulos renais sem que tenha de haver uma diminuição na taxa de filtração glomerular renal, portanto, apenas através de valores elevados de BUN pode-se suspeitar mas não se pode dizer com certeza que estamos perante uma insuficiência renal (DiBartola, 2004).

Uma outra observação feita que ajuda a corroborar o que foi dito anteriormente, consiste na avaliação da frequência de alterações nas concentrações de BUN e de creatinina sérica nestes pacientes azotémicos. Dentro dos 77 pacientes azotémicos, 97,4% apresentavam alterações nas concentrações de BUN e dentro destes 78,7% apresentavam também alterações nos valores de creatinina sérica. Apenas 2,6% dos 77 pacientes apresentavam unicamente alterações nas concentrações de creatinina sérica. Segundo o teste exacto de Fisher, não existe uma relação estatisticamente significativa entre ter alterações na concentração de BUN e na concentração de creatinina sérica ($p\text{-value}=1$) (Apêndice 5). No estudo realizado por Nicolle *et al.*, (2007), também se verificou uma maior prevalência de pacientes azotémicos com alteração na concentração de BUN e uma menor frequência destes pacientes com alteração na concentração de creatinina sérica.

As concentrações séricas de ureia e de creatinina podem sofrer influência de vários factores extra-renais, pelo que, os seus valores devem de ser interpretados em conjunto e de acordo com o caso clínico para se poder obter um diagnóstico correcto da IR (Médaille, *et al.*, 2004). Segundo Médaille, *et al.*, (2004) tem que se ter em conta, nomeadamente na avaliação da creatinina sérica, o volume da massa muscular do animal, pois esta influencia a creatininémia.

Numa fase posterior do estudo, avaliou-se o efeito do tratamento sobre o desenvolvimento e/ou agravamento de azotemia nestes pacientes. Verificou-se que, todos os medicamentos, excepto a furosemida, apresentavam uma dose constante ao longo do tratamento da insuficiência cardíaca. Assim, apenas se avaliou o efeito da furosemida sobre a função renal nestes pacientes.

Embora, Chetboul *et al.*, (2012), tenha verificado que a frequência de pacientes que estão a receber furosemida aumenta com o agravamento da patologia cardíaca, neste estudo, todos os pacientes, independentemente do grau (C e D), estavam sob o efeito deste medicamento, pois encontravam-se num grau de IC que exigia o tratamento da congestão venosa. (Felker, G. M. *et al.*, 2009)

Verificou-se, assim como no estudo realizado por Chetboul *et al.*, (2012), que o agravamento da ICC conduz a um aumento na dose de furosemida administrada. Neste estudo, a dose média de furosemida administrada para o estadio C foi de 3 mg/Kg/dia e para o estadio D foi de 5 mg/Kg/dia (Tabela 13). Existe uma diferença estatisticamente significativa entre o grau C e D de ICC no que diz respeito à dose média de furosemida administrada (p-value=0,001) (Apêndice 6).

O efeito deste medicamento sobre o desenvolvimento de azotemia nestes pacientes, foi avaliado através das concentrações médias de BUN e de creatinina sérica medidas nos períodos pré e pós a instituição do tratamento. Verificou-se que no período pré tratamento as concentrações médias de BUN (25,6 mg/dl) e de creatinina sérica (1,2 mg/dl) são inferiores às que foram detectadas no período pós tratamento: BUN (51,3 mg/dl) e creatinina sérica (2,1 mg/dl) (Tabela 14). Existem diferenças estatisticamente significativas entre os períodos de tempo pré e pós a instituição do tratamento, no que diz respeito às concentrações médias de BUN (p-value=0,001) (Apêndice 7) e de creatinina sérica (p-value=0,001) (Apêndice 8).

Através dos valores de BUN e de creatinina sérica medidos nestes períodos, verificou-se que, no período pré tratamento encontravam-se menos doentes (44,8%) com azotemia do que no período pós tratamento (62,1%) (Tabela 15). Segundo o teste exacto de Fisher, o desenvolvimento de azotemia é independente do período de tempo em que se institui o tratamento (p-value=0,093) (Apêndice 9).

Avaliou-se a dose média de furosemida administrada em doentes com e sem azotemia, e assim como no estudo realizado por Chetboul *et al.* (2012), verificou-se que os pacientes azotémicos estão sob o efeito de uma dose mais elevada (Tabela 16). Contudo, a dose é estatisticamente semelhante em ambos os casos (p-value=0,286) (Apêndice 10).

Não se pode atribuir esta deterioração da função renal apenas ao facto do tratamento com furosemida ter sido instituído, pois esta disfunção pode ser influenciada por vários factores, nomeadamente, pelo agravamento da IC, que por si só vai deteriorando a função renal; pelo agravamento de uma IR pre-existente; e/ou pelo tratamento coadjuvante instituído (Nicolle *et al.*, 2007).

Avaliaram-se ao longo do estudo, três monitorizações à função renal associadas à dose de furosemida administrada. Verificou-se que, existem semelhanças estatisticamente significativas entre os intervalos de tempo T1 e T2 no que diz respeito à dose de furosemida administrada ($p\text{-value}=0,758$) (Apêndice 11). Relativamente às concentrações médias de BUN e de creatinina sérica, verificou-se que existem diferenças estatisticamente significativas entre as três monitorizações (T0, T1, T2) ($p\text{-value}=0,001$, $p\text{-value}=0,003$, respectivamente) (Apêndices 12 e 13).

Butler *et al.* (2004) consideraram que altas doses de diuréticos de ansa podem ser um factor preditivo do agravamento da insuficiência renal. No entanto, neste estudo, não tendo havido uma grande variação da dose média de furosemida e tendo sido as monitorizações muito espaçadas no tempo, não se pode retirar essa mesma conclusão. Temos de admitir que a evolução da história natural da doença é suficiente para poder explicar o agravamento da azotemia, mas contudo não se pode excluir que a furosemida não possa agravar a função renal, como Butler *et al.* (2004) afirmam.

8. Limitações

Falha de recursos dos proprietários dos animais o que impossibilitou a recolha de todos os dados laboratoriais necessários a um estudo mais completo.

Um outro defeito neste estudo, a realização dos exames não ter sido executada em períodos de tempo padronizados e em condições iguais (por exemplo, em jejum; descarte total de outras patologias concomitantes que possam interferir com os valores bioquímicos, tais como, hepatopatias, insuficiência adrenal).

Para realizar um estudo prospectivo tentando avaliar as verdadeiras consequências da furosemida, dever-se-ia fazer um estudo duplo cego, o que não seria ético, pois não se devem sujeitar animais doentes a fazer placebo. Deste modo, para se conseguir atingir o 2º objectivo proposto neste estudo, dever-se-ia avaliar o efeito de diversas doses da furosemida administrada, em períodos padronizados e curtos, de modo a evitar a influência da evolução natural da doença.

9. Conclusão

Embora neste estudo se tenha verificado que associado a um agravamento da IC há um maior número de pacientes com azotemia, esta relação não é estatisticamente significativa. Relativamente à associação entre o grau da IC e a gravidade da azotemia, verificou-se que existe uma relação estatisticamente significativa.

Demonstrou-se que existe uma relação estatisticamente significativa entre a idade e a presença de azotemia, sendo esta em maior percentagem de origem pré-renal.

Verificou-se que existe uma maior variação nos valores de BUN do que nos valores da creatinina sérica, não sendo esta relação estatisticamente significativa.

Na segunda fase do estudo, concluiu-se que o agravamento da ICC conduz a um aumento da dose de furosemida administrada, existindo uma relação estatisticamente significativa. Ao mesmo tempo, verificou-se que existem diferenças estatisticamente significativas entre as concentrações de BUN e de creatinina sérica no período pré e pós tratamento. O desenvolvimento da azotemia é independente da data do início do tratamento e comprovou-se que a dose de furosemida administrada é estatisticamente semelhante entre os pacientes azotémicos e os não azotémicos.

