

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA EM GATOS

(*Systemic arterial hypertension in cats*)

Patrícia Lustosa MARTINS*¹; Ticiany Steffany Macário VIANA², João Alison de Moraes SILVEIRA³; Glayciane Bezerra de MORAIS²; Janaina Serra Azul Monteiro EVANGELISTA²

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Estadual do Ceará, Av. Dr. Silas Munguba, 1700, Campus do Itaperi, Fortaleza/CE. CEP: 60.740-000; ²Faculdade de Veterinária (UECE); ³Dpto de Farmacologia e Fisiologia da Universidade Federal do Ceará. *E-mail: patricia.lustosa@aluno.uece.br

RESUMO

A hipertensão arterial sistólica é frequentemente reconhecida na prática clínica da medicina interna felina, sendo um problema comum em gatos mais velhos. Esta enfermidade é, costumeiramente, secundária a outras doenças, tais como, doença renal crônica e hipertireoidismo. No entanto, em alguns pacientes a causa subjacente não é identificada, portanto denominada de hipertensão idiopática. Elevações na pressão arterial, de forma sustentada ou não, podem levar a danos em diversos órgãos como, cérebro, olhos, coração e rins. Essas injúrias são denominadas de lesão de órgãos-alvo. Pressão arterial sistêmica acima de 160mmHg possui risco moderado a grave de dano aos órgãos-alvo. Desta maneira, o tratamento procura idealmente atingir riscos de dano mínimos. Alguns fármacos podem ser utilizados como terapia anti-hipertensiva, dentre elas, a amlodipina, um bloqueador de canal de cálcio, que é o medicamento de primeira escolha para tratamento em gatos. Além disso, é de extrema importância o diagnóstico de doenças que possam gerar o quadro hipertensivo ou estar em associação para que desta forma seja possível um controle adequado da pressão arterial. O diagnóstico precoce da doença é fundamental pois auxilia reduzir as chances de lesão nos órgãos-alvo, e conseqüentemente, reduz a mortalidade e melhora a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Cardiovascular, felino, lesão de órgão-alvo, pressão arterial.

ABSTRACT

Systolic arterial hypertension is often recognized in the clinical practice of feline internal medicine and is a common problem in older cats. This disease is usually secondary to other diseases, such as chronic kidney disease and hyperthyroidism. However, in some patients the underlying cause is not identified, therefore called idiopathic hypertension. Elevations in blood pressure, whether sustained or not, can cause damage to various organs such as the brain, eyes, heart and kidneys. These injuries are called target organ damage. Systemic blood pressure above 160mmHg has a moderate to severe risk of damage to target organs. In this way, the treatment ideally seeks to achieve risks of cognitive damage. Pharmacological substances can be used as antihypertensive therapy, among them, an amlodipine, a calcium channel blocker, which is the drug of choice for treatment in cats. In addition, it is extremely important to diagnose diseases that cause hypertension or to be associated with it, so that this form of blood pressure is adequate. Early diagnosis of the disease is essential because it helps to reduce the chances of target organ damage, and consequently, reduce mortality and improve patients' quality of life.

Key words: Cardiovascular, feline, target organ damage, blood pressure.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistólica (HAS) é reconhecida com frequência crescente na prática da medicina interna felina (JEPSON *et al.*, 2007). É um problema comum em gatos mais velhos, e, em contraste com os humanos, onde 95-99% dos casos de hipertensão são considerados hipertensão primária ou essencial, em gatos é mais frequentemente associada a doenças subjacentes (BIJMANS *et al.*, 2015; KOHNKEN *et al.*, 2016).

A HAS ocorre mais comumente em gatos com doença renal ou hipertireoidismo, entretanto, também há relatos de hipertensão em gatos com hiperaldosteronismo, *diabetes mellitus*, tratamento com eritropoietina e anemia crônica. A forma idiopática da doença pode ocorrer em gatos, embora seja difícil descartar por completo todas as possíveis enfermidades causadoras da elevação pressórica (JEPSON *et al.*, 2007).

A hipertensão arterial pode gerar danos em vários órgãos, denominadas lesões de órgãos-alvo, que podem culminar em disfunção orgânica. A lesão de órgão-alvo pode ocorrer no cérebro, olhos, coração ou rins. Entretanto, as lesões oculares são as mais facilmente reconhecidas em associação com hipertensão na prática geral (COLEMAN *et al.*, 2018; CONROY *et al.*, 2018).

A avaliação da pressão arterial (PA) é indicada quando o gato tem evidência de lesão de órgão-alvo, ou quando doenças associadas à hipertensão sistêmica são diagnosticadas, por exemplo, a doença renal crônica (DRC) (PAYNE *et al.*, 2017). A PA pode ser mensurada diretamente por meio intra-arterial, embora geralmente requeira anestesia ou sedação, ou indiretamente por dispositivos que incorporam um manguito compressivo, técnicas oscilométricas ou esfigmomanometria doppler. Atualmente, os dispositivos indiretos são os mais comumente usados na prática clínica devido ao seu aspecto não invasivo (GOUNI *et al.*, 2015; PAYNE *et al.*, 2017).

Os fármacos comumente utilizados para terapia anti-hipertensiva em gatos são: os bloqueadores de canais de cálcio, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), os betabloqueadores e os bloqueadores de receptor de angiotensina (BRA) (CONROY *et al.*, 2018). Embora haja uma série de fármacos, a amlodipina, um bloqueador de canal de cálcio, é considerada o anti-hipertensivo de escolha devido à eficácia, dosagem uma vez ao dia e baixa incidência de efeitos colaterais (BIJSMANS *et al.*, 2016).

O tratamento da hipertensão visa à redução do risco de lesão a órgão-alvo e melhoria na qualidade de vida desses gatos, portanto, seu diagnóstico precoce é essencial. Além disso, o tratamento da hipertensão deve ser individualizado para o paciente, levando-se em consideração as condições simultâneas (CONROY *et al.*, 2018).

Dessa forma, o objetivo deste trabalho é a abordagem sobre os aspectos gerais da pressão arterial sistêmica em gatos, ressaltando sua ocorrência, causas, principais lesões em órgãos alvos, diagnóstico e tratamentos adequados para essa doença que tem grande relevância na medicina felina.

