

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
TRABALHO TÉCNICO-CIENTÍFICO DE CONCLUSÃO DE CURSO

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA EM CÃES E GATOS:  
ATUALIZAÇÃO TERAPÊUTICA

Autor: Frederico Aécio Carvalho Soares

Porto Alegre

2010/2

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
TRABALHO TÉCNICO-CIENTÍFICO DE CONCLUSÃO DE CURSO

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA EM CÃES E GATOS:  
ATUALIZAÇÃO TERAPÊUTICA

Autor: Frederico Aécio Carvalho Soares

Monografia apresentada à Faculdade de  
Veterinária como requisito parcial para  
obtenção da Graduação em Medicina  
Veterinária.

Orientador: Prof. Daniel Guimarães Gerardi

Co-orientadora: Msc. Elisa Barp Neuwald

Porto Alegre

2010/2

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus pais, Paulo e Graça, pelos ensinamentos da vida e pelo apoio incondicional em todos os momentos.

Aos meus irmãos Bebel e Pablito, por serem exemplos de que na vida o mais importante é buscar a realização pessoal.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e os professores da Faculdade de Veterinária, pelo ensino qualificado fornecido durante a graduação.

Ao meu orientador, professor Daniel Gerardi, pela atenção e auxílio na confecção deste trabalho, estando sempre disponível para qualquer esclarecimento.

À minha coorientadora, Elisa Neuwald, pela atenção e auxílio na confecção deste trabalho.

Aos médicos veterinários com quem tive oportunidade de fazer estágios extracurriculares durante o curso de medicina veterinária, pelos ensinamentos e conhecimentos compartilhados.

Aos meus amigos da faculdade, por tudo que vivemos nestes seis anos.

Aos meus demais amigos, não menos importantes nessa trajetória.

E, finalmente, aos animais, por despertarem em mim a paixão por esta profissão tão nobre.

## **RESUMO**

A hipertensão arterial sistêmica é uma doença que acomete cães e gatos, e manifesta-se, na maioria das vezes, secundariamente à outra afecção. Elevações constantes da pressão sanguínea podem, com o tempo, causar sérias consequências clínicas. O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão bibliográfica sobre o tratamento da hipertensão arterial sistêmica em cães e gatos.

É importante o conhecimento da fisiologia cardiovascular e mecanismos compensatórios, com o objetivo de fazer uma abordagem terapêutica correta. Diversos fatores podem influenciar a aferição da pressão arterial de cães e gatos, como, por exemplo, o ambiente, o horário e o método utilizado. Assim, é importante que o exame seja padronizado e o clínico tenha conhecimento destes fatores.

A terapia dietética pode contribuir para o controle da doença, porém não existe comprovação de que ela seja eficaz isoladamente. Os inibidores da ECA e bloqueadores dos canais de cálcio são os medicamentos mais utilizados para o tratamento de HAS em cães e gatos, respectivamente, porém outros fármacos devem ser considerados e novos fármacos estudados.

**Palavras-chave:** pressão arterial sanguínea, hipertensão arterial sistêmica, tratamento, cães e gatos.

## **ABSTRACT**

*Systemic hypertension is a disease that affects dogs and cats, and manifests itself in most cases, secondary to another condition. Constant elevations of blood pressure can, over time, lead to serious clinical consequences. The aim of this work was make an update on the treatment of systemic hypertension in dogs and cats.*

*The cardiovascular physiology and compensatory mechanisms are important to a correct therapeutic approach. Blood pressure measurement may be influenced by several factors, such the environment, time and method. It is therefore important that this factors be known and the measurement method standardized.*

*The dietary therapy can help control the disease, but there is no proof that is effective alone. ACE inhibitors and calcium channel blockers are the most widely drugs used for the treatment of systemic hypertension in dogs and cats, however other drugs should be considered and new drugs studied.*

**Key-words:** *blood pressure, systemic hypertension, treatment, dogs and cats.*

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|  |   |
|--|---|
| Quadro 1 – Considerações do <i>American College of Veterinary Medicine Consensus Panel</i> ..... | 3 |
|--|---|

## LISTA DE FIGURAS

|   |   |
|---|---|
| Figura 1 – Exame de aferição da pressão arterial feito de acordo com as recomendações do <i>American College of Veterinary Medicine Consensus</i> ..... | 4 |
|---|---|

## **LISTA DE TABELAS**

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1 - Valores de PAS aferidos por métodos não-invasivos em estudos realizados com cães saudáveis .....  | 5  |
| Tabela 2 - Valores de PAS aferidos por métodos não-invasivos em estudos realizados com gatos saudáveis ..... | 6  |
| Tabela 3 - Fármacos e dosagens utilizados no tratamento de HAS em cães e gatos .....                         | 15 |



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%: percentual.

$\alpha$ : alfa.

$\beta$ : beta.

$\mu\text{g}$ : micrograma.

ECA: enzima conversora de angiotensina.

FC: frequência cardíaca.

h: hora.

HAS: hipertensão arterial sistêmica.

IM: intramuscular.

IV: intravenoso.

IVC: infusão em velocidade constante.

kg: kilograma.

mg: miligrama.

min: minuto

mmHg: milímetros de mercúrio.

PA: pressão arterial.

PAS: pressão arterial sistólica.

q: a cada.

SRAA: Sistema renina-angiotensina aldosterona.

VO: via oral.

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| 1. Introdução .....   | 1  |
| 2. Hipertensão arterial sistêmica .....                     | 2  |
| 2.1 Fisiologia .....  | 2  |
| 2.2 Fatores que influenciam o diagnóstico .....             | 3  |
| 2.3 Seleção de pacientes para o tratamento .....            | 5  |
| 2.4 Manejo dietético .....                                  | 7  |
| 2.5 Tratamento farmacológico .....                          | 7  |
| 2.5.1 Inibidores da enzima conversora de angiotensina ..... | 8  |
| 2.5.2 Bloqueadores dos canais de cálcio .....               | 9  |
| 2.5.3 Diuréticos .....                                      | 10 |
| 2.5.4 Bloqueadores $\beta$ -adrenérgicos .....              | 11 |
| 2.5.5 Bloqueadores $\alpha$ 1-adrenérgicos .....            | 12 |
| 2.5.6 Bloqueadores dos receptores da angiotensina II .....  | 12 |
| 2.5.7 Inibidores da renina .....                            | 13 |
| 2.5.8 Crise de emergência hipertensiva .....                | 13 |
| 2.5.9 Efeitos adversos .....                                | 16 |
| 2.6 Duração e objetivos do tratamento .....                 | 17 |
| 3. Conclusão .....  | 18 |
| Referências .....   | 19 |

## 1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é definida como a elevação constante da pressão sanguínea arterial, sistólica, diastólica ou ambas, de acordo com os valores de referência para espécie (Snyder, 2006). Tal doença pode ser classificada em primária (idiopática) ou secundária, que é mais comum em cães e gatos e está associada a alguma doença ou condição concomitante (Henik e Brown, 2008). Cerca de 80% dos casos de HAS em cães e gatos é secundária (Brown et al., 2007). De acordo com Ware (2006), afecções que podem estar associadas à HAS incluem as nefropatias, cardiopatias, hiperadrenocorticismo, hipertireoidismo, feocromocitoma, anemia crônica em felinos, dieta com alto teor de sal, diabetes mellitus, hepatopatia e obesidade.

A aferição da pressão arterial (PA) consiste de um importante método de avaliação do sistema cardiovascular, sendo influenciada por condições físicas e patológicas (Brown et al., 2007). Determinadas situações de estresse e ansiedade do animal no momento da aferição podem causar valores de pressão sanguínea falsamente elevados (Brown e Henik, 2008). O aumento da pressão arterial em ambiente hospitalar, conhecido como “efeito jaleco branco”, é bem descrito em humanos e já foi estudado em gatos (Belew et al., 1999) e cães (Moesgaard et al., 2007; Soares et al., 2010).

