

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
ESCOLA DE VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

Disciplina: SEMINÁRIOS APLICADOS

**FISIOLOGIA RENAL E INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EM
PEQUENOS ANIMAIS: CAUSAS E CONSEQUÊNCIAS**

Nathália Bragato
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Naida Cristina Borges

GOIÂNIA
2013

NATHÁLIA BRAGATO

**FISIOLOGIA RENAL E INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EM
PEQUENOS ANIMAIS: CAUSAS E CONSEQUÊNCIAS**

Seminário apresentado junto à disciplina de Seminários
Aplicados do Programa de Pós-Graduação em
Ciência Animal da Escola de Veterinária e
Zootecnia da Universidade Federal de Goiás.

Nível: Mestrado

Área de Concentração:

Patologia, Clínica e Cirurgia Animal

Linha de Pesquisa:

Alterações clínicas, metabólicas e toxêmicas dos
animais e meios auxiliares de diagnóstico

Orientadora:

Prof^a. Dr^a. Naida Cristina Borges – EVZ/ UFG

Comitê de Orientação:

Prof^a. Dr^a. Maria Clorinda Soares Fioravanti – EVZ/ UFG

Prof^a. Dr^a. Liliana Borges de Menezes – IPTSP/ UFG

GOIÂNIA

2013

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	2
2.1 Fisiologia renal	2
2.1.1 Produção de urina	2
2.1.2 Manutenção da taxa de filtração glomerular e controle da pressão arterial	10
2.2 Patogenia da insuficiência renal aguda	13
2.3 Fases da insuficiência renal aguda	19
2.4 Etiologia da insuficiência renal aguda	20
2.4.1 Insuficiência renal aguda causada por fatores pré-renais	22
2.4.2 Insuficiência renal aguda por causas renais intrínsecas	26
2.4.4 Insuficiência renal aguda por fatores pós-renais	32
2.5 Fatores de risco para desenvolvimento da insuficiência renal aguda	33
2.6 Principais complicações da insuficiência renal aguda	35
2.7 Prognóstico da insuficiência renal aguda	38
2.8 Prevenção da insuficiência renal aguda ambiente hospitalar	39
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
REFERÊNCIAS	44

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 Desenho esquemático do néfron e do ducto coletor. AAF - arteríola aferente, AEF - arteríola eferente, CPT - capilar peritubular, RDF - ramo descendente fino, RAF - ramo ascendente fino, RAE - ramo ascendente espesso..... 03
- FIGURA 2 Desenho esquemático evidenciando a organização das células tubulares e suas estruturas que possibilitam o transporte pela via transcelular e paracelular. MPA - membrana plasmática apical, MPBL - membrana plasmática basolateral, EICL - espaço intracelular lateral..... 04
- FIGURA 3 Desenho esquemático do túbulo contornado distal (A) e do ducto coletor (B) evidenciando a reabsorção de solutos que ocorre em cada um desses segmentos, e a reabsorção de água em resposta ao hormônio antidiurético..... 10
- FIGURA 4 Desenho esquemático da injúria e do reparo das células tubulares na insuficiência renal aguda. Após dano tóxico ou isquêmico, cálcio, radicais livres, depleção de ATP, e fosfolipases levam a alterações morfológicas nos túbulos proximais, incluindo a perda da borda em escova e da polaridade, redistribuição de integrinas e ATPase Na^+/K^+ para a superfície apical. Essas alterações promovem necrose e apoptose. Ocorre descamação de células viáveis e não viáveis no lúmen tubular, resultando na formação de cilindros e obstrução tubular, o que contribui para a redução na taxa de filtração glomerular. Se a membrana basal estiver intacta, fatores de crescimento estimulam a proliferação e diferenciação das células tubulares viáveis, a polaridade celular e a borda em escova são restabelecidas e o rim pode restaurar completamente sua estrutura e função..... 18

LISTA DE ABREVIATURAS

ADH	Hormônio antidiurético
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides
AMP	Adenosina monofosfato
ATP	Adenosina trifosfato
CID	Coagulação intravascular disseminada
COX	Ciclooxygenase
DC	Débito cardíaco
DRA	Doença renal aguda
ECA	Enzima conversora da angiotensina
IC	Insuficiência cardíaca
IRA	Insuficiência renal aguda
IRC	Insuficiência renal crônica
ITU	Infecção do trato urinário
NTA	Necrose tubular aguda
PGE ₂	Prostaglandina E 2
PGI ₂	Prostaglandina I 2
SNS	Sistema nervoso simpático
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
TCD	Túbulo contornado distal
TCP	Túbulo contornado proximal
TFG	Taxa de filtração glomerular
UTI	Unidade de terapia intensiva

1 INTRODUÇÃO

Os rins são os principais órgãos responsáveis pela manutenção da homeostasia do organismo devido a suas funções de manutenção do equilíbrio hidoeletrolítico e ácido base, controle da pressão arterial, produção de eritropoietina e ativação da vitamina D. Por outro lado, os rins estão sujeitos a lesões provocadas por agentes tóxicos e isquêmicos em decorrência do seu papel de excreção e reabsorção, além de receberem 25% do débito cardíaco.

As lesões renais são vistas com maior frequência nos túbulos contornados proximais e porção ascendente da alça de Henle devido a alta taxa metabólica e sua função de excreção. Tais alterações podem levar a insuficiência renal aguda, principalmente quando associadas a fatores de risco como pacientes idosos, com nefropatia crônica, recebendo medicamentos potencialmente nefrotóxicos e submetidos a procedimentos anestésicos ou cirúrgicos.

A insuficiência renal aguda leva a diversas complicações no organismo, como distúrbios hidoeletrolíticos, acidose metabólica, uremia e hipertensão. Seu prognóstico é tido como desfavorável, caso não seja diagnosticada e tratada precocemente. Portanto, a prevenção é o fator primordial para evitar seu desenvolvimento.

Com esta revisão de literatura objetivou-se descrever a etiologia e a fisiopatogenia da insuficiência renal aguda, bem como os fatores de risco associados a sua ocorrência, uma vez que o conhecimento destes aspectos é fundamental para a prevenção de seu desenvolvimento.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Fisiologia renal

As funções dos rins são amplas e fundamentais para manutenção da homeostasia. Os rins recebem aproximadamente 25% do débito cardíaco e têm como papel principal filtrar o sangue e excretar os resíduos metabólicos como hormônios e componentes exógenos. Na ação de reabsorção os rins recuperam algumas substâncias filtradas requeridas pelo organismo, como as proteínas de baixo peso molecular, a água e os eletrólitos (LUNN, 2011).

Nestes processos, os rins devem reconhecer quando há excesso de água ou eletrólitos específicos e responder deixando de reabsorver ou secretando substâncias, garantindo assim o balanço hídrico, eletrolítico e ácido base (LANGSTON, 2008; MORAIS et al., 2008). Os rins também são responsáveis pela produção e liberação de hormônios que regulam a pressão arterial, a produção de eritropoietina e pela síntese da forma ativa da vitamina D (LUNN, 2011).

2.1.1 Produção de urina

A unidade funcional dos rins é o néfron que é formado pelo glomérulo, cápsula de Bowman e túbulos renais (Figura 1). O glomérulo é uma rede de capilares interpostos entre as arteríolas aferentes e eferentes no córtex renal, destinado especificamente a reter elementos celulares e proteínas com médio a alto peso molecular no sistema vascular e produzir o ultrafiltrado, que inicialmente tem composição eletrolítica e aquosa quase idêntica a do plasma. As fenestras endoteliais e os podócitos constituem canais para a passagem de água e elementos acelulares do sangue para o espaço de Bowman (VERIANDER, 1999).

O ultrafiltrado, depois do espaço de Bowman, é significativamente alterado à medida que atravessa os túbulos renais, onde as substâncias filtradas são reabsorvidas e elementos plasmáticos são secretados no líquido tubular, de acordo com a especialização funcional e estrutural das células epiteliais em cada segmento. No córtex, os néfrons unem-se ao sistema de ductos coletores, que

atravessam os rins e terminam no ducto coletor medular (Figura 1), onde ocorrem as alterações finais do líquido tubular e formação da urina (LUNN, 2011).

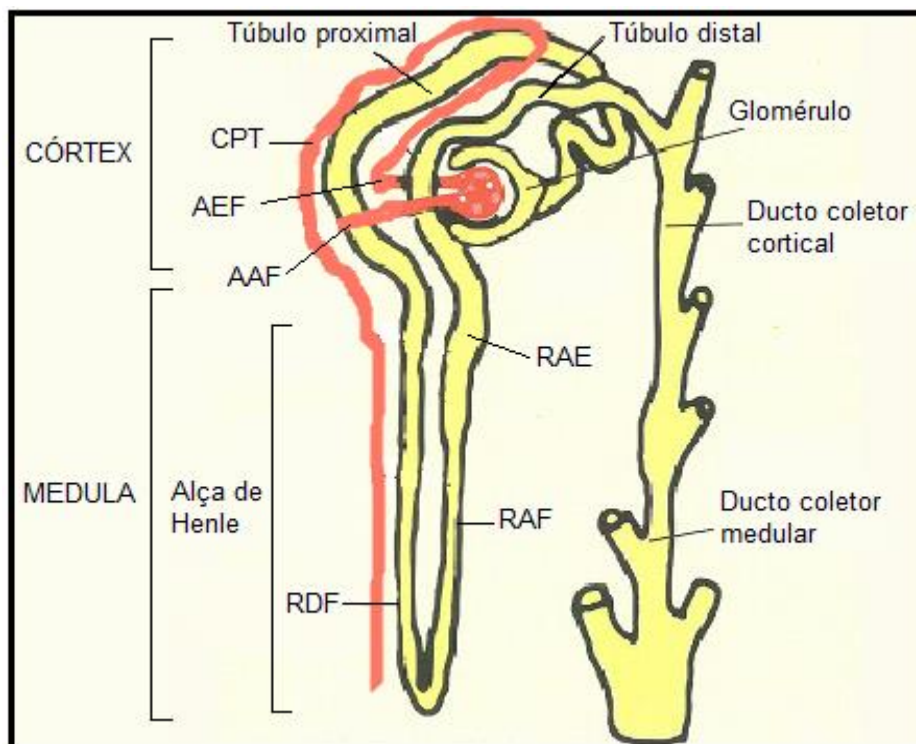


FIGURA 1 - Desenho esquemático do néfron e do ducto coletor. AAF - arteríola aferente, AEF - arteríola eferente, CPT - capilar peritubular, RDF - ramo descendente fino, RAF - ramo ascendente fino, RAE - ramo ascendente espesso. Adaptado de GEIST & LANGSTON (2011).

A taxa de reabsorção e secreção de substâncias filtradas varia entre os segmentos do túbulo renal. Em geral, o túbulo contornado proximal (TCP) é responsável pela reabsorção do ultrafiltrado em maior grau que o restante do túbulo, cerca de 60% da maioria das substâncias filtradas são reabsorvidas neste segmento. Porém, os solutos e a água filtrados geralmente são reabsorvidos independentemente do estado fisiológico do animal (SOUZA & ELIAS, 2006).

A organização anatômica do TCP e sua relação com o capilar peritubular facilita o movimento dos eletrólitos do líquido tubular para o sangue através da via transcelular e da via paracelular. As substâncias transportadas através da via transcelular são captadas do líquido tubular pela célula através de carreador, localizado na borda em escova da membrana plasmática apical, e

lançadas no líquido intersticial no lado sanguíneo da célula através da membrana plasmática basolateral (Figura 2) (VERIANDER, 1999).

Na via paracelular, as substâncias movem-se do líquido tubular através da zônula ocludente, estrutura altamente permeável que une as células do TCP entre si e forma o limite entre os domínios das membranas plasmáticas apical e basolateral. Esse transporte ocorre por difusão passiva ou por arraste de solvente, que é o embarque de soluto pelo fluxo de água. As substâncias que cruzam a zônula ocludente entram no espaço intracelular lateral, que se comunica com o líquido intersticial. Deste ponto as substâncias reabsorvidas podem ser captadas pelo capilar peritubular (Figura 2) (VERIANDER, 1999).

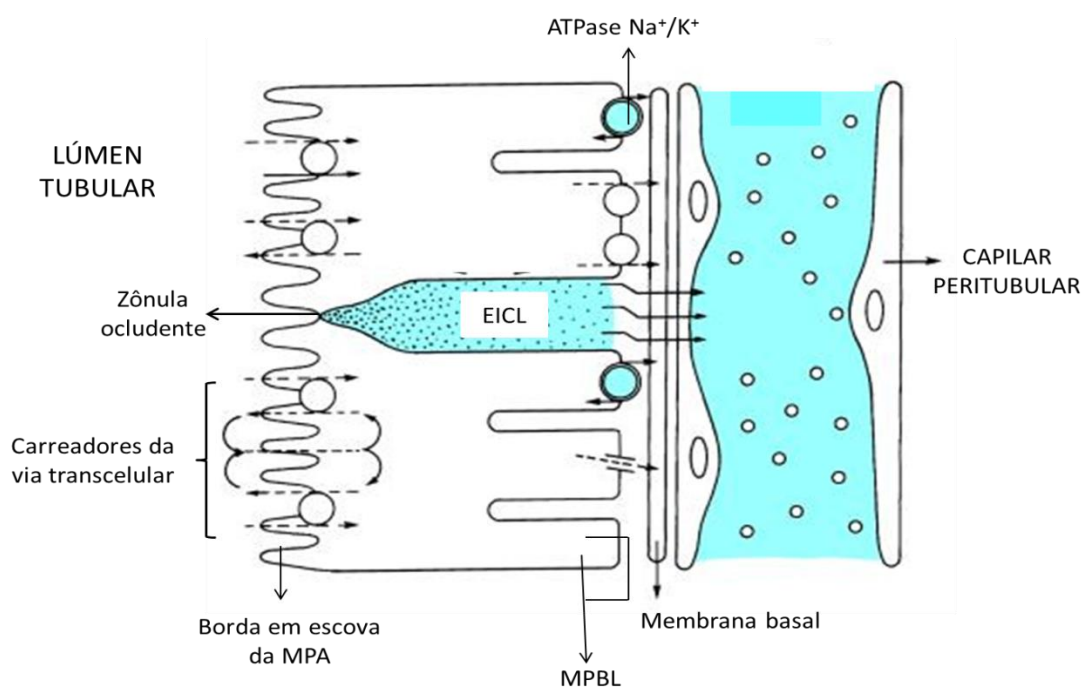


FIGURA 2 – Desenho esquemático evidenciando a organização das células tubulares e suas estruturas que possibilitam o transporte pela via transcelular e paracelular. MPA – membrana plasmática apical, MPBL – membrana plasmática basolateral, EICL – espaço intracelular lateral.