Conclui-se com este estudo que existe uma relação entre o agravamento da IC e o desenvolvimento de azotemia mas não se conseguiu relacionar o agravamento desta com a instituição da furosemida.

BIBLIOGRAFIA

- Abduch, M. C. D. (2004). Ecocardiografia. In: C. F. Carvalho (Ed), *Ultra-sonografia em pequenos animais* (1ªEd., pp. 287-337). Roca.
- Athyros, V. G., Katsiki, N., Tziomalos, K. & Karagiannis, A. (2011). Preventing cardio-renal syndrome rather than treating it: could statins play a role?. *Open Cardiovasc Med J*, 5, 226-230.
- Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon, S., Haggstrom, J., Hamlin, R., *et al.* (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *J Vet Intern Med*, 23, 1142-1150.
- Atkins, C. & Häggström, J. (2012). Pharmacologic management of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Cardiol*, 14 (1), 165-184.
- Atkins, C. & Seaks, J. L. (2011). *Mitral valve disease in dogs – what do the experts say? The ACVIM consensus report on mitral valve disease in the dog*. Comunicação apresentada no 36th World Small Animal Veterinary Congress WSAVA, Jeju, Korea.
- Bagshaw, S. M., Delaney, A., Haase, M., Ghali, W. A. & Bellono, R. (2007). Loop diuretics in the management of acute renal failure: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care and Resuscitation*, 9 (1), 60-68.
- Bahr, R. J. (2010). Coração e vasos pulmonares. In: Thrall (Ed), *Diagnóstico de radiologia veterinária* (5ª Ed, pp. 568-590). Saunders-Elsevier.
- Beloni, S. N. E. (2011). *Síndrome cardio renal*. Comunicação apresentada no simpósio de nefrologia veterinária, Londrina, Brasil.
- Borgarelli, M. & Buchanan, J. (2012). Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol*, 14 (1), 93-101.
- Borgarelli, M., Savarino, P., Crosara, S., Santilli, RA., Chiavegato, D., Poggi, M., Belino, C., *et al.* (2008). Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *J Vet Intern Med*, 22 (1), 120-128.

- Borgarelli, M., Zini, E., D'Agnolo, G., Tarducci, A., Santilli, RA., Chiavegato, D., Tursi, M., *et al.* (2004). Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. *J Vet Cardiol*, 6 (2), 27-34.
- Boswood, A. & Murphy, A. (2006). The effect of heart disease, heart failure and diuresis on selected laboratory and electrocardiographic parameters in dogs. *J Vet Cardiol*, 8 (1), 1-9.
- Butler, J., Forman, D. E., Abraham, W. T., Gottlieb, S. S., Loh, E., Massie, B. M., O'Connor, C. M., Rich, M. W., *et al.* (2004). Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J*, 147 (2), 331-8.
- Cardoso, J. N. (2011). Dose de diuréticos em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva descompensada. Acedido em 30 de Junho de 2012 em: http://www.incor.usp.br/sites/webincor.15/docs/egressos-teses/2011/Mar_2011_JulianoNovaesCardoso.pdf.
- Chamas, P. P. C., Saldanha, I. R. R. & Costa, R. L. O. (2011). Prevalência da doença degenerativa valvar crónica mitral em cães. *J Health Sci Inst*, 29 (3), 214-7.
- Chetboul, V., Daste, T., Gouni, V., Concordet, D., Trehiou-Sechi, E., Serres, F., Pouchelon, J., *et al.* (2012). Renal resistive index in 55 dogs with degenerative mitral valve disease. *J Vet Intern Med*, 26(1), 101-108.
- Chetboul, V., Serres, F., Tissier, R., Lefebvre, HP., Sampedrano, CC., Gouni, V., Poujol, L., *et al.* (2009). Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration with mitral regurgitation severity and outcome in dogs with asymptomatic degenerative mitral valve disease. *J Vet Intern Med*, 23 (5), 984-94.
- Chetboul, V. & Tissier, R. (2012). Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol*, 14 (1), 127-148.
- Cowgill, L. D. & Elliott, D. A. (2004). Insuficiência renal aguda. In: Stephen J. Ettinger & Edward C. Feldman (Eds.), *Tratado de medicina interna veterinária – doenças do cão e do gato* (5ª Ed., pp. 1701-1720). Guanabara Koogan.

- Damman, K., Van Veldhuisen, D. J., Navis, G., Vaidya, V. S., Smilde, T. D., Westenbrink, B. D., Bonventre, J. V., *et al.* (2010). Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate. *Heart*, 96 (16), 1297-1302.
- DiBartola, S. P. (2004). Abordagem clínica e avaliação laboratorial da doença renal. In: Stephen J. Ettinger & Edward C. Feldman (Eds.), *Tratado de medicina interna veterinária – doenças do cão e do gato* (5ª Ed., pp. 1686-1700). Guanabara Koogan.
- Felker, G. M., O'Connor, C. M. & Braunwald, E. (2009). Loop diuretics in acute decompensated heart failure: necessary? Evil? A necessary evil?. *Circ Heart Fail*, 2, 56-62.
- Fox, P. R. (1999). The history. In: D. Sisson, N. S. Moïse & P. R. Fox (Eds.), *Textbook of canine and feline cardiology – principles and clinical practice* (2ª Ed., pp. 41-45). Saunders.
- Fox, P. R. (2012). Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *J Vet Cardiol*, 14(1), 103-126.
- Guerra, E. M. M. & Simabukuro, T. M. (2009). Síndrome cardiorrenal, renocárdica, ou...?. *Rev. Fac. Ciên. Méd. Sorocaba*, 11 (4), 5-9.
- Häggstrom, J., Hansson, K., Karlberg, BE., Kvart, C., Madej, A., Olsson, K. (1996). Effects of long term treatment with enalapril or hydralazine on the renin angiotensin aldosterone system and fluid balance in dogs with naturally acquired mitral valve regurgitation. *Am J Vet Res*, 57(11), 1645-52.
- Häggström, J., Pedersen, H. D. & Kvart, C. (2004). New insights into degenerative mitral valve disease in dogs. *Vet Clin Small Anim*, 34, 1209-1226.
- Hamlin, R. L. (1999). Pathophysiology of the failing heart. In: D. Sisson, N. S. Moïse & P. R. Fox (Eds.), *Textbook of canine and feline cardiology – principles and clinical practice* (2ª Ed., pp. 205-215). Saunders.
- Hillege, H. L., Girbes, A. R. J., Kam, P. J., Boomsma, F., Zeeuw, D., Charlesworth, A., Hampton, J. R., *et al.* (2000). Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 102 (2), 203-210.

- Horwich, T. B., Fonarow, G. C., Hamilton, M. A., MacLellan, W. R. & Borenstein, J. (2002). Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 39 (11), 1780-6.
- Junior, D. P. (2010). Caracterização clínica da cardiomiopatia hipertrófica hipertensiva em cães com doença renal crônica. Universidade Estadual Paulista, Faculdade de ciências agrárias e veterinárias.
- Kvart, C. & Häggström, J. (2008). Cardiopatia valvular adquirida. In: S. J. Ettinger & E. C. Feldman (Eds.), *Tratado de medicina interna veterinária – doenças do cão e do gato* (5ªEd., pp. 833-846). Guanabara Koogan.
- Ljungman, S., Laragh, JH & Cody, RJ. (1990). Role of the kidney in congestive heart-failure – relationship of cardiac index to kidney-function. *Drugs*, 39 (suppl 4), 10-21.
- Margiocco, M. L. (2011). Chronic Degenerative Valve Disease: natural history and management of the most common cardiac disease in dogs. Acedido em 30 de Junho de 2012 em: [http://canadawestvets.com/symposium2011/\[CWVS\]%20M.%20Margiocco%20-%20Chronic%20Valve%20Disease.pdf](http://canadawestvets.com/symposium2011/[CWVS]%20M.%20Margiocco%20-%20Chronic%20Valve%20Disease.pdf).
- Martínez-Santos, P. & Vilacosta, I. (2011). Cardiorenal Syndrome: An Unsolved Clinical Problem. *International Journal of Nephrology*, article ID 913029.
- McAlister, F. A., Ezekowitz, J., Tonelli, M. & Armstrong, P. W. (2004). Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation*, 109 (8), 1004-9.
- McCullough, P. A. (2011). Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology to Prevention. *International Journal of Nephrology*, article ID 762590.
- Médaille, C., Trumel, C., Concorde, D., Vergez, F. & Braun, J. P. (2004). Comparison of plasma/serum urea and creatinine concentrations in the dog: a 5 year retrospective study in a commercial veterinary clinical pathology laboratory. *Journal of Veterinary Medicine Series A* 51 (3), 119-123.