Nos últimos anos, as pesquisas relacionadas à nutrição de cães e gatos têm se direcionado à saúde, qualidade de vida e aumento da expectativa de vida (Carciofi e Jeremias, 2010). Além disso, existe uma conscientização cada vez maior dos proprietários quanto à vacinação e esterilização de seus animais, o que também acarreta em maior expectativa de vida dos cães e gatos. Associado a isso, animais com idade avançada têm predisposição à diversas doenças relacionadas à HAS. A afecção adjacente associada à HAS secundária pode influenciar na escolha do fármaco adequado e, ainda, existe resistência de alguns indivíduos ao uso de determinados fármacos. Assim, é importante o estudo de drogas anti-hipertensivas para uso na medicina de pequenos animais.

Elevações da pressão sanguínea podem, com o tempo, causar sérias consequências clínicas (Ware, 2010). O tratamento da HAS em cães e gatos pode ser classificado em dietético ou farmacológico, geralmente baseado em protocolos de terapêutica humanos (Brown e Henik, 2002). O tratamento farmacológico inclui vasodilatadores, bloqueadores de canais de cálcio,  $\beta$ -bloqueadores e diuréticos, porém, novas drogas estão sendo estudadas e utilizadas.

O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão bibliográfica sobre o tratamento da hipertensão arterial sistêmica em cães e gatos, abordando fatores que influenciam o diagnóstico e o tratamento da doença, incluindo os fármacos que são utilizados atualmente e os que tem perspectiva para uso futuro.

## **2 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA**

### **2.1 Fisiologia**

O conhecimento dos mecanismos fisiológicos envolvidos na variação da pressão sanguínea é essencial para o clínico, no intuito de saber onde os fármacos que venham a ser escolhidos irão atuar e o resultado esperado. Para tal, alguns conceitos hemodinâmicos são importantes. O débito cardíaco corresponde ao volume de sangue ejetado pelo ventrículo esquerdo na aorta, em um minuto, sendo influenciado pela pré-carga, a pós-carga e o inotropismo (Hamlin, 2006). A pré-carga corresponde aos fatores que determinam o comprimento inicial da fibra cardíaca antes da contração, ou seja, o retorno venoso, o enchimento ventricular e o volume diastólico final (Tárraga, 2006). A pós-carga corresponde aos fatores que se opõem ao encurtamento ventricular, ou seja, a pressão da aorta durante a sístole, o volume diastólico final e o obstáculo valvar das artérias aorta e pulmonar (Tárraga, 2006). O inotropismo representa a força de contração cardíaca (Hamlin, 2006). A pressão sanguínea arterial sistêmica é o produto do débito cardíaco e da resistência periférica, assim, o tratamento anti-hipertensivo visa reduzir o débito cardíaco e a resistência periférica, ou ambos (Henik e Brown, 2008).

O sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) é um sistema enzimático-peptídico sintetizado tanto na circulação como nos tecidos e é responsável por potente mecanismo vasoconstritor (Borgheresi, 2006). Quando o desempenho cardíaco declina devido à doença cardíaca, a ativação do SRAA é um mecanismo compensatório que, pelo menos temporariamente, serve para conservar a pressão sanguínea por meio de aumento na resistência vascular (Abbott, 2006). A renina é uma enzima sintetizada nos rins, que atua clivando o angiotensinogênio para formar a angiotensina I, a qual é convertida pela enzima conversora de angiotensina (ECA) em angiotensina II, principal peptídeo ativo do sistema (Borgheresi, 2006). A angiotensina II atua nos receptores AT2 e, principalmente, AT1, encontrado em músculo liso vascular, fígado, rins, coração, pulmões, córtex da adrenal, pituitária e cérebro (Borgheresi, 2006).

Algumas das principais drogas utilizadas no tratamento da HAS, que serão abordadas posteriormente, atuam neste sistema.

## 2.2 Fatores que influenciam o diagnóstico

A PA pode ser aferida por métodos diretos, através de colocação de uma agulha ou cateter em artéria periférica; ou indiretos, como a ultrassonografia Doppler e o método oscilométrico (Brown et al., 2007). Por serem não-invasivos, os métodos indiretos tem uso mais aceitável e amplo na clínica de pequenos animais (Brown et al., 2007).

Diversos fatores podem influenciar a aferição da pressão arterial pelos métodos não-invasivos, assim, tal procedimento deve ser padronizado. Segundo o *American College of Veterinary Medicine Consensus Panel*, a pressão sanguínea deve ser aferida da mesma maneira em todos pacientes (Quadro 1). A Figura 1 mostra um exame de aferição da pressão arterial feito de acordo com as recomendações citadas no Quadro 1.

Quadro 1. Considerações do *American College of Veterinary Medicine Consensus Panel*.

- Doppler é o método recomendado para gatos, enquanto os métodos oscilométrico ou Doppler podem ser usados em cães;
- O tamanho da braçadeira (manguito) deve corresponder a aproximadamente 40% da circunferência do membro ou cauda, em cães, e 30%, em gatos;
- A braçadeira deve ser posicionada ao nível do átrio direito para a leitura;
- A primeira medida deve ser descartada, sendo então feita a média de três a cinco medidas, com intervalo entre 30 segundos e um minuto entre elas;
- A aferição da pressão sanguínea deve ser feita antes de qualquer outra manipulação no paciente;
- A presença do proprietário pode ajudar a acalmar o animal;
- O paciente deve estar consciente, calmo e em decúbito esternal ou lateral;
- Alguns minutos para aclimatação na posição são recomendados.



Figura 1. Exame de aferição da pressão arterial feito de acordo com as recomendações do *American College of Veterinary Medicine Consensus Panel*.

A seleção da braçadeira (manguito) é muito importante para a realização correta da técnica, evitando resultados falsamente alterados. Preconiza-se que ela deve medir aproximadamente 40% da circunferência do membro ou cauda para cães (Egner et al., 2003) e 30% para gatos (Grandy et al., 1992). Braçadeiras muito largas podem subestimar a medida, enquanto braçadeiras muito estreitas podem superestimá-la (Carr, 1994; Wagner et al., 2003). A Figura 1 mostra um exame de aferição da pressão arterial seguindo as recomendações citadas no Quadro 1.

Existe também uma variação circadiana da pressão sanguínea. Em um estudo realizado por Mishina et al. (1999), empregando o método direto, foi aferida a pressão arterial (sistólica, diastólica e média) de cães saudáveis durante as 24 horas do dia. Constatou-se dois picos, às 8:00 e às 19:00 horas, com rápida queda na hora seguinte e mantendo-se estáveis os valores no resto do dia. Quanto a variação circadiana na pressão arterial de gatos, outro estudo evidenciou dois períodos de elevação no dia, entre as 6:00 e 9:00 horas e entre as 16:00 e 20:00 horas (Mishina et al., 2006).

### 2.3 Seleção de pacientes para o tratamento

Diante dos fatores que podem influenciar a aferição da pressão sanguínea de cães e gatos, a decisão de tratar o paciente hipertenso não deve ser baseada apenas no resultado do exame, mas também no reconhecimento de sintomas que possam estar relacionados ao aumento constante de pressão ou condições que possam causar risco de futuros danos aos órgãos. De acordo com Brown et al. (2007), progressão de doença renal crônica, retinopatia, encefalopatia, hipertrofia ventricular esquerda e insuficiência cardíaca são evidências de lesões em órgãos relacionadas à hipertensão.

Existe uma variação nos valores de referência considerados normais para pressão arterial em cães e gatos. Além disso, fatores como idade, sexo e raça podem alterar os valores de pressão arterial em cães (Bodey e Michell, 1996). As Tabelas 1 e 2 mostram valores de pressão arterial sistólica (PAS), respectivamente, em cães e gatos saudáveis, aferidos por métodos não-invasivos e relatados por diferentes autores.

