
Estudo sobre o desenvolvimento de fibrose em rins de cães e gatos com necrose tubular aguda

Study on the development of fibrosis in the kidneys of dogs and cats with acute tubular necrosis

Recebido: 01/10/2024 | Aceito: 30/10/2024 | Publicado: 02/11/2024

Júlia Vargas Miranda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6576-3496>

Universidade Federal de Pelotas, Brasil

E-mail: juvm@live.com

Luísa Grecco Corrêa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1355-2907>

Universidade Federal de Pelotas, Brasil

E-mail: luisagcorrea@gmail.com

Aline do Amaral

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3039-3194>

Universidade Federal de Pelotas, Brasil

E-mail: alineamaralvet@gmail.com

Cristina Gevehr Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0729-2099>

Universidade Federal de Pelotas, Brasil

E-mail: crisgevf@yahoo.com.br

Fabiane Borelli Grecco

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3996-315X>

Universidade Federal de Pelotas, Brasil

E-mail: fabianegrecco18@gmail.com

RESUMO

O estudo de patologias renais em cães e gatos passa pelo conhecimento da patogenia das alterações do órgão e no caso de injúrias agudas, espera-se que ocorra nos animais sobreviventes, regeneração ou reparação por fibrose. Neste estudo foi realizado estudo retrospectivo sobre necrose tubular aguda, principal alteração renal aguda encontrada em cães e gatos na área de abrangência do Serviço de oncologia veterinária da UFPEL (SOVET) durante o período de 2016 a 2024 e a ocorrência de fibrose renal em amostras de rins de cães e gatos encaminhados para análise. Foram ainda tabulados os dados de espécie, sexo, raça e idade. Aproximadamente 90% dos rins apresentavam fibrose renal e, desta forma os objetivos deste trabalho foram, apresentar uma proposta de graduação para necrose tubular aguda, levando em consideração os graus de intensidade de fibrose e outras alterações renais concomitantes.

Palavras-chave: Felinos; Caninos; Injúria renal aguda;

ABSTRACT

The study of renal pathologies in dogs and cats involves understanding the pathogenesis of organ alterations, and in the case of acute injuries, it is expected that surviving animals will undergo either regeneration or repair through fibrosis. In this study, a retrospective analysis of acute tubular necrosis, the main acute renal alteration found in dogs and cats within the scope of the Veterinary Oncology Service at UFPEL (SOVET), was conducted during the period from 2016 to 2024, as well as the occurrence of renal fibrosis in kidney samples from dogs and cats sent for analysis. Data on species, sex, breed, and age were also compiled. Approximately 90% of the kidneys presented renal fibrosis, and thus the objectives of this work were to propose a grading system for acute tubular necrosis, taking into account the degrees of fibrosis intensity and other concomitant renal alterations.

Keywords: Felines; Canines; Acute kidney injury;

INTRODUÇÃO

As enfermidades renais são frequentes em cães e gatos, podendo impactar significativamente a qualidade de vida desses animais e, em alguns casos, resultar em morte ou eutanásia (TOGNI et al., 2018).

A necrose tubular aguda (NTA) é a causa mais comum de injúria renal aguda (IRA) ou doença renal aguda (DRA), que se caracteriza pela morte das células epiteliais dos túbulos renais, e é causada principalmente por isquemia ou agentes nefrotóxicos (CRIVELENTTI, 2012). A IRA se caracteriza por uma lesão súbita do parênquima renal, que acomete principalmente os túbulos, podendo resultar em redução da taxa de filtração glomerular (TFG) e acúmulo de metabólitos tóxicos (IRIS, 2016; ROSS, 2010). Os danos causados pela IRA podem se tornar irreversíveis dependendo da gravidade e persistência das injúrias (RUFATO, 2011).

A lesão tubular tem um papel crucial na evolução para doença renal crônica, com impactos significativos na função renal (YABUKI et al., 2010; BENALI, 2014). Histologicamente, é caracterizada por sinais de degeneração, como edema e perda da membrana basal, presença de restos celulares nos túbulos, que podem causar cilindros obstrutivos que são facilmente observados (WEN et. al. 2020).

