

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v18n07e1619>

Uso de preditores clínicos e laboratoriais em cães em estado crítico na determinação de lesão renal aguda

Luma Tatiana Silva Castro^{1*}, Celina Tie Nishimori Duque², Maria Clorinda Soares Fioravanti³, Flaviane Santana Mineiro⁴

¹Professora Adjunta I, Clínica Médica de Pequenos Animais, Universidade Federal de Jataí, Jataí, Goiás Brasil.

²Professora de Anestesiologia da Pontifícia Universidade Católica, (PUC-PR), Curitiba, Paraná, Brasil.

³Professora Titular da Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil.

⁴Discente do Curso de medicina veterinária, Universidade Federal de Jataí, Jataí, Goiás, Brasil.

*Autor para correspondência, e-mail: luma.castro@ufj.edu.br

Resumo. Um paciente crítico consiste naquele que necessita de cuidados intensivos e que necessita de acompanhamento clínico e laboratorial adequado para garantir a vida. Nesses pacientes, existe uma condição com risco de vida. Os cuidados intensivos são importantes para prevenir o agravamento das complicações e aumentar as taxas de sobrevivência e remissão. A lesão renal aguda (LRA) é a síndrome mais frequentemente observada entre esses pacientes. O principal objetivo da terapia intensiva é prevenir o desenvolvimento de LRA em pacientes gravemente enfermos, uma vez que pode reduzir a função renal, diminuir a taxa de filtração glomerular (TFG), o débito urinário (DU), a produção de urina e a disfunção dos túbulos renais. A maior limitação é a detecção precoce da LRA, uma vez que os exames tradicionais para avaliação renal apresentam limitações para confirmar a síndrome. O uso de biomarcadores tem se mostrado promissor na sua detecção, como a enzima urinária gama glutamil transferase (GGTu). O GG Tu tem sido amplamente estudado, pois parece ser capaz de detectar danos aos túbulos renais e determinar LRA. Esta revisão tem como objetivo correlacionar função renal e morfologia por meio de painéis diagnósticos em pacientes críticos para identificação de LRA.

Palavras-chave: Biomarcadores, emergência, lesão renal, creatinina sérica, gamaglutamil transferase

Use of clinical and laboratory predictors in critically ill dogs in determining acute kidney injury

Abstract. A critical care patient consists of one who needs intensive care and requires proper clinical and laboratory monitoring to ensure life. In those patients, there is a life-threatening condition. Intensive care is important to prevent from worsening in order to increase survival rates and remission. Acute kidney injury (AKI) is the syndrome most frequently seen among these patients. The main goal of intensive care is to prevent AKI development in critically ill patients since it can reduce kidney function, decreasing the glomerular filtration rate (GFR), urinary output (UO), urine production and causing renal tubule dysfunction. The major limitation is the early detection of AKI, since traditional tests for renal evaluation have limitations in confirming the syndrome. The use of biomarkers, such as the urinary enzyme gamma-glutamyl transferase (GGTu), has shown promise in its detection. GG Tu has been widely studied as it seems to be able to detect damage to the renal tubules and determine AKI. This review aims to correlate renal function and morphology through diagnostic panels in critically ill patients to identify AKI.

Keywords: Biomarkers, emergency, kidney injury, serum creatinine, urinary gamma-glutamyl transferase

Uso de predictores clínicos y de laboratorio en perros críticamente enfermos para determinar la lesión renal aguda

Resumen: Un paciente crítico es aquel que requiere cuidados intensivos y que requiere un adecuado seguimiento clínico y de laboratorio para garantizar la vida. En estos pacientes existe una afección potencialmente mortal, lo cual es importante para prevenir el empeoramiento de las complicaciones y aumentar las tasas de supervivencia y remisión. La lesión renal aguda (IRA) es el síndrome observado con mayor frecuencia entre estos pacientes. El principal objetivo de la terapia intensiva es prevenir el desarrollo de IRA en pacientes críticos, ya que puede reducir la función renal, disminuir la tasa de filtración glomerular (TFG), la diuresis (DU), la diuresis y la disfunción de los túbulos renales. La mayor limitación es la detección temprana de la IRA, ya que las pruebas tradicionales de evaluación renal tienen limitaciones para confirmar el síndrome. El uso de biomarcadores se ha mostrado prometedor en su detección, como la enzima urinaria gamma glutamil transferasa (GGTu). GGTu ha sido ampliamente estudiado, ya que parece ser capaz de detectar daños en los túbulos renales y determinar la IRA. Esta revisión tiene como objetivo correlacionar la función y la morfología renal mediante paneles de diagnóstico en pacientes críticamente enfermos para identificar la IRA.