Tabela 1. Valores de PAS aferidos por métodos não-invasivos em estudos realizados com cães saudáveis.

| <b>Autor</b>                   | <b>Método de aferição</b> | <b>PAS (mmHg)</b> |
|--------------------------------|---------------------------|-------------------|
| <b>Bodey e Michell (1996)</b>  | Oscilométrico             | 131 ± 20          |
| <b>Coulter e Keith (1984)</b>  | Oscilométrico             | 144 ± 27          |
| <b>Kallet et al. (1997)</b>    | Oscilométrico             | 137 ± 15          |
| <b>Stepien et al. (1999)</b>   | Oscilométrico             | 150 ± 20          |
| <b>Meurs et al. (2000)</b>     | Oscilométrico             | 136 ± 16          |
| <b>Remillard (1991)</b>        | Oscilométrico             | 147 ± 28          |
| <b>Chalifoux et al. (1985)</b> | Ultrassonografia Doppler  | 145 ± 23          |
| <b>Stepien et al. (1999)</b>   | Ultrassonografia Doppler  | 151 ± 27          |
| <b>Remillard et al. (1991)</b> | Ultrassonografia Doppler  | 150 ± 16          |
| <b>Soares et al. * (2010)</b>  | Ultrassonografia Doppler  | 136 ± 21          |
| <b>Soares et al. ** (2010)</b> | Ultrassonografia Doppler  | 155 ± 25          |

\*Ambiente doméstico; \*\*Ambiente hospitalar (Soares et al., 2010).

Tabela 2. Valores de PAS aferidos por métodos não-invasivos em estudos realizados com gatos saudáveis.

| <b>Autor</b>                   | <b>Método de aferição</b> | <b>PAS (mmHg)</b> |
|--------------------------------|---------------------------|-------------------|
| <b>Mishina et al. (1998)</b>   | Oscilométrico             | 115 ± 10          |
| <b>Bodey et al. (1998)</b>     | Oscilométrico             | 139 ± 27          |
| <b>Kobayashi et al. (1990)</b> | Ultrassonografia Doppler  | 118.4 ± 10.6      |
| <b>Sparkers et al. (1999)</b>  | Ultrassonografia Doppler  | 162 ± 19          |
| <b>Nelson et al. (2002)</b>    | Ultrassonografia Doppler  | 145.5 ± 18.3      |
| <b>Lin et al. (2006)</b>       | Ultrassonografia Doppler  | 133.6 ± 16        |

De acordo com Brown e Henik (2002), o tratamento anti-hipertensivo é recomendado para cães e gatos com pressão sistólica superior a 200 mmHg ou pressão diastólica acima de 120 mmHg, independente de outros sinais clínicos. Em ambas as espécies, pacientes com pressão sistólica/diastólica superior a 170/100 mmHg devem ser medicados, caso a avaliação clínica tenha identificado sintomas relacionados à hipertensão, porém, se não houverem anormalidades evidentes, não é óbvia a necessidade de tratamento. Ainda, animais com pressão sanguínea normal ou nos quais a mesma não foi mensurada não devem ser tratados com drogas anti-hipertensivas. Segundo Brown et al. (2007), valores constantes de PAS entre 160 e 179 mmHg e acima de 180 mmHg representam, respectivamente, risco moderado e severo de dano aos órgãos, em cães.

Porém, de acordo com os resultados de trabalho realizado pela equipe do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Soares et al., 2010), um primeiro exame não é suficiente para diagnosticar um quadro de hipertensão arterial sistêmica, sendo necessária pelo menos a repetição do exame, se possível em um ambiente onde o animal esteja adaptado, como o seu lar. Em tal estudo, no ambiente doméstico, sete animais apresentaram PAS igual ou superior a 160 mmHg, sendo destes dois com PAS igual ou superior a 180 mmHg. Enquanto isso, no ambiente hospitalar, 14 animais apresentaram PAS igual ou superior a 160 mmHg, sendo destes seis com PAS igual ou superior a 180 mmHg. Dois cães apresentaram valor médio de PAS, no ambiente hospitalar, igual a 218 mmHg, porém a avaliação clínica e os exames complementares não apresentaram alterações. Na semana seguinte, estes dois animais foram submetidos à segunda aferição de pressão, desta vez



no ambiente doméstico, e o valor médio de PAS foi inferior a 160 mmHg, corroborando com a idéia de que os fatores ansiedade e estresse possam ser responsáveis por alteração deste exame.

## **2.4 Manejo dietético**

Uma vez que a hipertensão secundária é a que ocorre mais comumente em cães e gatos, a causa primária que desenvolve a doença influencia no manejo dietético do paciente. A seleção da dieta apropriada deve ser baseada nos fatores específicos de cada animal, assim como a doença de base e o apetite (palatabilidade do alimento).

Uma alta ingestão de sal pode produzir consequências adversas em certas situações, particularmente em animais com doença renal crônica (Turner et al., 1990; Allen et al., 1997). A restrição de sódio geralmente é um dos primeiros passos no manejo da hipertensão, porém, o controle da doença apenas com a dieta hipossódica é contra-indicado (Bonagura e Stepien, 2008). A restrição de sódio deve funcionar como adjunto ao tratamento farmacológico, pois pode acentuar a eficácia dos fármacos anti-hipertensivos (Ware, 2006).

A obesidade pode estar relacionada ao aumento da pressão arterial em cães (Joles, 2008; Jericó et al., 2006 ), assim, a perda de peso é desejável em animais hipertensos obesos. Por outro lado, animais com insuficiência cardíaca crônica têm perda de peso, sofrendo de caquexia cardíaca (Gompf, 2008). Nestes pacientes, a manutenção da ingestão de alimento pode ser mais importante do que a restrição de sal.

## **2.5 Tratamento farmacológico**

Após a seleção do paciente para tratamento, discutida anteriormente, o clínico deve escolher o protocolo farmacológico adequado para cada caso. Diversas classes de fármacos podem ser usadas no tratamento da hipertensão arterial sistêmica (Tabela 3), em monoterapias ou associações. A escolha vai variar de acordo com: a espécie do animal, a afecção adjacente relacionada (em casos de HAS secundária), o grau de avanço da doença e a resposta individual de cada animal ao tratamento. O tratamento de doenças adjacentes, no caso da hipertensão secundária, deve ser feito, evitando, se possível, a administração de drogas que possam elevar a PA (Ware, 2010).

A terapia deve seguir alguns passos, iniciando com uma dosagem moderada de um fármaco, aumentando a dose ou adicionando outros fármacos, conforme o necessário (Bonagura e Stepien, 2008).

### **2.5.1 Inibidores da enzima conversora de angiotensina**

Os inibidores da ECA são, geralmente, recomendados como primeira opção de agente farmacológico no tratamento da HAS em medicina veterinária (Brown et al., 2007), principalmente para cães. Os fármacos desta classe provocam queda da pressão arterial, através da diminuição dos efeitos atribuídos à angiotensina II e seus fragmentos (Tárraga, 2006), levando, conseqüentemente, à dilatação arteriolar, venodilatação e supressão da secreção de aldosterona, o que favorece o aumento da excreção de sódio. Os inibidores da ECA levam, ainda, ao aumento da concentração de certas cininas e prostaglandinas, que complementam sua atividade vasodilatadora (Tôrres et al., 2009).

Os fármacos desta classe mais utilizados em medicina veterinária são o enalapril e o benazepril. O uso dos inibidores da ECA como agente anti-hipertensivo é particularmente razoável para cães e gatos com hipertensão média, enquanto que em pacientes com hipertensão moderada a grave, um inibidor da ECA age melhor quando associado ao besilato de amlodipina (Bonagura e Stepien, 2008). Os gatos hipertensos com insuficiência renal crônica são frequentemente irresponsivos aos inibidores ECA, contudo, estes fármacos podem ajudar a proteger o paciente contra o dano renal hipertensivo, pois esses agentes reduzem a proteinúria e retardam a evolução da doença renal (Ware, 2006). Estudo demonstrou que o benazepril melhora o quadro de hipertensão relacionada à doença renal crônica, em cães (Mishina e Watanabe, 2008). O enalapril é eliminado por via renal, enquanto o benazepril é eliminado pelas vias renal (50% em cães e 15% em gatos) e biliar (50% em cães e 85% em gatos), assim, é mais indicado em pacientes com problemas renais associados à hipertensão (Tárraga, 2006).