A origem da NTA pode ser segregada em duas formas distintas: isquêmica e nefrotóxica, diferenciadas através do seu mecanismo de injúria e localização da lesão tubular (LI et. al., 2024; SCHIFFL, 2006).

A NTA de origem isquêmica origina-se da redução de fluxo sanguíneo renal, levando as células à hipóxia, sendo comum em situações como choque, insuficiência cardíaca e sepse (LI et. al., 2024). Segundo os mesmos autores, nessa forma de lesão, observa-se que os túbulos renais são mais acometidos na região medular e junção corticomedular, sofrendo lesões mais focais e segmentares.

A forma nefrotóxica da NTA é desencadeada através da exposição a agentes nefrotóxicos, como fármacos (aminoglicosídeos e agentes de contraste), toxinas endógenas (hemoglobina, mioglobina) e produtos químicos (SCHIFFL, 2006; KWIATKOWSKA, 2021). Segundo KWIATKOWSKA (2021) os danos celulares são

mais difusos e predominantes na região de túbulos proximais, onde os agentes nefrotóxicos estão mais concentrados.

O curso da IRA se desdobra em quatro fases distintas: a fase de iniciação, caracterizada pela injúria; a fase de extensão, marcada por isquemia, hipóxia, inflamação e contínua injúria celular; a fase de manutenção, onde ocorre azotemia; e a fase de reparação, na qual se inicia o processo de reparo tubular, podendo envolver alterações de fibroplasia (RUFATO, 2011; KHAN, 2015; BENALI, 2014). À medida que a IRA progride, as injúrias tubulares podem levar à morte celular e perda de função, tendo como resultado a fibrose e irreversibilidade da doença, podendo culminar em DRC ou morte dos animais afetados (RUFATO, 2011; BENALI, 2014).

De acordo WEN et. al. (2020), a lesão tubular é um processo complexo da IRA, visto que as células tubulares podem apresentar alterações histológicas e transições de acordo com as fases de desenvolvimento da IRA. Existe a hipótese de que a perda de borda em escova, simplificação tubular, achatamento e dilatação e irregularidade no lúmen tubular, representem um processo seriado de eventos durante a lesão tubular (SHARFUDDIN & MOLITORIS, 2011)

Os recentes estudos trazem destaque no papel de diferentes formas de morte celular programada, que estão envolvidas na fisiopatologia da IRA, como apoptose, necroptose e piroptose, que através de seus mecanismos distintos, podem contribuir para futuras estratégias terapêuticas (LI et. al., 2024)

Foram propostos em medicina humana, três esquemas de classificação para a injúria renal aguda (RIFLE, AKIN e KDIGO), baseados em marcadores como TGF, creatinina sérica e débito urinário, visando categorizar a sua extensão e duração e determinar prognóstico (IRIS, 2016). Entretanto, segundo o mesmo consenso, a sua aplicabilidade em animais pode ser limitada em casos de injúria renal aguda, pela falta de consistência na definição dos critérios.

Em IRIS (2016) foi proposta uma nova graduação, considerando fatores clínicos, epidemiológicos e bioquímicos, porém, quanto à graduação histológica, em medicina veterinária ainda não foram estabelecidas classificações mais específicas.

Do ponto de vista histológico, os estágios são caracterizados pelo grau de lesão tubular, fibrose intersticial, infiltrado inflamatório, perda de capilares peritubulares,

degeneração e alterações atróficas e regenerativas (BENALI, 2014; YABUKI et al., 2010).

Conhecer e graduar a NTA e IRA, fornece instrumentação para diagnóstico precoce, estabelecimento de medidas terapêuticas e avaliação de resultados. Devido à carência de uma graduação histológica de necrose tubular e fibrose renal, novos desafios e propostas de podem trazer novas perspectivas na avaliação e prognóstico dessas lesões.

Este estudo teve como objetivo analisar e graduar a presença de fibrose renal e necrose tubular em rins de cães e gatos diagnosticados com IRA que apresentaram NTA no Serviço de Oncologia Veterinária da UFPEL (SOVet-UFPEL) durante o período de 2016 a 2023. Para isso, foi realizada uma análise retrospectiva das lâminas histológicas desses pacientes, associando os dados epidemiológicos aos resultados encontrados. Além disso, para graduar IRA, foi proposta uma tabela de graduação, levando em consideração as características histopatológicas da NTA e fibrose renal.