- Mehta, R. L., Pascual, M. T., Soroko, S. & Chertow, G. M. (2002). Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *Journal of the American Medical Association*, 288(20), 2547-2553.
- Miranda, S. P., Macedo, R. N., Júnior, G. B. S. & Daher, E. F. (2009). Síndrome cardiorrenal: fisiopatologia e tratamento. *Rev Assoc Med Bras*, 55 (1), 89-94.
- Morais, H. A. (2008). Fisiopatologia da insuficiência cardíaca e avaliação clínica da função cardíaca. In: S. J. Ettinger & E. C. Feldman (Eds.), *Tratado de medicina interna veterinária – doenças do cão e do gato* (5ªEd., pp. 732- 752). Guanabara Koogan.
- Nagatsu, M., Zile, M. R., Tsutsui, H., Schmid, P. G., DeFreyte , G., Cooper, G. & Carabello, B. A. (1994). Native b-adrenergic support for left ventricular dysfunction in experimental mitral regurgitation normalizes indexes of pump and contractile function. *Circulation*, 89, 818-826.
- Nicolle, A. P., Chetboul, V., Allerheiligen, T., Pouchelon, J., Gouni, V., Tessier-Vetzel, D., Sampedrano, C. C., *et al.* (2007). Azotemia and glomerular filtration rate in dogs with chronic valvular disease. *J Vet Intern Med*, 21, 943-949.
- Olsen, LH., Fredholm, M. & Pedersen, HD. (1999). Epidemiology and inheritance of mitral valve prolapse in Dachshunds. *J Vet Intern Med*, 13 (5), 448-56.
- Parker, H. G. & Kilroy-Glynn, P. (2012). Myxomatous mitral valve disease in dogs: Does size matter?. *J Vet Cardiol*, 14 (1), 19-29.
- Peres, Y. (2004). Hiponatremia e hipocalemia. In: Stephen J. Ettinger & Edward C. Feldman (Eds.), *Tratado de medicina interna veterinária – doenças do cão e do gato* (5ª Ed., pp. 231-236). Guanabara Koogan.
- Pitt, B., Zannad, F., Remme, WJ., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A., Palensky, J., *et al.* (1999). The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 341 (10), 709-17.
- Plumb, D. C. (2008a). Amlodipine besylate. In: Donald C. Plumb (Ed.), *Veterinary Drug Handbook* (6ª Ed., pp. 59-61). Blackwell Publishing.

- Plumb, D. C. (2008b). Benazepril HCl. In: Donald C. Plumb (Ed.), *Veterinary Drug Handbook* (6^a Ed., pp. 129-131). Blackwell Publishing.
- Plumb, D. C. (2008c). Enalapril Maleate. In: Donald C. Plumb (Ed.), *Veterinary Drug Handbook* (6^a Ed., pp. 453-455). Blackwell Publishing.
- Plumb, D. C. (2008d). Furosemide. In: Donald C. Plumb (Ed.), *Veterinary Drug Handbook* (6^a Ed., pp. 553-556). Blackwell Publishing.
- Plumb, D. C. (2008e). Hydralazine HCl. In: Donald C. Plumb (Ed.), *Veterinary Drug Handbook* (6^a Ed., pp. 608-610). Blackwell Publishing.
- Plumb, D. C. (2008f). Nitroprusside sodium. In: Donald C. Plumb (Ed.), *Veterinary Drug Handbook* (6^a Ed., pp. 886-889). Blackwell Publishing.
- Plumb, D. C. (2008g). Pimobendan. In: Donald C. Plumb (Ed.), *Veterinary Drug Handbook* (6^a Ed., pp. 989-991). Blackwell Publishing.
- Plumb, D. C. (2008h). Ramipril. In: Donald C. Plumb (Ed.), *Veterinary Drug Handbook* (6^a Ed., pp. 1074-1076). Blackwell Publishing.
- Plumb, D. C. (2008i). Sildenafil citrate. In: Donald C. Plumb (Ed.), *Veterinary Drug Handbook* (6^a Ed., pp. 1100-1101). Blackwell Publishing.
- Plumb, D. C. (2008j). Spironolactone. In: Donald C. Plumb (Ed.), *Veterinary Drug Handbook* (6^a Ed., pp. 1116-1118). Blackwell Publishing.
- Pokhrel, N., Maharjan, N., Dhakal, B. & Arora, R. (2008). Cardiorenal syndrome: a literature review. *Exp Clin Cardiol*, 13 (4), 165-170.
- Polzin, D., Osborne, C., Jacob, F. & Ross, S. (2004). Insuficiência renal crônica. In: Stephen J. Ettinger & Edward C. Feldman (Eds.), *Tratado de medicina interna veterinária – doenças do cão e do gato* (5^a Ed., pp. 1721-1749). Guanabara Koogan.
- Richards, J., Farrar, E., Kornreich, B., Moïse, N. & Butcher, J. (2012). The mechanobiology of mitral valve function, degeneration, and repair. *J Vet Cardiol*, 14 (1), 47-58.
- Rosner, M. H., Rastogi, A. & Ronco, C. (2011). The Cardiorenal Syndrome. *International Journal of Nephrology*, article ID 982092.

- Schaer, M. (2004). Hipercalemia e hipernatremia. In: Stephen J. Ettinger & Edward C. Feldman (Eds.), *Tratado de medicina interna veterinária – doenças do cão e do gato* (5ª Ed., pp. 236-241). Guanabara Koogan.
- Shah, B. N. & Greaves, K. (2011). The cardiorenal syndrome: a review. *Internation Journal of Nephrology*, article ID 920195.
- Sisson, D. & Kittleson, M. D. (1999). Management of heart failure: principles of treatment, therapeutic strategies, and pharmacology. In: D. Sisson, N. S. Moïse & P. R. Fox (Eds.), *Textbook of canine and feline cardiology – principles and clinical practice* (2ª Ed., pp. 216-250). Saunders.
- Sisson, D., Kwart, C. & Darke, P. G. (1999). Acquired valvular heart disease in dogs and cats. In: D. Sisson, N. S. Moïse & P. R. Fox (Eds.), *Textbook of canine and feline cardiology – principles and clinical practice* (2ª Ed., pp. 536-565). Saunders.
- Smith, G. L., Vaccarino, V., Kosiborod, M., Lichtman, J.H., Cheng, S., Watnick, S.G., Krumholz, H.M. (2003). Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure?. *J Card Fail*, 9 (1), 13-25.
- Stephenson, R. B. (2004a). Controlo local do fluxo sanguíneo. In: J. G. Cunningham (Ed.), *Tratado de Fisiologia Veterinária* (3ªEd., pp. 200-205). Guanabara Koogan.
- Stephenson, R. B. (2004b). Controlo neural e hormonal da pressão sanguínea e do volume sanguíneo. In: J. G. Cunningham (Eds.), *Tratado de Fisiologia Veterinária* (3ªEd., pp. 208-216). Guanabara Koogan.
- Stephenson, R. B. (2004c). O coração como uma bomba. In: J. G. Cunningham (Eds.), *Tratado de Fisiologia Veterinária* (3ªEd., pp. 162-174). Guanabara Koogan.
- Stephenson, R. B. (2004d). Respostas cardiovasculares integradas. In: J. G. Cunningham (Ed.), *Tratado de Fisiologia Veterinária* (3ªEd., pp. 218-227). Guanabara Koogan.
- Stephenson, R. B. (2004e). Visão geral da função cardiovascular. In: J. G. Cunningham (Ed.), *Tratado de Fisiologia Veterinária* (3ªEd., pp. 117-128). Guanabara Koogan.
- Viswanathan, G. & Gilbert, S. (2011). The Cardiorenal Syndrome: Making the Connection. *Internation Journal of Nephrology*, article ID 283137.