Entre as outras opções estão: o captopril, menos utilizado devido à baixa potência e a curta duração de ação; o lisinopril, que pode ser indicado também no tratamento de alguns distúrbios renais em animais, uma vez que em situações de elevação da pressão de filtração glomerular seu uso pode ser benéfico em pacientes portadores de doença renal; e o ramipril, que parece ter um efeito cardioprotetor quando utilizado em cães com doença cardíaca, seja por cardiomiopatia ou doença valvar (Papich, 2009). Relato de caso de hipertensão relacionada à ingestão de alho em cão

mostrou efetividade do fármaco ramipril associado ao diurético furosemida como terapia anti-hipertensiva (Kang e Park, 2009).

### **2.5.2 Bloqueadores dos canais de cálcio**

Os fármacos bloqueadores da entrada de cálcio diminuem a concentração de íons livres de cálcio nas células musculares e arteriolas, resultando em vasodilatação e redução do débito cardíaco (Tôres et al., 2009). Assim como os inibidores da ECA, os bloqueadores dos canais de cálcio são bastante utilizados em medicina veterinária, sendo, geralmente, a primeira opção de terapia anti-hipertensiva para gatos (Brown et al., 2007).

O principal fármaco desta classe utilizado em medicina veterinária é o besilato de amlodipina. Diversos estudos demonstraram a efetividade do uso deste fármaco em gatos espontaneamente hipertensos (Snyder, 1998; Snyder et al., 2001; Elliot et al., 2001) e gatos com doença renal hipertensiva induzida (Mathur et al., 2002). A proteinúria está fortemente relacionada ao tempo de sobrevivência em gatos hipertensos e o besilato de amlodipina é capaz de diminuí-la na maioria dos casos (Jepson et al., 2007). Alternativamente, em determinadas situações, pode ser adicionado um  $\beta$ -bloqueador ou um inibidor da ECA aos gatos que não respondem de forma adequada à monoterapia com besilato de amlodipina (Ware, 2006).

Alguns estudos demonstraram que o besilato amlodipina é capaz de diminuir a pressão arterial de cães (Yamamoto et al., 1999; Ishida et al., 2003), no entanto, não é tão eficiente quando comparado aos efeitos observados em gatos (Tissier et al., 2005). Trabalho feito em cães saudáveis concluiu que o fármaco em altas doses ativa o SRAA, provocando um efeito prejudicial em pacientes hipertensos, porém, a associação com o enalapril atenua este efeito, além de complementar o efeito anti-hipertensivo do besilato de amlodipina (Atkins et al., 2007).

Outro fármaco desta classe é o diltiazem, que, embora possa diminuir a frequência cardíaca (FC), não é recomendado como terapia primária para HAS (Bonagura e Stepien, 2008). Um novo fármaco bloqueador dos canais de cálcio, o azelnidipine, tem sido estudado. De acordo com Shokoji et al. (2005), o azelnidipine tem um efeito de inibição simpática, evitando um aumento da FC indesejável que pode ser observado em pacientes tratados com besilato de amlodipina (Hamada et al., 1998;

Kuramoto et al., 2003). No entanto, este fármaco foi pouco avaliado em cães e gatos, necessitando estudos futuros para comprovação de seus efeitos em tais espécies.

### 2.5.3 Diuréticos

Os diuréticos podem ter um efeito benéfico na redução da PA, uma vez que induzem a excreção urinária de sódio e água, diminuindo o volume de sangue e o débito cardíaco (Tôrres et al., 2009). No entanto, os fármacos desta classe, quando utilizados como única forma de terapia, ao contrário do que se observa em humanos, raramente são eficazes no tratamento de cães e gatos hipertensos (Bongura e Stepien, 2008). Seu uso deve ser considerado em animais com expansão de volume aparente, por exemplo, em pacientes com hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva evidentes, sendo combinados a um inibidor da ECA (Bonagura e Stepien, 2008). Dentre os fármacos que podem ser utilizados, se destacam a furosemida, um diurético de alça, e a hidroclorotiazida, um diurético tiazídico.

Outra classe são os diuréticos poupadores de potássio, também conhecidos como bloqueadores dos receptores de aldosterona. Dentre estes, podem ser citados como exemplo a espironolactona e o eplerenone. A prescrição de bloqueadores dos receptores de aldosterona pode ser recomendada em seres humanos para pacientes com aldosteronismo primário, hipertensão resistente e pacientes com hipertensão e hipocalcemia (Jansen, 2009). Segundo Brown et al. (2007), podem ser utilizados em animais com hipertensão associada ao hiperaldosteronismo, ou combinada com inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores de angiotensina em casos de hipertensão associada à doença renal crônica, em cães. O hiperaldosteronismo primário é uma doença que tem sido mais diagnosticada em gatos (Reusch et al., 2010) e também já foi descrita em cães (Breitschwerdt et al, 1985; Rijnberk et al., 2001; Johnson et al., 2006). Segundo Ash et al. (2005), uma terapia combinando espironolactona e besilato de amlodipina leva à resolução da maioria dos casos de hipertensão associados ao hiperaldosteronismo primário em gatos.

De acordo com Weinberger (2004), o eplerenone tem uma menor incidência de efeitos colaterais do que a espironolactona, em seres humanos. Estudo feito em ratos espontaneamente hipertensos evidenciou que o eplerenone é capaz de atenuar o aumento das pressões arteriais sistólica e diastólica, além de prevenir o aumento cardíaco e a deposição de colágeno nos ventrículos, induzidos em dieta com alto teor de

sal (Endemann, 2004). Ainda, o uso de eplerenone, a longo-prazo, previne a disfunção e remodelamento do ventrículo esquerdo em casos de insuficiência cardíaca crônica em cães (Suzuki et al., 2002).

#### **2.5.4 Bloqueadores $\beta$ -adrenérgicos**

Os bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos podem diminuir a pressão sanguínea pela redução na FC, no débito cardíaco e na liberação renal de renina (Ware, 2006; Tôrres, 2009). Os fármacos desta classe não costumam ser utilizados como terapia única no tratamento anti-hipertensivo, no entanto, podem ser associados a outras drogas em determinadas situações. Dentre os fármacos da classe, podem ser citados o atenolol, o propranolol e o carvedilol.

Em gatos, o atenolol pode ser utilizado no tratamento de hipertireoidismo, em uma combinação com o besilato de amlodipina, em casos de hipertensão grave, e, como tratamento inicial para hipertensão média associada à taquicardia sinusal e débito cardíaco aumentado (Bonagura e Stepien, 2008). Estudo feito em gatos hipertireoideos mostrou que, apesar de reduzir a FC efetivamente na maioria dos animais, a terapia anti-hipertensiva feita apenas com atenolol não foi efetiva em 70% dos casos (Henik et al, 2008), necessitando associação a um inibidor da ECA ou besilato de amlodipina. A terapia em associação dos fármacos atenolol e besilato de amlodipina demonstrou efeito anti-hipertensivo sinérgico em ratos espontaneamente hipertensos, representando uma boa opção terapêutica (Shen et al., 2005).

Em cães com doença cardíaca valvular degenerativa e hipertensão sistêmica causada por hiperadrenocorticismismo ou doença renal crônica, o uso de carvedilol pode controlar a hipertensão e promover cardioproteção (Bonagura e Stepien, 2008). Em cães com feocromocitoma funcional, o controle da FC, de arritmias e da pressão sanguínea pode ser feito com o propranolol (Bonagura e Stepien, 2008). Os  $\beta$ -bloqueadores podem ser utilizados como droga adicional ao besilato de amlodipina e a um inibidor da ECA, em casos raros de hipertensão não-responsiva que requer “terapia tripla” para controle, optando-se pelo atenolol, em gatos, e atenolol ou carvedilol, em cães (Bonagura e Stepien, 2008).