Palabras clave: Biomarcadores, emergencia, lesión renal, creatinina sérica, gamma glutamiltransferasa urinaria

Introdução

O néfron é a unidade que confere função e estrutura ao parênquima renal. Este é composto por glomérulo, unidade de filtração renal e pelos túbulos responsáveis pela excreção e secreção. O adequado funcionamento renal é estabelecido mediante integridade renal, morfologia preservada e fluxo sanguíneo adequado ([Byron, 2019](#); [Tripathi et al., 2011](#)).

O glomérulo é uma estrutura globosa, composta de capilares enovelados. A estrutura permite a passagem do sangue em cada um dos rins que entra no órgão por meio da artéria renal. Posteriormente, há uma ramificação nas artérias interlobares, artérias arqueadas, artérias interlobulares e arteríolas aferentes. Nesta etapa, as arteríolas conduzem o sangue para os capilares glomerulares, local em que se inicia o processo de ultrafiltrado glomerular ([Solomon & Goldstein, 2017](#); [Warwick & Holness, 2022](#)).

O túbulo contorcido proximal (TCP) é uma estrutura comunicante com a porção final do espaço de Bowman e que dá passagem ao filtrado proveniente do glomérulo. O filtrado glomerular ao adentrar o TCP, transforma-se em filtrado tubular, visto que há a necessidade de reabsorver certas substâncias. O filtrado glomerular possui em sua composição sódio, potássio, cálcio, magnésio, glicose, aminoácidos, cloreto, bicarbonato e água que devem ser reabsorvidos para manutenção da homeostasia ([Boag et al., 2007](#)). As substâncias a serem reabsorvidas no interior do lúmen tubular precisam passar através e entre as células tubulares, para chegarem no fluido intersticial e atravessar os capilares peritubulares. A passagem dessas moléculas pode ocorrer de modo passivo, por difusão ou por transporte ativo pelas membranas celulares. Nos túbulos renales, o filtrado flui pelos túbulos proximais, alças de Henle, túbulos distais, túbulos coletores até os ductos coletores, antes de ser excretado como urina ([De Loor et al., 2013](#); [Tripathi et al., 2011](#)).

Qualquer alteração desses fatores e funcionalidade de tais estruturas, podem desencadear uma disfunção renal. Quando instalada subitamente, tal disfunção pode resultar na redução ou na perda da função, sendo denominada de lesão renal aguda (LRA) ([Pinto et al., 2012](#); [Sodré et al., 2007](#)).

Na LRA, há a redução abrupta da função renal, cursando com alterações na taxa de filtração glomerular (TFG), débito urinário, produção de urina e disfunção tubular ([Divers, 2022](#); [Schmiedt et al., 2012](#)). Tais alterações desencadeiam o acúmulo sanguíneo de compostos nitrogenados, como ureia e creatinina, resultado em azotemia ([Jepson et al., 2009](#); [Parikh & Coca, 2010](#); [Silva et al., 2013](#)). A LRA é frequentemente descrita em cães e gatos críticos ([Ferreira et al., 2021](#); [Pinto et al., 2012](#)). Dentre as causas relatadas, esta tem sido identificada em pacientes críticos chocados, com uso de alguns medicamentos, em animais críticos com alterações cardíacas, pacientes politraumatizados, cães e gatos

apresentando sepse, nas intoxicações, dentre outras ([Cowgill, 2016](#); [McDuffie et al., 2010](#); [Schmiedt et al., 2012](#)). A grande consequência clínica da LRA no paciente crítico consiste na piora significativa das chances de sobrevivência e, quando detectada tardiamente, ela deflagra o agravamento do quadro.