Ware, A. W. (2011a). Acquired valve diseases. In: Wendy A. Ware (Ed.), *Cardiovascular disease in small animal medicine* (1ª Ed., pp. 263-272). Manson Publishing.

Ware, A. W. (2011b). Management of Heart Failure. In: Wendy A. Ware (Ed.), *Cardiovascular disease in small animal medicine* (1ª Ed., pp. 164-188). Manson Publishing.

Figuras

Figura 1 - acedida em: <http://www.cncardio.com/search?updated-max=2012-09-05T11:13:00-07:00&max-results=8>

Figura 2 - acedida em: <http://www.manualmerck.net/?id=45&cn=639>

Figura 3 - acedida em: <http://www.manualmerck.net/?id=45&cn=639>

Figura 4 - acedida em: <http://www.manualmerck.net/?id=45&cn=639>

Figura 6 - acedida em: <http://www.manualmerck.net/imprime.asp?id=148&cn=1178>

APÊNDICES

A - Análise estatística sobre a incidência de azotemia em pacientes com IC grau C e D por DDMM

1. Relação entre a concentração média de BUN e o grau de IC

Tests of Normality

	Grau IC	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
BUN	C	.216	61	.000	.728	61	.000
	D	.210	51	.000	.819	51	.000

a. Lilliefors Significance Correction

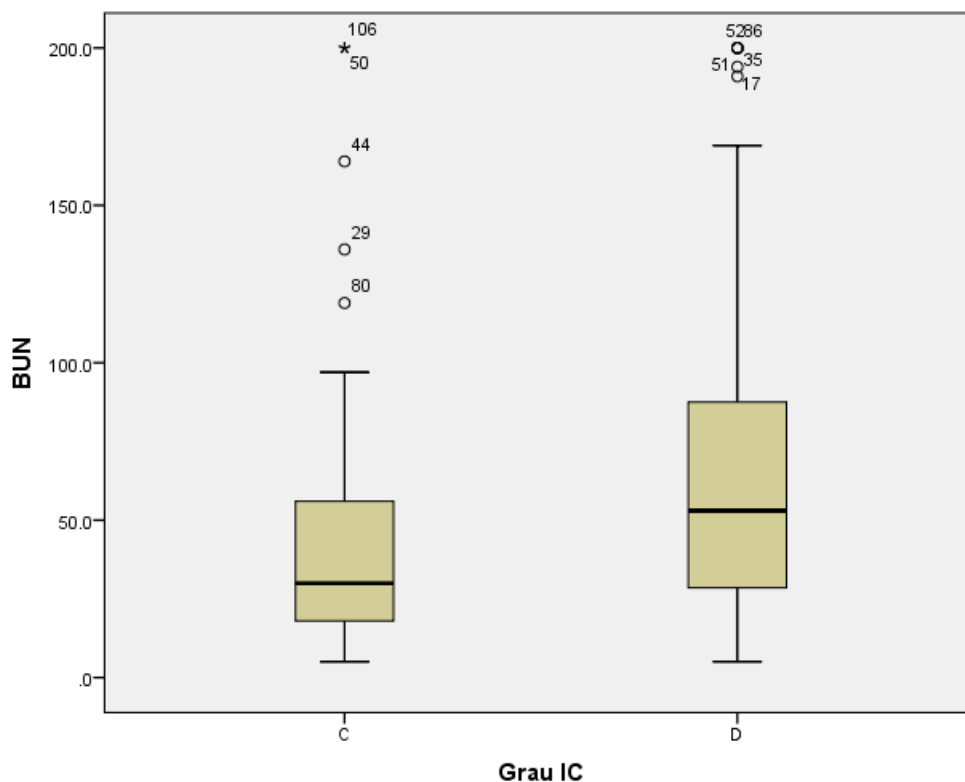
Como neste caso, ambos os grupos tem $df > 50$, lê-se o p-value no teste de Kolmogorov-Smirnov. Neste caso o $p\text{-value} = 0,001$ ($p\text{-value} < 0,05$), logo não se verifica normalidade.

Test Statistics^a

BUN	
Mann-Whitney U	1013.000
Wilcoxon W	2904.000
Z	-3.171
Asymp. Sig. (2-tailed)	.002

a. Grouping Variable: Grau IC

Efectuou-se o teste de Mann-Whitney por falha no pressuposto de normalidade. Este teste sugere que existem diferenças entre o grau C e D de IC no que diz respeito à concentração média de BUN ($p\text{-value} = 0,002$).



Legenda: X – Grau de IC (C, D); Y – Concentração de BUN (mg/dl)

2. Relação entre a concentração média de creatinina sérica e o grau de IC

Tests of Normality

	Grau IC	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Creatinina sérica	C	.237	61	.000	.662	61	.000
	D	.293	51	.000	.714	51	.000

a. Lilliefors Significance Correction

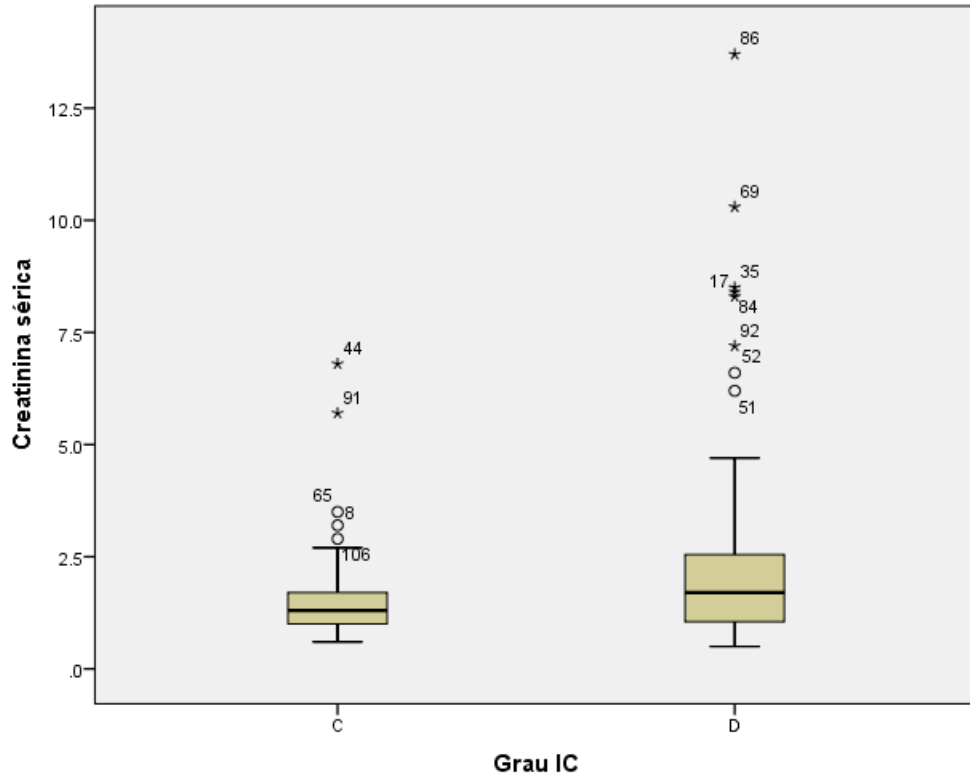
Como neste caso, ambos os grupos tem $df > 50$, lê-se o p-value no teste de Kolmogorov-Smirnov. Neste caso o $p\text{-value} = 0,001$ ($p\text{-value} < 0,05$), logo não se verifica normalidade.