Fonte: <http://www.ebah.com.br>

O movimento de água e soluto do líquido intersticial para a corrente sanguínea é favorecido pela localização do capilar peritubular e controlado pelas forças de Starling. O plasma que sai do glomérulo tem pressão oncótica alta por causa da filtração seletiva de água e sais e da retenção de proteínas na luz

capilar. Em virtude da baixa resistência no capilar peritubular, a pressão hidrostática no capilar é baixa. Estas duas condições, alta pressão oncótica plasmática peritubular e baixa pressão hidrostática capilar peritubular, favorecem o movimento de líquido e soluto no interstício para a corrente sanguínea (SOUZA & ELIAS, 2006).

No TCP, grande parte do transporte de substâncias do líquido tubular para o sangue é feita pelo transporte ativo de Na^+ por uma bomba de Na^+/K^+ (ATPase de Na^+/K^+) localizada na membrana plasmática basolateral (GOBE & JOHNSON, 2007). Em condições ideais, a ATPase de Na^+/K^+ desloca três íons de Na^+ para o líquido intersticial e capta dois K^+ para a célula (VERIANDER, 1999).

O funcionamento normal da ATPase de Na^+/K^+ reduz a concentração de Na^+ e aumenta a concentração de K^+ dentro da célula. A subsequente difusão de K^+ para fora, via canais de K^+ polariza a célula, tornando seu interior eletricamente negativo em relação ao exterior. Portanto, estabelece-se um gradiente eletroquímico para Na^+ através da membrana plasmática apical, estimulando o movimento de Na^+ do líquido tubular para dentro da célula que é facilitado por uma série de transportadores específicos da membrana (VERIANDER, 1999).

O movimento de Na^+ por meio da maioria desses transportadores está acoplado ao movimento de outros solutos na mesma direção do Na^+ por cotransporte. As substâncias removidas do líquido tubular proximal para dentro da célula por cotransporte incluem glicose, aminoácidos, fosfato, sulfato e ânions orgânicos. Sendo que, em condições normais, 99% de toda glicose filtrada no glomérulo é reabsorvida (HART, 2005). A captação ativa dessas substâncias aumenta sua concentração intracelular e permite que se movimentem através da membrana plasmática basolateral para o sangue por difusão passiva ou facilitada (LUNN, 2011).

A reabsorção de bicarbonato (HCO_3^-) pelo túbulo também é regida pelo gradiente de Na^+ , embora indiretamente, por meio de um antiportador de Na^+/H^+ . O H^+ secretado combina-se no líquido tubular com o HCO_3^- filtrado, formando ácido carbônico (H_2CO_3), que se dissocia e forma H_2O e CO_2 . A dissociação é catalisada pela enzima anidrase carbônica na membrana plasmática apical das células tubulares proximais. O CO_2 difunde-se passivamente através da

membrana plasmática apical para dentro da célula onde se combina com H_2O formando H_2CO_3 , sendo essa reação catalisada pela anidrase carbônica citoplasmática. O H_2CO_3 dissocia-se e forma H^+ e HCO_3^- dentro da célula. O HCO_3^- move-se através da membrana plasmática basolateral e volta ao sangue carregado pelo cotransportador de $Na^+/3 HCO_3^-$ e possivelmente por um antiportador HCO_3^-/Cl^- (VERIANDER, 1999).

O H^+ é transportado para o líquido tubular pelo antiportador Na^+/H^+ . Completado o ciclo, ele se combina com o NH_2 e com o HPO_4^- para ser eliminado na urina na forma de NH_3 ou NH_4^+ e fosfato (H_2PO_4). Por meio desse complexo mecanismo, o túbulo renal reabsorve 60% a 85% do HCO_3^- filtrado e elimina o excesso de ácido do organismo evitando a acidose metabólica (LANGSTON, 2008).

A reabsorção passiva de Cl^- no TCP também é imediatamente controlada pela ATPase de Na^+/K^+ . À medida que o Na^+ , HCO_3^- , glicose, aminoácidos e outros solutos são reabsorvidos seletivamente e a água é captada juntamente com esses solutos, a concentração de Cl^- no líquido tubular aumenta, estabelecendo um gradiente químico para o movimento de Cl^- em direção do lado sanguíneo do túbulo. Além disso, no início do túbulo proximal, a captação seletiva de Na^+ excede a de ânions, resultando em transferência final de carga positiva para o lado sanguíneo do epitélio e criando um pequeno gradiente elétrico para ânions na direção do sangue. No início do túbulo proximal, portanto, o gradiente químico e o gradiente elétrico favorecem a reabsorção de Cl^- . Como a zônula ocludente é altamente permeável ao Cl^- , ocorre transferência paracelular passiva de Cl^- do lúmen tubular para o líquido intersticial (VERIANDER, 1999).

O TCP também é responsável pela reabsorção de peptídeos e proteínas de baixo peso molecular filtrados. Grande proporção dos peptídeos filtrados é degradada em aminoácidos por peptidases presentes na borda em escova do TCP e reabsorvida por cotransporte com o Na^+ . Algumas proteínas como a insulina, o glucagon e o hormônio paratireóideo são removidas do líquido tubular para as células do túbulo por endocitose mediada por carreador ao longo da membrana plasmática apical. As proteínas são liberadas pelas vesículas endocíticas para os lisossomos onde são degradadas por enzimas proteolíticas e

os aminoácidos resultantes são transportados para o líquido intersticial e devolvidos ao sangue (VERIANDER, 1999).

Outra função importante do TCP é a remoção de ampla variedade de íons orgânicos do sangue e sua secreção para o líquido tubular. Esse grupo de íons orgânicos inclui tanto resíduos metabólicos endógenos como drogas ou toxinas exógenas, que na maioria das vezes se encontram ligadas a proteínas no plasma, sendo pouco filtradas pelo glomérulo e portanto são secretadas pelos túbulos renais para sua eliminação na urina (SOUZA & ELIAS, 2006; JOHN & HERZENBERG, 2009).

O mecanismo de secreção não é totalmente conhecido, mas envolve a captação destas substâncias do sangue para a célula tubular seguida pelo deslocamento da substância para o líquido tubular por um processo mediado por transportador (LUNN, 2011). Os compostos orgânicos endógenos secretados pelo TCP incluem sais biliares, oxalato, urato, creatinina, prostaglandinas e adrenalina. Também são secretados antibióticos como a penicilina G, o trimetoprim e a gentamicina, diuréticos como a clorotiazida e a furosemida, o analgésico morfina e muitos dos seus derivados (VERIANDER, 1999).

Em sequência ao TCP encontra-se o ramo fino da alça de Henle. Neste, não ocorre transporte ativo e sua função é determinada pelas propriedades de permeabilidade passiva e orientação espacial dentro da porção medular renal, que por ser hipertônica, possibilita a reabsorção de grande quantidade de água, permitindo a concentração da urina bem acima da osmolaridade plasmática. Os néfrons superficiais possuem alças de Henle curtas que se estendem apenas até a parte externa da medular. Os néfrons justaglomerulares possuem alças de Henle longas que se estendem até a medular interna possibilitando a maior concentração da urina nesses néfrons (SOUZA & ELIAS, 2006).

O ramo descendente fino da alça de Henle é impermeável ao sódio e se localiza no interstício medular, que é progressivamente mais hipertônico, portanto ocorre reabsorção de água passivamente do ducto coletor para o interstício medular, deixando o líquido tubular mais concentrado. Após a curva da alça de Henle, o líquido tubular concentrado entra em regiões de osmolaridade intersticial mais baixa à medida que flui através do ramo ascendente fino, que é

impermeável a água e permeável ao sódio e com isso o sódio flui do líquido tubular para o interstício (GOBE & JOHNSON, 2007).

Os segmentos do túbulo distal incluem o ramo ascendente espesso da alça de Henle e o túbulo contornado distal (TCD) que possuem alta capacidade de transporte ativo de soluto, onde reabsorvem Na^+ , Cl^- e os cátions divalentes Ca^{++} e Mg^{++} (FIGURA 3 - A). Esses segmentos são capazes de reabsorver solutos contra um alto gradiente, e, quando o líquido tubular deixa o TCD, mais de 90% dos sais filtrados já foram reabsorvidos (VERIANDER, 1999).

Tanto o ramo ascendente espesso como o TCD são impermeáveis a água. A reabsorção de sódio e cloro sem a reabsorção concomitante de água resulta em líquido tubular hipotônico, portanto esses segmentos são denominados segmentos diluidores. Essa reabsorção ativa de soluto sem a reabsorção de água também é responsável pelo gradiente de concentração medular (GOBE & JOHNSON, 2007).

A diluição do líquido tubular nos segmentos distais do túbulo ocorre independentemente do estado de volume de líquido do animal, sendo importante elemento da regulação do volume de líquido pelo rim, permitindo a excreção da água em excesso sem sal, evitando assim, sobrecarga de água e hipotonicidade plasmática (LUNN, 2011).

O sistema de ductos coletores começa com o segmento conectante, que é a região de transição do TCD para o túbulo coletor inicial. Os túbulos coletores iniciais convergem e desembocam no ducto coletor, que desce pelo córtex e pela medula até a extremidade papilar, onde o líquido tubular se lança na pelve renal. Na maior parte do sistema de ductos coletores existem dois tipos de células, a célula principal e a célula intercalada (SOUZA & ELIAS, 2006).

A célula principal é responsável pela reabsorção de NaCl no ducto coletor, o Na^+ é ativamente transportado pela ATPase de Na^+/K^+ para o líquido intersticial resultando em potencial elétrico negativo do lúmen que rege a absorção de Cl^- passivamente através da via paracelular (Figura 3 - B). Ao mesmo tempo, o K^+ é bombeado ativamente do líquido intersticial para a célula pela ATPase Na^+/K^+ , elevando a concentração de K^+ intracelular acima da concentração do líquido intersticial e do líquido tubular. O K^+ intracelular é secretado para o líquido tubular porque o canal de K^+ apical é mais permeável

que o canal de K^+ basolateral e o potencial elétrico negativo do lúmen favorece a secreção de K^+ (VERIANDER, 1999).

O túbulo coletor também é capaz de reabsorver K^+ por meio da célula intercalada. Os íons potássio são ativamente transportados do citoplasma através da membrana plasmática apical da célula intercalada na troca de íons hidrogênio por uma ATPase H^+/K^+ (Figura 3 - B). Essa bomba tem papel adicional na contribuição para a acidificação da urina, principalmente em resposta à acidose, pois as células intercalares são capazes de alterar a taxa de secreção de H^+ , modificando o número de bombas de prótons na membrana plasmática apical pela inserção ou remoção de vesículas na membrana contendo bombas de prótons. A atividade da ATPase H^+/K^+ também é facilitada pela hipopotassemia para permitir a reabsorção do potássio no líquido tubular, resultando em maior excreção de H^+ e acidificação da urina (VERIANDER, 1999).

O ducto coletor também é capaz de excretar bicarbonato em resposta à alcalose, pois as células intercalares tipo B são ricas em anidrase carbônica e contém uma bomba de prótons basolateral com um intercambiador apical de Cl^-/HCO_3^- (Figura 3 - B). Assim as células secretoras de bicarbonato agem de forma contrária às células secretoras de ácido, capazes de reabsorver ativamente H^+ e trocar Cl^- no líquido tubular por HCO_3^- intracelular (MORAIS et al., 2008).

O TCD e o ducto coletor controlam a taxa final de excreção de eletrólitos e água para manter a homeostase, apesar das variações na ingestão dietética e nas perdas extra renais de sais e água (GOBE & JOHNSON, 2007). As respostas específicas desses segmentos para alterar acentuadamente as taxas de reabsorção ou secreção de Na^+ , K^+ , Ca^{++} e água devem-se em grande parte à ação de diversos hormônios, incluindo aldosterona, peptídeo natriurético atrial, hormônio antidiurético, vitamina D3 e calcitonina (MERCADANTE & ARCURI, 2004).

As características de permeabilidade do ducto coletor sobre influência do hormônio antidiurético (ADH) determinam a concentração da urina excretada. Em condições de sobrecarga hídrica, o ADH está ausente e o ducto coletor é relativamente impermeável à água, eliminando então urina diluída e mantendo a osmolalidade plasmática normal. Nas condições de desidratação ou depleção de volume o ADH é liberado na hipófise e torna o ducto coletor altamente permeável

à água, assim esta flui rapidamente do líquido tubular diluído para o interstício medular concentrado (Figura 3 – B), sendo eliminado um líquido tubular altamente concentrado, que agora é urina (MERCADANTE & ARCURI, 2004).

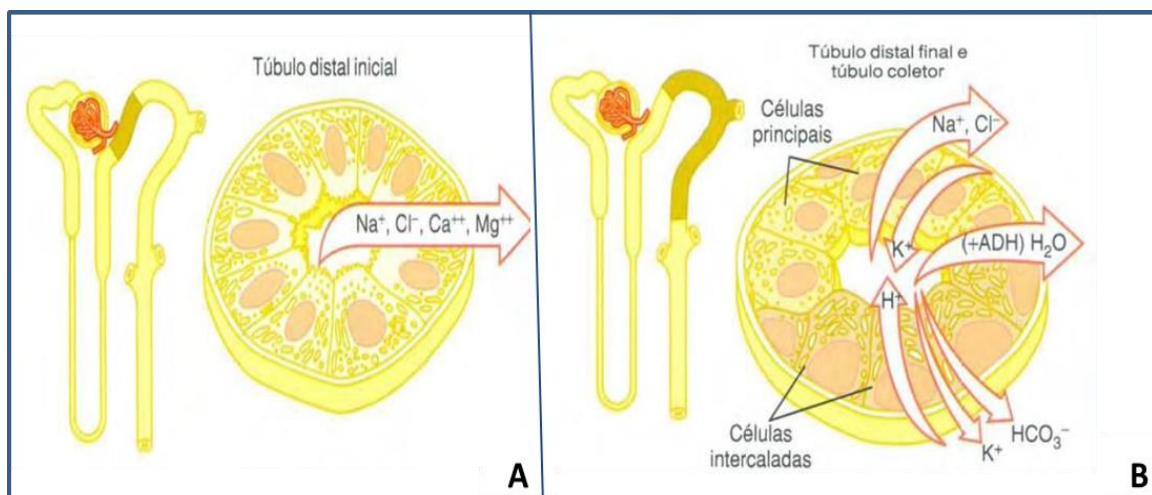


FIGURA 3 – Desenho esquemático do túbulo contornado distal (A) e do ducto coletor (B) evidenciando a reabsorção de solutos que ocorre em cada um desses segmentos, e a reabsorção de água em resposta ao hormônio antidiurético.