A precocidade no diagnóstico e tratamento do paciente crítico ainda se apresentam como a intervenção mais adequada. Infelizmente, na maioria dos casos, a determinação da creatinina e seu aumento sérico é considerado tardio na LRA, visto que demora de 48 a 72 horas após o dano inicial para ser detectada ([Cortadellas, 2019](#); [Cortadellas et al., 2010](#)). O uso de marcadores laboratoriais capazes de detectar e monitorizar a progressão da LRA possibilitaria manejos terapêuticos precoces que poderiam prevenir o agravamento da lesão ao parênquima. Consequentemente, determinar biomarcadores que possam detectar a LRA em estágios iniciais se fazem imprescindíveis no paciente crítico.

O paciente crítico veterinário

O paciente veterinário em estado crítico requer o rápido manejo para aumentar as chances de sobrevivência ([Schneider et al., 1998](#)). Por definição, este animal apresenta condições que ameaçam diretamente sua vida, sendo necessário supervisão médica constante ([Kayambankadzanja, et al., 2022](#); [Wilson, 2020](#); [Zarjo & Agarwal, 2011](#)). O atendimento na emergência visa o estabelecimento do diagnóstico e tratamento rápidos sob influência da variável tempo ([Alagappan et al., 2007](#)), para o reestabelecimento das funções orgânicas ([Kayambankadzanja et al., 2022](#); [Wilson, 2020](#)). Consequentemente, a avaliação clínica adequada, a monitorização aliada ao raciocínio clínico rápido, são essenciais para a intervenção terapêutica. O paciente deve ser acompanhado até a completa estabilização dos sinais vitais, de forma a minimizar os riscos de novos episódios de descompensação ([Alagappan et al., 2007](#)). De acordo com o *Royal Veterinary College*, os casos críticos mais frequentes se associam aos distúrbios hemorrágicos, dificuldades respiratórias, traumas, doenças gastrointestinais, distúrbios cardíacos, arritmias, crises convulsivas, injúria renal, desordens do trato urinário, doenças metabólicas, pancreatites e sepse ([Das et al., 2023](#); [Lippi et al., 2023](#)). Fortemente associada ao quadro emergencial, a lesão renal aguda (LRA) é uma complicação comum na unidade de terapia intensiva ([Pannu & Gibney, 2005](#)), relacionada a alta mortalidade e morbidade dos cães que a adquirem no ambiente hospitalar ([Cortadellas, 2019](#)). Conceitualmente, a LRA consiste na redução abrupta da função renal que culmina em alterações na taxa de filtração glomerular (TFG), débito urinário (DU), produção de urina e função tubular ([Bellomo et al., 2012](#); [Kellum et al., 2021](#)).

O índice de mortalidade nos cães em estado crítico com LRA é considerado alto, mesmo com os avanços nos tratamentos ([Rimer et al., 2022](#)). Em estudo para a caracterização do paciente com LRA e seu prognóstico, realizado pela *Garden State Veterinary Specialists*, constatou que em uma amostragem de 32 animais, 53% sobreviveram, 25% tiveram remissão completa, 28% cronicaram e 47% morreram ([Angus & der Poll, 2013](#)). Em avaliação retrospectiva, realizada na *UC Davis School of Veterinary Medicine* em gatos, a mensuração da evolução da LRA indicou que 28% dos gatos morreram, 30% foram submetidos à eutanásia e 42% tiveram que ser submetidos a 30 dias de hemodiálise até o momento da alta ([Henkin et al., 2009](#)). Outro estudo retrospectivo feito na Universidade de Pisa com 97 animais críticos entre 2015 e 2016, foi observado índice de 69,2% de morte. Esse estudo sugeriu que os dados da LRA adquirida em ambiente hospitalar veterinário podem ainda refletir o sub diagnóstico da síndrome ([Perondi et al., 2020](#)). Raros estudos retratam o prognóstico dos pacientes veterinários que sobrevivem ou abordam a monitorização após o episódio que fez com que o paciente necessitasse de atendimento emergencial ([Rodríguez et al., 2018](#); [Zarjo & Agarwal, 2011](#)).