Test Statistics^a

Creatinina sérica	
Mann-Whitney U	1272.000
Wilcoxon W	3163.000
Z	-1.661
Asymp. Sig. (2-tailed)	.097

a. Grouping Variable: Grau IC

Efectuou-se o teste de Mann-Whitney por falha no pressuposto de normalidade. Este teste sugere que existem semelhanças entre o grau C e D de IC no que diz respeito à concentração de creatinina sérica (p-value=0,097).



Legenda: X – Grau de IC (C, D); Y – Concentração de creatinina sérica (mg/dl)

3. Relação entre a idade e a presença/ausência de azotemia

Tests of Normality

	Azotemia	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Idade	Sim	.122	77	.007	.975	77	.140
	Não	.152	35	.039	.963	35	.290

a. Lilliefors Significance Correction

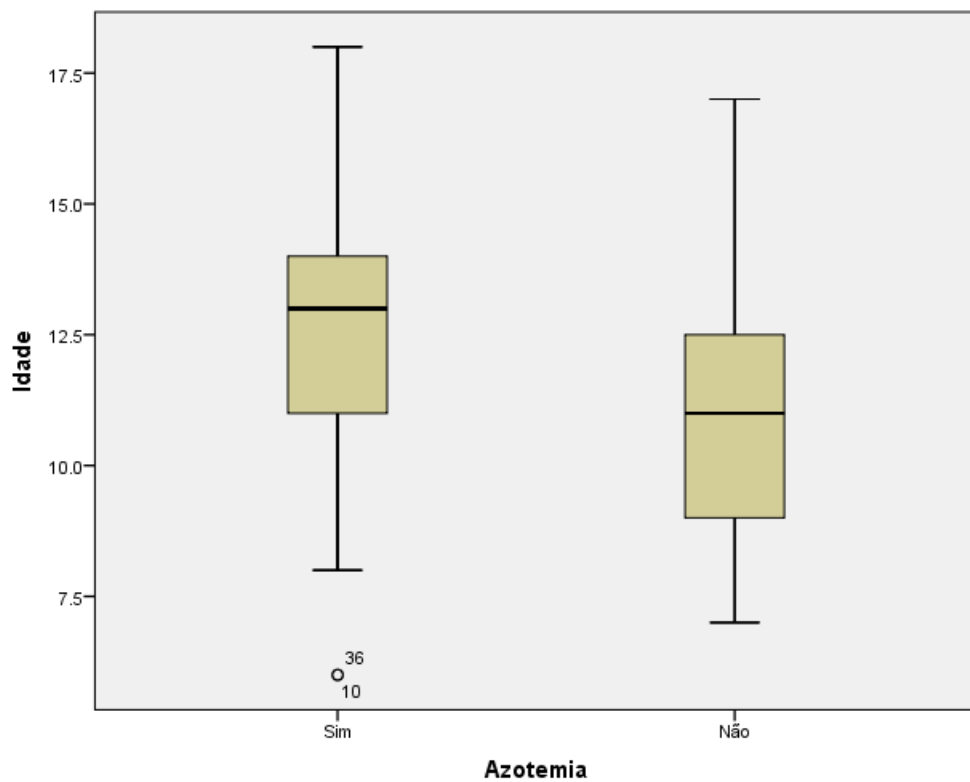
Neste caso p-value<0,05, logo não se verifica normalidade.

Test Statistics^a

Idade	
Mann-Whitney U	849.000
Wilcoxon W	1479.000
Z	-3.151
Asymp. Sig. (2-tailed)	.002

a. Grouping Variable: Azotemia

Efectuou-se o teste de Mann-Whitney por falha no pressuposto de normalidade. Este teste sugere que existem diferenças entre manifestar/não manifestar azotemia no que diz respeito à idade (p-value=0,002).



Legenda: X – Presença de azotemia (Sim, Não); Y – Idade (Anos)

4. Relação entre o grau de IC e a presença de azotemia

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.085 ^a	1	.043		
Continuity Correction ^b	3.300	1	.069		
Likelihood Ratio	4.169	1	.041		
Fisher's Exact Test				.065	.034
Linear-by-Linear Association	4.049	1	.044		
N of Valid Cases	112				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 15.94

b. Computed only for a 2x2 table

O teste exacto de Fisher sugere que não existe uma relação estatisticamente significativa entre o grau de IC e o desenvolvimento de azotemia (p-value=0,065).

5. Relação entre as alterações nas concentrações de BUN e de creatinina sérica

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.539 ^a	1	.463		
Continuity Correction ^b	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.946	1	.331		
Fisher's Exact Test				1.000	.625
Linear-by-Linear Association	.532	1	.466		
N of Valid Cases	77				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .42.

b. Computed only for a 2x2 table

Segundo o teste exacto de Fisher, não existe uma relação estatisticamente significativa entre ter alterações na concentração de BUN e na concentração de creatinina sérica (p-value=1).

B - Análise estatística sobre a influência do tratamento (furosemida) para a ICC no desenvolvimento de azotemia

6. Relação entre o grau de IC e a dose média de furosemida administrada

Tests of Normality

	Grau IC	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Dose Furosemida	C	.229	61	.000	.835	61	.000
	D	.187	51	.000	.894	51	.000

a. Lilliefors Significance Correction

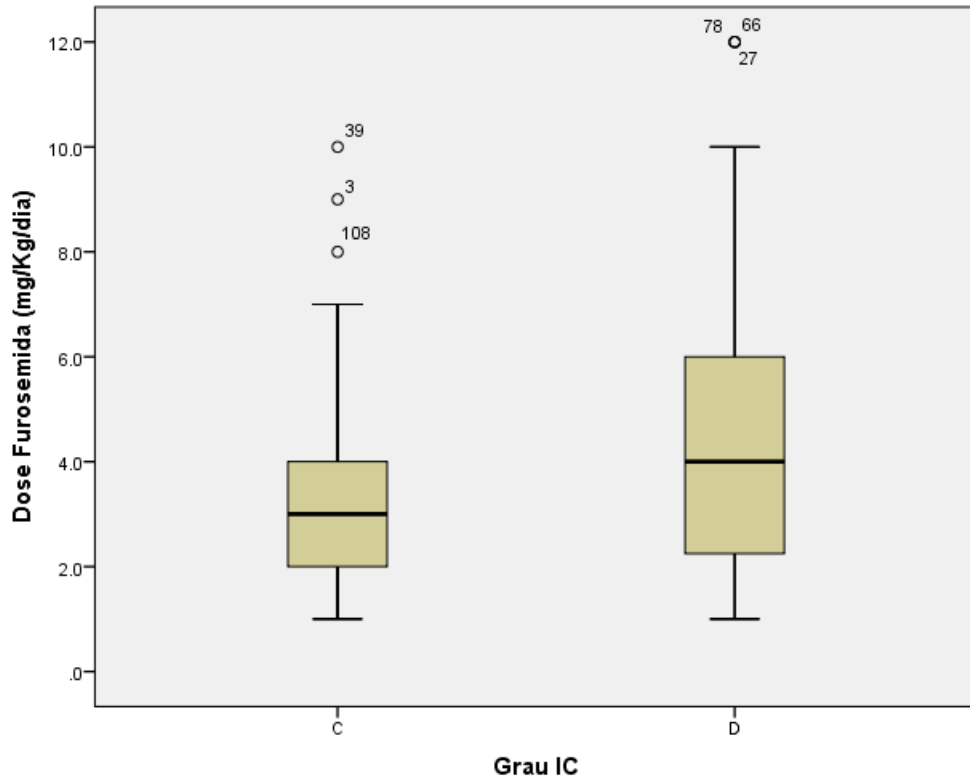
Como neste caso, ambos os grupos tem $df > 50$, lê-se o p-value no teste de Kolmogorov-Smirnov. Neste caso o $p\text{-value} = 0,001$ ($p\text{-value} < 0,05$), logo não se verifica normalidade.