DESENVOLVIMENTO

Definição de Hipertensão Arterial Sistêmica

A pressão arterial (PA) é o produto do débito cardíaco (DC) e da resistência vascular sistêmica (RVS), portanto as condições que afetam o DC ou a RVS alteram a PA. (HENIK *et al.*, 2008; BIJSMANS *et al.*, 2015).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) em gatos foi amplamente descrita na literatura veterinária, mas sua patogênese ainda é pouco compreendida (JEPSON *et al.*, 2014; BIJSMANS *et al.*, 2016). A HAS é definida como um aumento sustentado da PA sistêmica e tem sido cada vez mais reconhecida na medicina veterinária, seja como uma complicação de

várias doenças sistêmicas comuns, como doenças renais crônicas e endocrinopatias (por exemplo, hipertireoidismo, hiperaldosteronismo primário, *diabetes mellitus*, hiperadrenocorticismo) ou seja como hipertensão idiopática, também chamada de hipertensão primária ou essencial (BIJSMANS *et al.*, 2015; GOUNI *et al.*, 2015; HORI *et al.*, 2019). A maioria dos médicos veterinários que atuam nesta área concordam que leituras persistentes de pressão arterial sistólica (PAS) de 170mmHg ou acima devem ser categorizadas como hipertensão (CHETBOUL *et al.*, 2003).

A distribuição da PA mensurada de forma indireta em gatos saudáveis foi relatada entre 134 e 158mmHg (HORI *et al.*, 2019) e, de acordo com o estudo realizado por Payne *et al.* (2017), os fatores associados a uma maior PA sistêmica em gatos aparentemente saudáveis foram: aumento da faixa etária, estar estressado durante a avaliação, ser do sexo masculino, castrado e sem raça definida. Os autores acreditam que, assim como em humanos, o aumento da idade levaria à elevação da pressão arterial devido a um declínio progressivo na função endotelial, entretanto, esta hipótese não está comprovada em gatos.

O consenso atual de hipertensão em cães e gatos do American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) (2018) categoriza a hipertensão arterial sistêmica (HAS) em três: causada por estressores ambientais ou situacionais; em associação com outros processos de doença que aumentam a PA (ou seja, hipertensão secundária); ou pode ocorrer na ausência de outros processos de doença potencialmente causadores (ou seja, hipertensão idiopática) (ACIERNO *et al.*, 2018).

A hipertensão idiopática é estabelecida quando há um aumento sustentado da pressão arterial sem causa subjacente identificável. Em humanos, é responsável por 95% de todos os casos de hipertensão (CARTER *et al.*, 2014), enquanto sua prevalência pode ser menor em gatos clinicamente saudáveis sendo necessários em estudos adicionais (HORI *et al.*, 2019).

A hipertensão situacional, ou do “avental branco”, ocorre quando há elevação da pressão sanguínea como resultado da estimulação adrenérgica durante situações de estresse, ansiedade ou excitação. Infelizmente, os efeitos da ansiedade na PA não são previsíveis, podendo ter acentuada elevação em alguns, enquanto outros não (COLE *et al.*, 2017).

A etiologia da HAS ainda não está elucidada em humanos. Sugere-se que possa estar correlacionada à excreção diminuída de sódio levando à sobrecarga de volume, ativação excessiva do SRAA, estimulação do sistema nervoso simpático, biodisponibilidade reduzida do óxido nítrico (vasodilatador endotelial), aumento da produção de endotelina (vasoconstritor) e espécies reativas de oxigênio (COLE *et al.*, 2017). Estudos em gatos hipertensos de ocorrência natural, DRC, hipertireoidismo e idiopática sugerem que a ativação excessiva ou inadequada do SRAA (avaliada pela mensuração dos componentes circulantes desse sistema) pode contribuir para o desenvolvimento de HAS nessa espécie (COLEMAN *et al.*, 2018).

Comumente, a HAS em gatos é secundária a alguma doença subjacente estando associada a DRC, hipertireoidismo, hiperaldosteronismo primário e feocromocitoma (PAYNE *et al.*, 2017; CONROY *et al.*, 2018). A incidência relatada de hiperaldosteronismo primário está aumentando em gatos, possivelmente devido a um maior conhecimento da doença (BIJSMANS *et al.*, 2016).

Embora a hipertensão concomitante seja comum em gatos com hipertireoidismo, os mecanismos fisiopatológicos desta correlação ainda não estão esclarecidos (WILLIAMS *et al.*, 2013). As alterações cardiovasculares no hipertireoidismo resultam da ativação de receptores

nucleares induzido por T3 e subsequente aumento da codificação do mRNA de proteínas. Como resultado das mudanças na expressão de proteínas contráteis e reguladoras de cálcio, as funções sistólica e diastólica estão aumentadas. Essas alterações incluem circulação hiperdinâmica com aumento de débito cardíaco (DC), frequência cardíaca (FC), pressão de pulso e pressão arterial (especialmente sistólica) com redução da RVS. O declínio na RVS estimula a liberação de renina e a reabsorção de sódio pelos rins, resultando em uma expansão do volume plasmático e aumento do retorno venoso. O hormônio tireoidiano também estimula a liberação de eritropoietina contribuindo para o aumento do volume sanguíneo (HENIK *et al.*, 2008).

A HAS associada ao hipertireoidismo foi bem documentada em gatos, e pode ser agravada por disfunção renal. Em alguns gatos o retorno ao estado eutireoidiano também pode levar ao desenvolvimento de hipertensão, provavelmente devido à inadequação do SRAA em responder ao aumento da RVS que ocorre com a restauração do eutireoidismo (WILLIAMS *et al.*, 2013; FERREIRA *et al.*, 2015).

Os rins são essenciais para o equilíbrio do sódio e da regulação do volume de fluidos, portanto, a função renal alterada e a natriurese de pressão desempenham papéis potenciais no desenvolvimento da hipertensão sistêmica. A estimulação do SRAA é frequentemente considerada como um elo entre doença renal, retenção de sódio, expansão de volume, resistência vascular periférica e hipertensão sistêmica (JEPSON *et al.*, 2014).

Gatos com DRC possuem maior propensão à hipertensão e a concentração de creatinina plasmática é um fator de risco independente para o desenvolvimento da enfermidade (BIJSMANS *et al.*, 2016).