### **2.5.5 Bloqueadores $\alpha$ 1-adrenérgicos**

Os bloqueadores  $\alpha$ 1-adrenérgicos promovem a diminuição da resistência periférica, através da dilatação de arteríolas e veias decorrente da oposição aos efeitos vasoconstritores desses receptores adrenérgicos (Ware, 2006). A prazosina é um fármaco empregado como vasodilatador e relaxante da musculatura lisa que, em humanos, é utilizado no tratamento de hipertensão refratária à ação de outros fármacos (Papich, 2009). Este fármaco deve ser considerado no tratamento de hipertensão induzida pelo feocromocitoma, em cães (Brown et al. 2007; Ware, 2006; Bonagura Stepien, 2008).

O cloridato de fenoxibenzamina (fármaco não comercializado no Brasil) é um potente vasodilatador de ação prolongada, utilizado principalmente no caso de vasoconstrição periférica, em humanos (Papich, 2009). Seu uso também deve ser considerado no tratamento na hipertensão induzida por feocromocitoma (Ware, 2006). Em tal doença, a fenoxibenzamina pode ser utilizada associada à adrenalectomia em cães (Reusch et al., 2010). Trabalho mostrou que o fármaco diminuiu significativamente a mortalidade quando comparado a cães com feocromocitoma não tratados (Herrera et al., 2008).

### **2.5.6 Bloqueadores dos receptores da angiotensina II**

Os fármacos desta classe possuem efeito vasodilatador, uma vez que possuem elevada afinidade e seletividade pelos receptores AT1. Os fármacos bloqueadores dos receptores da angiotensina II (por exemplo, candesartan e losartan) estão sendo utilizados para tratar a hipertensão em seres humanos, indicados para pacientes que não toleram os inibidores da ECA, mas há poucos dados a respeito da experiência veterinária com esses agentes (Ware, 2006).

Diversos fármacos desta classe têm sido utilizados a nível experimental em ratos e cães hipertensos, apresentando resultados satisfatórios quanto ao efeito anti-hipertensivo, além de baixa toxicidade (Brooks et al., 1992; Shibasaki et al., 1997; Wu et al., 2009).

Um trabalho evidenciou que a administração de losartan por nove semanas não afetou a pressão arterial e a função renal de cães com distrofia muscular (Silva et al., 2009). Outro estudo realizado em cães mostrou que o losartan não é convertido em seu

metabólito ativo (ácido carboxílico), que é 10-40 vezes mais potente e provavelmente responsável pela maior parte dos efeitos clínicos observados (Christ et al., 1994). Em razão desta menor eficácia, outro fármaco desta classe, o irbesartan, tem se mostrado efetivo no bloqueio dos receptores para a angiotensina II (Papich, 2009).

Os bloqueadores dos receptores da angiotensina II parecem ser uma boa opção como terapia anti-hipertensiva, porém mais estudos devem ser feitos para provar sua eficácia na rotina clínica de pequenos animais.

### **2.5.7 Inibidores da renina**

O alisquireno é o principal fármaco representante desta classe. Pela inibição da renina, a droga bloqueia a conversão de angiotensinogênio em angiotensina I, resultando na conseqüente redução de angiotensina II (Sanoski, 2009). Diferentemente dos inibidores da ECA e dos bloqueadores dos receptores da angiotensina II, que estimulam o aumento da atividade da renina plasmática, o alisquireno suprime os efeitos da renina e leva a uma redução de sua atividade plasmática (Sanoski, 2009).

Estudos em humanos atestam um efeito anti-hipertensivo eficaz do alisquireno e efeitos colaterais semelhantes aos bloqueadores dos receptores da angiotensina II, além das opções de terapia combinada com outros fármacos (Müller e Luft, 2006).

Um trabalho feito em ratos espontaneamente hipertensos mostrou que o alisquireno aumenta a função coronária endotelial e diminui a hipertrofia cardíaca, pelo menos, em um mesmo grau, quando comparado ao losartan e ao captopril (van Esch et al., 2010). Não existem ainda estudos avaliando a eficácia desta classe de fármacos no tratamento da hipertensão de cães e gatos.

### **2.5.8 Crise de emergência hipertensiva**

Em situações de emergência, caracterizadas por hemorragia ou lesões graves de órgãos relacionadas à hipertensão, deve ser considerada uma abordagem um pouco diferente no tratamento da hipertensão. Agentes de ação rápida, administrados por via parenteral devem ser indicados.

Segundo Brown et al. (2007), agentes apropriados incluem: a hidralazina (vasodilatador de ação direta), por via intramuscular ou intravenosa; o inibidor da ECA enalaprilato (fármaco não comercializado no Brasil), por via intravenosa; o bloqueador

$\alpha$  e  $\beta$ -adrenérgico labetalol (fármaco não comercializado no Brasil), por via intravenosa; e o esmolol, por infusão contínua. O nitroprussiato de sódio, outro vasodilatador de ação direta, pode ser utilizado se houver disponibilidade de infusão em velocidade constante (Ware, 2006). Também são empregados o propranolol e a acepromazina (fenotiazínico, com ação de bloqueio  $\alpha$ -adrenérgico) por via intravenosa e, para crises hipertensivas por excesso de catecolaminas (por exemplo, feocromocitoma), o  $\alpha$ -bloqueador fentolamina como um *bolus* intravenoso seguido por uma infusão titulada até fazer efeito (Ware, 2006). Nestes casos de tratamento parenteral, a monitorização contínua da pressão sanguínea é extremamente importante.

A terapia de emergência também pode ser feita com medicamentos por via oral. Os bloqueadores dos canais de cálcio, particularmente em gatos, geralmente diminuem a PA em animais com hipertensão severa independentemente da doença primária, tendo como vantagem o limitado risco de causar hipotensão (Brown et al., 2007). Um inibidor da ECA e a hidralazina por via oral também podem ser eficazes em alguns casos de hipertensão clínica aguda (Ware, 2006).



Tabela 3. Fármacos e dosagens utilizados no tratamento de HAS em cães e gatos.

| <b>Fármaco</b>                | <b>Classe</b>                                | <b>Dose (cães)</b>                              | <b>Dose (gatos)</b>                               |
|-------------------------------|--|---|---|
| <b>Benazepril</b>             | Inibidor da ECA                              | 0.25-0.5 mg/kg q12-24h VO                       | 0.25-0.5 mg/kg q12h VO                            |
| <b>Enalapril</b>              | Inibidor da ECA                              | 0.5 mg/kg q12-24h VO                            | 0.25-0.5 mg/kg q24h VO                            |
| <b>Lisinopril</b>             | Inibidor da ECA                              | 0.5 mg/kg q24h VO                               | 0.25-0.5 mg/kg q24h VO                            |
| <b>Ramipril</b>               | Inibidor da ECA                              | 0.125-0.25 mg/kg q-24h VO                       | -   |
| <b>Captopril</b>              | Inibidor da ECA                              | 0.5-2.0 mg/kg q 8-12h VO                        | 0.5-1.25 mg/kg q 12-24h VO                        |
| <b>Enalaprilato</b>           | Inibidor da ECA                              | 0.2 mg/kg q1-2h de acordo com a necessidade, IV | 0.2 mg/kg q1-2h de acordo com a necessidade, IV   |
| <b>Besilato de amlodipina</b> | Bloqueador de canais de cálcio               | 0.1-0.25 mg/kg q24h VO                          | 0.18 mg/kg ou 0.625 mg/gato q24h VO               |
| <b>Prazosina</b>              | Bloqueador $\alpha$ 1-adrenérgico            | 0.05-0.2 mg/kg q8-12h VO                        | -   |
| <b>Fenoxibenzamida</b>        | Bloqueador $\alpha$ 1-adrenérgico            | 0.25 mg/kg q8-12h ou 0.5 mg/kg q24h VO          | 2.5 mg/gato q8-12h ou 0.5 mg/gato q24h VO         |
| <b>Acepromazina</b>           | Fenotiazínico                                | 0.05-0.1 mg/kg (até um total de 3 mg) IV        | 0.05-0.1 mg/kg (até um total de 3 mg) IV          |
| <b>Propranolol</b>            | Bloqueador $\beta$ -adrenérgico              | 0.2-1.0 mg/kg q8h VO                            | 2.5-5 mg/gato q8h VO                              |
| <b>Atenolol</b>               | Bloqueador $\beta$ -adrenérgico              | 0.25-1.0 mg/kg q12h VO                          | 6.25-12.5 mg/gato q12h VO                         |
| <b>Espironolactona</b>        | Diurético                                    | 1.0-2.0 mg/kg q12h VO                           | 1.0-2.0 mg/kg q12h VO                             |
| <b>Hidroclorotiazida</b>      | Diurético                                    | 2-4 mg/kg q12-24h VO                            | 2-4 mg/kg q12-24h VO                              |
| <b>Furosemida</b>             | Diurético                                    | 1-4 mg/kg q 8-24h VO                            | 1-4 mg/kg q 8-24h VO                              |
| <b>Irbesartan</b>             | Bloqueador dos receptores da angiotensina II | 30-60 mg/kg q12h VO                             | -   |
| <b>Hidralazina</b>            | Vasodilatador de ação direta                 | 0.5-2.0 mg/kg q 12h VO; 0.2 mg/kg IV ou IM q 2h | 2.5-10.0 mg/gato q12h VO; 0.2 mg/kg IV ou IM q 2h |