METOLOGIA

Obtenção das amostras

Para obtenção das amostras, foram considerados para o estudo os materiais referentes aos rins de cães e gatos cujos laudos histológicos presentes na base de dados do SIG/SOVET, que incluíram o diagnóstico de IRA como a causa da morte e NTA como lesão principal. Foram resgatados os respectivos cortes histológicos, que estavam preservados em blocos de parafina no acervo do SOVet-UFPel.

As amostras obtidas foram segregadas através de seus diagnósticos pré-estabelecidos em duas categorias: necrose tubular aguda isquêmica e necrose tubular aguda nefrotóxica.

Grupos controles

Dois grupos controles foram estabelecidos: o controle positivo, obtido através de duas amostras provenientes de um canino e um felino previamente diagnosticados com doença renal crônica. Para o controle negativo, foram resgatadas duas amostras de rins sem alterações, também provenientes de um animal da espécie canina e um da espécie felina.

Gradação histológica de injúria renal aguda

As amostras obtidas foram coradas com a coloração de Hematoxilina e Eosina (HE) e posteriormente revisadas com uma nova proposta de gradação (Tabela 1). O grau de NTA foi considerado de acordo com critérios de intensidade de lesão das células epiteliais, intensidade de cilindros pigmentados e intensidade de fibrose. Um sistema de pontuação foi estabelecido para elucidar os graus pontuados na tabela: ausente (0 pontos), pouco frequente (1 ponto), frequente (2 pontos), muito frequente (3 pontos). O somatório dos pontos resulta na gradação: grau I (≤ 3), grau II ($>3 - \leq 6$) e grau III (≤ 7).

Tabela 1: Proposta de graduação utilizada no trabalho para estadiar a IRA

Necrose tubular aguda		Pontos
A. Necrose epitelial	Ausente	0
	Pouco frequente	1
	Frequente	2
	Muito frequente	3
B. Cilindros pigmentados	Ausente	0
	Pouco frequente	1
	Frequente	2
	Muito frequente	3
C. Fibrose peritubular (Tricrômico de Masson)	Ausente	0
	Leve (<25%)	1
	Moderada (50%)	2
	Intensa (>75%)	3
Graduação final		Total
Grau I (leve)		≤3
Grau II (moderado)		>3 - ≤6
Grau III (intenso)		≤7

Fonte: Elaborada pelos autores.

Avaliação da fibrose

Os materiais selecionados foram avaliados de forma qualitativa, através do grau de intensidade de coloração das fibras colágenas e zoneamento das áreas de fibrose, evidenciadas através da coloração de tricrômico de masson, expressas por sistema de pontos por meio de avaliação cega por três médicas veterinárias em microscópio óptico.

A intensidade da fibrose foi graduada de acordo com a intensidade de coloração das fibras colágenas, classificadas como: ausente (0 pontos), discreta (1 ponto), moderada (2 pontos) e intensa (3 pontos).

Para o zoneamento da fibrose, foram estabelecidos três quadrantes, considerando o processamento já realizado rotineiramente, com cortes em formatos triangulares, estrategicamente para compreender todas as camadas histológicas do rim. Portanto, foram divididos em três zonas: quadrante 1 (Q1) referente à zona cortical com maior distribuição de glomérulos, quadrante 2 (Q2) referente a região medular com predominância tubular

e alça de henle e quadrante 3 (Q3) referente a região pélvica com sua maior parte de túbulos coletores.

Avaliação epidemiológica

Através do sistema integrado do SOVET-UFPEL (SIG/SOVET), foram recrutados e avaliados os dados epidemiológicos referentes aos pacientes selecionados. Foi realizada também, a consulta ao histórico dos pacientes e exames complementares através de plataforma SimplesVet, e considerados critérios de espécie, raça, idade, sexo e etiologia da injúria. Em relação à idade, foram classificados como filhotes os animais menores de um ano, adultos de um a nove anos e idosos acima de nove anos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre janeiro de 2016 e dezembro de 2023, o SOVET analisou 3.351 amostras, das quais 140 eram de rins de cães e gatos, onde 36 diagnósticos foram classificados como IRA, sendo 29 casos ocorreram em cães e 10 em gatos. Integrado ao diagnóstico de IRA, 22 (61,1%) apresentaram como lesão principal a necrose tubular aguda (NTA), que foi encontrada em 14 cães e oito gatos.