Fonte: <http://diariodefarmacia2010.blogspot.com.br/>

2.1.2 Manutenção da taxa de filtração glomerular e controle da pressão arterial

Os principais fatores que afetam a taxa de filtração glomerular (TFG) são a permeabilidade dos capilares glomerulares, a pressão hidrostática na cápsula de Bowman, a pressão oncótica do sangue e a pressão hidráulica nos capilares glomerulares. A pressão nos capilares glomerulares é determinada pela pressão nas arteríolas aferente e eferente. Alteração na resistência de qualquer uma dessas arteríolas afeta a regulação renal da TFG independente do fluxo sanguíneo renal, pois, se a pressão da artéria renal cai, a constrição da arteríola eferente resulta em aumento da pressão no glomérulo preservando a TFG (LUNN, 2011).

Os rins possuem grande habilidade para manter o fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular dentro de um intervalo estreito, face às alterações de pressão sanguínea arterial média. Isso, efetivamente, isola os rins das flutuações normais da pressão sanguínea sistêmica, mantendo suas funções homeostáticas

normais. Esta propriedade, conhecida como autorregulação, é eficaz apenas em pressões arteriais médias que variam de 70 a 170mm de Hg (LUNN, 2011).

Os efeitos renais sobre a pressão e o volume sanguíneo sistêmico são mediados principalmente por fatores humorais, em particular o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (SOUZA & ELIAS, 2006).

A renina é um hormônio produzido por células especializadas da parede da arteríola aferente. Sua liberação é estimulada pela diminuição na pressão de perfusão renal, mais comumente por hipotensão sistêmica. A renina catalisa a transformação de angiotensinogênio, produzido pelo fígado, em angiotensina I e esta, por sua vez, é convertida em angiotensina II pela enzima conversora da angiotensina (ECA), localizada principalmente no endotélio vascular do pulmão (SCHMIEDT et al., 2012).

A angiotensina II é um potente vasoconstritor, que age diretamente para aumentar a pressão arterial sistêmica e a pressão renal de perfusão. A angiotensina II também estimula a liberação de aldosterona pela glândula adrenal e de vasopressina pela hipófise. No ducto coletor, a aldosterona aumenta a reabsorção de sódio e água e a vasopressina aumenta a reabsorção de ureia e água. A maior absorção de soluto e água aumenta o volume intravascular, melhorando a perfusão renal (MERCADANTE & ARCURI, 2004; SCHMIEDT et al., 2012). A liberação de renina é suprimida pela melhora da perfusão renal e pelos níveis plasmáticos elevados de angiotensina II, criando o sistema de retroalimentação negativa que mantém a perfusão renal e a TFG na faixa fisiológica (VERIANDER, 1999).

Os níveis aumentados de angiotensina II também estimulam a produção e a liberação de duas prostaglandinas vasodilatadoras renais que, além de exercer função no tônus vascular, também age no balanço hidroeletrólítico e na liberação de renina. As prostaglandinas renais são a prostaglandina E_2 (PGE_2) e a prostaglandina I_2 (PGI_2 ou prostaciclina) (MICHELIN et al., 2006). A PGE_2 é encontrada em maior quantidade nos túbulos renais, onde regula o transporte de sódio e cloro na alça de Henle e interfere também no fluxo sanguíneo da medula renal (DELFINO & MOCELIN, 1995). A PGI_2 é mais abundante no córtex renal, onde regula o tônus vascular renal, a TFG e a produção de renina (MICHELIN et al., 2006).

A produção intra-renal desses vasodilatadores neutraliza o efeito vasoconstritor da angiotensina II sobre a vascularização intra-renal e ajuda manter a resistência vascular em níveis normais ou quase normais na arteríola aferente. Sem esse efeito protetor, a vasoconstrição generalizada resultaria em fluxo sanguíneo renal e TFG reduzidos, apesar da elevação da pressão arterial (VERIANDER, 1999).

O controle intrínseco da pressão de perfusão capilar glomerular também é mediado por sistemas que controlam a resistência ao fluxo nas arteríolas aferente e eferente. Esses dois sistemas auto reguladores são o reflexo miogênico e a retroalimentação túbulo-glomerular (VERIANDER, 1999).

O reflexo miogênico ocorre como resposta das arteríolas glomerulares a alterações na tensão da parede arteriolar, resultando em sua constrição quase imediata após o aumento na tensão. Inversamente, a diminuição na tensão da parede arteriolar resulta em dilatação imediata. A vasodilatação e a vasoconstrição arteriolar resultam em alterações na resistência ao fluxo de sangue na arteríola aferente. Tais alterações na resistência vascular contribuem para a manutenção da TFG e do fluxo sanguíneo renal em níveis constantes, apesar de alterações acentuadas na pressão sanguínea na artéria renal (ROSS, 2012). Esse reflexo demonstra ser independente de inervação renal, mas pode ser influenciado por mediadores químicos como o óxido nítrico (VERIANDER, 1999).

O segundo mecanismo de controle intrínseco é a retroalimentação túbulo-glomerular que é controlada pelo aparelho justaglomerular (composto pela mácula densa, ramo ascendente espesso da alça de Henle, arteríolas aferente e eferente). Tal sistema monitora a TFG no néfron isolado para evitar que a capacidade do túbulo de absorver líquido ou soluto seja ultrapassada, evitando a perda de líquido. Aumento na velocidade do fluxo de líquido tubular no nível da mácula densa provoca aumento da resistência ao fluxo na arteríola aferente, levando a redução de pressão de perfusão capilar glomerular, do coeficiente de ultra filtração e da TFG de néfron isolado. O mecanismo pelo qual o sinal na mácula densa é traduzido nesses efeitos não é bem conhecido, mas pode envolver efeitos diferenciais de vasoconstritores e vasodilatadores sobre as

arteríolas aferente e eferente, bem como sobre a contração da célula mesangial (VERIANDER, 1999).

O endotélio renal produz vasoconstritores e vasodilatadores potentes que regulam o tônus arteriolar no rim. Os fatores constritores derivados do endotélio incluem a endotelina, o tromboxano A₂ e a angiotensina II. Os fatores relaxantes derivados do endotélio incluem o óxido nítrico, a PGI₂ e PGE₂ (ROSS, 2012).

Além dos controles exercidos pelo próprio rim, fatores sistêmicos podem contribuir para alterações na TFG. Esses fatores incluem o controle sistêmico do volume sanguíneo e o tônus vascular. A secreção de aldosterona e o ADH aumentam a absorção de água e soluto pelo rim, aumentando o volume sanguíneo (MERCADANTE & ARCURI, 2004). O peptídeo natriurético atrial, um hormônio produzido nos átrios cardíacos, causa natriurese e diurese, reduzindo o volume sanguíneo (ROSS, 2012).

Os fatores sistêmicos que afetam o tônus vascular também afetam a pressão arterial sistêmica, a perfusão renal e a ultrafiltração. A vasopressina e as catecolaminas circulantes podem causar vasoconstrição e aumentar a pressão arterial. A estimulação β-adrenérgica ativa o sistema renina-angiotensina, e a estimulação α-adrenérgica causa vasoconstrição renal, produzindo redução da redistribuição do fluxo sanguíneo renal (COLE et al., 2012). Os vasoconstritores promovem constrição das células mesangiais no glomérulo e reduzem a área disponível para filtração e o coeficiente de ultrafiltração (FUJII et al., 2003).

2.2 Patogenia da insuficiência renal aguda

A doença renal pode ser definida como uma anormalidade estrutural ou funcional de um ou ambos os rins, porém este termo não qualifica a etiologia, gravidade ou distribuição das lesões e nem o grau de função renal. A gravidade da doença renal, as implicações da terapia e o prognóstico podem variar entre os pacientes de acordo com o grau de perda da função renal (GRAUER, 2001).

A insuficiência renal ocorre quando a reserva renal, porcentagem de néfrons desnecessária para manter a função renal normal, é perdida e, dois

terços a três quartos dos néfrons de ambos os rins param de funcionar. Os principais sinais que indicam a presença de insuficiência renal é a perda da habilidade de concentrar a urina associada à azotemia (LUNN, 2011).

A insuficiência renal aguda (IRA) é definida como redução ou perda súbita da função renal, resultando em incapacidade em excretar compostos nitrogenados (MELCHERT et al., 2007; ROSS, 2009), acompanhada ou não da diminuição da diurese e falha da capacidade de concentrar a urina (COSTA et al., 2003). A IRA é caracterizada por ocorrer dentro de horas ou dias após a exposição ao agente agressor e geralmente é causada por agressão de origem tóxica ou isquêmica sobre os rins, capaz de provocar lesão nas células epiteliais dos TCP e porção ascendente da alça de Henle, prejudicando a regulação do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido base (GRAUER, 2001).

Os rins são susceptíveis aos efeitos da isquemia e de agentes tóxicos em decorrência das características anatômicas e fisiológicas únicas. O grande fluxo sanguíneo renal, aproximadamente 25% do débito cardíaco, resulta em maior afluência de tóxicos provenientes do sangue para os rins, quando comparado com outros órgãos (LUNN, 2011).

O córtex renal recebe aproximadamente 90% do fluxo sanguíneo renal e a medular aproximadamente 10%, isto torna o córtex particularmente vulnerável a toxinas circulantes na corrente sanguínea e a medular é mais susceptível a isquemia (GOBE & JOHNSON, 2007). No interior do córtex renal, as células dos TCP e ramo ascendente espesso da alça de Henle são mais frequentemente afetados por lesões isquêmicas e induzidas por tóxicos em virtude de suas funções de transporte e altas taxas metabólicas (GRAUER, 2005; LUNN, 2011).

Durante o processo de reabsorção de água e eletrólitos do filtrado glomerular, as células tubulares podem ficar expostas a concentrações extremamente altas de agentes tóxicos, que são secretados ou reabsorvidos pelas células epiteliais tubulares (LUNN, 2011). Os rins também exercem papel na biotransformação de muitas drogas e agentes tóxicos, o que geralmente resulta na formação de metabólitos menos tóxicos do que o composto inicial. Contudo, em alguns casos, os metabólitos são mais tóxicos que o composto original, por exemplo, a oxidação de etilenoglicol em glicolato e oxalato (GRAUER, 2001).

Os agentes nefrotóxicos interferem nas funções essenciais das células tubulares, causando lesão e morte celular (LUNN, 2011). A isquemia renal promove insuficiência de substrato e hipóxia celular, que provoca degradação do trifosfato de adenosina (ATP) intracelular para difosfato de adenosina e monofosfato de adenosina (AMP). O AMP pode ser degradado posteriormente a outros nucleotídeos de adenina que se difundem para fora da célula impedindo a síntese de novo ATP (ROSS, 2011).

A redução intracelular de ATP leva a danos metabólicos graves e alterações estruturais nas células tubulares renais, como o aumento intracelular de cálcio e a produção de radicais livres que ativam as proteases e fosfolipases levando a subsequente dano celular (JOHN & HERZENBERG, 2009; MENEZES et al., 2010). A redução da atividade da bomba ATPase Na^+/K^+ causa edema e morte celular que ocorre como resultado da captação osmótica de água proveniente do espaço extracelular. A diminuição da água plasmática, por sua vez, tem como consequência a agregação eritrocitária, a congestão e estase vascular renal, que tendem a potencializar e perpetuar a redução da TFG e a deficiência celular de oxigênio e nutrientes (LUNN, 2011).

A quebra de outras substâncias resulta na geração de peróxido de hidrogênio e superóxido. A isquemia induz a síntese de óxido nítrico pelas células tubulares renais que reage com o superóxido e forma peroxinitrito que, por sua vez, oxida diretamente moléculas como lipídeos e sulfidrilos. Além disso, o peroxinitrito pode inibir a fixação tubular das células matriz, retardando a recuperação da regeneração epitelial tubular (ROSS, 2011).

O citoesqueleto tubular renal sofre alterações significativas com a isquemia, os núcleos da actina se desmancham resultando em perda das microvilosidades apicais e as células perdem sua polaridade resultando em alteração do tráfico de soluto. A ATPase Na^+/K^+ dissocia de sua localização normal na membrana plasmática basolateral (onde era ancorada pelo citoesqueleto de actina) e é redistribuída na membrana celular apical (Figura 4) (LAMEIRE, 2005), alterando a absorção de sódio pelo túbulo proximal e resultando em aumento da fração de sódio filtrado que atinge a mácula densa, afeta a constrição arteriolar e resulta em retroalimentação túbulo-glomerular e redução da TFG (ROSS, 2011).

A ruptura do citoesqueleto leva a perda da integridade da junção celular e as integrinas, glicoproteínas que medeiam a adesão celular, se redistribuem da membrana basal para a membrana celular tubular apical. Esse processo resulta em perda de ancoragem de células tubulares para a membrana basal e descamação celular. A expressão de receptores para integrina produz aglomeração de células descamadas e adesão à membrana das células tubulares intactas na membrana celular apical, contribuindo para a obstrução tubular (Figura 4) (LAMEIRE, 2005; ROSS, 2011).

O sódio em alta concentração no túbulo, causa a polimerização das proteínas de Tam-Horsfall e os túbulos renais se tornam obstruídos por detritos celulares e proteínas (JOHN & HERZENBERG, 2009). Por outro lado, o edema intersticial também contribui para a obstrução dos túbulos renais e esta oclusão aumenta a pressão hidrostática intratubular reduzindo a TFG (LUNN, 2011).

O extravasamento retrógrado do filtrado ocorre devido a perda da integridade das células tubulares, permitindo que o filtrado seja reabsorvido de maneira anormal a partir do lúmen tubular para o interstício renal, reduzindo ainda mais a TFG eficaz e contribuindo para a azotemia (COSTA et al., 2003). O extravasamento tubular é facilitado pela obstrução tubular e aumento da pressão intratubular próxima à obstrução. A redução da reabsorção dos segmentos tubulares proximais lesados aumenta o aporte de solutos para o néfron distal e mácula densa, provocando constrição das arteríolas aferentes dos néfrons. Uma diminuição na permeabilidade da parede capilar glomerular também acarreta redução na filtração glomerular (GRAUER, 2001; LUNN, 2011).