Continuação da Tabela 3.

|                                |                              |   |   |
|--------------------------------|------------------------------|---|---|
| <b>Nitroprussiato de sódio</b> | Vasodilatador de ação direta | 0.5-1.0 µg/kg/min (inicial), até 5-15 µg/kg/min (IVC)                 | 0.5-1.0 µg/kg/min (inicial), até 5-15 µg/kg/min (IVC)                 |
| <b>Esmolol</b>                 | Bloqueadores β-adrenérgicos  | 50-75 µg/kg/min (IVC)   | 50-75 µg/kg/min (IVC)   |
| <b>Fentolamina</b>             | Bloqueador α1-adrenérgico    | 0.02-0.1 mg/kg em <i>bolus</i> , acompanhado por IVC até fazer efeito | 0.02-0.1 mg/kg em <i>bolus</i> , acompanhado por IVC até fazer efeito |

Fontes: Brown et al. (2007), Papich (2009), Ware (2010) e Viana (2007).

### 2.5.9 Efeitos adversos

Os efeitos adversos da terapia anti-hipertensiva estão geralmente relacionados à hipotensão, que se manifesta por letargia, ataxia e redução do apetite (Ware, 2006). A terapia em associação, utilizando mais de um fármaco anti-hipertensivo, deve receber especial atenção para possíveis episódios de hipotensão. Deve-se ter cuidado com o uso do besilato de amlodipina em animais hepatopatas, uma vez que o fármaco é metabolizado predominantemente no fígado (Tissier et al., 2005). Este cuidado vale também para a utilização de outros fármacos anti-hipertensivos que têm o fígado como principal via de metabolização.

O besilato de amlodipina é um fármaco bem tolerado quando utilizado nas doses corretas, sendo a hipotensão um efeito colateral raro (Snyder, 1998; Snyder et al., 2001; Elliot et al., 2001). Foi relatado um caso de hipotensão em gato tratado com associação de besilato de amlodipina e atenolol (Elliot et al., 2001). As terapias com besilato de amlodipina e diuréticos podem causar hipocalemia branda, portanto a concentração de potássio deve ser monitorada em tais situações (Ware, 2006).

Os inibidores da ECA benazepril e enalapril podem causar azotemia em alguns pacientes, principalmente quando há administração concomitante de diuréticos (Papich, 2009), assim tais pacientes devem ser monitorados. Tosse seca é relatada como efeito adverso dos inibidores da ECA em humanos (Batlouni et al., 2004; Israili e Hall, 1992), porém esse efeito não é relatado em cães. Estudo demonstrou que cães com

insuficiência de válvula mitral tratados com benazepril não apresentaram sinais de hipotensão (Kitagawa et al., 1997).

## **2.6 Duração e objetivos do tratamento**

É difícil prever o tempo de duração do tratamento anti-hipertensivo, uma vez que depende da causa adjacente (no caso de hipertensão secundária) e da resposta do animal ao tratamento da mesma. Muitas vezes ele será necessário pelo resto da vida, como, por exemplo, em casos de hipertensão associada à doença renal crônica (Brown e Henik, 2002). Segundo Brown e Henik (2008), hipertensão associada ao hipertireoidismo e ao hiperadrenocorticismo pode regredir num período de até três meses após o tratamento da causa primária, porém, trabalhos mostraram que um número significativo de cães com hiperadrenocorticismo bem controlado não tiveram a pressão reduzida aos valores adequados (Ortega et al., 1996; Goy-Thollot et al, 2002). Em medicina humana, para casos de hipertensão persistente, costuma-se utilizar associação de várias classes de fármacos, incluindo bloqueadores dos receptores de angiotensina II, inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores da aldosterona, porém estudos devem ser feitos para comprovar a eficácia destas associações em pequenos animais.

Em geral, não é possível restabelecer a pressão sanguínea aos valores normais quando se trata um animal hipertenso, e a meta deve ser a diminuição da pressão sanguínea em 25 a 50 mmHg, chegando a valores de pressão (sistólica/diastólica) menores de 170/100 mmHg (Brown e Henik, 2002). Uma redução gradual e persistente da PA deve ser o objetivo terapêutico (Brown et al., 2007). O prognóstico a longo-prazo depende da causa da hipertensão. Caso se consiga controlar a pressão sanguínea e não haja qualquer causa subjacente para a hipertensão, o prognóstico é bom (Snyder, 2006). É importante conversar com o proprietário a respeito da doença, possíveis complicações, dieta, terapêutica e possíveis efeitos colaterais (Ware, 2010). Reavaliações devem ser feitas nas primeiras semanas e, se a pressão for controlada, a cada 2-3 meses (Ware, 2010).

### 3. CONCLUSÃO

Na medicina de pequenos animais, a decisão de iniciar uma terapia farmacológica anti-hipertensiva merece cuidadosa atenção, uma vez que diversos fatores podem influenciar o resultado do exame de aferição da PA. Em cães e gatos, a doença é geralmente secundária a outra afecção, necessitando também o tratamento da causa adjacente. A terapia dietética pode contribuir para o controle da doença, porém não existe comprovação de que ela seja eficaz isoladamente. Os inibidores da ECA e bloqueadores dos canais de cálcio ainda são os medicamentos mais utilizados para cães e gatos, respectivamente, porém existem novos fármacos que já estão sendo utilizados na medicina humana e merecem especial atenção, pois a HAS é uma doença complexa, que, de acordo com a afecção primária associada, necessita de uma terapia particular. Estudos futuros devem ser feitos para a avaliação da eficácia destas novas drogas, tanto em monoterapias quanto em associações, no intuito de aprimorar o tratamento da HAS em cães e gatos e encontrar alternativas para o tratamento em casos de hipertensão resistente aos fármacos convencionalmente utilizados.

## REFERÊNCIAS

ABBOTT, J.A. Inibidores da ECA. In: ABBOTT, J.A. **Segredos em cardiologia de pequenos animais**. Porto Alegre: Artmed, 2006. cap. 11, p. 92-98.

ALLEN, T.J.; WALDRON, M.J.; CASLEY, D.; et al. Salt restriction reduces hyperfiltration, renal enlargement, and albuminuria in experimental diabetes. **Diabetes** 1997;46:119–124.

ASH, R.A.; HARVEY, A.M.; TASKER, S. Primary hyperaldosteronism in the cat: a series of 13 cases. **J Feline Med Surg** 2005;7:173–82.

ATKINS, C.E.; RAUSCH, W.P.; GARDNER, S.Y.; et al. The effect of amlodipine and the combination of amlodipine and enalapril on the renin-angiotensin-aldosterone system in the dog. **J Vet Pharmacol Therap** 2007;30:394-400.

BATLOUNI, M. Interações medicamentosas em cardiologia. In: BATLOUNI, M; RAMIRES, J.A.F. **Farmacologia e terapêutica cardiovascular**. São Paulo: Editora Atheneu 2004. p.567-78.

BELEW, A.M.; BARLETT, T.; BROWN, S.A. Evaluation of the white-coat effect in cats. **J Vet Intern Med** 1999;13:134–142.