Em pacientes humanos críticos, a LRA tem sido associada a quadros isquêmicos, sépticos e intoxicações, inclusive medicamentosas. A etiologia da LRA varia de acordo com a espécie animal avaliada. Já foram relacionadas como possíveis causas em cães e gatos, o decréscimo da perfusão renal por choque, medicamentos, alterações cardíacas, anestesia, trauma, obstrução do trato urinário, aumento da resistência vascular renal (hiper viscosidade), sepse, síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), hipertensão renal, intoxicações, infecções, neoplasias e respostas imunomediadas ([Bellomo et al., 2012](#); [Hsu & Chertow, 2002](#); [Kellum et al., 2021](#); [Monaghan et al., 2012a](#); [Rimer et al., 2022](#)).

A patologia da LRA é complexa (Monaghan et al., 2012a) e não totalmente compreendida (Devarajan, 2006; Zarjo & Agarwal, 2011). É dividida em quatro estádios: iniciação, extensão, manutenção e recuperação (Monaghan et al., 2012a). O insulto ao tecido renal inicia a síndrome e as células mais acometidas localizam-se no segmento S3 dos túbulos contorcidos proximais e ramo ascendente da alça de Henle. A isquemia e hipóxia levam a resposta inflamatória (Devarajan, 2006) que culmina com o declínio na TFG, sem a presença de sinais clínicos (Cortadellas, 2019). Geralmente, em 70% dos casos de LRA ocorre alteração inflamatória intrínseca, no qual há a ativação do sistema imune inato e adaptativo, com mediadores inflamatórios que contribuem para o desenvolvimento da imunopatogênese da lesão (Bellomo et al., 2012; Kellum et al., 2021; Peerapornratana et al., 2019; Poston & Koyner, 2019; Radi, 2018; Turgut et al., 2023). Em sua última fase, a TFG, pode aumentar em decorrência de reparo tecidual, nos casos de remissão, ou pode se manter em taxas baixas (abaixo de $2,9 \pm 0,3$ mL/min/kg) (Park et al., 2019; Solomon & Goldstein, 2017; Warwick & Holness, 2022), resultando em doença renal crônica (DRC).

Com relação as implicações da LRA, observa-se o acúmulo de compostos nitrogenados no sangue, como a ureia e a creatinina, resultando em azotemia (Pannu & Gibney, 2005). Adicionalmente, estão presentes alterações no balanço hídrico, eletrolítico e ácido-base (Lippi et al., 2023; Peres et al., 2013). Além disso, existem consequências para os pacientes que desenvolvem LRA mesmo quando há remissão completa. Sugere-se que esses pacientes permanecem em risco para o desenvolvimento de novas complicações renais ao longo da vida. Estudo realizado no *Hospital del Mar* em pacientes críticos humanos, indicou que um terço dos pacientes hospitalizados com um primeiro evento de LRA pode apresentar novo episódio dentre os próximos 12 meses. Adicionalmente, para casos em que não houve a plena recuperação da função renal depois de um episódio de LRA, a progressão para DRC tem sido evidenciada (Rodríguez et al., 2018).

A *International Renal Interest Society* (IRIS) (Cowgill, 2016) classifica, com critérios clínicos e laboratoriais, a LRA em cães e gatos (*AKI grade*), em cinco estádios (Quadro 1).

Quadro 1. – Estadiamento da lesão renal aguda (LRA) em cães e gatos com base na creatinina sérica

Estadiamento da LRA	Creatinina sérica	Aspectos clínicos
1	< 140 $\mu\text{mol/l}$ (< 1.6 mg/dL)	LRA não azotêmica: A – LRA confirmada pelo histórico médico ou por achados no exame clínico-laboratorial ou imagiológico, oligúria/anúria fluido responsivas† B- Aumento progressivo não-azotêmico em concentração de creatinina sérica de ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 $\mu\text{mol/l}$) em 48 horas C- Mensuração de oligúria (< 1 ml/kg/h) ou anúria em tempo superior a seis horas
2	141-220 $\mu\text{mol/l}$ (1.7–2.5 mg/dl)	LRA moderada: A-LRA confirmada ou azotemia progressiva B- Aumento progressivo da azotemia por aumentos da concentração de creatinina sérica de 0.3 mg/dL (≥ 26.4 $\mu\text{mol/l}$) dentro de 48 horas fluido responsivas C- Mensuração de oligúria (< 1 ml/kg/h) ou anúria acima de seis horas
3	221–439 $\mu\text{mol/l}$ (2.6–5 mg/dl)	LRA moderada a grave: LRA confirmada pelo aumento da azotemia e consequente agravamento da função e falência renal
4	440–880 $\mu\text{mol/l}$ (5.1–10 mg/dl)	
5	> 880 $\mu\text{mol/l}$ (> 10 mg/dl)	