A vasoconstrição intra-renal pode comprometer a circulação em até 50%, o que dificulta a liberação de oxigênio, agravando a isquemia (COSTA et al., 2003). O endotélio vascular renal, quando lesado produz endotelina que possui potentes propriedades vasoativas (SCHMIEDT et al., 2012). Além disso, a inflamação, tanto tóxica quanto isquêmica, estimula a ativação do sistema nervoso simpático (SNS) e liberação de norepinefrina que também gera vasoconstrição intra-renal (FUJII et al., 2003).

A resposta inflamatória tem papel importante na IRA por meio da ativação neutrofílica e liberação de mediadores inflamatórios, que atuam na isquemia e reperfusão renal (THADHANI et al., 1996). Os neutrófilos se aderem

às células endoteliais, mediado pela adesão de moléculas P-selectina e molécula de adesão intracelular I, migram pelo interstício provocando alterações da permeabilidade vascular e na integridade celular endotelial e tubular. Um tampão capilar pode ser formado pelo acúmulo de neutrófilos, juntamente com plaquetas e hemácias. Os neutrófilos também liberam proteases e citocinas que exacerbam a resposta inflamatória (FUGII et al., 2003; LAMEIRE, 2005).

Todas essas alterações nos rins podem resultar em necrose tubular aguda (NTA) ou apoptose (LUNN, 2011). A NTA é caracterizada pelo rápido colapso metabólico, tumefação celular, perda da integridade da membrana plasmática e ruptura celular com liberação de enzimas proteolíticas que induzem a inflamação. Na apoptose, a célula se desintegra em vesículas ligadas por membrana contendo os detritos celulares chamadas corpos apoptóticos, que são fagocitados sem causar lesão tecidual ou inflamação (GOBE & JOHNSON, 2007; ROSS, 2011). Em geral, insultos menos graves resultam em apoptose, enquanto que os mais graves causam necrose que podem ocorrer em qualquer segmento dos túbulos renais (GOBE & JOHNSON, 2007).

Como os túbulos contorcidos proximais absorvem grande quantidade de água e eletrólitos, a necrose desse tecido provoca poliúria que pode evoluir para oligúria devido à obstrução pelo acúmulo intratubular de detritos celulares necróticos. Os túbulos lesados apresentam baixa capacidade de reabsorver as proteínas de baixo peso molecular que normalmente ultrapassam a barreira glomerular causando proteinúria (LANGSTON, 2008; MENEZES et al., 2010).

Em geral, a NTA induzida por agentes tóxicos não afeta a membrana basal, o que faz com que, cessado o estímulo tóxico, ocorra regeneração do epitélio tubular. Entretanto, na NTA induzida por isquemia ocorre atrofia tubular e fibrose intersticial abundantes que atingem a membrana basal, prejudicando a regeneração do epitélio tubular (DANTAS et al., 1997).

A resposta à lesão tubular pode ser dividida em períodos reversíveis e irreversíveis, sendo que a reversibilidade está relacionada com a integridade morfológica das células após a reperfusão, a capacidade de recuperar ATP e de regular a concentração de cálcio intracelular (MENEZES et al., 2010). Quando a membrana basal é mantida, os TCP são capazes de sofrer reparação, regeneração e proliferação após o dano (LAMEIRE, 2005).

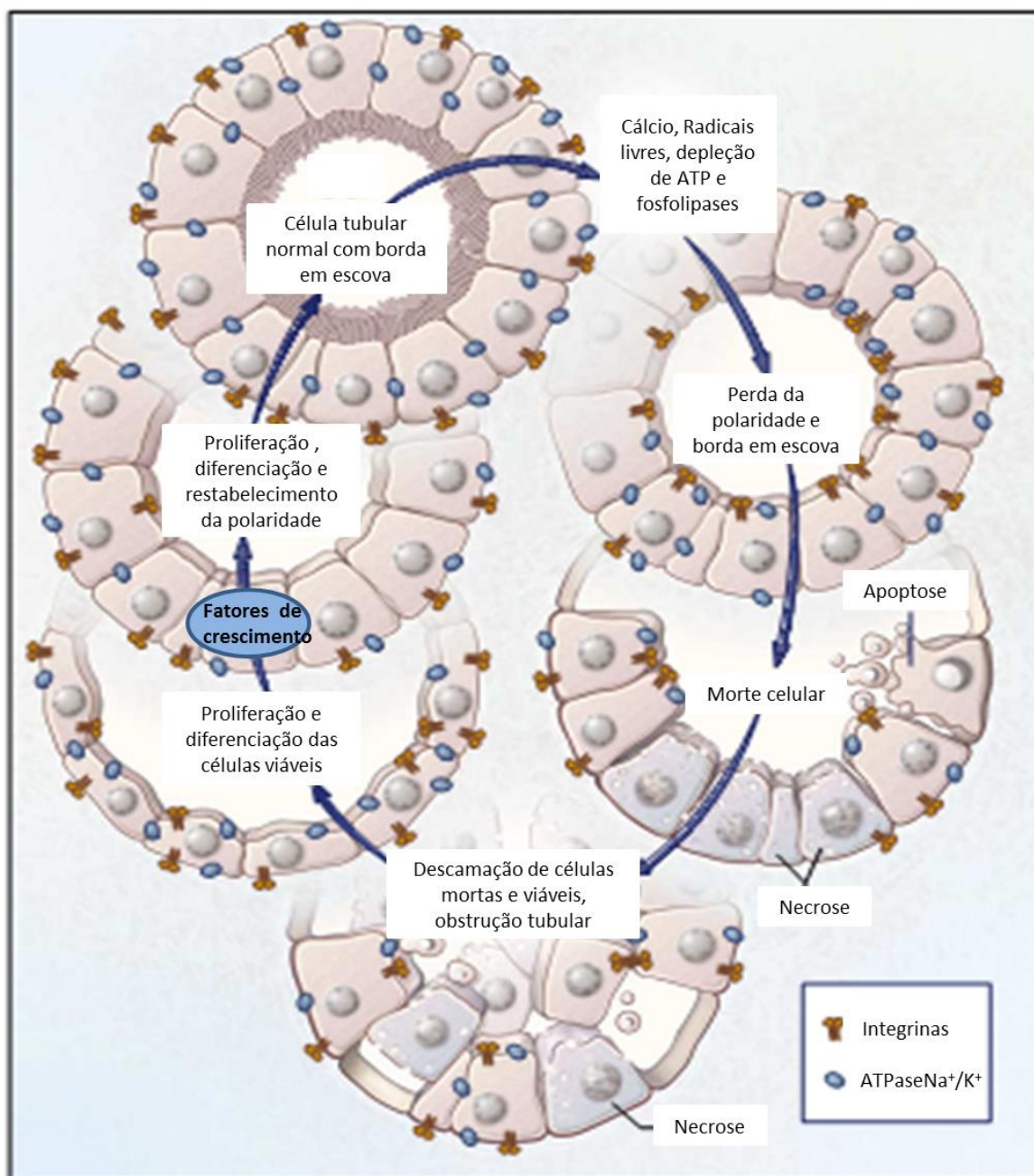


FIGURA 4 – Desenho esquemático da injúria e do reparo das células tubulares na insuficiência renal aguda. Após dano tóxico ou isquêmico, cálcio, radicais livres, depleção de ATP, e fosfolipases levam a alterações morfológicas nos túbulos proximais, incluindo a perda da borda em escova e da polaridade, redistribuição de integrinas e ATPase Na⁺/K⁺ para a superfície apical. Essas alterações promovem necrose e apoptose. Ocorre descamação de células viáveis e não viáveis no lúmen tubular, resultando na formação de cilindros e obstrução tubular, o que contribui para a redução na taxa de filtração glomerular. Se a membrana basal estiver intacta, fatores de crescimento estimulam a proliferação e diferenciação das células tubulares viáveis, a polaridade celular e a borda em escova são restabelecidas e o rim pode restaurar completamente sua estrutura e função.

Fonte: THADHANI et al., 1996.

O processo de regeneração tubular é dividido em três fases. A primeira delas é caracterizada por morte e esfoliação das células tubulares para expressão do gene de resposta ao estresse (LAMEIRE, 2005). Acredita-se que nessa fase ocorra uma segunda onda de apoptose das células tubulares renais, o que pode desempenhar um papel no processo de remodelação dos túbulos, limitando a proliferação e regeneração celular (LUNN, 2011; ROSS, 2011). Ocorre acúmulo de células mononucleares para fagocitose das células mortas e liberação de fatores de crescimento que estimulam a proliferação das células tubulares. A segunda fase é caracterizada pela presença de células epiteliais pobremente diferenciadas, sendo essa classificada como fase de diferenciação celular. Na terceira fase ocorre aumento marcado na proliferação das células tubulares sobreviventes. Nessa fase os fatores de crescimento desempenham papel importante na completa reparação do TPC (Figura 4) (THADHANI et al., 1996; LAMEIRE, 2005).

2.3 Fases da insuficiência renal aguda

De acordo com LUNN (2011) e ROSS (2011), a IRA possui quatro fases distintas: a iniciação, a extensão, a manutenção e a recuperação. Porém, nem sempre é possível distinguir clinicamente cada fase.

A fase de iniciação começa com o insulto renal e continua até que haja alteração detectável da função renal. Nessa fase, as medidas terapêuticas que reduzem a agressão renal podem impedir o desenvolvimento e progressão da IRA. Na fase de extensão, o insulto renal inicial é ampliado pela inflamação mediada por citocinas e hipóxia renais contínuas que produzem lesão epitelial tubular e endotelial, levando a necrose ou apoptose celular. Alterações clínicas ou laboratoriais podem não ser evidentes durante as duas primeiras fases (LUNN, 2011; ROSS, 2011).

A fase de manutenção é caracterizada por lesões tubulares e o estabelecimento da disfunção dos néfrons. Nessa fase há pouca função tubular normal, a TFG está diminuída e já ocorreu uma quantidade crítica de danos

irreversíveis. Essa fase é caracterizada pelo desenvolvimento de azotemia, uremia, oligúria ou anúria. Embora a intervenção terapêutica durante a fase de manutenção frequentemente salve a vida do paciente, em geral possui pouco efeito na redução das lesões renais existentes (LUNN, 2011; ROSS, 2011).

A fase de recuperação é o período de resolução das lesões e melhora da função renal. A azotemia pode se resolver e os túbulos renais começam a ser reparados. Em pacientes que sobrevivem à IRA, essa fase é sempre identificada pelo desenvolvimento de poliúria significativa como resultado da restauração parcial da função tubular renal e diurese osmótica dos solutos acumulados (LUNN, 2011; ROSS, 2011). Essas alterações ocorrem de modo gradual ou, por vezes, precipitado. É importante evitar quaisquer outras injúrias renais durante a fase de recuperação (ROSS, 2009).

A lesão tubular pode ser reversível se a membrana basal tubular estiver intacta e se células epiteliais viáveis estiverem presentes. Embora não possam ser produzidos novos néfrons e aqueles irreversivelmente lesados também não possam ser reparados, a hipertrofia funcional e morfológica dos néfrons sobreviventes frequentemente pode compensar de forma adequada essa redução do número de néfrons. Mesmo que a recuperação da função renal seja incompleta, o funcionamento adequado pode ser restabelecido (GRAUER, 2001).

2.4 Etiologia da insuficiência renal aguda

A IRA pode ser causada por desordens pré-renais que provocam redução da perfusão renal, desordens renais intrínsecas, como nefrotoxinas e doenças infecciosas parenquimais, e desordens pós-renais como a obstrução do trato urinário (MELCHERT et al., 2007). Isquemia e exposição à nefrotoxinas são as causas mais comuns de IRA (GRAUER, 2005). É provável que cães que apresentem IRA devido à isquemia renal tenham alguma doença pré-existente como nefropatias ou distúrbios que levam à lesão renal (RUFATO et al., 2011).

Em muitos casos, a IRA ocorre inadvertidamente no ambiente hospitalar em conjunto com procedimentos diagnósticos ou terapêuticos, sendo um problema significativo tanto na medicina humana como na medicina

veterinária, particularmente nas unidades de terapia intensiva (UTI) (COSTA et al., 2003; LUNN, 2011).

Considerando as causas adquiridas no ambiente hospitalar e as causas adquiridas no ambiente doméstico em humanos, aproximadamente 50% dos casos são causados por isquemia, 35% por toxinas, 10% são atribuídas a nefrite intersticial e 5% a glomerulonefrite aguda (COSTA et al., 2003). Em contraste com a riqueza de dados sobre as causas da IRA em seres humanos, em cães e gatos há poucos dados que documentam a frequência relativa das causas da IRA (LUNN, 2011).

Na medicina, causas pré-renais representam aproximadamente 70% das causas de IRA adquiridas no ambiente doméstico. As principais causas incluem perdas excessivas de fluido provocadas por doenças gastrointestinais, inadequada reposição de fluidos, insuficiência cardíaca e o uso de diuréticos (COSTA et al., 2003). Em cães, estudos indicam que as principais causas de IRA adquirida no ambiente doméstico sejam isquemia e exposição a agentes nefrotóxicos, ou possuem causa desconhecida. Nos gatos, os agentes nefrotóxicos são a principal causa de IRA (LUNN, 2011).

A IRA adquirida em ambiente hospitalar, em seres humanos, geralmente resulta de múltiplos insultos renais, decorrentes de hipovolemia, sepse, medicamentos nefrotóxicos, cirurgias prolongadas e baixo débito cardíaco. A incidência pode variar entre 2% a 5%, podendo chegar até 23% em pacientes internados na UTI (COSTA et al., 2003). Em cães, as principais causas são drogas nefrotóxicas, como aminoglicosídeos e cisplatina, o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), doença cardíaca crônica e doenças renais pré-existentes. Cães com idade superior a sete anos apresentam maior risco de desenvolver IRA no ambiente hospitalar e maior taxa de mortalidade (LUNN, 2011).

VADEN et al. (1997) revisaram os registros médicos dos cães e gatos de um hospital veterinário e encontraram 99 casos de IRA, sendo as causas isquêmicas as mais comuns, seguidas por exposição a nefrotóxicos. Muitos animais possuíam múltiplas desordens associadas, condizendo com a natureza multifatorial da IRA. COOPER & LABATO (2011) verificaram em 22 gatos com

IRA que as causas mais comuns foram obstrução urinária (36%), agudização de doença renal crônica (32%), nefrotoxinas (18%) e causa desconhecida (14%).