A prevalência de doenças renais, em animais de companhia pode variar de 0,5 à 0,7% em cães e 1,6 a 20% (FREITAS; VEADO; CARREGARO, 2014). Conforme observado em um estudo realizado por WORWAG & LANGSTON (2008), de 32 gatos com IRA, 20% morreram, 36% foram eutanasiados e apenas 20% sobreviveram, porém dentro do grupo dos sobreviventes, houve progressão para a DRC restando somente 24% que retornaram à função renal normal.

Os diagnósticos de NTA foram em sua maioria obtidos através de necropsias, onde foi observado apenas uma amostra oriunda de biópsia, em um cão, sendo 4% do total de casos. Segundo LEGATTI (2018) independentemente da etiologia e do tratamento da IRA, para cães e gatos, as taxas de mortalidade não são significativamente maiores, sendo em gatos 53,1% e 45% nos cães. Ainda segundo LEGATTI (2018) a taxa de mortalidade para cães e gatos com IRA é de 47,2%.

A NTA é dividida de acordo com sua origem etiológica, podendo ser isquêmica, nefrotóxica ou infecciosa (LEGATTI, 2018). As causas nefrotóxicas compuseram nos cães oito diagnósticos (57%), seguidos da origem isquêmica com seis casos (42%), diferindo nos felinos, em que foram quatro casos isquêmicos (50%) e quatro tóxicos (50%). Nenhum caso de doença infecciosa como causadora de NTA foi observado no período estudado. Os dados referentes divergem de estudos, como o realizado por RIMER (2022), onde a origem mais comum, foi a isquêmica, seguida da infecciosa e a nefrotóxica. De todos os dados avaliados, o único caso oriundo de biópsia, foi de origem isquêmica.

Quanto a ausência da doença na sua origem infecciosa em cães e em gatos, pode estar associada ao observado por LEGATTI (2018), que associou a menor taxa de mortalidade de IRA por etiologia infecciosa ao baixo risco de mortalidade em casos de piometra, devido ao seu prognóstico mais favorável. Em contrapartida, no estudo realizado por LEGATTI (2018), em gatos, houve uma maior significância na nefrotoxicidade causada por medicamentos, o que difere do nosso estudo, onde a causa nefrotóxica foi mais evidente em cães e similar a causa isquêmica em gatos. Os dados de causa nefrotóxica podem estar associados aos panoramas regionais, visto que a exposição a nefrotoxinas oriundas do ambiente podem variar e também ser influenciadas por surtos regionais.

Historicamente a doença renal foi dividida em IRA e DRC, sendo diferenciadas pela velocidade do desencadeamento e possibilidade ou não de recuperação, no entanto, com a progressão dos estudos, se observa que essas doenças podem se sobrepor, sendo reconhecida a IRA como fator de risco para desenvolvimento de DRC e vice-versa (COWGILL, 2016). Ainda conforme o autor, a progressão da DRC é comum na maioria dos animais, porém ainda há incerteza sobre a sua causa, sendo provavelmente multifatorial, o que dificulta o entendimento das diferenças de progressão ou recuperação dos animais.

A IRA pode afetar tanto o glomérulo quanto a porção tubular do néfron, deste modo, identificar precocemente essa condição é crucial para permitir intervenções adequadas para contenção de danos e prevenção da doença renal aguda, visto que, a IRA é a principal causa de insuficiência renal crônica e 50% destes casos podem culminar com a morte dos animais (YU et al., 2002; GRAUER, 2005).

Foi constatado um baixo número de IRA por origem obstrutiva em felinos, semelhante ao estudo realizado por RIMER (2022), que relatou raros casos. Contrariando parcialmente a literatura, que evidencia a grande frequência de doenças do trato urinário inferior em felinos, onde a prevalência de urolitíases em gatos com DRC é de de 73%, sendo um processo contribuinte para a DRC (HSU; HUAI-HSUN et. al., 2022).

Quanto a idade dos cães, três eram filhotes (15,7%), cinco eram adultos (26,3%), nove eram idosos (47,3%) e dois não tiveram idade informada (10,5%).