* Cada estágio possui subestádios baseado na produção de urina (débito urinário) e terapia de reposição volêmica;
†Resposta volêmica consiste no aumento da produção de urina superior a 1 ml/kg/h acima de seis horas e/ou decréscimo da concentração de creatinina sérica ao valor de referência acima de 48 horas

Fonte: Adaptado de Cowgill (2016).

Os sinais clínicos de LRA em animais de companhia são inespecíficos e podem incluir letargia, depressão, inapetência, vômito e diarreia (Goyal et al., 2023). No exame físico, os achados podem variar de acordo com a etiologia. Pode ainda ocorrer perda de massa muscular e peso associados à falta de ingestão alimentar e má absorção por diarreia. As anormalidades clínicas da LRA não são evidentes nos dois estádios iniciais e o diagnóstico é dependente da confirmação laboratorial. No estágio três ou fase de manutenção, o diagnóstico laboratorial tem função de guiar o clínico quanto à melhor forma de

tratamento, visto que a confirmação se baseia no quadro de azotemia e/ou uremia apresentados pelo animal ([Bellomo et al., 2012](#); [Monaghan et al., 2012b](#)).

Este método de estratificação auxilia na definição e avaliação da gravidade da síndrome. A avaliação da LRA nos pacientes tem sido adaptada da nefrologia para a veterinária. O estágio I consiste em animal não azotêmico, mas com histórico, clínica (diminuição de produção de urina responsiva à fluidoterapia) ou evidência laboratorial (glicosúria, cilindúria, proteinúria, sedimento inflamatório ou redução do débito urinário) de LRA apresentando redução do débito urinário ou não. Neste estágio inicial, o animal apresenta aumento nos valores séricos de creatinina maiores que 0,3 mg/dL, dentro da faixa não-azotêmica, em um intervalo de 48 horas. O estágio II compreende animais com LRA confirmada com azotemia moderada aliada ao histórico, alterações anatômicas ou na produção de urina (menor que 1mL/kg/h dentro de seis horas) com creatinina sérica maior que 0,3 mg/dl durante um intervalo de 48 horas. Os estágios III (creatinina sérica entre 2,6 - 5,0 mg/dL), IV (creatinina sérica entre 5,1 - 10,0 mg/dL) e V (creatinina sérica maior que 10,0 mg/dL) compreendem animais com LRA confirmada e lesão do parênquima, aumento na severidade da azotemia e falha da função renal. Nestes estágios, quanto a produção de urina, o animal pode ser classificado como oligoanúrico (produção menor que 1 mL/kg/h ou sem produção urinária em tempo superior a seis horas) e não-oligúrico (produção maior de 1 mL/kg/h) ([Cortadellas, 2019](#); [Cowgill, 1992](#); [Elliott & Cowgill, 2018](#)).

Avaliação laboratorial do paciente crítico com LRA

A avaliação hematológica do paciente crítico com LRA indica alterações inespecíficas. A leucocitose com ou sem desvio à esquerda e monocitose podem ou não estar presentes. Aumentos nos valores de hematócrito e proteína total podem ocorrer relacionados ao quadro de desidratação ([Birchard & Sherding, 2008](#))

Considerando o perfil bioquímico sérico, a azotemia confirma a insuficiência renal, porém não determina a integridade renal ([Birchard & Sherding, 2008](#)). A creatinina sérica é um indicador mais específico para lesão renal que a ureia, uma vez que sofre menos influência de fatores extra-renais. Porém, os aumentos nos valores séricos de creatinina ocorrem tardiamente, quando apenas quando 75% dos néfrons estão acometidos e azotemia está instalada de forma persistente ([Bagshaw et al., 2008](#); [Henkin et al., 2009](#)).