BODEY, A.R.; MICHELL, A.R. Epidemiological study of blood pressure in domestic dogs. **J Small An Pract** 1996;37:116-125.

BODEY, A.R.; SANSOM, J. Epidemiological study of blood pressure in domestic cats. **J Small Anim Pract** 1998;39:567–573.

BONAGURA, J.D.; STEPIEN, R.L. **Doenças vasculares**. In: BIRCHARD, S.J.; SHERDING, R.G. **Manual Saunders de clínica de pequenos animais**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008. cap. 153, p. 1608-1622.

BORGHERESI, R.A.M.B. **Peptídeos: angiotensinas, endotelinas e cininas**. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIAC, S.L.; BERNARDI, M.M. *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap. 19, p. 229-238.

BREITSCHWERDT, E.B.; MEUTEN, D.J.; GREENFIELD, C.L.; et al. Idiopathic hyperaldosteronism in a dog. **J Am Vet Med Assoc** 1985;187:841-5.

BROOKS, D.P.; FREDRICKSON, T.A.; WEINSTOCK, J.; et al. Antihypertensive activity of the non-peptide angiotensin II receptor antagonist, SK&F 108566, in rats and dogs. **Arch Pharmacol** 1992;345:673-678.

BROWN S.; ATKINS, C.; BAGLEY, R.; et al. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **J Vet Intern Med** 2007;21:542-558.

BROWN, S.A.; HENIK, R.A. **Hipertensão sistêmica**. In: TILLEY, L.P.; GOODWIN, J. 3.ed. *Manual de Cardiologia Veterinária*. São Paulo: Roca, 2002. p.313-319.

BROWN, S.A.; HENIK, R.A. **Systemic hypertension**. In: TILLEY, L.P.; SMITH JR, F.W.K.; OYAMA, M.A.; SLEEPER, M.M. 4.ed. *Manual of canine and feline cardiology*. Saint Louis: Elsevier, 2008. p.277-286.

CARCIOFI, A.C.; JEREMIAS, J.T. Progresso científico sobre nutrição de animais de companhia na primeira década do século XXI. **R Bras Zootec** 2010;39:35-41.

CARR, A.J. Blood pressure measurement in small animal practice. **Vet Tech** 1994;15:163-167.

CHALIFOUX, A.; DALLAIRE, A.;BLAIS, D.; et al. Evaluation of the arterial blood pressure of dogs by two noninvasive methods. **Can J Comp Med** 1985;49:419-423.

CHRIST, D.D.; WONG, P.C.; WONG, Y.N.; et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the angiotensin II receptor antagonist losartan potassium (DuP 753/MK 954) in the dog. **J Pharmacol Exp Ther** 1994;268:1199-1205.

COULTER, D.B.; KEITH, J.C. Blood pressures obtained by indirect measurement in conscious dogs. **J Am Vet Med Assoc** 1984;184:1375–1378.

EGNER, B.; CARR, A.J.; BROWN, S. et al. Essential Facts of Blood Pressure in Dogs and Cats. Germany, BE Vet Verlag, 2003.

ELLIOT, J.; BARBER, P.J.; SYME, H.M.; et al. Feline Hypertension: clinical findings and response to antihypertensive treatment in 30 cases. **J Small Anim Pract** 2001;42:122-129.

ENDEMANN, D.H.; TOUYZ, R.M.; IGLARZ, M.; et al. Eplerenone prevents salt-induced vascular remodeling and cardiac fibrosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. **Hypertension** 2004;43:1252-1257.

GOMPF, R.E. **The history and physical examination.** In: TILLEY, L.P.; SMITH JR, F.W.K.; OYAMA, M.A.; SLEEPER, M.M. 4.ed. Manual of canine and feline cardiology. Saint Louis: Elsevier, 2008. p.277-286.

GOY-THOLLOT, I.; PECHEREAU, D.; KEROACK, S.; et al. Investigation of the role of aldosterone in hypertension associated with spontaneous pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. **J Small Anim Pract** 2002;43:489–92.

GRANDY, J.L.; DUNLOP, C.I.; HODGSON, D.S.; et al. Evaluation of the Doppler ultrasonic method of measuring systolic arterial blood pressure in cats. **Am J Vet Res** 1992;53:1166–1169.

HAMADA, T.; WATANABE, M.; KANEDA, T.; et al: Evaluation of changes in sympathetic nerve activity and heart rate in essential hypertensive patients induced by amlodipine and nifedipine. **J Hypertens** 1998; 16: 111–118.

HAMLIN, R.L. **Fisiologia cardiovascular**. In: ABBOTT, J.A. Segredos em cardiologia de pequenos animais. Porto Alegre: Artmed, 2006. cap. 1, p. 17-24.

HENIK, R.A.; STEPIEN, R.L.; WENHOLZ, L.J.; et al. Efficacy of atenolol as a single antihypertensive agent in hyperthyroid cats. **J Fel Med Surg** 2008;10:577-582.

HERRERA, M.A.; MEHL, M.L.; KASS, P.H.; et al. Predictive factors and the effect of phenoxybenzamine on outcome in dogs undergoing adrenalectomy for pheochromocytoma. **J Vet Intern Med** 2008;22:1333–1339.

Hypertension Consensus Panel, American College of Veterinary Internal Medicine. Current recommendations for diagnosis and management of hypertension in cats and dogs (report). Dallas, TX, 20th Annual Veterinary Medical Forum, 2002.

ISHIDA, Y.; TOMORI, K.; NAKAMOTO, H.; et al. Effects of antihypertensive drugs on peritoneal vessels in hypertensive dogs with mild renal insufficiency. **Adv Perit Dial** 2003;19:10-14.

ISRAILI, Z.H.; HALL, W.D. Cough and angioneurotic associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: a review of the literature and pathophysiology. **Ann Intern Med** 1992;117:234-42.

JANSEN, P.M. Aldosterone-receptor antagonism in hypertension. **J Hypertension** 2009;27(4):680-691.

JEPSON, R.E.; ELLIOT, J.; BRODBELT, D.; et al. Effect of control of systolic blood pressure on survival in cats with systemic hypertension. **J Vet Intern Med** 2007;21:402–409.

JERICÓ, M.M.; SILVA, M.B.F.P.; MACHADO, F.L.A. Avaliação cardiovascular em cães obesos: mensuração da pressão arterial e achados eletrocardiográficos. **Clínica Veterinária** 2006;61:66-72.



JOHNSON, K.D.; HENRY, C.J.; MCCAWE, D.L.; et al. Primary hyperaldosteronism in a dog with concurrent lymphoma. **J Vet Med** 2006;53:467–70.

JOLES, J.A. Obesity in dogs: effects on renal function, blood pressure and renal disease. **Veterinary Quarterly** 1998;20(4):117-120.

KALLET, A.J.; COWGILL, L.D.; KASS, P.H. Comparison of blood pressure measurements obtained in dogs by use of indirect oscillometry in a veterinary clinic versus at home. **J Am Vet Med Assoc** 1997;210:651–654.

KANG, M.; PARK, H. Hypertension after ingestion of baked garlic (*Allium sativum*) in a dog. **J Vet Med Sci** 2010; 72(4):515-518.

KITAGAWA, H.; WAKAMIYA, H.; KITO, K.; et al. Efficacy of monotherapy with benazepril, an angiotensin converting enzyme inhibitor, in dogs with naturally acquired chronic mitral insufficiency. **J Vet Med Sci** 1997;59(7):513-520.

KOBAYASHI, D.L.; PETERSON, M.E.; GRAVES, T.K.; et al. Hypertension in cats with chronic renal failure or hyperthyroidism. **J Vet Intern Med** 1990;4:58-62.

KURAMOTO, K.; ICHIKAWA, S.; HIRAI, A.; et al. Azelnidipine and amlodipine: a comparison of their pharmacokinetics and effects on ambulatory blood pressure. **Hypertens Res** 2003; 26: 201–208.