Com o objetivo de determinar a prevalência das lesões do sistema urinário de cães necropsiados num período de 12 anos, INKELMANN et al. (2012) verificaram lesões túbulo-intersticiais características de IRA em 41,4% dos casos, sendo representadas em ordem decrescente de prevalência por nefrite túbulo-intersticial, nefrite granulomatosa, NTA e presença de pigmento biliar no epitélio tubular. As causas associadas a IRA foram leptospirose, piometra, intoxicação por AINEs e nefrose hemoglobinúrica. A NTA foi diagnosticada em 64 cães, desses, a maioria dos casos não puderam ser classificados quanto à origem, 14 casos foram identificados como de origem isquêmica e quatro de origem tóxica.

2.4.1 Insuficiência renal aguda causada por fatores pré-renais

A IRA pré-renal ocorre quando há falta de perfusão adequada no leito capilar renal, sendo que inicialmente não há defeito estrutural nos rins, portanto é definida como IRA isquêmica. O diagnóstico precoce da hipoperfusão renal é extremamente importante, pois se a perfusão renal for reestabelecida dentro de um a dois dias o quadro será reversível, caso contrário os danos isquêmicos provocam NTA e conseqüentemente a IRA (COSTA et al., 2003).

A hipoperfusão renal é a causa mais frequente da IRA. A maioria dos pacientes apresenta como fator desencadeante a hipovolemia, redução do débito cardíaco (DC) ou hipotensão sistêmica. Durante períodos de volume intravascular efetivo baixo, os barorreceptores centrais são ativados, resultando no aumento da sensibilidade da vasculatura renal e estímulos vasoconstritores, incluindo angiotensina II, endotelina e serotonina, além do aumento de sensibilidade da inervação renal (SCHMIEDT et al., 2012).

Para preservar a circulação em órgãos vitais, como o cérebro e o coração, níveis elevados de norepinefrina e hormônio antidiurético provocam vasoconstrição e retenção de sódio, cloro e água, na tentativa de restabelecer o volume circulante efetivo (COSTA et al., 2003). A perfusão renal e a filtração

glomerular podem ser mantidas em níveis moderados de hipovolemia, devido ao aumento da resistência da arteríola eferente glomerular e estímulo das prostaglandinas vasodilatadoras intra-renais. Hipoperfusão mais grave, não compensada por esses mecanismos, pode resultar em azotemia pré-renal e evoluir para NTA (FRANCEY & SCHWERGHAUSER, 2009). Quanto maior o tempo de isquemia, maior a repercussão clínica, sendo que, em casos mais graves, com tempos maiores de perfusão diminuída pode haver necrose cortical (COSTA et al., 2003).

A hipovolemia é o fator de risco mais comum e mais importante para o desenvolvimento da IRA. Estudos em seres humanos indicam que a depleção do volume aumenta em dez vezes o risco do paciente desenvolver IRA. A hipovolemia, além de reduzir a perfusão renal, pode aumentar os danos isquêmicos, reduzir a distribuição de drogas nefrotóxicas devido a redução da taxa de fluido tubular e aumentar a absorção tubular de agente tóxico. As principais causas de hipovolemia são desidratação, queimaduras extensas, perda sanguínea por traumas e cirurgias prolongas (GRAUER, 2005).

Em adição à hipovolemia, o risco de IRA no ambiente hospitalar pode aumentar decorrente de qualquer uma das condições que se seguem: hipoperfusão renal causada pela redução do DC em cardiopatias, redução da pressão oncótica plasmática, aumento da viscosidade sanguínea, redução da síntese renal de prostaglandina e hipotensão sistêmica em animais tratados com drogas vasodilatadoras como inibidores da ECA ou causada por sepse e choque (GRAUER, 2005).

Disfunção renal é comum em pacientes com insuficiência cardíaca (IC). A prevalência em seres humanos é de 20% a 57% em pacientes com IC crônica compensada e de 30% a 67% em pacientes com IC aguda descompensada. Esses pacientes podem desenvolver a síndrome cardiorrenal devido a hipertensão gerada pelos fatores compensadores como a ativação do SRAA e do SNS, causando vasoconstrição e retenção de água e sódio (COLE et al., 2012). Essas alterações reduzem o fluxo sanguíneo renal causando isquemia. Além disso, a retenção de líquido acompanhada da redução do DC causa congestão e edema renal. Devido à natureza não distensível da cápsula renal, o edema intersticial comprime os capilares agravando a hipóxia (ROSS, 2009).

A sepse é uma das causas mais frequentes de associação de fatores que podem provocar IRA. Grande número de evidências e modelos de estudos em endotoxemia humana sugere que vários mediadores inflamatórios e neuroendócrinos estão envolvidos na IRA por sepse (COSTA et al., 2003). O mecanismo da injúria renal da sepse não é completamente conhecido, porém estudos indicam que a ativação de citocinas inflamatórias e toxinas provocam vasodilatação sistêmica e redução do fluxo sanguíneo renal (DAVISON et al., 2012; ROSS, 2012). Além disso, a infiltração de células inflamatórias no interstício renal causa lesão direta ao parênquima, resultando em injúria tubular e fibrose (COLE et al., 2012).

Pancreatite é uma causa potencial de IRA e, em seres humanos, está ligada a prognóstico desfavorável, com taxa de mortalidade alta, em torno de 66,6%. A amilase lançada na circulação pelo pâncreas lesado pode prejudicar a microcirculação renal, provocando isquemia e anóxia. Substâncias que promovem apoptose também estão aumentadas na corrente circulatória podendo causar necrose das células tubulares renais (LI et al., 2010).

Choque também pode levar a IRA por diversos fatores, no choque hipovolêmico há redução do fluxo sanguíneo renal por hipovolemia, no choque séptico e endotóxico o fluxo sanguíneo renal estará reduzido por causa da vasodilatação sistêmica resultante da ação das toxinas e citocinas inflamatórias (DAVISON et al., 2012). Na coagulação intravascular disseminada (CID), a perfusão renal pode estar diminuída por perdas sanguíneas ou pode ocorrer por obstrução dos capilares glomerulares resultando em isquemia (SCHMIEDT et al., 2012).

A síndrome compartimental abdominal, pode ocorrer devido a ascite, principalmente em pacientes com pancreatite, hepatopatias e cardiopatias. Outra causa está relacionada ao íleo paralítico, pois o acúmulo de grande quantidade de gás no trato gastrointestinal, provoca distensão abdominal e aumento da pressão intra-abdominal, reduzindo o fluxo sanguíneo dos órgãos abdominais devido a compressão dos vasos, com conseqüente redução do DC. Essas alterações diminuem o fluxo sanguíneo renal e a TFG predispondo a IRA (LI et al., 2010; ROSS, 2012).

Os inibidores da ECA, como benazepril ou enalapril, promovem vasodilatação sistêmica de modo a reduzir a pós-carga cardíaca e glomerular, dilatando os vasos eferentes dos capilares glomerulares (LUNN, 2011). Esta vasodilatação pode descompensar animais com redução moderada a grave da função renal levando a agudização da lesão renal crônica (COLE et al., 2012). Devido aos seus efeitos hemodinâmicos renais, os inibidores da ECA devem ser encarados como relativamente contraindicados nos pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) ou aguda, ou em pacientes com risco potencial para desenvolver IRA (FRANCEY & SCHWERGHAUSER, 2009).

Fluidoterapia e oxigenoterapia inadequadas durante a anestesia ou procedimentos cirúrgicos também podem causar IRA (GRAUER, 2001). Durante a anestesia, há maior risco de hipotensão devido à depressão do SNS e ao uso de drogas vasodilatadoras, como a acepromazina. Alia-se o risco de hipóxia devido à redução da expansão pulmonar e da frequência respiratória advindas do uso de drogas que promovem depressão cardiorrespiratória como opióides, propofol e agentes inalatórios (BAETGE & MATTHEWS, 2012). Hemorragias ligadas ao procedimento cirúrgico também podem reduzir o fluxo sanguíneo e a oxigenação renal levando a IRA (GRAUER, 2005).

O uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) pode causar IRA, pois esses inibem as ciclooxigenases (COX), comprometendo a produção de prostaglandinas vasodilatadoras renais (SANDHU, 2003; STOKES & FORRESTER, 2004) e prejudicando o autocontrole da pressão intra-renal (LUNN, 2011).

A inibição das prostaglandinas vasodilatadoras interfere na TFG, na liberação de renina e no balanço eletrolítico renal. A retenção de sódio ocorre em torno de 25% dos pacientes que fazem uso de AINEs, o que promove expansão do volume do fluido extracelular e hipertensão (DELFINO & MOCELIN, 1995). Além disso, a necrose endotelial induzida pelos AINEs pode resultar em necrose papilar e isquemia da medular renal (CAVALCANTE et al., 2008).

No entanto, o tratamento com AINEs em animais saudáveis raramente leva ao desenvolvimento de falência renal aguda, uma vez que o efeito vasoconstritor é reversível, mas se o uso for prolongado ou as doses forem elevadas pode levar a isquemia e NTA (MICHELIN et al., 2006). A ocorrência de

efeitos adversos renais com AINEs frequentemente é exacerbada pela presença de fatores de risco como idade, doença cardíaca, hipertensão, diabetes, uso concomitante de diuréticos, ou abuso de analgésicos (CAVALCANTE et al., 2008; MENSCHING & VOLMER, 2009).

Estudos clínicos demonstram que o papel funcional intra-renal da COX-2 está predominantemente associado à manutenção da homeostase hidroeletrólítica, enquanto a COX-1 parece estar mais correlacionada à manutenção da função de filtração glomerular (KHAN & MCLEAN, 2012). Os AINEs não seletivos, isto é, que bloqueiam a COX-1 e a COX-2, tais como a indometacina, o ibuprofeno, o naproxeno e o diclofenaco, além da atividade anti-inflamatória, também causam uma série de efeitos adversos renais e gastrintestinais. Na busca de alternativas menos tóxicas, sintetizou-se uma classe de AINEs mais seletiva que inibe preferencialmente a COX-2, denominados coxibs, tais como rofecoxib e celecoxib. Estes possuem pouco ou nenhum efeito sobre a COX-1, quando empregados nas doses clínicas (MICHELIN et al., 2006). No entanto, seu uso também deve ser restrito, uma vez que a COX-2 é responsável pela síntese das prostaglandinas renais e, se inibida em pacientes de risco, tem potencial de causar IRA assim como os AINEs não seletivos (KHAN & MCLEAN, 2012).

2.4.2 Insuficiência renal aguda por causas renais intrínsecas

A) Nefrotoxinas

Devido à sua função de excreção e de concentração, o rim se expõe a várias substâncias endógenas e exógenas que podem lesar as células tubulares. Geralmente, a lesão nefrotóxica é reversível e passível de correção, se identificada precocemente (COSTA et al., 2003). As lesões nefrotóxicas estão fortemente relacionadas não somente à sua concentração ou duração da exposição, mas a múltiplos fatores e resistência do paciente em questão. Doses nefrotóxicas, que são normalmente toleradas em indivíduos saudáveis, podem ser desastrosas em pacientes idosos, desidratados ou que possuem alguma nefropatia subclínica (JOHN & HERZENBERG, 2009).

Os aminoglicosídeos, como a gentamicina, estreptomicina, neomicina, canamicina, tobramicina, amicacina e netilmicina (DANTAS et al., 1997) são conhecidos por seus efeitos potencialmente nefrotóxicos, devendo ser utilizados com extrema precaução, principalmente em pacientes com doença renal pré-existente (FRANCEY & SCHWERGHAUSER, 2009). A IRA é tipicamente não oligúrica, e clinicamente não é óbvia até cinco a dez dias após a administração desses antibióticos; a toxicidade é dose-dependente e tem efeito cumulativo (COSTA et al., 2003).

Na intoxicação por aminoglicosídeos, a gentamicina é o agente mais estudado e descrito. Dois fatores estão implicados no desencadeamento da necrose dos TCP pela gentamicina, o primeiro refere-se às características fisiológicas dos TCP devido ao alto metabolismo celular e exposição aos agentes tóxicos durante a reabsorção do ultrafiltrado glomerular e o segundo fator deve-se ao fato da gentamicina não ser metabolizada pelo organismo, sendo eliminada pelos TCP (DANTAS et al., 1997).

Ao ser transportada para o interior do túbulo, a gentamicina se acumula nos lisossomos, interferindo na ação das fosfolipases sobre o catabolismo dos fosfolípidios, resultando em fosfolipidose lisossomal que leva a ruptura dos lisossomos e necrose das células epiteliais tubulares proximais (DANTAS et al., 1997). Ela também inibe a função mitocondrial e estimula a produção de radicais livres aumentando o dano às células tubulares (JOHN & HERZENBERG, 2009).

A NTA tóxica provoca congestão e edema renal, principalmente devido ao edema intersticial causado pelo retro extravasamento de líquido tubular para o interstício através dos túbulos lesados. O edema perirenal deve-se à reabsorção linfática do líquido intersticial. Na intoxicação por gentamicina a NTA fica restrita aos túbulos contornados proximais não afetando os túbulos distais (MELCHERT et al., 2007). Os aminoglicosídeos diminuem tanto o número quanto o tamanho dos poros das células do epitélio capilar glomerular e diminuem a área disponível para a ultrafiltração (GRAUER, 2001).

O uso associado de furosemida e gentamicina em cães aumenta o risco de IRA. A furosemida provavelmente potencializa a nefrotoxicidade da gentamicina por causar desidratação, redução do volume de distribuição da gentamicina e aumento da absorção tubular de gentamicina, elevando sua

concentração na cortical renal. A reposição de fluidos minimiza, mas não evita o efeito potencial da furosemida na nefrotoxicidade da gentamicina em cães, pois a furosemida facilita a captação celular de gentamicina independente das alterações hemodinâmicas (GRAUER, 2005).

A redução da concentração sérica de vários eletrólitos pode aumentar o risco de dano renal e IRA. A restrição dietética de potássio exacerba a nefrotoxicidade da gentamicina, possivelmente porque as células com depleção de potássio são mais susceptíveis a necrose. Importante notar que a administração de gentamicina em cães está associada com o aumento da excreção urinária de potássio, que pode resultar em depleção de potássio e aumento da nefrotoxicidade nos pacientes. Por tanto, as concentrações eletrolíticas séricas devem ser monitoradas em pacientes recebendo drogas potencialmente nefrotóxicas, especialmente pacientes anoréxicos, com vômito ou diarreia (GRAUER, 2005).

A nefrotoxicidade induzida pelos aminoglicosídeos apresenta prognóstico reservado. Requer vários dias de hospitalização e o retorno da função renal ao normal pode demorar meses. Sendo assim, a detecção precoce da nefrotoxicidade durante a administração de aminoglicosídeos é vital para prevenir dano renal adicional (MELCHERT et al., 2007).