Quanto à idade dos felinos, diferente dos cães, houve maior número de adultos, com seis animais (60%), seguido de três idosos (30%) e um filhote (10%).

Não é possível associar a causa à idade dos animais, visto que certas formas de injúria podem acometer todas as idades, porém é importante ressaltar que no total de animais avaliados, três cães e dois felinos eram portadores de algum distúrbio cardiovascular, compondo parte dos casos das causas isquêmicas. Segundo COWGILL (2016) idade avançada, comorbidades como hipertensão sistêmica, doenças cardíacas, proteinúria e isquemia regional, são fatores de risco que podem ser associados ao desenvolvimento de lesões renais.

Outro fator que deve ser considerado é quanto a origem isquêmica, é o fato de que o estudo foi realizado em um serviço de oncologia, que recebe grande volume de pacientes acometidos com algum tipo de neoplasia, os quais geralmente são submetidos à grande volume de fármacos quimioterápicos e anti-inflamatórios não esteroidais. No estudo, quatro animais que foram avaliados apresentaram histórico de neoplasias (13,7%) entre eles, três eram cães e um era felino. Os agentes de tratamento oncológicos, que incluem fármacos quimioterápicos e outras terapias, são em geral nefrotóxicos, apesar de alguns não afetarem diretamente os rins, apresentam toxidades quando a excreção renal não é adequada (PONTES, 2014). Conforme o mesmo autor, foi observado uma alta prevalência de função renal reduzida em humanos portadores de neoplasias.

Conforme estudos recentes, a IRA e a DRC em cães e gatos estão interligadas, sugere-se que lesões renais graves e prolongadas podem desencadear a DRC, sendo essa lesão precedente à redução da taxa de filtração glomerular (COWGILL et.al., 2016).

Conforme as evidências observadas por COWGILL (2016), quando a injúria renal aguda levar a lesões e danos celulares, as células podem entrar em estado de ‘parada do

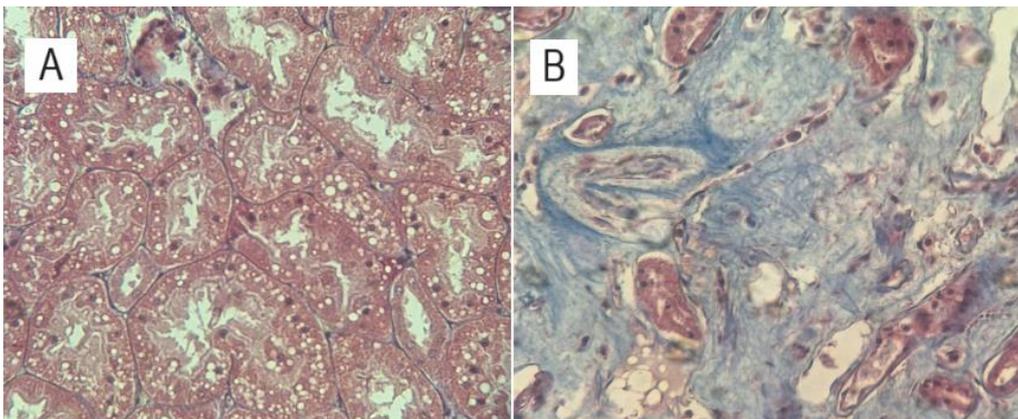
ciclo celular”, falhando nas ações de reparação regenerativa e podendo desencadear as vias de sinalização, resultando em proliferação de miofibroblastos e fibrose do tecido intersticial. Ainda, segundo o autor, conforme as alterações progredem e a fibrose se estabelece, a IRA se tornar irreversível e o parênquima renal pode estar propenso à DRC, pois em muitas circunstâncias, a injúria renal aguda deixa alterações que podem ser discretas e assintomáticas, mas que sustentam distúrbios e pequenas lesões que podem se perpetuar e desencadear processos de lesão crônica.

No presente estudo, quando comparados com os grupos controle de felinos (Figura 1) e caninos (Figura 2), em todas as amostras foi observado algum grau de fibrose.

No grupo dos felinos, cinco demonstraram fibrose discreta (50%), dois fibrose moderada (20%) e três fibrose intensa (30%) conforme ilustrados na Figura 3.