Os eletrólitos como o fósforo e o potássio são filtrados pelo glomérulo e reabsorvidos por mecanismos específicos localizados no túbulo contorcido proximal, alça de Henle e túbulo contorcido distal. A hipercalcemia pode ser observada em animais na fase de redução do débito urinário na LRA ou na desidratação severa ([Chang et al., 2022](#); [Zarjo & Agarwal, 2011](#)).

A mensuração da concentração das proteínas urinárias avalia a função glomerular e tubular e tem sido usada rotineiramente na medicina veterinária. O aumento significativo da concentração de proteína na urina serve como diagnóstico na detecção inicial e confirmação da doença renal. A proteinúria ainda auxilia na avaliação da eficácia terapêutica e a progressão da doença ([Cinel & Opal, 2009](#); [Stearns-Kurosawa et al., 2011](#)).

Para essa avaliação, o ideal seria realizar a quantificação ao longo de 24 horas. Uma opção a esse método é o cálculo da razão proteína/creatinina urinárias (PU/CU) em amostra única. A avaliação considera que a creatinina é produzida e filtrada em uma taxa constante em animais hígidos e não submetidos à atividade física. Ao aplicar-se o índice, estabelece-se a razão entre a creatinina e a proteína urinária, de modo que concentrações elevadas da proteína elevarão o valor estabelecido para a razão, indicando proteinúria patológica, cuja origem e peso molecular devem ser investigados. Entretanto, é importante ressaltar que este parâmetro somente pode ser considerado quando o sedimento urinário está inativo ([Giraldi et al., 2020](#); [Grauer, 2007, 2011](#)). Em pacientes hígidos, até 150 mg de proteína por dia é considerado um achado normal ([Sodré, et al., 2007](#)). De acordo com a IRIS ([Cowgill, 2016](#)), considera-se que, para cães e gatos, a razão de proteína na urina seja menor que 0,2 (não-proteinúricos) e os valores limites para cão entre 0,2 a 0,5 e para gatos entre 0,2 a 0,4 e valores acima desses confirmam a proteinúria ([Backer et al., 2014](#)).

No exame de urina, a detecção de glicosúria moderada no exame químico pode estar relacionada com lesão tubular ([Pinto et al., 2012](#)). Já o sedimento urinário deve ser analisado para verificar a presença de hemácias, leucócitos, células epiteliais e cilindros e quantificá-los ([Zarjo & Agarwal, 2011](#)). A avaliação do sedimento urinário, especialmente com presença de cilindros, e a determinação da gravidade específica (densidade) urinária podem auxiliar no diagnóstico de LRA, apesar desses parâmetros carecerem de sensibilidade e especificidade ([Stearns-Kurosawa et al., 2011](#)). Adicionalmente, o pH urinário é normalmente ácido para carnívoros, mas pode se apresentar alcalino caso haja crescimento bacteriano em infecções do trato urinário ([Zarjo & Agarwal, 2011](#)).

A avaliação do sedimento urinário, especialmente de cilindros urinários e a determinação da densidade urinária pode ser útil no diagnóstico de LRA no paciente atendido na emergência, mas esses testes possuem baixa sensibilidade e especificidade ([De Loor et al., 2013](#)). Os indicadores urinários de LRA em cães são a presença de proteinúria, glicosúria, hematúria, cilindrúria, isostenúria e células epiteliais tubulares renais ([Grauer, 2007, 2011](#)).

A excreção fracionada de sódio é um teste de triagem para diferenciar se a doença tem origem tubular. Estabeleceu-se um valor como regra geral, mediante a ausência de referência definida para cães e gatos, em que a excreção fracionada de sódio deve ser menor que 1% ([Rivers et al., 1996](#)) e potássio menor que 25% ([Pressler, 2015](#)). De acordo com [Reine & Langston \(2005\)](#), faz-se o cálculo entre o percentual do que é excretado em relação à concentração eletrolítica sérica do mesmo, sendo feita a sua correção baseada na taxa de filtração e na excreção constante de creatinina ([Reine & Langston, 2005](#)). Para o cálculo, a seguinte fórmula é utilizada ([Reine & Langston, 2005](#)):

$$EF(\%) = \left[\frac{Eu}{Es} \right] \times \left[\frac{Crs}{Cru} \right]$$

Onde:

Eu – concentração urinária de sódio ou potássio;

Es – concentração sérica de sódio ou potássio;

Crs – concentração sérica de creatinina;

Cru – concentração urinária de creatinina.