Bijsmans *et al.* (2016) avaliando fatores correlacionados ao tratamento anti-hipertensivo com amlodipina em gatos demonstraram que pacientes com hipertensão mais grave exigiam doses maiores para se atingir resposta terapêutica desejável, PAS abaixo de 160mmHg, indicando que nesses pacientes a RVS é, parcialmente, responsável pelo aumento da pressão arterial.

Payne *et al.* (2017) referem incremento na PAS com o crescente aumento do escore de condição corporal, embora não tenha diferença estatística entre os gatos com peso ideal e sobrepeso. Entretanto, o baixo número de gatos com sobrepeso no estudo possa em parte refletir essa ausência de significância.

A obesidade está associada a aumentos na PAS em seres humanos, provavelmente causada por ativação simpática e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), apesar desta relação não estar totalmente elucidada. Acredita-se que em gatos isso possa ocorrer similarmente (DAVY e HALL, 2004).

Órgãos-Alvo e Manifestações Clínicas

O efeito patológico da hipertensão sistêmica nos tecidos é conhecido como lesão de órgão-alvo e os danos aos órgãos-alvo, de cães e gatos, começam a ocorrer quando as medidas da pressão arterial sistólica começam a atingir 150-160mmHg (O'NEILL *et al.*, 2013).

A HAS em gatos, e de forma semelhante em humanos, causa danos irreversíveis aos órgãos-alvo, incluindo lesões nos rins, nos olhos, no sistema cardiovascular e no sistema nervoso central (CHETBOUL *et al.*, 2003; CARTER *et al.*, 2014; GOUNI *et al.*, 2015; BIJSMANS *et al.*, 2017). Portanto, a mensuração da PA é de grande importância para identificar animais hipertensos e para o monitoramento a longo prazo da terapia anti-

hipertensiva na prática clínica. Desse modo, a mensuração rotineira é recomendada com intuito de triagem em gatos mais velhos e de meia-idade a fim de detectar precocemente o risco de lesão em órgãos-alvo (GOUNI *et al.*, 2015; HORI *et al.*, 2019). Entretanto, apesar das recomendações, um estudo realizado no Reino Unido revelou que o rastreamento da pressão arterial não é rotineiramente utilizado para triar gatos com risco de desenvolver hipertensão (por exemplo, gatos velhos, aqueles com doença renal crônica (DRC) ou hipertireoidismo) (CONROY *et al.*, 2018). Na Tab. 01 é sumarizado os órgãos-alvo afetados pela hipertensão arterial em gatos, conjuntamente com os principais sinais clínicos de lesão e testes diagnósticos.

Tabela 01: Órgãos-alvo da hipertensão arterial e principais danos.

Órgãos-alvo	Danos	Achados Clínicos de lesão	Testes Diagnósticos
Olhos	Retinopatia Coroidopatia	Cegueira súbita; Descolamento retiniano (Hemorragia/edema retiniano); Tortuosidade dos vasos retinianos ou edema perivascular; Papiledema; Hemorragia Vitrea; Hifema secundário a glaucoma retiniano;	Avaliação oftálmica com exame de fundoscopia; Tonometria;
Cérebro	Encefalopatia e AVC;	Sinais neurológicos de localização central (cérebro ou medula espinhal)	Exame neurológico; Ressonância Magnética; Tomografia Computadorizada ou outro de imagem;
Coração e Vasos	Hipertrofia ventricular esquerda; ICC esquerda; Aneurisma/dissecção da aorta (raro);	Hipertrofia concêntrica do VE; Arritmias; Sons de Galope; Sopro cardíaco sistólico; Evidência de ICC esquerda; Hemorragia (por exemplo, epistaxe);	Auscultação; Radiografias Torácicas; Ecocardiograma; Eletrocardiograma;
Rins	Progressão de doença renal crônica;	Aumento seriado da creatinina sérica e SDMA ou diminuição da TFG; proteinúria persistente e microalbuminúria;	Creatinina, Uréia e SDMA séricos; Urinalise com quantitativa análise de proteinúria e/ou albuminúria; Mensuração da TFG;

TGF, Taxa de filtração glomerular; AVC, acidente vascular cerebral; VE, ventrículo esquerdo; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; SDMA, dimetilarginina simétrica;

O dano aos órgãos-alvo está associado a uma morbidade considerável e pode gerar cegueira, hipertrofia ventricular, proteinúria e encefalopatia (CHETBOUL *et al.*, 2003; FERREIRA *et al.*, 2015; CONROY *et al.*, 2018).

O órgão-alvo mais vulnerável para HAS em gatos é o olho (CARTER *et al.*, 2014). A retinopatia ou coroidopatia hipertensiva é a manifestação clínica mais comum e ocorre em 60% dos gatos hipertensos (JEPSON *et al.*, 2007). As alterações oculares associadas à HAS incluem retinopatias, edema e hemorragia retinal, descolamento da retina, lesões degenerativas do

epitélio pigmentar da retina e neuropatias ópticas, papiledema e atrofia óptica (CARTER *et al.*, 2014). Foram documentadas lesões retinianas em gatos com PAS maiores que 168 mmHg (JEPSON *et al.*, 2007).

A hemorragia retiniana continua sendo uma das manifestações mais reconhecidas da doença ocular hipertensiva em gatos e, ao exame de fundo de olho, é possível observar dilatações arteriolares focais da retina. As dilatações arteriolares, conhecidas como macroaneurismas retiniais, estão particularmente associadas à HAS (CARTER *et al.*, 2014). Pacientes que no diagnóstico de hipertensão são identificados com descolamento de retina e tortuosidade de vasos possuem maior risco de morte (CONROY *et al.*, 2018).

Lesões da cabeça do nervo óptico são reconhecidas em gatos com hipertensão sistêmica, contudo são muito difíceis de ver, possivelmente devido à localização mais recuada nesta espécie. Diferentemente, o descolamento bolhoso discreto é frequentemente observado em gatos hipertensos indicando que esse tipo de dano poderia ser uma expressão precoce de doença ocular hipertensiva (CARTER *et al.*, 2014).