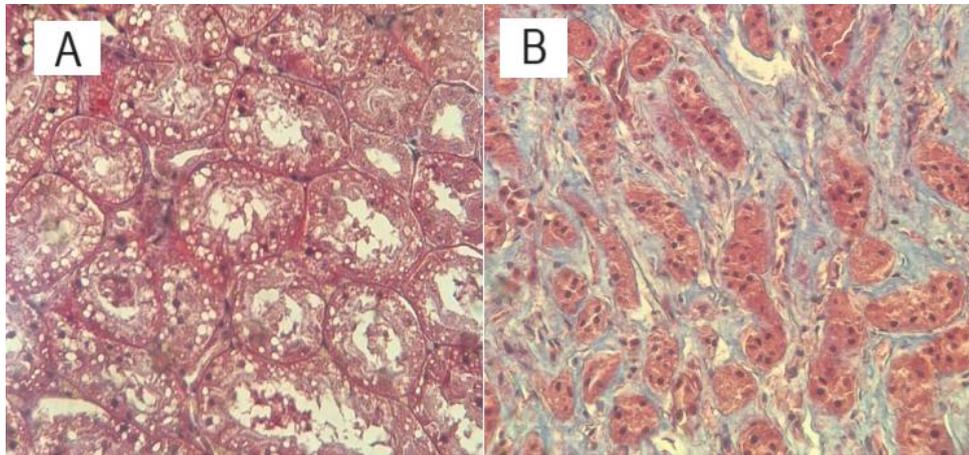
Em cães, sete apresentaram com fibrose discreta (36,8%), sete fibrose moderada (36,8%), e cinco fibrose intensa (26,3%). Os diferentes tipos de grau de fibrose evidenciados na Figura 4.

Figura 1: Cortes histológicos corados em tricrômico de masson referentes às amostras de rins de felinos definidas como grupo controle. A: Grupo controle negativo (sem alterações). B: Grupo controle positivo (DRC).



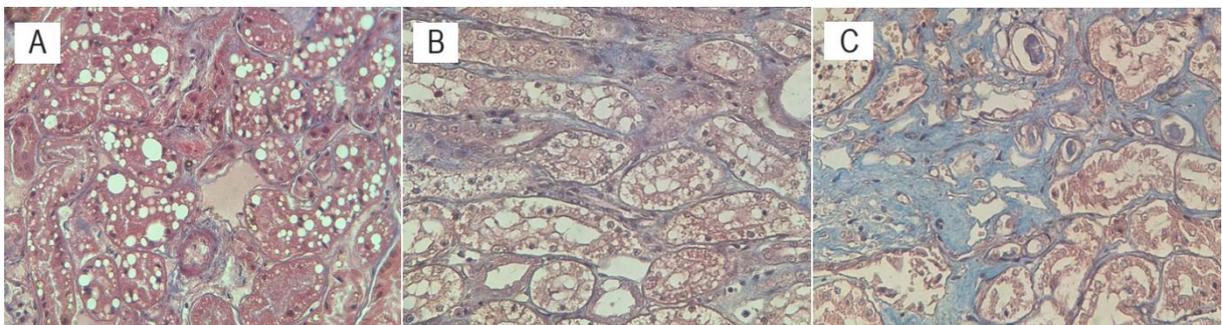
Fonte: Elaborada pelos autores.

Figura 2: Cortes histológicos corados em tricrômico de masson referentes às amostras de rins de cães definidas como grupo controle. A: Grupo controle negativo (sem alterações). B: Grupo controle positivo (DRC).