O paracetamol também é uma droga com potencial de causar nefrotoxicidade em cães e gatos, observando-se lesão renal aguda associada à NTA, no mesmo sítio de lesão na toxicidade por aminoglicosídeos (MELCHERT et al., 2007). A anfotericina B causa insuficiência renal não-oligúrica, provavelmente dose-dependente, dias a semanas após o início de seu uso (SANTIN et al., 2006). O fármaco tem potencial para causar disfunção tubular proximal e distal (MELCHERT et al., 2007).

A anfotericina-B liga-se às membranas celulares criando um canal iônico transmembrana que permite o fluxo de íons e pequenas moléculas intracelulares. Com a saída desses íons, principalmente do potássio, há comprometimento do metabolismo celular, podendo ocorrer rompimento da membrana e morte celular. A modificação da permeabilidade iônica altera o co-transporte de glicose para o interior das células por alteração da permeabilidade ao sódio das membranas das bordas em escova dos túbulos proximais. Além

disso, verifica-se intensa constrição vascular renal, diminuição do fluxo sanguíneo e consequente diminuição TFG. Esse efeito vasoconstritor da arteríola aferente ocorre por ação direta do fármaco sobre os vasos renais, provocando a entrada intracelular de cálcio, induzindo sua despolarização e contração vascular (SANTIN et al., 2006).

Agentes de contraste utilizados para realização de radiografias e tomografia, como os diatrizoatos, iodotalamatos, iodoipuratos, possuem potencial nefrotoxicidade por administração oral, arterial ou venosa. Os pacientes atingidos desenvolvem o quadro em 24 a 48 horas, após a administração do agente. Essas alterações duram de dois a cinco dias, com retorno aos níveis basais anteriores em 10 a 14 dias, para os casos mais leves, e 14 a 21 dias para casos mais graves. A fisiopatologia não é totalmente conhecida, infere-se sobre a combinação de toxicidade tubular direta do contraste e de isquemia renal medular (COSTA et al., 2003). A redução da concentração sérica de vários eletrólitos pode interferir com a toxicidade. Sabe-se que a hiponatremia exacerba ou potencializa a indução de IRA induzida pelo uso de contrastes intravenosos (GRAUER, 2005).

O colecalciferol (vitamina D3), quando ingerido em grandes quantidades provoca hipercalcemia drástica devido ao aumento da absorção e do metabolismo do cálcio, que pode provocar calcificação metastática dos tecidos moles. O excesso de cálcio é eliminado na urina pela secreção dos túbulos proximais levando a NTA devido à entrada de cálcio nas células tubulares. A forma mais comum de intoxicação é a ingestão acidental de rodenticidas. Em geral, filhotes são mais susceptíveis que adultos e os gatos parecem ser mais sensíveis que os cães (STOKES & FORRESTER, 2004; FITZGERALD et al., 2006).

Em gatos tem sido relatado o desenvolvimento de IRA associada à ingestão de lírios do gênero *Lilium* e *Heimerocallis*, sendo os gatos a única espécie afetada. Ingestão de flores, folhas, sementes ou pólen dessas plantas pode causar intoxicação, mas o princípio e a dose tóxica não são conhecidos (FITZGERALD, 2010). A toxicidade em um indivíduo pode ser afetada por vários fatores, incluindo absorção gastrointestinal e doença renal pré-existente, bem como por fatores ligados à planta, como estágio, estação e variabilidade no potencial tóxico das diferentes partes da planta (STOKES & FORRESTER, 2004).

A intoxicação por lírios produz sinais gastrointestinais, pancreatite, sinais neurológicos e IRA. Anormalidades gastrointestinais e letargia ocorrem horas após a ingestão. A IRA ocorre de forma aguda 12 a 24 horas após a ingestão (FRANCEY & SCHWERGHAUSER, 2009) ou crônica em até cinco dias após a ingestão (STOKES & FORRESTER, 2004). As toxinas causam lesão nas células tubulares epiteliais resultando em morte celular e descamação das células lesadas. O insulto renal causa inicialmente IRA poliúrica com consequente desidratação extrema. Com a evolução do quadro verifica-se obstrução tubular pelas células descamadas e edema, evoluindo para IRA anúrica (FITZGERALD, 2010).

Os achados histopatológicos da intoxicação por lírios incluem necrose tubular aguda, cristais polarizados nos túbulos coletores e regeneração das células epiteliais tubulares, a membrana basal geralmente está intacta. Os gatos que desenvolvem IRA podem requerer diálise como parte do tratamento, a taxa da mortalidade varia em torno de 50% a 100% (STOKES & FORRESTER, 2004).

Em cães, a ingestão de grande quantidade de uvas e uvas passas pode levar a uma toxicidade aguda gastrointestinal e renal. Nenhuma toxina específica foi identificada e não foi relatado nenhum caso em outras espécies. Letargia e sinais gastrointestinais como vômito e diarreia ocorrem algumas horas após a ingestão; a IRA se desenvolve em 24 a 72 horas após a ingestão podendo levar a oligúria ou anúria. A letalidade está entre 50% a 75%, e os casos de oligúria ou anúria estão associados a prognóstico desfavorável, sendo necessário tratamento agressivo e diálise peritoneal. A patogenia não é bem conhecida e os achados histopatológicos incluem necrose tubular aguda, mineralização metastática em vários tecidos e evidência de regeneração epitelial tubular demonstrando a reversibilidade da lesão caso o animal seja tratado a tempo (STOKES & FORRESTER, 2004).

Hemoglobina e mioglobina são metabólitos endógenos com potencial efeito nefrotóxico quando presentes em grande quantidade na circulação. A hemoglobina liberada na circulação quando ocorre hemólise intravascular parece resultar em IRA somente quando há associação com outras anormalidades sistêmicas, como a acidose, desidratação, choque ou outras condições relacionadas à diminuição da perfusão renal (COSTA et al., 2003). Hipóxia resulta

na maioria das injúrias tubulares devido à hemoglobina; os efeitos nefrotóxicos da hemoglobina são altamente individuais (STOKES & FORRESTER, 2004).

A mioglobina é responsabilizada por lesão renal em um terço dos pacientes com mioglobinúria. As causas de mioglobinúria podem ser divididas em traumáticas e não traumáticas (DAHER et al., 2009). O mecanismo da nefrotoxicidade é obscuro, entretanto, parece estar associado à vasoconstricção renal, aliada a hipovolemia e acidose, provocando diminuição do aporte de oxigênio ao rim. A reperfusão pós-lesão muscular pode também ter um papel importante, visto que grande liberação de radicais livres de oxigênio poderiam lesar um rim já isquêmico (COSTA et al., 2003).

Foi relatado que múltiplas picadas de abelhas, tanto em cães quanto em humanos, além de causar anafilaxia, tem a capacidade de causar IRA, que pode ocorrer por mecanismos tóxicos-isquêmicos com choque hipovolêmico e anafilático associados à lesão tubular por pigmentos devido à rabdomiólise e mioglobinúria, hemólise e hemoglobínúria e, NTA devido ao efeito tóxico direto do veneno (FIGHERA et al., 2007; DAHER et al., 2009). Estudo realizado por FIGHERA et al. (2007) com seis cães encaminhados para o serviço de necropsia com histórico de morte por picada de abelha, demonstrou que todos os cães apresentaram sinais de crise hemolítica intravascular e NTA devido à nefrose hemoglobinúrica.

B) Doenças infecciosas

A leptospirose é a causa infecciosa de IRA mais comum em cães, porém a infecção é rara em gatos. A bactéria libera toxinas que causam vasculite grave com dano endotelial, resultando em injúria aos capilares, edema, diátese hemorrágica e potencialmente CID. A IRA é resultante do dano tubular associado à replicação dos organismos nas células epiteliais tubulares renais. O agravamento agudo da função renal pode resultar da redução da TFG e hipóxia renal causada pela falha na perfusão renal devido à vasculite (LANGSTON & HEUTER, 2003).

A babesiose raramente causa IRA em cães, mas verificou-se IRA em 2,2% dos casos. As possíveis causas de falência renal em cães com babesiose incluem hipóxia anêmica, hipovolemia, nefropatia hemoglobinúrica e nefropatia

mioglobínúrica secundária a rabdomiólise. Assim, lesões renais são creditadas a múltiplos fatores além da hemoglobínúria (STOKES & FORRESTER, 2004).

Embora a incidência seja incomum, a doença de Lyme tem sido associada a glomerulonefrite grave com perda de proteína e IRA em cães, mas não existe nenhum estudo padronizado. A doença progride muito mais rapidamente que outras glomerulonefropatias de natureza crônica. A nefrite da doença de Lyme parece ser devido à combinação de glomerulonefrite imunomediada, necrose tubular difusa com regeneração e nefrite intersticial linfocítica-plasmocitária. Espiroquetas no tecido renal tem sido identificadas em alguns cães. A doença progride rapidamente na maioria dos casos, levando a eutanásia ou morte em uma a duas semanas (STOKES & FORRESTER, 2004).

Um dos principais diagnósticos diferenciais de IRA é a infecção ascendente do trato urinário (ITU) com resultante pielonefrite. Cães e gatos com mais de dez anos são mais susceptíveis à ITU bacteriana, devendo-se essencialmente à redução dos mecanismos de defesa, incluindo a menor capacidade de concentração urinária e maior fragilidade do sistema imunológico. A IRC também constitui em fator de predisposição para o desenvolvimento de ITU. Assim, propõe-se a rotina, de realizar cultura da urina de animais com IRC para descartar a presença de infecção (FRANCEY & SCHWERGHAUSER, 2009).

3.4.4 Insuficiência renal aguda por fatores pós-renais

A IRA pós-renal resulta da obstrução do fluxo urinário após a saída do néfron, ou perda de urina do trato urinário para as cavidades corporais. Os sinais clínicos e evidências físicas da obstrução uretral facilitam o rápido diagnóstico, da mesma forma, a ruptura do trato urinário pode ser rapidamente identificada através da combinação dos sinais observados no exame físico e de ultrassonografia e radiologia (ROSS, 2009).

Em seres humanos, a IRA pós-renal é menos frequente, com ocorrência em torno de 2% a 4% dentre todas as causas de IRA, podendo aumentar para 10% em faixas etárias mais avançadas. A importância do

diagnóstico, nesse grupo, é a reversibilidade da insuficiência renal caso a causa seja corrigida rapidamente (COSTA et al., 2003).

Em gatos, a obstrução ureteral é, atualmente, uma das principais causas de uremia aguda grave. Os cálculos de oxalato de cálcio causam com frequência obstrução ureteral (ROSS, 2009), embora outras causas tenham sido igualmente relatadas, como a migração repetida de urólitos com consequente ureterite e estenose, o acúmulo de detritos originados de pielonefrite incluindo, coágulos sanguíneos e tampões de material celular ou resíduos inflamatórios (HARDIE & KYKES, 2004). Outras causas de obstrução do trato urinário são neoplasias vesicais, prostáticas, na cérvix uterina, no cólon ou no reto, hiperplasia prostática e desordens neurológicas da bexiga que levam a obstrução funcional e retenção de urina (THADHANI et al., 1996).

A obstrução urinária contínua leva ao aparecimento de fibrose e atrofia do rim correspondente e hipertrofia compensatória do rim contralateral. A doença continua silenciosa clinicamente até ocorrer a obstrução do ureter contralateral (ROSS, 2009). Nesse momento os gatos afetados apresentam tipicamente IRA, contudo, essa fase trata-se apenas da manifestação clínica de um processo crônico que começou com a obstrução de apenas um dos ureteres (FRANCEY & SCHWERGHAUSER, 2009).

Esse processo explica o clássico cenário *big kidney-little kidney* (rim grande – rim pequeno) típico de muitos gatos diagnosticados com obstrução ureteral aguda. A obstrução ureteral na presença de rins simétricos sugere a obstrução bilateral simultânea (ROSS, 2009). Todos os gatos com uremia aguda grave devem ser avaliados para potencial obstrução ureteral, uma vez que o retorno da função renal é inversamente relacionado com a duração da obstrução (HARDIE & KYKES, 2004).

2.5 Fatores de risco para desenvolvimento da insuficiência renal aguda

Vários fatores de risco que predis põem cães e gatos a IRA têm sido identificados. Sabe-se que esses são aditivos quando combinados, e qualquer complicação em um paciente de alto risco aumenta o potencial para desenvolver

IRA (GRAUER, 2005). Os principais fatores de risco descritos são idade avançada, doença renal pré-existente, falha de algum órgão ou sistema, CID, acidose, choque, sepse, febre, causas que podem levar a hipotensão, como desidratação, trauma, queimaduras extensas, anestésias prolongadas, cirurgias e o uso de inibidores da ECA. Além disso, hipertensão e o uso de drogas potencialmente nefrotóxicas como aminoglicosídeos, anfotericina-B, cisplatina e AINEs (WORONIK, 1998; COSTA et al., 2003; GRAUER, 2005; KUKANICH, 2012).

A deterioração fisiológica que ocorre com o avançar da idade causa alterações que podem levar a complicações importantes quando associada a outros fatores de risco, podendo culminar em IRA (KUKANISHI, 2012).

Pacientes geriátricos possuem alterações estruturais dramáticas nos rins que podem não estar clinicamente evidentes; uma redução de 50% dos néfons é comum em idade avançada. Os rins possuem uma redução do fluxo sanguíneo e uma redução da taxa de filtração que pode levar a um longo período de ação de drogas metabolizadas pelos rins (GRAUER, 2005). Além disso, esses pacientes possuem dificuldade de reter sódio e água e o SRAA se torna menos responsivo, o que torna esses pacientes menos hábeis em tolerar hipovolemia, hemorragia, distúrbio hidroeletrólíticos e ácido-base e para excretar água após uma fluidoterapia vigorosa (BAETGE & MATTHEWS, 2012).

A taxa metabólica basal também está reduzida e a termorregulação deficiente pode levar a hipotermia, que pode produzir arritmias prejudicando o DC e perfusão renal. A redução da coagulação aumenta o risco para hemorragia, hipovolemia e a redução da concentração alveolar mínima de oxigênio aumentam o risco para infecção e isquemia renal (BAETGE & MATTHEWS, 2012).

Alterações cardiovasculares em pacientes geriátricos incluem volume sanguíneo reduzido, aumento no conteúdo do colágeno nas fibras elásticas e calcificação dos vasos, o que reduz a habilidade de auto regular a pressão sanguínea. A reserva funcional cardíaca está reduzida devido à fibrose e o espessamento da parede ventricular. Essas alterações reduzem a eficiência do enchimento cardíaco e o DC, aumentando o risco de isquemia renal caso ocorra hipotensão e perda de sangue durante a anestesia e cirurgia, ou caso o paciente sofra desidratação (KUKANICH, 2012). Alterações pulmonares em pacientes

geriátricos incluem perda da complacência torácica devido a atrofia dos músculos intercostais e redução da elasticidade alveolar. Tais alterações podem reduzir a concentração de oxigênio arterial aumentando o risco de isquemia renal (BAETGE & MATTHEWS, 2012).