Gatos com hipertensão e lesão ocular associada possuem PAS e hipertrofia ventricular esquerda significativamente maior do que gatos hipertensos sem lesão ocular. Esse achado pode indicar que quando os sinais oculares são observados, a hipertensão e o remodelamento cardíaco são mais graves (CHETBOUL *et al.*, 2003).

Está comprovado que o hipertireoidismo causa hipertrofia cardíaca, aumento da PAS e retenção de sódio que agrava a hipertensão sistêmica (FERREIRA *et al.*, 2015). Embora o hipertireoidismo esteja relacionado à hipertensão sistêmica em gatos, não é comumente implicado como causador de lesões oculares hipertensivas, a menos que haja doença renal crônica associada (MAGGIO *et al.*, 2000).

O aumento crônico da PAS pode levar à remodelação cardíaca, com hipertrofia inicial (PAYNE *et al.*, 2017; COLE *et al.*, 2017), seguida por perda apoptótica de cardiomiócitos e fibrose. No entanto, a maioria das células pode não ter um sarcolema severamente danificado (BIJSMANS *et al.*, 2017).

A hipertrofia cardíaca é uma das consequências clínicas em gatos descrita com frequência e um forte preditor de eventos mórbidos. Dentre as anormalidades cardíacas detectáveis em gatos hipertensos tem-se o sopro sistólico ou dispneia; ou associação de sopro cardíaco e ritmo de galope ou associação de sopro cardíaco e dispneia; ou associação de ritmo de galope e dispneia. Porém, sopros não podem ser considerados um sinal específico de HAS. Gatos hipertensos possuem septo interventricular e parede livre do ventrículo esquerdo significativamente mais espessos levando à hipertrofia ventricular esquerda concêntrica simétrica (CHETBOUL *et al.*, 2003).

As respostas de pequenas artérias e arteríolas à HAS incluem remodelação da túnica íntima com diâmetro do lúmen estreito e remodelação hipertrófica da túnica média. A arteriosclerose é uma descrição morfológica dessas alterações, que incluem degeneração do músculo liso medial com vacuolização e aumento da quantidade de citoplasma, hipertrofia e hiperplasia. Animais com pressões elevadas apresentam um espectro de lesões que podem incluir arteriosclerose e vasculite hialina em órgãos terminais, como cérebro, olhos, rins e coração (KOHNKEN *et al.*, 2016).

O *vaso vasorum* é uma extensa rede vascular que fornece oxigênio a grandes vasos por todo o corpo e desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de muitas doenças

vasculares (RITMAN e LERMAN, 2007). Um achado interessante do estudo de Kohnken *et al.* (2016) foi a prevalência de neovascularização no *vaso vasorum* de gatos com HAS. Essa neovascularização é mediada pela sinalização do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator de crescimento de fibroblastos.

A HAS em gatos foi descrita mais extensivamente em pacientes com DRC com uma prevalência variando entre 19,8 e 65% (COLE *et al.*, 2017). A DRC e a hipertensão são enfermidades comuns em gatos mais velhos e, embora exista a possibilidade de que a hipertensão ocorra independentemente da presença da DRC ou cause lesão renal, o consenso atual é que a hipertensão é secundária à DRC (BIJSMANS *et al.*, 2015).

A hipertensão pode levar a um rápido declínio da função renal e piorar a glomerulosclerose em gatos com DRC. Além disso, exacerba a proteinúria, um indicador negativo no prognóstico de gatos com DRC (JENKINS *et al.*, 2015; COLEMAN *et al.*, 2018).

A relação proteína/creatinina na urina (UPC) é um marcador potencial de lesão renal. O aumento da pressão arterial leva ao aumento da pressão glomerular e, portanto, vazamento de proteínas na urina. O UPC mostrou estar aumentado em gatos hipertensos quando comparado com gatos normotensos (BIJSMANS *et al.*, 2017). O tempo de sobrevivência médio avaliado em gatos que não eram proteinúricos no diagnóstico foi estimado em até 490 dias, enquanto os que eram proteinúricos tiveram tempo de sobrevivência médio estimado de apenas 162 dias. Apesar disso, uma associação entre hipertensão, proteinúria e progressão da doença renal foi estabelecida em pacientes humanos e em cães, mas não em gatos (JEPSON *et al.*, 2007).

Conroy *et al.* (2018), em um estudo retrospectivo, observaram que gatos que obtiveram diagnóstico precoce de hipertensão sobreviveram mais do que aqueles que desenvolveram sinais clínicos de hipertensão que levaram ao diagnóstico. Os autores associam a baixa adesão ao exame à falta de experiência, confiança ou treinamento na medição da pressão arterial em gatos, bem como, a disponibilidade de equipamento apropriado em algumas práticas ou relutância por parte dos proprietários em pagar por exames de rotina.

Gatos em insuficiência renal aguda (IRA) podem desenvolver HAS. No entanto, não parece haver associação entre a gravidade da doença ou a magnitude da azotemia sendo necessários mais estudos para maior esclarecimento do papel da hipertensão em quadros renais agudos (COLE *et al.*, 2017).

Gatos com insuficiência renal induzida experimentalmente apresentam danos cerebrais associados à hipertensão, tais como, hérnia cerebelar, edema cerebral, hialinose arteriolar e arteriosclerose hiperplásica (FERREIRA *et al.*, 2015)

A HAS pode levar à encefalopatia ou acidente vascular cerebral (AVC) (FERREIRA *et al.*, 2015; PAYNE *et al.*, 2017). A encefalopatia hipertensiva pode ocorrer com uma elevação aguda (>30mmHg) ou sustentada (>180mmHg) da pressão arterial sistólica e os sinais clínicos refletem o acometimento do prosencéfalo, incluindo convulsões, alteração mental e cegueira. Além disso, sinais de ataxia, vestibular ou cerebelar e nistagmo podem ocorrer (O'NEIL *et al.*, 2013).