A hemogasometria permite a avaliação do perfil de gases e eletrólitos sanguíneos, bem como a determinação dos desequilíbrios ácido-base. Na LRA, o método detecta a acidose metabólica e quantifica as perdas de bicarbonato em decorrência de acidose tubular renal e das alterações eletrolíticas, permitindo sua correção, de modo a restabelecer a homeostase corporal ([Évora & Garcia, 2008](#)). É importante salientar que os exames tradicionais ainda apresentam limitações na determinação precoce da LRA.

As primeiras alterações causadas pela LRA são estruturais. Desta forma, marcadores que consigam detectar injúrias que alterem a composição morfológica renal estão sendo utilizados e estudados pois parecem ser os mais precoces ([Belcher et al., 2011](#); [Kellum et al., 2021](#)). A definição de biomarcador ou marcadores biológicos consiste na medida laboratorial que é capaz de refletir determinada função normal, alterações fisiológicas ou resposta à determinado agente farmacológico. Os marcadores biológicos podem ser fisiológicos por avaliar o funcionamento de um órgão, histológicos e anatômicos. Células específicas, moléculas, genes, enzimas ou hormônios também podem ser biomarcadores ([Peres et al., 2013](#)). Os biomarcadores com diagnóstico precoce para LRA têm sido investigados e podem auxiliar no diagnóstico e na determinação de estratégias terapêuticas para melhoria no prognóstico ([Cortadellas, 2019](#); [De Loor et al., 2013](#); [Segev et al., 2013](#)).

Existem algumas proteínas e enzimas que são detectáveis na urina. Adicionalmente, ambas são provenientes de células tubulares que, por perda de sua integridade morfológica, passam a ser encontradas na amostra urinária. É possível citar a γ -glutamil-transpeptidase (GGTu), α -glutamina-s-transferase, n-acetil- β -glucosaminidase, myo inositol oxigenase, cistatina C (Cys C), molécula de injúria renal-1 (RIM-1), dentre outros ([Coca et al., 2008](#); [Konvalinka, 2014](#)). Entretanto, há a necessidade de estudos que validem esses biomarcadores de modo a promover a substituição dos métodos tradicionais pelos novos métodos disponíveis ([Coca et al., 2008](#)).

A aplicação na rotina da clínica veterinária dos novos biomarcadores renais tem encontrado alguns entraves, como a validação das técnicas e reagentes utilizados para seres humanos, para os animais de companhia. Além disso, alguns marcadores pesquisados podem ter alterações nas concentrações não ligadas às causas renais; desse modo o estabelecimento dos valores de normalidade para as diferentes

espécies é fundamental na interpretação dos resultados. Adicionalmente, as técnicas laboratoriais empregadas, na maioria dos casos, são caras e de difícil execução na rotina da clínica veterinária ([De Loor et al., 2013](#)).