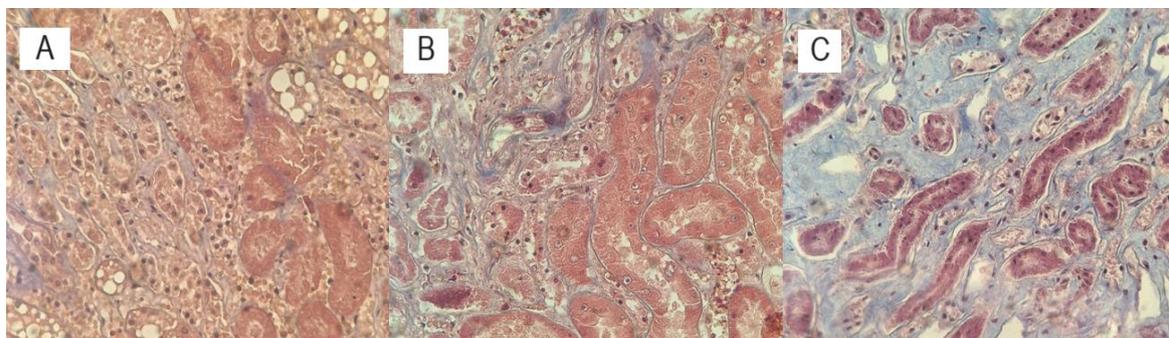
Fonte: Elaborada pelos autores.

Figura 3: Cortes histológicos corados em tricrômico de masson referentes às amostras avaliadas de felinos no estudo. A: lesões classificadas como discretas. B: lesões classificadas como moderadas. C: lesões classificadas como intensas.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Figura 4: Cortes histológicos corados em tricrômico de masson referentes às amostras avaliadas de cães no estudo. A: lesões classificadas como discretas. B: lesões classificadas como moderadas. C: lesões classificadas como intensas.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Observou-se uma correlação direta entre a gravidade das alterações histológicas visualizadas nas lâminas coradas por Hematoxilina e Eosina e a intensidade da marcação do tecido conjuntivo nas colorações especiais para fibras colágenas. A presença de marcação de fibrose peritubular em rins com alterações histológicas discretas, sugere que essa região pode ser o ponto inicial da resposta de fibroplasia na IRA.

O zoneamento obteve seu maior número de lesões entre quadrante 1 (Q1) e quadrante 2 (Q2), sendo o quadrante 3 (Q3) ausente em ambas as espécies. No zoneamento dos gatos, foram observados em maior número, gatos em Q1, com cinco animais (71%), sendo destes três de origem isquêmica e dois de origem nefrotóxica. Em Q2, foram três indivíduos (28,5%), quais dois eram de origem nefrotóxica e um de origem isquêmica.

Em contrapartida, o zoneamento em cães obteve maior representatividade em Q2, com onze animais (78,5%) sendo destes, sete de origem nefrotóxicas e quatro isquêmicas. Em menor número, foram observadas lesões em Q1 em três animais (21,4%), onde duas eram isquêmicas e uma nefrotóxica.

Destaca-se entre os dados de zoneamento, a diferença de sítio de fibroplasia entre as espécies, sugerindo que o processo de recuperação pode ser distinto para os cães e gatos.

De acordo com a graduação de NTA proposta durante a realização do trabalho, no grupo dos cães, sete (50%) eram grau II e (50%) grau III. Diferindo dos cães, no grupo dos felinos, o grau II foi o mais frequente com cinco animais (62,5%) e em menor número três animais foram de (37,5%) grau III. Nenhum animal apresentou grau I. Em relação a fibrose, no grupo dos felinos, cinco demonstraram fibrose discreta (50%), dois fibrose moderada (20%) e três fibrose intensa (30%). Quanto aos cães, sete apresentaram com fibrose discreta (36,8%), sete fibrose moderada (36,8%), e cinco fibrose intensa (26,3%).

Devido às graduações atuais estarem associadas à critérios clínicos e os animais estudados em sua maioria submetidos à necropsia, não foi possível realizar a comparação entre animais graduados conforme IRIS (2016) e a graduação proposta.

Entende-se que, estudos direcionados ao diagnóstico preciso e à implementação de tratamentos adequados se tornam cada vez mais cruciais e indispensáveis. Portanto, é necessário elucidar melhor os fatores envolvidos no desenvolvimento IRA e da DRC para entender melhor a doença e explorar perspectivas futuras.

CONCLUSÃO

Entende-se que a NTA está presente na maioria dos casos de IRA e que o processo de fibroplasia está presente na sua progressão. Baseado nos dados, observou-se que a NTA de origem nefrotóxica foi maior em cães e que fibroplasia está presente desde as fases iniciais das lesões e sua localização divergente entre cães e gatos. Portanto, novas propostas para estadiar melhor as lesões são necessárias, para auxiliar no prognóstico dos pacientes.