A patogênese da encefalopatia hipertensiva não está completamente elucidada. No entanto, a explicação mais amplamente aceita sugere que as lesões são provavelmente consequência de edema cerebral vasogênico e intersticial como resultado de uma falha na autorregulação da vasculatura cerebral. Quando os mecanismos miogênicos de autorregulação da perfusão cerebral estão comprometidos, ocorre a hiperperfusão. A hiperperfusão resulta na

alteração da barreira hematoencefálica levando ao desenvolvimento de edema vasogênico. Alternativamente, foi proposto que as lesões poderiam ser consequência de hipoperfusão inicial secundária a uma ativação de lesão endotelial e resposta inflamatória sistêmica. Secundariamente, a vasoconstrição sistêmica segue para aumentar a perfusão e reverter a hipoxemia cerebral. Vasoconstrição autorregulatória em resposta à hipoperfusão inicial pode reduzir ainda mais a perfusão cerebral e induzir isquemia, levando ao desenvolvimento de edema (O'NEIL *et al.*, 2013).

A região mais comumente afetada em cães e gatos com lesão neurológica de cunho hipertensivo avaliados por ressonância magnética foi a substância branca nos lobos parietal e occipital. Além disso, as características de lesões no exame eram consistentes com edema vasogênico. Os sinais neurológicos foram revertidos com o tratamento anti-hipertensivo podendo ocorrer dentro de algumas horas até os primeiros dias do início da terapia (O'NEIL *et al.*, 2013).

Ferreira *et al.* (2015) relatam um caso de mielomalácia em um gato, macho, castrado, oito anos, com histórico de hipertireoidismo, hipertensão e ataxia. Devido à progressão dos sinais clínicos e prognóstico de doença, o animal foi eutanasiado e realizada necropsia. Através da análise histológica das lesões de medula comprovou-se o quadro de mielopatia hemorrágica grave associada à hialinose arteriolar difusa, correlacionada com o quadro hipertensivo.

Diagnóstico

A mensuração da PA é indicada para todos os pacientes que possuem suspeita de HAS ou doença que possa predispor secundariamente a hipertensão (PAYNE *et al.*, 2017). A mensuração pode ser realizada por método direto ou indireto. O método direto, realizado por cateterização intra-arterial, é considerado o padrão ouro. Entretanto, requer anestesia ou sedação para sua realização. O método indireto utiliza dispositivos que incorporam um manguito compressivo, técnica oscilométrica ou esfigmomanometria doppler, sendo este método o mais utilizado na rotina clínica devido seu aspecto não invasivo (GOUNI *et al.*, 2015; PAYNE *et al.*, 2017).

A diretriz mais atual do *American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM)* categoriza a pressão arterial com base na estimativa do risco de lesão a órgãos-alvo. Uma pressão arterial sistólica (PAS) menor que 140mmHg é considerada normotensa (risco mínimo), uma PAS de 140-159mmHg é considerada pré-hipertensiva (baixo risco), uma PAS de 160-179mmHg é considerada hipertensa (risco moderado) e uma PAS igual ou superior a 180mmHg é considerada gravemente hipertensa (risco alto) (ACIERNO *et al.*, 2018).

Na declaração, o consenso do ACVIM propõe a ultrassonografia Doppler e a oscilometria como técnicas indiretas confiáveis para a medida da PA em pequenos animais. No entanto, menciona que um protocolo padrão bem definido envolvendo observadores devidamente treinados deve ser seguido, pois os erros técnicos associados à inexperiência são as principais causas de aferições não confiáveis (ACIERNO *et al.*, 2018).

Uma complicação para o diagnóstico da HAS é a ocorrência da hipertensão situacional ou do “avental branco” (JEPSON *et al.*, 2007) e representa um desafio na obtenção de mensurações repetíveis e reproduzíveis (GOUNI *et al.*, 2015). A hipertensão do “avental branco” ocorre com frequência em gatos, com a PAS aumentando em média 22,3mmHg durante o exame clínico, mas com um efeito interindividual altamente imprevisível e PAS aumentando

em até 75mmHg em alguns gatos (BIJSMANS *et al.*, 2017). Mensurações inadequadas podem levar a um sobrediagnóstico ou subdiagnóstico de hipertensão. Desse modo, um problema comum é uma falsa elevação pressórica em pacientes normotensos, ou seja, um falso-positivo (GOUNI *et al.*, 2015).

A avaliação precisa da PA, em conjunto com a identificação de danos aos órgãos-alvo (por exemplo, coroidopatia hipertensiva, hipertrofia ventricular esquerda, sinais neurológicos, lesões renais), é essencial para o diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica em medicina veterinária (GOUNI *et al.*, 2015). Desse modo, assim que confirmada a hipertensão, um plano de monitoramento com base em aferições repetidas deve ser programado para avaliar a eficácia do tratamento médico. Ademais, a variabilidade do observador deve ser sempre levada em consideração ao examinar as mudanças da PA ao longo do tempo, a fim de evitar qualquer interpretação errônea (GOUNI *et al.*, 2015; ACIERNO *et al.*, 2018).

O diagnóstico de HAS idiopática é estabelecido quando há um aumento sustentado da pressão arterial sem causa subjacente identificável (HORI *et al.*, 2019) e a prevalência é de aproximadamente 20% dos gatos afetados (JEPSON, 2011).

A hipertensão tem muitos efeitos imediatos no corpo resultando em várias respostas fisiológicas na tentativa de diminuir a pressão arterial. Em pacientes humanos hipertensos, várias dessas respostas fisiológicas demonstraram envolver substâncias que podem funcionar como biomarcadores de hipertensão, marcadores de lesão aos órgãos-alvo, eficácia do tratamento ou alguma combinação destes. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), secretado por células endoteliais, o N-terminal do peptídeo natriurético cerebral tipo B (NT-proBNP) e troponina I cardíaca (cTnI), secretado por cardiomiócitos, são exemplos de biomarcadores que foram investigados para uso em humanos hipertensos (BIJSMANS *et al.*, 2017). Pacientes em tratamento anti-hipertensivo apresentam reduções nas dosagens séricas de NT-proBNP sendo uma atraente forma de monitoração do tratamento. O VEGF é secretado em resposta ao estresse de cisalhamento das células endoteliais e ao estiramento mecânico das células do músculo liso vascular. As concentrações plasmáticas de VEGF estão aumentadas em humanos com hipertensão (BIJSMANS *et al.*, 2015).

Tratamento

O objetivo do tratamento anti-hipertensivo é diminuir ao máximo o risco de lesão aos órgãos-alvos, que é alcançado com redução persistente da PA para valores <150/95mmHg (HUHTINEN *et al.*, 2015). Desse modo, diversos fármacos podem ser utilizados para essa finalidade. A Tab. 02 exhibe medicamentos que são utilizados para controle hipertensivo em gatos.