Test Statistics^a

Dose Furosemida	
Mann-Whitney U	1003.000
Wilcoxon W	2894.000
Z	-3.307
Asymp. Sig. (2-tailed)	.001

a. Grouping Variable: Grau IC

Efectuou-se o teste de Mann-Whitney por falha no pressuposto de normalidade. Este teste sugere que existem diferenças entre o grau C e D de IC no que diz respeito à dose de furosemida administrada ($p\text{-value} = 0,001$).



Legenda: X – Grau de IC (C, D); Y – Dose de furosemida administrada (mg/Kg/dia)

7. Relação entre a concentração média de BUN nos períodos pré e pós tratamento

Tests of Normality

	Período de tempo	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
BUN	T1	.235	58	.000	.636	58	.000
	T2	.224	58	.000	.727	58	.000

a. Lilliefors Significance Correction

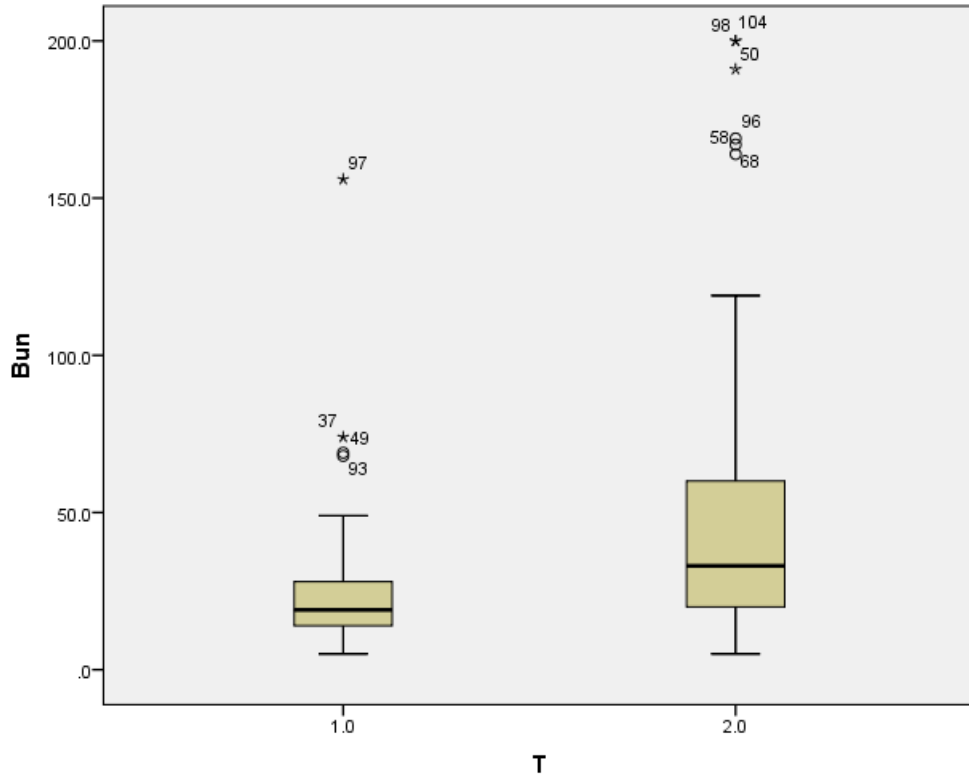
Como neste caso, ambos os grupos tem $df > 50$, lê-se o p-value no teste de Kolmogorov-Smirnov. Neste caso o $p\text{-value} = 0,001$ ($p\text{-value} < 0,05$), logo não se verifica normalidade.

Test Statistics^a

BUN	
Mann-Whitney U	998.000
Wilcoxon W	2709.000
Z	-3.779
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000

a. Grouping Variable: Período de tempo

Efectuou-se o teste de Mann-Whitney por falha no pressuposto de normalidade. Este teste sugere que existem diferenças entre os períodos de tempo pré e pós instituição do tratamento no que diz respeito à concentração de BUN (p-value=0,001).



Legenda: X – Período de tempo (T1 – pré-tratamento; T2 – pós-tratamento); Y – Concentração de BUN (mg/dl)

8. Relação entre a concentração média de creatinina sérica nos períodos pré e pós tratamento

Tests of Normality

	Período de tempo	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Creatinina sérica	T1	.303	58	.000	.425	58	.000
	T2	.285	58	.000	.563	58	.000

a. Lilliefors Significance Correction

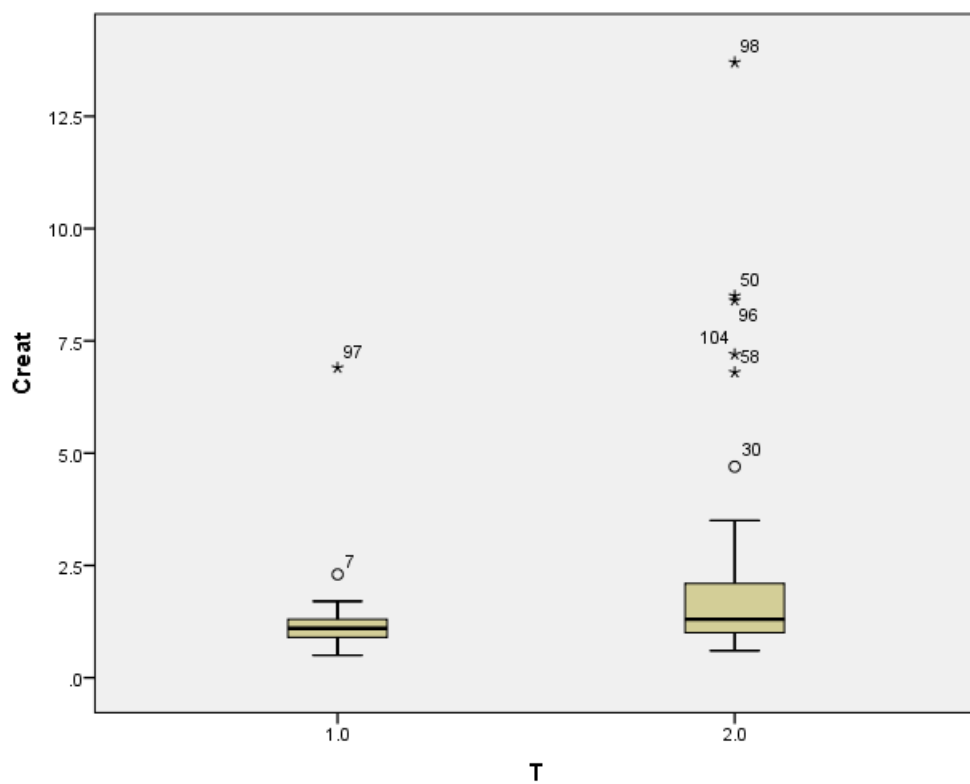
Como neste caso, ambos os grupos tem $df > 50$, lê-se o p-value no teste de Kolmogorov-Smirnov. Neste caso o p-value=0,001 (p-value<0,05), logo não se verifica normalidade.

Test Statistics^a

Creatinina sérica	
Mann-Whitney U	1045.000
Wilcoxon W	2756.000
Z	-3.534
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000

a. Grouping Variable: Período de tempo

Efectuou-se o teste de Mann-Whitney por falha no pressuposto de normalidade. Este teste sugere que existem diferenças entre os períodos de tempo pré e pós instituição do tratamento no que diz respeito à concentração de creatinina sérica (p-value=0,001).