A redução da função hepática em pacientes idosos ou com doença hepática diminui o metabolismo de fármacos que podem prejudicar a função renal, como por exemplo os AINEs, aumentando o tempo de ação desses fármacos e, portanto, o tempo que o rim é exposto e o risco de lesão renal. A hipoproteïnemia e a hipovolemia aumentam a quantidade livre de medicamentos nefrotóxicos, também aumentando o risco de lesão renal (KUKANICH, 2012).

Drogas potencialmente nefrotóxicas raramente causam IRA em pacientes saudáveis, porém seu uso deve ser restrito e monitorado. Entretanto, a combinação dessas drogas, por exemplo a associação de antibiótico nefrotóxico e AINEs, aumenta o risco potencial para IRA (MICHELIN et al., 2006; KUKANISHI, 2012). Cães com piometra possuem alto risco de desenvolver IRA, pois a endotoxina da *Escherichia coli* induz defeitos na concentração urinária, especialmente quando a fluidoterapia é inadequada durante a anestesia ou ovariectomia, ou durante o período de recuperação (GRAUER, 2005).

2.6 Principais complicações da insuficiência renal aguda

A IRA provoca alterações no estado metabólico e no balanço hidroeletrólítico que podem causar arritmias, hipertensão, vasculite, hipervolemia, retenção do fluido intersticial, sangramento gastrointestinal, oligúria e anúria. Essas alterações podem levar ao colapso circulatório e danos em outros órgãos e sistemas (DIEHL & SESHADRI, 2008). A produção de urina varia de modo significativo entre os pacientes com IRA, podendo variar no mesmo paciente. Nem todos os pacientes com IRA desenvolvem oligúria patológica, mas é importante notar também que a produção de urina normal ou aumentada não significa por si só função renal normal (ROSS, 2009).

A IRA causa distúrbio hídrico e orgânico do sódio. Os pacientes com função excretora diminuída requerem um monitoramento mais atento do volume e

da composição do fluido administrado. Os pacientes oligúricos são, com frequência, hiponatrêmicos devido ao *clarence* limitado da água livre. A hipernatremia pode resultar de perdas de fluido hipotônico (perdas gastrointestinais, diurese osmótica, perdas insensíveis), administração de fluidos ricos em sódio (solução salina 0,9%, bicarbonato de sódio, Ringer lactato), e ingestão inadequada de água (ROSS, 2009).

Na IRA, os níveis séricos de magnésio e fósforo, normalmente, estão elevados e os de cálcio diminuídos. A principal complicação da hiperfosfatemia é a deposição de cálcio nos tecidos moles, em consequência do aumento do produto cálcio x fósforo (COSTA et al., 2003).

A hipercalemia ocorre mais comumente em casos de IRA oligúrica ou anúrica, sendo a alteração metabólica mais grave (LANGSTON, 2008). A hipercalemia pode ser agravada pela utilização de fluidos contendo potássio e/ou utilização de drogas como os inibidores da ECA. A concentração sérica de potássio varia substancialmente nos pacientes urêmicos agudos, podendo desenvolver-se arritmias cardíacas fatais com uma concentração sérica maior que 7mEq/l (ROSS, 2009).

A hipocalemia é mais comum na doença renal crônica comparada com a IRA e mais comum em gatos em comparação aos cães. Na IRA a hipocalemia é comumente associada à insuficiência renal poliúrica ou pode ocorrer durante a hospitalização, particularmente na fase de recuperação diurética da IRA ou com terapia diurética efetiva, também pode ocorrer devido a administração de fluidos sem potássio (salina) ou diuréticos (furosemida, manitol), ingestão insuficiente de potássio, vômito e diarreia. A hipocalemia pode alterar a hemodinâmica sistêmica e diminuir a TFG, causando agravamento da disfunção renal (ROSS, 2009). Sinais de hipocalemia incluem fraqueza muscular, arritmias ventriculares e supraventriculares, fadiga, vômito, anorexia e íleo paralítico (LANGSTON, 2008).

A acidose metabólica é uma complicação comum da IRA e ocorre secundariamente à diminuição da excreção renal de ácido e à diminuição da reabsorção de bicarbonato (ROSS, 2009). A carga diária de H^+ é excretada na urina como NH_3 , NH_4^+ e fosfato (H_2PO_4); com a IRA os rins ficam menos hábeis para excretar H^+ e não consegue reabsorver HCO_3^- (LANGSTON, 2008).

A acidose metabólica na IRA é multifatorial, porém sua principal causa é a hiperfostatemia, aumento os ânions orgânicos e redução da albumina. A acidose hiperclorêmica pode ser causada pela retenção de cloreto, que ocorre na insuficiência renal precoce e na acidose tubular renal, pela perda excessiva de sódio e aumento relativo do cloreto (como na diarreia), ou por administração de substâncias contendo mais cloreto que sódio (MORAIS et al., 2008). Acidose láctica devido a desidratação de redução da perfusão tecidual pode contribuir para a acidose metabólica em pacientes com IRA (LANGSTON, 2008).

Os pacientes com uremia aguda encontram-se, com frequência, profundamente catabólicos. Além disso, a acidose metabólica associada à IRA aumenta o catabolismo proteico, exacerbando a azotemia, a hipercalemia, a hiperfosfatemia e a perda de massa magra corporal agravando o quadro clínico (BERBEL et al., 2011).

Os sinais clínicos gastrointestinais comuns na uremia aguda são náusea e o vômito. O vômito urêmico é mediado centralmente através dos efeitos das toxinas urêmicas nos quimiorreceptores da zona de gatilho no cérebro e, periféricamente, através da irritação gastrointestinal (LANGSTON, 2008). As toxinas urêmicas também causam fragilidade eritrocitária reduzindo a meia vida das hemácias o que pode levar a anemia. Em casos mais graves, a diminuição da produção da eritropoietina e as perdas de sangue devido a ulcerações gastrointestinais, potencializadas pela disfunção plaquetária urêmica, pode também contribuir para a anemia (ROSS, 2009).

A hipertensão é uma sequela comum da doença renal. Estudos mostram que 19,4% a 61% dos gatos e 50% a 93% dos cães com doença renal possuem elevação da pressão arterial. Acredita-se que na IRA a principal causa da hipertensão é por expansão aguda de volume, secundária à IRA oligúrica com retenção de sódio e água (WORONIK, 1998). A hipertensão também ocorre devido à vasoconstrição secundária à produção de renina que é potencializada pela inabilidade dos rins de excretar sódio e fluidos com o declínio do número de néfrons (ACIERNO & LABATO, 2005). Na IRA há aumento dos níveis de norepinefrina na vasculatura renal que promove vasoconstrição contribuindo para a hipertensão, estudos mostram que a denervação renal em cães reduz a pressão arterial devido à redução das concentrações de norepinefrina. O aumento do

cálcio promove aumento da reatividade vascular e, portanto, da resistência periférica agravando a hipertensão (WORONIK, 1998).

2.7 Prognóstico da insuficiência renal aguda

Há muitas causas potenciais de doença renal aguda (DRA) em cães e gatos e o dano tubular pode causar IRA que nem sempre é reversível. Animais que recuperam a função renal adequada, geralmente requerem tratamento prolongado e caro (GRAUER, 2005). O prognóstico e o desfecho da IRA têm se mostrado fortemente dependentes da causa, da extensão da lesão, de doença renal pré-existente ou falha orgânica e da idade do paciente (ROSS, 2009). O diagnóstico precoce e a intervenção apropriada melhoram a sobrevivência e minimizam o potencial de lesão renal persistente, portanto devem ser feitos todos os esforços para identificar a causa o mais cedo possível (ROSS, 2011).

Estudos recentes têm demonstrado um prognóstico ruim associado a IRA em cães e gatos. Esses estudos demonstram a importância da detecção precoce da DRA para prevenção da IRA (LUNN, 2011). Em humanos, a taxa de mortalidade por causa da IRA é alta (50% a 60%), apesar da disponibilidade de diálise. A morte desses pacientes é frequentemente resultante de lesões em órgãos distantes, secundárias à IRA e/ou uremia (COSTA et al., 2003).

Estudos comprovam a alta taxa de mortalidade em cães e gatos com IRA, e os valores são semelhantes aos vistos em humanos. Em estudo realizado por DORVAL & BOYSEN (2009) com seis gatos com IRA, tratados com diálise peritoneal, cinco gatos vieram a óbito e apenas um sobreviveu. Já em um estudo realizado por COOPER & LABATO (2011) com 22 gatos com IRA, também tratados com diálise peritoneal, a taxa de mortalidade foi de 54,5%. DIEHL & SESHDRI (2008) avaliaram 17 cães e 16 gatos com IRA tratados com hemodiálise e observaram taxa de mortalidade de 35% nos cães e 56% nos gatos.

Em um estudo realizado por VADEN et al. (1997) em 99 casos de IRA em cães e gatos, a taxa de mortalidade foi de 56%. Valores semelhantes aos

encontrados em estudos mais recentes, mostrando que mesmo com os avanços no tratamento, o prognóstico para IRA permanece ruim.

Fatores como azotemia, hipocalcemia, anemia, proteinúria e doença renal crônica foram associados a pior prognóstico e falha em recuperar da IRA. A falha em converter anúria ou oligúria para estado não oligúrico também foi relacionada a prognóstico ruim (VADEN et al., 1997). Insuficiência cardíaca aguda descompensada também é um fator que define um prognóstico desfavorável na IRA (COLE et al., 2012).

Os casos de IRA pós-renal devido a obstrução ureteral indicam melhor prognóstico quando comparado a IRA intrínseca, se tratados antes do desenvolvimento da hidronefrose severa com destruição do parênquima renal (ROSS, 2009). Casos de IRA tóxica apresentam melhor prognóstico que os de IRA isquêmica, pois geralmente nos casos de nefrotoxicidade a membrana basal das células tubulares é preservada, o que não acontece nos casos de isquemia (DANTAS et al., 1997).

2.8 Prevenção da insuficiência renal aguda no ambiente hospitalar

As elevadas taxas de morbidade e mortalidade associadas à IRA em ambiente hospitalar justificam os esforços e gastos despendidos em pesquisas na tentativa de identificar mecanismos de preveni-la (VILLELA et al., 2005).

Vários passos são necessários para reduzir os riscos da IRA em pacientes hospitalizados. O primeiro deles é a conscientização dos fatores de risco para IRA, pois alguns deles podem ser controlados pelo clínico e devem ser evitados. Além disso, os fatores de risco podem ser aditivos, por exemplo, o uso de aminoglicosídeos em um animal jovem normovolêmico é associado a um baixo risco de nefrotoxicidade do que o uso da mesma droga em um paciente idoso com depressão de volume devido ao vômito crônico. Portanto, um antibiótico alternativo deve ser utilizado e, se isto não for possível, o aminoglicósídeo deve ser utilizado em conjunto com uma terapêutica de monitorização e a droga só deve ser administrada após a correção dos déficits hidroeletrólíticos (LUNN, 2011).

O segundo passo é o manejo dos fatores de risco para IRA. Fluidoterapia ser utilizada em pacientes críticos para prevenir ou tratar déficits de volume e hidratação e manter a perfusão renal. Essa também deve ser feita para reduzir o risco associado a outros procedimentos com o uso de contrastes intravenosos, corrigir distúrbios hidroeletrólíticos e ácido base. A pressão sanguínea deve ser monitorada em pacientes críticos e drogas vasopressoras devem ser utilizadas quando necessário. A hipertensão deve ser corrigida devido ao seu potencial de causar dano renal, bem como em outros órgãos terminais como o coração e o sistema nervoso central (LUNN, 2011).

Fluidos intravenosos também devem ser utilizados em pacientes anestesiados ou submetidos a cirurgia (LUNN, 2011). As alterações hemodinâmicas e hormonais decorrentes da resposta endócrino-metabólica ao trauma anestésico e cirúrgico desempenham importante papel na precipitação da IRA. A dexmedetomidina em cães reduz a concentração plasmática das catecolaminas, mantém boa estabilidade hemodinâmica e aumenta o débito urinário por inibir o HAD quando empregada durante cirurgia, promovendo proteção renal em eventos isquêmicos (VILLELA et al., 2005).

Medicamentos nefrotóxicos devem ser evitados sempre que possível e só devem ser utilizados se os benefícios do tratamento são maiores que o efeito adverso potencial, principalmente se disfunção renal ou outros fatores de risco estiverem presentes. Atenção especial deve ser dada às combinações de drogas potencialmente nocivas como associação de AINEs e inibidores da ECA ou de algum antibiótico potencialmente nefrotóxico, cujas combinações devem ser evitadas (KUKANICH, 2012).

A escolha de antibióticos deve ser baseada nos resultados de cultura bacteriana e testes de sensibilidade. Se esses resultados não estão disponíveis, o clínico deve considerar o local de infecção e os microrganismos que geralmente afetam determinado sistema para a seleção do antimicrobiano (GRAUER, 2005). Em pacientes críticos, particularmente na sepse, terapia com antibióticos de amplo espectro tem sido utilizada. Se a terapia com aminoglicosídeos for necessária, recomenda-se que um esquema de dosagem uma vez ao dia seja seguido e a urina seja monitorada para os marcadores precoces da doença renal aguda (LUNN, 2011).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os rins são os órgãos responsáveis por excretar os resíduos do metabolismo, manter o equilíbrio hidroeletrolítico e o ácido-base por meio de suas funções de filtração, reabsorção e excreção. Além disso, também contribuem para a regulação da pressão sanguínea, eritropoiese e controle das concentrações de cálcio no organismo.

Os rins recebem aproximadamente 25% do débito cardíaco para garantir a filtração do plasma e possuem alta taxa metabólica, principalmente na região dos túbulos renais, que são responsáveis por reabsorver substâncias filtradas e secretar metabólitos e substâncias exógenas que devem ser eliminadas. Essas características fazem com que os rins sejam mais susceptíveis a danos provocados por isquemia ou agentes tóxicos, que provocam lesões nas células tubulares renais e podem levar a necrose tubular aguda resultando em insuficiência renal aguda (IRA).