O besilato de amlodipina, um antagonista dos canais de cálcio, é considerado o tratamento de escolha para hipertensão em gatos há mais de uma década (JEPSON *et al.*, 2014; HUHTINEN *et al.*, 2015; BIJSMANS *et al.*, 2016). É um tratamento eficaz e seguro para a hipertensão quando administrada na dose de 0,625–1,25mg via oral uma vez ao dia (JEPSON *et al.*, 2007; CONROY *et al.*, 2018).

Gatos com PA mais alta no diagnóstico podem se beneficiar com uma dose mais elevada de amlodipina. Com base nos dados de Bijsmans *et al.* (2016), a dose de 1,25mg/dia de amlodipina pode ser considerada para o tratamento da HAS em gatos com PAS superiores a

200mmHg no diagnóstico. No entanto, sugere-se monitoração da PAS do paciente na primeira semana após o início da medicação a fim de evitar quadros de hipotensão.

Tabela 02: Principais anti-hipertensivos orais.

Fármaco	Classe Terapêutica	Dose/Frequência de administração
Besilato de amlodipina	Bloqueador dos canais de cálcio	0,625 - 1,25mg/gato; 24h
Telmisartan	Bloqueador do receptor de angiotensina	1mg/kg; 24h
Benazepril	IECA	0,5 mg/Kg; 12h
Enalapril	IECA	0,5mg/Kg; 24h
Atenolol	Betabloqueador	6,25 - 12,5 mg/gato; 12h
Propranolol	Betabloqueador	2,5 - 5mg/gato; 8h
Prazozina	Bloqueador α_1	0,25 - 0,5mg/gato; 24h
Hidralazina	Vasodilatador direto	2,5mg/gato; 12 - 24h
Furosemida	Diurético de alça	1 - 4mg/kg; 8 - 24h
Espironolactona	Antagonista da Aldosterona	1 -2mg/kg; 12h
Hidroclorotiazida	Diurético tiazídico	2 - 4mg/kg; 12 - 24h

A amlodipina é uma di-hidropiridina de segunda geração e exerce seus efeitos bloqueando os canais de cálcio do tipo L no músculo liso vascular. Seu efeito se inicia de forma gradual, bem como há tardia redução do seu efeito, pois se liga e se dissocia de seu receptor de forma bastante lenta. Adicionalmente, sua meia-vida plasmática longa faz com que seja necessária apenas uma administração diária (BIJSMANS *et al.*, 2016).

O uso do besilato de amlodipina no tratamento anti-hipertensivo gera um declínio significativo na relação proteína urinária/creatinina urinária (UP:C). Essa alteração em UP:C foi mais acentuada em gatos definidos como proteinúricos no diagnóstico de hipertensão. Esse achado é de importância clínica na medicina felina, pois há preocupações em relação ao uso de bloqueadores dos canais de cálcio como único agente anti-hipertensivo. Os bloqueadores dos canais de cálcio, como a amlodipina, causam vasodilatação preferencial da arteríola aferente. Portanto, a falha em controlar adequadamente a PA pode resultar em autorregulação defeituosa e transmissão de pressões elevadas para o glomérulo, exacerbando o dano glomerular e potencial proteinúria (JEPSON *et al.*, 2007).

O nível de controle da pressão sanguínea com a amlodipina não influencia o tempo de sobrevivência de gatos hipertensos com doença renal. O controle pressórico adequado pode não ser o principal determinante da sobrevida em gatos hipertensos com doença renal concomitante (JEPSON *et al.*, 2007).

Lesões oculares fúndicas hipertensivas subclínicas precoces respondem melhor à medicação anti-hipertensiva do que lesões avançadas, portanto, é desejável detectar a presença de lesões fúndicas subclínicas associadas à hipertensão sistêmica antes que a visão seja perdida (CARTER *et al.*, 2014). A restauração da visão a longo prazo raramente é alcançada, pois os olhos com retina descolada que se reconectam após o tratamento subsequentemente desenvolvem degeneração retinal (MAGGIO *et al.*, 2000). A duração do descolamento de retina

é, sem dúvida, relevante, visto que uma duração mais curta do descolamento dá uma melhor chance da retina se recuperar e manter sua função (CARTER *et al.*, 2014).

Medicamentos que inibem o SRAA, incluindo os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECAs) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), podem ser prescritos devido seus efeitos anti-hipertensivos (JENKINS *et al.*, 2015; COLEMAN *et al.*, 2018). Os iECAs foram os mais extensivamente estudados em gatos. No entanto, estudos envolvendo gatos hipertensos descrevem a eficácia anti-hipertensiva desses fármacos como geralmente inadequada sendo conjecturado falha em antagonizar por completo a produção de angiotensina II (ANG II). (COLEMAN *et al.*, 2018). Os BRA inibem o receptor da ANG II, subtipo-1 (AT1), que medeia as implicações patológicas da ANG II (JENKINS *et al.*, 2015; COLEMAN *et al.*, 2018). Esses efeitos incluem vasoconstrição, expansão do volume intravascular e ativação do sistema nervoso simpático (SNS), bem como a indução de vias pró-inflamatórias, pró-fibróticas e de estresse oxidativo (COLEMAN *et al.*, 2018).

Os BRA devido à sua especificidade para o receptor de AT1 permite antagonizar os efeitos maléficos da ANG II independentemente de sua fonte. Desta maneira, contornam-se as vias proteolíticas independentes da enzima conversora de angiotensina (ECA) que é um possível contribuinte para produção persistente de ANG II durante o tratamento com iECA. Em um estudo prospectivo de gatos com DRC de ocorrência natural, o tratamento com telmisartan, mas não com benazepril, um iECA, foi associado a uma redução significativa na UP:C em todos os tempos estudados, sugerindo papel importante do telmisartan nos pacientes com DRC (SENT *et al.*, 2015). Os mecanismos propostos de hipertensão associada à DRC incluem diminuição da capacidade do rim em excretar sódio e água, ativação inadequada do SRAA, aumento da produção de substâncias renopressoras e diminuição da produção renal de substâncias vasodilatadoras (STEELE *et al.*, 2002).