Legenda: X – Período de tempo (T1 – pré-tratamento; T2 – pós-tratamento); Y – Concentração de creatinina sérica (mg/dl)

9. Incidência de azotemia no período pré e no período pós tratamento

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3.465 ^a	1	.063		
Continuity Correction ^b	2.806	1	.094		
Likelihood Ratio	3.483	1	.062		
Fisher's Exact Test				.093	.047
Linear-by-Linear Association	3.435	1	.064		
N of Valid Cases	58				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 27.00.

b. b. Computed only for a 2x2 table

Segundo o teste exacto de Fisher, o desenvolvimento de azotemia é independente do período de tempo em que se institui o tratamento (p-value=0,093).

10. Estudo da dose média de furosemida administrada nos pacientes azotémicos e não azotémicos

Tests of Normality

	Azotémicos	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Dose Furosemida	Sim	.229	77	.000	.864	77	.000
	Não	.208	35	.001	.861	35	.000

a. Lilliefors Significance Correction

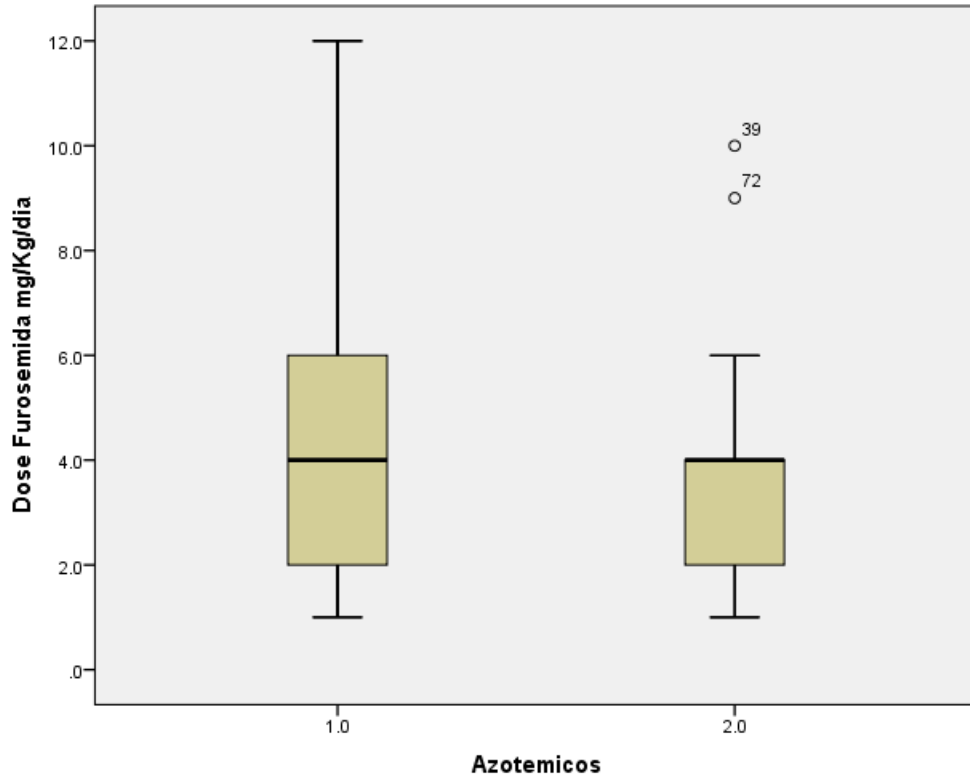
Como neste caso, ambos os grupos tem $df > 50$, lê-se o p-value no teste de Kolmogorov-Smirnov. Neste caso o p-value=0,001 (p-value<0,05), logo não se verifica normalidade.

Test Statistics^a

Dose Furosemida	
Mann-Whitney U	1181.500
Wilcoxon W	1811.500
Z	-1.068
Asymp. Sig. (2-tailed)	.286

a. Grouping Variable: Azotémicos

Efectuou-se o teste de Mann-Whitney por falha no pressuposto de normalidade. Este teste sugere que existem semelhanças entre manifestar/não manifestar azotemia no que diz respeito à dose de furosemida administrada (p-value=0,286).



Legenda: X – Presença de azotemia (1 - Sim; 2 - Não); Y – Dose de furosemida administrada (mg/Kg/dia))

11. Estudo da dose média de furosemida administrada ao longo de 2 monitorizações após o início do tratamento

Tests of Normality

	Período de tempo	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Dose Furosemida	T1	.198	24	.016	.896	24	.018
	T2	.317	24	.000	.760	24	.000

a. Lilliefors Significance Correction

Legenda: T1 – 1ª monitorização após o início do tratamento; T2 – 2ª monitorização após o início do tratamento

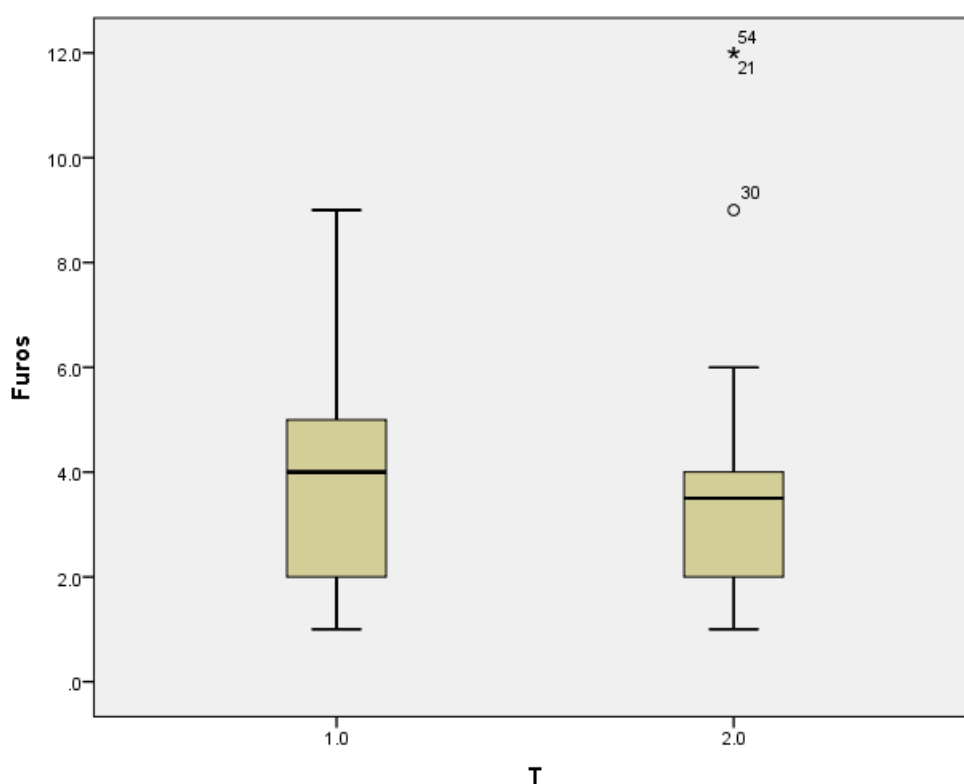
Como neste caso, ambos os grupos tem $df < 50$, lê-se o p-value no teste de Shapiro-Wilk. Neste caso o $p\text{-value} < 0,05$, logo não se verifica normalidade.

Test Statistics^a

Dose Furosemida	
Mann-Whitney U	273.500
Wilcoxon W	573.500
Z	-.307
Asymp. Sig. (2-tailed)	.758

a. Grouping Variable: Período de tempo

Efectuou-se o teste de Mann-Whitney por falha no pressuposto de normalidade. Este teste sugere que existem semelhanças entre o intervalo de tempo T1 e T2 no que diz respeito à dose de furosemida administrada (p-value=0,758).