A IRA pode ocorrer devido a causas pré-renais, renais intrínsecas e pós-renais. As causas pré-renais como hipovolemia, redução do débito cardíaco e hemoconcentração levam a uma redução do fluxo sanguíneo renal provocando isquemia do tecido e lesão tubular. As causas renais intrínsecas são representadas por lesões no próprio parênquima que podem ser causadas por infecções como a leptospirose e por nefrotoxinas que causam lesão direta nas células tubulares. As causas pós-renais são representadas por obstrução do fluxo urinário levando a retenção de urina na pelve e perda da função renal por compressão do parênquima.

Nefrotoxinas e isquemia são as principais causas de IRA em cães e gatos, ocorrendo principalmente em ambiente hospitalar devido ao tratamento com drogas potencialmente nefrotóxicas, o uso de AINEs que causam a redução da produção de prostaglandinas renais levando a vasoconstrição e hipóxia renal, hipoperfusão renal em cirurgias e anestésias prolongadas e o uso de drogas hipotensoras como os inibidores da ECA. Porém, na maioria dos casos há uma causa predisponente associada como idade avançada, doença renal subclínica, insuficiência cardíaca, desidratação ou associação de mais de uma destas causas.

A patogenia da IRA é complexa e está relacionada principalmente à entrada de cálcio nas células tubulares e a falha da bomba ATPase Na^+/K^+ devido a hipóxia e falta de ATP para seu funcionamento. Com isso há um desbalanço na absorção dos eletrólitos e água culminando em perda destes na urina na fase poliúrica da IRA. Com a falta de ATP há ruptura do citoesqueleto e descamação das células tubulares, o excesso de sódio e água nos túbulos faz com que estes extravasem para o tecido intersticial provocando edema, estes dois fatores contribuem para a obstrução tubular levando a oligúria ou anúria.

A necrose tubular aguda é a principal consequência das lesões provocadas nas células tubulares, porém em muitos casos a membrana basal é preservada revelando o potencial de reversão da IRA se tratada a tempo. Porém a lesão celular ocorre em cascata, e caso o estímulo causador não seja removido, o próprio dano causado às células provoca mais isquemia renal o que contribui para aumentar a lesão, podendo ocorrer destruição da membrana basal tornando a IRA irreversível.

A obstrução tubular, o extravasamento tubular retrogrado devido o excesso de água e soluto nos túbulos e a vasoconstrição renal provocada pela reação inflamatória leva a redução da TFG provocando uremia. As principais complicações da IRA são a perda excessiva de água e sódio levando a desidratação severa na IRA poliúrica, a acidose metabólica pela falha dos túbulos de reabsorver bicarbonato e secretar ácido, hipercalemia devido a falha em excretar o excesso de bicarbonato do organismo, a uremia que provoca diversas alterações metabólicas pela presença das toxinas urêmicas e a hipertensão arterial devido a retenção de água e sódio na IRA oligúrica ou anúrica.

O prognóstico da IRA é muito variável, dependendo principalmente do diagnóstico e tratamento precoce, uma vez que a manutenção da membrana basal é essencial para a regeneração das células tubulares e recuperação do néfron. Porém na maioria dos casos o diagnóstico é feito de forma tardia, o que faz com que, na maioria dos casos descritos, a taxa de mortalidade e eutanásia seja muito elevada, assim como o número de animais que evoluem pra insuficiência renal crônica, resultando em um prognóstico desfavorável.

Portanto a prevenção da IRA é essencial, principalmente nos pacientes de risco como os hospitalizados, submetidos a anestesia ou cirurgia, idosos e os

que possuem doença renal crônica ou doença cardíaca. É necessário que esses animais sejam constantemente monitorados, principalmente se submetidos a tratamentos com drogas potencialmente nefrotóxicas, AINEs e inibidores da ECA. Para tanto, deve-se ter o conhecimento dos fatores de risco, pois muitos deles podem ser evitados, caso não seja possível deve ser feito o manejo adequado desses fatores de forma a minimizar seus efeitos aos rins.

REFERÊNCIAS

01. ACIERNO, M. J.; LABATO, M. A. Hypertension in renal disease: diagnosis and treatment. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 20, p. 23-30, 2005.
02. BAETGE, C. L.; MATTHEWS, N. S. Anesthesia and analgesia for geriatric veterinary patients. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 42, p. 643-653, 2012.
03. BERBEL, M. N.; PINTO, M. P. R.; PONCE, D.; BALBI, A. L. Aspectos nutricionais na lesão renal aguda. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 57, n. 5, p. 600-606, 2011.
04. CAVALCANTE, L. F. H.; MARQUES, J. M. V.; GOUVÊA, A. S.; CONTESINI, E. A. Intoxicação por carprofeno em cães – artigo de revisão. **Revista da FZVA**, Uruguaiana, v.15, n.1, p.160-171, 2008.
05. COLE, R. T.; MASOUMI, A.; TRIPOSKIADIS, F.; GIAMOUZIS, G.; GEORGIOPOULOU, V.; KALOGEROPOULOS, A.; BUTLER, J. Renal dysfunction in heart failure. **Medical Clinics of North America**, Philadelphia, v. 96, p. 955–974, 2012.
06. COOPER, R. L.; LABATO, M. A. Peritoneal dialysis in cats with acute kidney injury: 22 cases (2001–2006). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 25, p.14–19, 2011.
07. COSTA, J. A. C.; VIEIRA-NETO, O. M.; MOYSÉS NETO, M. Insuficiência renal aguda. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 36, p. 307-324, 2003.
08. DAHER, E. F.; OLIVEIRA, R. A.; SILVA, L. S. V.; SILVA, E. M. B. S.; MORAIS, T. P. Insuficiência renal aguda por picada de abelhas: relato de casos. **Revista da**

Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Rio de Janeiro, v. 42, n. 2, p. 209-212, 2009.

09. DANTAS, A. F. M.; KOMMERS, G. D.; HENNEMANN, C. R. A. Intoxicação experimental por gentamicina em cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 27, n. 3, p. 451-456, 1997.

10. DAVISON, D. L.; PATEL, K.; CHAWLA, L. S. Hemodynamic monitoring in the critically ill: spanning the range of kidney function. **American Journal of Kidney Disease**, Boston, v. 59, n. 5, p. 715-723, 2012.

11. DELFINO, V. D. A.; MOCELIN, A. J. Efeitos renais adversos dos anti-inflamatórios não hormonais: uma abordagem prática. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 17, n. 4, p. 199-205, 1995.

12. DIEHL, S. H.; SESHADRI, R. Use of continuous renal replacement therapy for treatment of dogs and cats with acute or acute-on-chronic renal failure: 33 cases (2002-2006). **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, San Antônio, v. 18, n. 4, p. 370-382, 2008.

13. DORVAL, P.; BOYSEN, S. R. Management of acute renal failure in cats using peritoneal dialysis: a retrospective study of six cases (2003-2007). **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 11, p. 107-115, 2009.

14. FIGHERA, R. A.; SOUZA, T. M.; BARROS, C. S. L. B. Acidente provocado por picada de abelhas como causa de morte de cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 37, n. 2, p. 590-593, 2007.

15. FITZGERALD, K. T.; BRONSTEIN, A. C.; FLOOD, A. A. "Over-The-Counter" drug toxicities in companion animals. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 21, p. 215-226, 2006.

16. FITZGERALD, K. T. Lily Toxicity in the cat. **Topics in Companion Animal Medicine**, Philadelphia, v. 25, n. 4, p. 213-217, 2010.
17. FRANCEY, T.; SCHWEIGHAUSER, A. Epidemiologia clínica das doenças renais no gato. **Veterinary Focus**, London, v.18, p. 23-30, 2009.
18. FUJII, T.; KURATA, H.; TAKAOKA, M.; MURAOKA, T.; FUJISAWA, Y.; SHOKOJI, T.; NISHIYAMA, A.; ABE, Y.; MATSUMURA, Y. The role of renal sympathetic nervous system in the pathogenesis of ischemic acute renal failure. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 481, p. 241-248, 2003.
19. GEIST, M.; LANGSTON, C. Laboratory evaluation of kidney disease. **Veterinary Medicine**, Chicago, p. 243-251. 2011.
20. GOBE, G. C.; JOHNSON, D. W. Distal tubular epithelial cells of the kidney: Potential support for proximal tubular cell survival after renal injury. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, Exeter, v. 39, p. 1551–1561, 2007.
21. GRAUER, G. Distúrbios urinários. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Fundamentos de medicina interna de pequenos animais**. São Paulo: Guanabara Koogan, 2001. p. 331-385.
22. GRAUER, G. F. Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 35, n. 3, p. 581-596, 2005.
23. HARDIE, E. M.; KYLES, A. E. Management of ureteral obstruction. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Philadelphia, v.34 p. 989–1010, 2004.
24. HART, S. G. E. Assessment of renal injury in vivo. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, New York, v. 52, p. 30-45, 2005.

25. INKELMANN, M. A.; KOMMERS, G. D.; TROST, M. E.; BARROS, C. S. L.; FIGHERA, R. A.; IRIGOYEN, L. F.; SILVEIRA, I. P. Lesões do sistema urinário em 1.063 cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 8, p. 761-771, 2012.
26. JOHN, R.; HERZENBERG, A. M. Renal toxicity of therapeutic drugs. **Journal of clinical pathology**, London, v. 62, p. 505-515, 2009.
27. KHAN, S. A.; MCLEAN, M. K. Toxicology of frequently encountered nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 42, p. 289–306, 2012.
28. KUKANICH, B. Geriatric veterinary pharmacology. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 42, p. 631–642, 2012.
29. LAMEIRE, N. The Pathophysiology of acute renal failure. **Critical care clinics**, Philadelphia, v. 21, p. 197-210, 2005.
30. LANGSTON, C. Managing fluid and electrolyte disorders in renal failure. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 38, p. 677-697, 2008.
31. LANGSTON, C. E.; HEUTER, K. J. Leptospirosis a re-emerging zoonotic disease. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 33, p. 791–807, 2003.
32. LI, H.; LIU, Z.; LIU, X.; HAN, X.; KANG, H. Risk factors and outcome of acute renal failure in patients with severe acute pancreatitis. **Journal of Critical Care**, Orlando, v. 25, p. 225–229, 2010.
33. LUNN, K. F. The kidney in critically ill small animals. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice, Philadelphia**, v. 41, p. 727-744, 2011.

34. MELCHERT, A.; LAPOSY, C. B.; MOTTA, Y. P.; GARCIA, A. C. F. Z. Gama-glutamil transpeptidase urinária como indicador de insuficiência renal aguda induzida por gentamicina em cães. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da Unipar**, Umuarama, v. 10, n. 2, p. 111-116, 2007.
35. MENEZES, L. B.; FIORAVANTI, M. C. S.; SILVA, M. S. B.; FRANCO, L. G.; SALES, T. P.; ANDRASCKO, M. M.; VEADO, J. C. V.; ARAÚJO, E. G. Avaliação do efeito da clorpromazina sobre a função renal de cães submetidos à isquemia e reperfusão. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 2, p. 108-114, 2010.
36. MENSCHING, D.; VOLMER, P. Managing acute carprofen toxicosis in dogs and cats. **Veterinary Medicine**, Chicago, p. 225-233, 2009.
37. MERCADANTE, S.; ARCURI, E. Opioids and renal function. **The Journal of Pain**, Seattle, v. 5, n.1, p 2-19, 2004.
38. MICHELIN, A. F.; FERREIRA, A. A. P.; BITAR, V. G.; LOPES, L. C. Toxicidade renal de inibidores seletivos da ciclooxygenase-2: celecoxib e rofecoxib. **Revista Científica de Medicina**, Campinas, v. 15, n. 4, p. 321-332, 2006.
39. MORAIS, H. A.; BACH, J. F.; DIBARTOLA, S. P. Metabolic acid-base disorders in the critical care unit. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 38, p. 559–574, 2008.
40. ROSS, E. A. Congestive renal failure: the pathophysiology and treatment of renal venous hypertension. **Journal of Cardiac Failure**, Washington, v. 18, n. 12, p. 930-938, 2012.
41. ROSS, L. Acute kidney injury in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 41, p. 1–14, 2011.

42. ROSS, S. Uremia aguda no gato. **Veterinary Focus**, London, v.18, p. 23-30, 2009.
43. RUFATO, F. H.; REZENDE-LAGO, N. C. M.; MARCHI, P. G. F. Insuficiência renal em cães e gatos. **Revista Eletrônica da Univar**, Barra do Garças, v. 6, p. 167-173, 2011.
44. SANTIN, F.; MOUTINHO, F. Q.; AMARAL, A. S.; TAKAHIRA, R. K. Acompanhamento laboratorial da função renal de cães sadios tratados experimentalmente com doses terapêuticas de anfotericina B. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 36, n. 6, p. 1816-1823, 2006.
45. SANDHU, J. S. Renal effects of selective cyclo-oxygenase-2 (COX-2) inhibitors. **Journal Indian Academy of Clinical Medicine**, New Delhi, v. 4, n. 1, p. 18-20, 2003.
46. SCHMIEDT, C. W.; NELSON, S. A.; BRAINARD, B. M.; BROWN, C. A.; VANDENPLAS, M.; HURLEY, D. J. Bilateral renal ischemia as a model of acute kidney injury in cats. **Research in Veterinary Science**, London, v. 93, p. 950-959, 2012.
47. SOUZA, M. H. L.; ELIAS, D. O. Fisiologia renal. In: _____. **Fundamentos da circulação extracorpórea**. Rio de Janeiro: Centro Editorial Alfa Rio, 2 ed., 2006. p. 101-113.
48. STOKES, J. E.; FORRESTER, S. D. New and unusual causes of acute renal failure in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 34, n. 4, p. 909-922, 2004.
49. THADHANI, R.; PASCUAL, M.; BONVENTRE, J. V. Acute renal failure. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 334, n. 22, p. 1448-1460, 1996.

50. VADEN, S. L.; LEVINE, J.; BREITSCHWERDT, E. B. A retrospective case-control of acute renal failure in 99 dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 11, n. 2, p. 58-64, 1997.
51. VERIANDER, J. W. Fisiologia renal. In: CUNNINGHAM, J. G. **Tratado de fisiologia veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 409-442.
52. VILLELA, N. R.; NASCIMENTO JUNIOR, P.; CARVALHO, L. R.; TEIXEIRA, A. Efeitos da dexmedetomidina sobre o sistema renal e sobre a concentração plasmática do hormônio antidiurético. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 55, n. 4, p. 429-440, 2005.
53. WORONIK, V. Hipertensão e doenças primárias renais, **HiperAtivo**, São Paulo, v. 4, p. 253-60, 1998.