Benazepril e enalapril são comumente administrados a gatos hipertensos com DRC visando reduzir a vasoconstrição e a retenção de sódio e água. Em gatos saudáveis, conforme a pressão arterial sobe para níveis hipertensivos, a atividade da renina plasmática (PRA) diminui, resultando na diminuição das concentrações circulantes de ANG II e do mineralocorticoide, aldosterona. Se o SRAA for inapropriadamente ativado na hipertensão, o tratamento com um iECA deveria inibir a formação de ANG II, aumentando a PRA e reduzindo a concentração de aldosterona circulante. No entanto, ocorre um "escape" da aldosterona podendo ser o culpado pela má resposta em pacientes hipertensos humanos e veterinários. Outras explicações para o "escape" de aldosterona inclui a existência de secreção basal pulsátil não influenciada pelo SRAA, ou concentrações diminuídas de peptídeo natriurético atrial (ANP) que não inibem mais a produção de aldosterona na zona glomerulosa. Portanto, é improvável que os mecanismos dependentes de renina sejam a principal causa de hipertensão em pacientes felinos (STEELE *et al.*, 2002; BIJSMANS *et al.*, 2016).

O Telmisartan é um BRA usado no controle da PA em pacientes humanos e possui propriedade protetora do sistema cardiovascular e renal. Sua capacidade nefroprotetora é atribuída à capacidade de reduzir a proteinúria e hipertensão glomerular (COLEMAN *et al.*, 2018).

Em um estudo pré-clínico utilizando gatos saudáveis, o telmisartan foi mais efetivo em diminuir a PAS do que benazepril, losartan, irbesartan e placebo, sugerindo uma vantagem potencial para o tratamento de doenças cardiovasculares (JENKINS *et al.*, 2015). A eficácia

deste fármaco foi comprovada em um ensaio clínico duplo-cego randomizado onde gatos hipertensos sem lesão de órgão-alvo tiveram sua pressão reduzida significativamente após 14 dias de tratamento (GLAUS *et al.*, 2018). Dados similares foram encontrados por Coleman *et al.* (2018) em que gatos clinicamente saudáveis possuem reduções mensuráveis na PAS aproximadamente três horas após o tratamento matinal com telmisartan. Ademais, em comparação com o grupo placebo, o tratamento com telmisartan oral em dosagens de 1-3mg/kg/dia em dose única ou duas vezes ao dia resultou em diminuição significativa da PAS na segunda semana de tratamento para todos as dosagens e o mesmo efeito foi observado na primeira semana de tratamento para dosagens superiores a 2mg/kg/dia. Os autores ainda evidenciam que essa atenuação foi mantida durante o período de seis meses de avaliação.

O telmisartan tem sido bem tolerado em gatos idosos (COLEMAN *et al.*, 2018; GLAUS *et al.*, 2018). Em relato de caso recente, após suspensão da amlodipina devido ao aparecimento de hiperplasia gengival, o telmisartan em monoterapia controlou a grave hipertensão em questão, enquanto o benazepril sozinho não teve sucesso (DESMET e MEER, 2017).

No caso da hipertensão associada ao hipertireoidismo, fármacos beta-bloqueadores, como atenolol, têm seu uso defendido pois reduzem a frequência cardíaca (FC) e bloqueiam os efeitos adicionais do excesso de hormônio tireoidiano no sistema cardiovascular. O débito cardíaco (DC) é produto da FC, que está sob controle autonômico e do volume sistólico (VS), que é determinado por inúmeros fatores, incluindo o estado inotrópico do miocárdio e o volume intravascular circulante. O efeito anti-hipertensivo decorre pela redução da FC e do estado inotrópico do miocárdio, portanto, do DC. Outrossim, os fármacos dessa classe evitam a liberação de renina mediada pelos nervos adrenérgicos das células justaglomerulares renais. Um estudo avaliando gatos com hipertireoidismo e hipertensão demonstrou que a meia-vida plasmática do atenolol após a administração oral é de $3,66 \pm 0,39$ horas. Além disso, houve redução significativa das medianas de PAS e FC em comparação com os valores de pré-tratamento, mas seu efeito atenuador de PAS não foi suficiente para reduzir de forma confiável a pressão arterial destes animais a ponto de colocá-los em categoria de risco mínimo a moderado de lesão de órgão-alvo, ou seja, tratamento bem-sucedido. Portanto, o efeito cronotrópico negativo desse fármaco é maior que sua atuação anti-hipertensiva (HENIK *et al.*, 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da recente declaração do consenso ACVIM sobre o manejo da hipertensão, a compreensão da fisiopatologia e tratamento da hipertensão sistêmica em animais de companhia, principalmente em gatos, continua a evoluir. Logo, estudos clínicos multicêntricos são importantes para refinamento da compreensão desta enfermidade de grande importância clínica.

De todo modo, os efeitos deletérios gerados no organismo devido à elevação da pressão arterial sistêmica demonstram sua importância na prática clínica. Portanto, é necessário incentivar os proprietários e médicos veterinários a implementarem a obtenção da pressão arterial como parte da triagem de saúde de rotina em gatos saudáveis para que desta maneira ocorra diagnóstico precoce de hipertensão. Assim, o início da terapia pode ocorrer antes que as alterações em órgãos-alvo ocorram. Por conseguinte, identificar a hipertensão precocemente

permite reduzir a morbidade associada e melhora a sobrevida dos pacientes, melhorando assim a saúde e o bem-estar animal.