REFERÊNCIAS

BENALI, S. L.; LEES, G. E.; CASTAGNARO, M.; ARESU, L. Epithelial mesenchymal transition in the progression of renal disease in dogs. **Histology and Histopathology**, v. 29, n. 11, p. 1409-1414, 2014.

COWGILL, L. D.; POLZIN, D. J.; ELLIOTT, J. et al. Is progressive chronic kidney disease a slow acute kidney injury? **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 46, p. 995-1013, 2016.

- FREITAS, G. C.; VEADO, J. C. C.; CARREGARO, A. B. Testes de avaliação de injúria renal precoce em cães e gatos. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 35, n. 1, p. 411-426, 2014.
- GRAUER, G. F. Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 35, n. 3, p. 581-596, 2005.
- HSU, H. H. et al. Upper urolithiasis in cats with chronic kidney disease: prevalence and investigation of serum and urinary calcium concentrations. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 24, p. e70-e75, 2022.
- IRIS. **International Renal Interest Society**. Grading of acute kidney injury. 2016. Disponível em: http://www.iris-kidney.com/pdf/4_ldc-revised-grading-of-acute-kidney-injury.pdf. Acesso em: 31 dez. 2024.
- KHAN, T. M.; KHAN, K. N. M. Acute kidney injury and chronic kidney disease. **Veterinary Pathology**, v. 52, n. 3, p. 441-444, 2015.
- KWIATKOWSKA, E.; CZAJKA, A.; PAWLIK, A. The mechanism of drug nephrotoxicity and the methods for preventing kidney damage. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 11, p. 6109, 2021.
- LEGATTI, S. A. et al. Acute kidney injury in cats and dogs: a proportional meta-analysis of case series studies. **PloS One**, v. 13, n. 1, 2018.
- LI, C. et al. The emerging role of regulated cell death in ischemia and reperfusion-induced acute kidney injury: current evidence and future perspectives. **Cell Death Discovery**, v. 10, n. 1, p. 216, 2024.
- PONTES, L. D. B. et al. Prevalência de insuficiência renal em pacientes idosos com câncer em um centro de tratamento oncológico. **Einstein (São Paulo)**, v. 12, p. 300-303, 2014.
- RIMER, D. et al. Acute kidney injury in dogs: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and outcome. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 36, n. 2, p. 609-618, mar. 2022. DOI: 10.1111/jvim.16375.
- ROSS, L. Acute kidney injury in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 41, n. 1, p. 1-14, jan. 2011. DOI: 10.1016/j.cvsm.2010.09.003.
- RUFATO, F. H. F.; REZENDE-LAGO, N. C. M.; MARCHI, P. G. F. Insuficiência renal em cães e gatos. **Revista Eletrônica Interdisciplinar**, v. 2, p. 167-173, 2011.
- SCHIFFL, H. Renal recovery from acute tubular necrosis requiring renal replacement therapy: a prospective study in critically ill patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 21, n. 5, p. 1248-1252, 2006.

SHARFUDDIN, A.; MOLITORIS, B. A. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. **Nature Reviews Nephrology**, v. 7, n. 4, p. 189-200, 2011.

TOGNI, M. et al. Causas de morte e razões para eutanásia em gatos na Região Central do Rio Grande do Sul (1964-2013). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [S.l.], v. 38, n. 4, p. 741-750, abr. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-5075>. Acesso em: 18 set. 2023.

WEN, Y.; YANG, C.; MENEZ, S. P.; ROSENBERG, A. Z.; PARIKH, C. R. A systematic review of clinical characteristics and histologic descriptions of acute tubular injury. **Kidney International Reports**, v. 5, n. 11, p. 1993-2001, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.08.026>. Acesso em: 18 out. 2024.

WORWAG, S.; LANGSTON, C. Acute intrinsic renal failure in cats: 32 cases (1997–2004). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 232, n. 5, p. 728-732, 2008.

YABUKI, A. et al. Comparative study of chronic kidney disease in dogs and cats: induction of myofibroblasts. **Veterinary Science**, v. 88, n. 2, p. 294-299, 2010.

YU, L. et al. Insuficiência renal aguda: diretriz da Sociedade Brasileira de Nefrologia. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 37-39, 2002.