LIN, C.H.; YAN, C.J.; LIEN, Y.H.; et al. Systolic blood pressure of clinically normal and conscious cats determined by an indirect Doppler method in a clinical setting. **J Vet Med Sci** 2006;68:827–832.

MATHUR, S.; SYME, H.; BROWN, C.A.; et al. Effects of the calcium channel antagonist amlodipine in cats with surgically induced hypertensive renal insufficiency. **Am J Vet Res** 2002;63:833-839.

MEURS, K.M.; MILLER, M.W.; SLATER, M.R.; et al. Arterial blood pressure measurement in a population of healthy geriatric dogs. **J Am Anim Hosp Assoc** 2000;36:497–500.

MISHINA, M.; WATANABE, T.; FUJII, K.; et al. Non-invasive blood pressure measurements in cats: Clinical significance of hypertension associated with chronic renal failure. **J Vet Med Sci** 1998;60:805–808.

MISHINA, M.; WATANABE, T.; MATSUOKA, S.; et al. Diurnal variations of blood pressure in dogs. **J Vet Med Sci** 1999;61:643–647.

MISHINA, M.; WATANABE, N.; WATANABE, T. Diurnal variations of blood pressure in cats. **J Vet Med Sci** 2006;68(3):23-248.

MISHINA, M.; WATANABE, T. Development of hypertension and effects of benazepril hydrochloride in a canine remnant kidney model of chronic renal failure. **J Vet Med Sci** 2008;70(5):455-460.

MOESGAARD, S.G.; HOLTE, A.V.; MOGENSEN, T.; et al. Effects of breed, gender, exercise and white-coat effect on markers of endothelial function in dogs. **Res Vet Sci** 2007;82:409-415.

MÜLLER, D.N.; LUFT, F.C. Direct renin inhibition with aliskiren in hypertension and target organ damage. **Clin J Am Soc Nephrol** 2006;1:221-228.

NELSON, O.L.; REIDSESEL, E.; WARE, W.A.; et al. Echocardiograph and radiographic changes associated with systemic hypertension in cats. **J Vet Intern Med** 2002;16:418-425.

ORTEGA, T.M.; FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W.; et al. Systemic arterial blood pressure and urine protein/creatinine ratio in dogs with hyperadrenocorticism. **J Am Vet Med Assoc** 1996;209:1724–9.

PAPICH, M.G. **Manual Saunders terapêutico veterinário**. 2. ed. São Paulo: Medvet 2009.

REMILLARD, R.L.; ROSS, J.N.; EDDY, J.B. Variance of indirect blood pressure measurements and prevalence of hypertension in clinically normal dogs. **Am J Vet Res** 1991;52:561–565.

REUSCH, C.E.; SCHELLENBERG, S.; WENGER, M. Endocrine Hypertension in small animals. **Vet Clin Small Anim** 2010;40:335-352.

RIJNBERK, A.; KOOISTRA, H.S.; VAN VONDEREN, I.K.; et al. Aldosteronoma in a dog with polyuria as the leading symptom. **Domest Anim Endocrinol** 2001;20:227–40.

SANOSKI, C.A. Aliskiren: na oral direct renin inhibitor for the treatment of hypertension. **Pharmacotherapy** 2009;29(2):193-212.

SHEN, F.; XIE, H.; LING, G.; et al. Synergistic effects of atenolol and amlodipine for lowering and stabilizing blood pressure in 2K1C renovascular hypertensive rats. **Acta Pharmacol Sin** 2005;26(11):1303-1308.

SHIBASAKI, M.; FUJIMORI, A.; KUSAYAMA, T.; et al. Antihypertensive activity of a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, YM358, in rats and dogs. **Eur J Pharmacol** 1997;335:175-184.

SHOKOJI, T.; FUJISAWA, Y.; KIYOMOTO, H.; et al. Effects of a new calcium channel blocker, azelnidipine, on systemic hemodynamics and renal sympathetic nerve activity in spontaneously hypertensive rats. **Hypertens Res** 2005;28(12):1017-1023.

SILVA, M.B.; ALMEIDA, A.O.; FADEL, L.; et al. Influência do bloqueador de receptor de angiotensina (Losartana potássica) na função renal e pressão arterial em cães GRMD. **Pesq Vet Bras** 2009;29(4):322-326.

SNYDER, P.S. Amlodipine: a randomized , blinded clinical trial in 9 cats with systemic hypertension. **J Vet Intern Med** 1998;12:157-162.

SNYDER, P.S.; SADEK, D.; JONES, G.L. Effect of amlodipine on echocardiographic variables in cats with systemic hypertension. **J Vet Intern Med** 2001;15:52-56.

SNYDER, P.S. **Hipertensão sistêmica**. In: ABBOTT, J.A. Segredos em cardiologia de pequenos animais. Porto Alegre: Artmed, 2006. cap. 33, p. 274-280.

SOARES, F.A.C.; MOMBACH, V.S.; D'ÁVILA, A.E.R.; NEUWALD, E.B.; GONZÁLEZ, F.H.D. Pressão arterial sistólica em cães nos ambientes hospitalar e doméstico. In: XXII SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS, 2010, Porto Alegre. **Anais**.

SPARKES, A.H.; CANEY, S.M.A.; KING, M.C.A.; et al. Inter- and intraindividual variation in Doppler ultrasonic indirect blood pressure measurements in healthy cats. **J Vet Intern Med** 1999;13:314-318.

STEPIEN, R.L.; RAPOPORT, G.S. Clinical comparison of three methods to measure blood pressure in nonsedated dogs. **J Am Vet Med Assoc** 1999;215:1623–1628.

SUZUKI, G.; MORITA, H.; MISHIMA, T.; et al. Effects of long-term monotherapy with eplerenone, a novel aldosterone blocker, on progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. **Circulation** 2002;106:2967-2972.

TÁRRAGA, K.M. **Medicamentos que atuam no sistema cardiovascular: inotrópicos positivos e vasodilatadores**. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. Farmacologia aplicada à medicina veterinária. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap. 24, p. 299-312.

TISSIER, R.; PERROT, S.; ENRIQUEZ, B. Amlodipine: one of the main anti-hypertensive drugs in veterinary therapeutics. **J Vet Cardiol** 2005;7:53-58.

TÔRRES, A.C.B.; ALVES, R.O.; DA SILVA, L.H. Hipertensão arterial sistêmica: revisão de literatura. **Medvep** 2009; 7(20):14-21.

TURNER, J.L.; BROGDON, J.D.; LEES, G.E.; et al. Idiopathic hypertension in a cat with secondary hypertensive retinopathy associated with a high-salt diet. **J Am Anim Hosp Assoc** 1990;26:647–651.

VAN ESCH, J.H.M.; JOEP, H.M.; MOLTZER, E.; et al. Beneficial cardiac effects of the renin inhibitor aliskiren in spontaneously hypertensive rats. **J Hypertension** 2010;28(10):2145-1255.

VIANA, F.A.B. **Guia terapêutico veterinário**. 2. ed. Lagoa Santa: CEM 2007.

WAGNER, A.E.; WRIGHT, B.D.; HELLYER, P.W. Myths and misconceptions in small animal anesthesia. **JAVMA** 2003;223:1426–1432.

WARE, W.L. **Hipertensão arterial sistêmica**. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. *Medicina interna de pequenos animais*. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. cap. 11, p. 184-191.

WARE, W.L. **Hipertensão arterial sistêmica**. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. *Medicina interna de pequenos animais*. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. cap. 12, p. 193-202.

WEINBERGER, M.H. The use of aldosterone receptor blockers in the treatment of hypertension. **Hypertension** 2004;6:632-635.

WU, M.; MA, X.; YANG, C.; et al. Effects of allisartan, a new AT1 receptor blocker, on blood pressure and end-organ damage in hypertensive animals. **Acta Pharmacol Sin** 2009;30(3):307-313.

YAMAMOTO, N.; NOMURA, M.; OKUBO, K.; et al. Pharmacologic characterization of FR172516: a new combined calcium channel-blocking and beta-adrenoceptor-blocking agent. **J Cardiovasc Pharmacol** 1999;33:587-594.