REFERÊNCIAS

- ACIERNO, M.J.; BROWN, S.; COLEMAN, A.E.; JEPSON, R.E.; PAPICH, M.; STEPIEN, R.L.; SYME, H.M. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.32, n.6, p.1803-1822, 2018.
- BIJSMANS, E.S.; JEPSON, R.E.; CHANG, Y.M.; SYME, H.M.; ELLIOTT, J. Changes in Systolic Blood Pressure over Time in Healthy Cats and Cats with Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med*, v.29, n.3, p. 855–861, 2015.
- BIJSMANS, E.S.; DOING, M.; JEPSON, R.E.; SYME, H.M.; ELLIOTT, J.; PELLIGAND, L. Factors Influencing the Relationship Between the Dose of Amlodipine Required for Blood Pressure Control and Change in Blood Pressure in Hypertensive Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.30, n.5, p.1630–1636, 2016.
- BIJSMANS, E.S.; JEPSON, R.E., WHEELER, C.; SYME, H.M.; ELLIOTT, J. Plasma N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide, Vascular Endothelial Growth Factor, and Cardiac Troponin I as Novel Biomarkers of Hypertensive Disease and Target Organ Damage in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.31, n.3, p.650–660, 2017.
- CARTER, J.; IRVING, A.; BRIDGES, J.; JONES, B. The prevalence of ocular lesions associated with hypertension in a population of geriatric cats in Auckland, New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal*, v.62, n.1, p.21–29, 2014.
- CHETBOUL, V.; LEFEBVRE, H.P.; PINHAS, C.; CLERC, B., BOUSSOUF, M.; POUCHELON, J.L. Spontaneous Feline Hypertension: Clinical and Echocardiographic Abnormalities, and Survival Rate. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.17, n.1, p.89–95, 2003.
- COLE, L.; JEPSON, R.; HUMM, K. Systemic hypertension in cats with acute kidney injury. *Journal of Small Animal Practice*, v.58, n.10, p.577-581, 2017.
- COLEMAN, A.E.; BROWN, S.A.; STARK, M.; BRYSON, L.; ZIMMERMAN, A.; ZIMMERING, T.; TRAAS, A.M. Evaluation of orally administered telmisartan for the reduction of indirect systolic arterial blood pressure in awake, clinically normal cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v.21, n.2, p.1-6, 2018.
- CONROY, M.; CHANG, Y.M.; BRODBELT, D.; ELLIOTT, J. Survival after diagnosis of hypertension in cats attending primary care practice in the United Kingdom. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.32, n.6, p.1846-1855, 2018.
- DAVY, K.P.; HALL, J.E. Obesity and hypertension: Two epidemics or one? *American Journal Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, v.286, n.5, p.803–813, 2004.

DESMET, L.; MEER, J.V.D. Antihypertensive treatment with telmisartan in a cat with amlodipine-induced gingival hyperplasia. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports*, v.3, n.2, p.1-5, 2017.

FERREIRA, A.; SOTTIAUX, J.; MANDARA, M.T.; MOTTA, L. Ascending haemorrhagic myelomalacia associated with systemic hypertension in a hyperthyroid cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports*, v.1, n.1, p.1-6, 2015.

GLAUS, T.M.; ELLIOTT, J.; HERBERICH, E.; ZIMMERING, T.; ALBRECHT, B. Efficacy of long-term oral telmisartan treatment in cats with hypertension: Results of a prospective European clinical trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.33, n.2, p.413-422, 2019.

GOUNI, V.; TISSIER, R.; MISBACH, C.; BALOUKA, D.; BUENO, H.; POUCHELON, J.; LEFEBVRE, H.P.; CHETBOUL, V. Influence of the observer's level of experience on systolic and diastolic arterial blood pressure measurements using Doppler ultrasonography in healthy conscious cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v.17, v.2, p.94-100, 2015.

HENIK, R.A.; STEPIEN, R.L.; WENHOLZ, L.J.; DOLSON, M.K. Efficacy of atenolol as a single antihypertensive agent in hyperthyroid cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v.10, n.6, p.577-582, 2008.

HUHTINEN, M.; DERRÉ, G.; RENOLDI, H.J.; RINKINEN, M.; ADLER, K.; ASPEGUÉN, J.; ZEMIRLINE, C.; ELLIOTT, J. Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial of a Chewable Formulation of Amlodipine for the Treatment of Hypertension in Client-Owned Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.29, n.3, p.786-793, 2015.

JENKINS, T.L.; COLEMAN, A.E.; SCHMIEDT, C.W.; BROWN, S.A. Attenuation of the pressor response to exogenous angiotensin by angiotensin receptor blockers and benazepril hydrochloride in clinically normal cats. *American Journal of Veterinary Research*, v.76, n.9, p.807-813, 2015.

JEPSON, R.E.; ELLIOTT, J.; BRODBELT, D.; SYME, H.M. Effect of control of systolic blood pressure on survival in cats with systemic hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.21, n.3, p.402-409, 2007.

JEPSON, R.E. Feline systemic hypertension: classification and pathogenesis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v.13, n.1, p.25-34, 2011.

KOHNKEN, R.; SCANSEN, B.A.; PREMANANDAN, C. Vasa Vasorum Arteriopathy: Relationship With Systemic Arterial Hypertension and Other Vascular Lesions in Cats. *Veterinary Pathology*, v.54, n.3, p.475-483, 2016.

MAGGIO, F.; DEFRANCESCO, T.C.; ATKINS, C.E.; PIZZIRANI, S.; GILGER B.C.; DAVIDSON, M.G. Ocular lesions associated with systemic hypertension in cats: 69 cases (1985-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.217, n.5, p.695-702, 2000.

O'NEILL, J.; KENT, M.; GLASS, E.N.; PLATT, S.R. Clinicopathologic and MRI Characteristics of Presumptive Hypertensive Encephalopathy in Two Cats and Two Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v.49, n.6, p.412-420, 2013.

PAYNE, J.R.; BRODBELT, D.C.; FUENTES, V.L. Blood Pressure Measurements in 780 Apparently Healthy Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.31, n.1, p.15-21, 2017.

RITMAN EL; LERNAN A. The dynamic vasa vasorum. *Cardiovascular Research*, v.75, n.4, p.649–658, 2007.

SENT, U.; GOSSL R.; ELLIOTT, J.; SYME, H.M.; ZIMMERING, T. Comparison of efficacy of long-term oral treatment with telmisartan and benazepril in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.29, n.6, p.1479-1487, 2015.

STEELE, J.L.; HENIK, R.A.; STEPIEN, R.L. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma aldosterone concentration, plasma renin activity, and blood pressure in spontaneously hypertensive cats with chronic renal disease. *Veterinary therapeutics: research in applied veterinary medicine*, v.3, n.2, p.157-166, 2002.

WILLIAMS, T.L.; ELLIOTT, J.; SYME, H.M. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activity in Hyperthyroid Cats with and without Concurrent Hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.27, n.3, p.522–529, 2013.