Legenda: X – Período de tempo (1 - 1ª monitorização após o início do tratamento; 2 - 2ª monitorização após o início do tratamento); Y – Dose de furosemida administrada (mg/Kg/dia)

12. Estudo da concentração média de BUN ao longo de 3 monitorizações (T0, T1, T2)

Tests of Normality

	Período de tempo	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
BUN	T0	.263	24	.000	.522	24	.000
	T1	.287	24	.000	.708	24	.000
	T2	.233	24	.002	.820	24	.001

a. Lilliefors Significance Correction

Legenda: T0 - 1ª avaliação à função renal no período pré tratamento; T1 - 1ª monitorização após o início do tratamento; T2 - 2ª monitorização após o início do tratamento

Como neste caso, ambos os grupos tem $df < 50$, lê-se o p-value no teste de Shapiro-Wilk. Neste caso o $p\text{-value} < 0,05$, logo não se verifica normalidade.

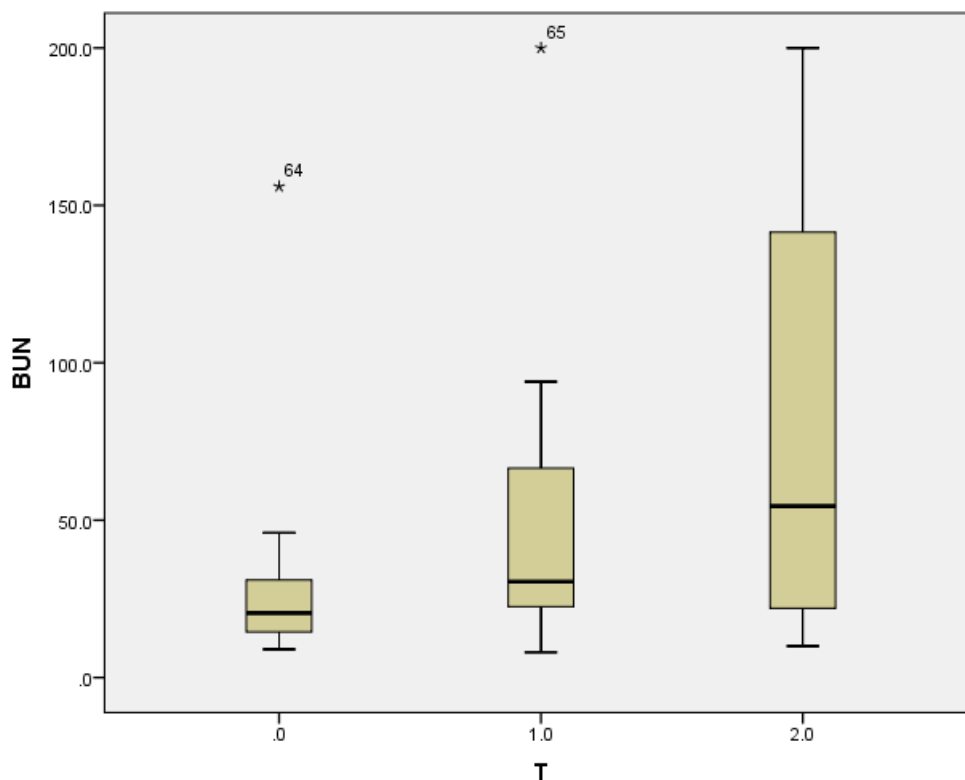
Test Statistics^a

BUN	
Chi-Square	13.857
df	2
Asymp. Sig.	.001

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Período de tempo

Efectuou-se o teste de Kruskal-Wallis por falha no pressuposto de normalidade. Este teste sugere que existem diferenças significativas entre as três monitorizações no que diz respeito à concentração de BUN ($p\text{-value} = 0,001$).



Legenda: X – Período de tempo (0 - 1ª avaliação à função renal no período pré tratamento; 1 - 1ª monitorização após o início do tratamento; 2 - 2ª monitorização após o início do tratamento); Y – Concentração de BUN (mg/dl)

13. Estudo da concentração média de creatinina sérica ao longo de 3 monitorizações (T0, T1, T2)

Tests of Normality

	Período de tempo	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
Creatinina sérica	T0	.414	24	.000	.372	24	.000
	T1	.256	24	.000	.585	24	.000
	T2	.346	24	.000	.676	24	.000

a. Lilliefors Significance Correction

Legenda: T0 - 1ª avaliação à função renal no período pré tratamento; T1 - 1ª monitorização após o início do tratamento; T2 - 2ª monitorização após o início do tratamento

Como neste caso, ambos os grupos tem $df < 50$, lê-se o p-value no teste de Shapiro-Wilk. Neste caso o $p\text{-value} < 0,05$, logo não se verifica normalidade.

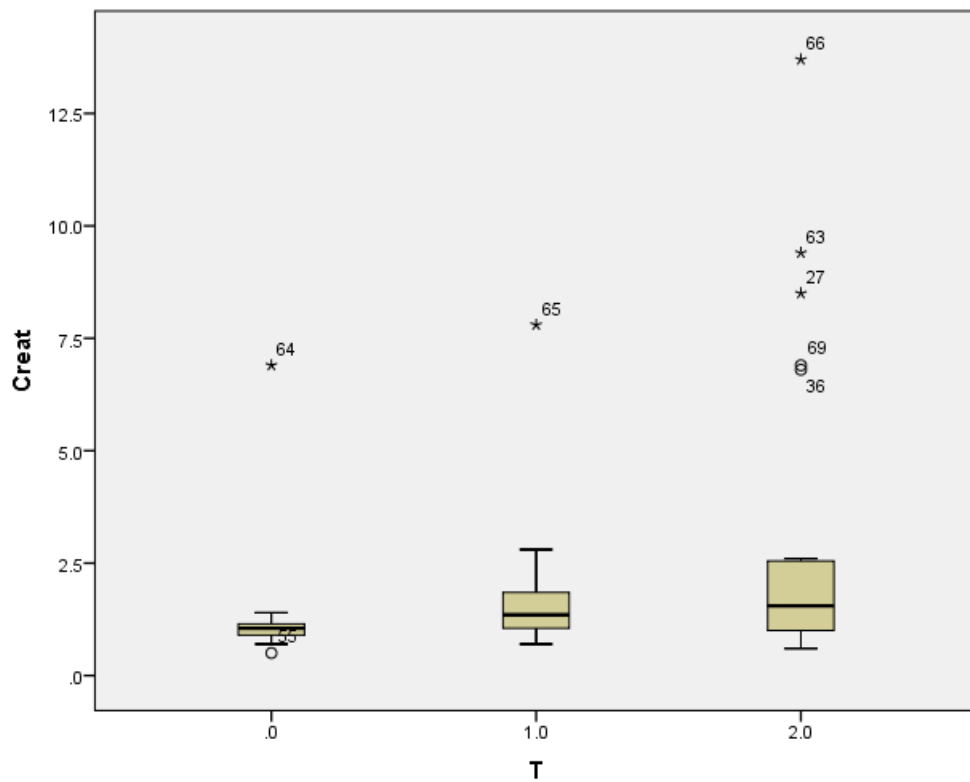
Test Statistics^a

Creatinina sérica	
Chi-Square	11.919
df	2
Asymp. Sig.	.003

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Período de tempo

Efectuou-se o teste de Kruskal-Wallis por falha no pressuposto de normalidade. Este teste sugere que existem diferenças significativas entre as três monitorizações no que diz respeito à concentração de creatinina sérica (p-value=0,003).



Legenda: X – Período de tempo (0 - 1ª avaliação à função renal no período pré tratamento; 1 - 1ª monitorização após o início do tratamento; 2 - 2ª monitorização após o início do tratamento); Y – Concentração de creatinina (mg/dl)