A GGTu está presente na borda em escova dos túbulos contornados proximais renais e o aumento na excreção da GGT urinária é diagnóstico de lesão ou disfunção tubular renal ([Bartges & Polzin, 2011](#); [Cortadellas, 2019](#); [Hayes & Goldenberg, 1963](#); [Heiene et al., 2001](#); [Remuzzi et al., 1997](#)). Esta enzima é determinada por métodos enzimáticos colorimétricos com leitura em espectrofotometria ([Coca et al., 2008](#)). Esta enzima tem sido o biomarcador mais investigado visto que os estudos ainda apresentam resultados controversos. Com relação aos estudos sobre a atividade enzimática da GGTu, alguns autores encontraram bons resultados com a determinação da atividade enzimática da GGTu com precocidade que precedeu aumentos séricos da concentração de creatinina ([Cortadellas, 2019](#); [Heiene et al., 2001](#); [McDuffie et al., 2010](#); [Pardo-Marín et al., 2017](#); [Rivers et al., 1996](#)). Entretanto, para outros estudos, a GGTu não se mostrou ser um bom marcador com a precocidade esperada ([Heiene et al., 2001](#); [McDuffie et al., 2010](#); [Nivy et al., 2017](#)). A enzima GGTu em cães aumentou em casos de LRA quando comparados a animais saudáveis, porém, sem aumento significativo na comparação entre animais com DRC e animais saudáveis ([Cobrin et al., 2013](#)). Em outro estudo, que comparou a atividade urinária de GGT em cães saudáveis e portadores de DRC foi observado que, nos doentes renais, a atividade da enzima foi significativamente superior à dos cães saudáveis ([Peerapornratana et al., 2019](#)). Num outro estudo em que houve a indução da LRA para verificar precocidade de biomarcadores, os resultados demonstraram que a enzima urinária se mostrou mais precoce em detectar a injúria renal aguda em cães do que outros marcadores mais utilizados na rotina clínica como a creatinina e a ureia. Esses estudos demonstram a necessidade de validação de valores de referência para o marcador, porém essa constatação não invalida a utilização da GGTu na admissão e acompanhamento do paciente em estado crítico, pois é um teste de baixo custo e facilmente realizado com as estruturas laboratoriais tradicionais. De acordo com [Peerapornratana et al. \(2019\)](#), os valores de referência para a atividade enzimática urinária de GGTu é de 46,40 UI/L.

O biomarcador sérico Dimetilarginina simétrica (SDMA) é um aminoácido cujas elevações nas concentrações séricas indicam proteólise que é exclusivamente excretada pelos rins ([Hall et al., 2014](#)). Cerca de 90% de sua excreção é renal e o aumento das concentrações séricas podem indicar a redução na TFG ([Loane et al., 2022](#)). De acordo com [Dahlem et al. \(2017\)](#), a molécula pode indicar tanto a LRA quanto a DRC; porém, não foi possível diferenciar o tipo de acometimento renal. De forma a encontrar uma molécula que fosse capaz de identificar a LRA, a mesma foi descartada como biomarcador para esse estudo.

Considerações finais

O paciente crítico necessita de todos os cuidados e monitorização adequada para evitar o desenvolvimento da LRA. A síndrome, cuja etiologia pode variar, cursa com o agravamento do quadro além de aumentar a morbidade e mortalidade dos cães. Os exames tradicionais ainda apresentam limitações quanto ao diagnóstico precoce da LRA. Desta forma, são necessários mais estudos que utilizam marcadores biológicos associados aos exames tradicionais de forma a compor um painel que indique a morfologia e função renal. Somente com este painel diagnóstico capaz de localizar de forma precoce a lesão, a terapia adequada poderia rapidamente ser instituída no paciente crítico. A compreensão da LRA no paciente em emergência aliada aos biomarcadores pode ser a resposta necessária para redução da mortalidade que ainda permanece bastante elevada tanto na medicina veterinária quanto na medicina. Dentre os biomarcadores mais promissores, a GGTu mostra-se essencial por poder contribuir para a detecção da injúria tubular. Além disso, estudos que possam avaliar o paciente crítico e a progressão da doença com esta enzima urinária devem ser melhor explorados devido a resultados ainda controversos na literatura. Apesar de estudos conflitantes no uso da GGTu, todos os autores indicam o evidente benefício do uso dessa avaliação laboratorial. Por ser identificada somente mediante seu vazamento, após alteração (degeneração ou necrose) nas células dos túbulos, torna-se um importante marcador de integridade morfológica tubular. Somente com estudos compreendendo o comportamento da GGTu nos pacientes críticos e durante a monitorização contínua será possível obter respostas que possam ratificar ou excluir o uso desta enzima urinária como um marcador precoce de LRA.

Referências bibliográficas

- Alagappan, K., Schafermeyer, R., Holliman, C. J., Iserson, K., Sheridan, I. A., Kapur, G. B., Thomas, T., Smith, J., & Bayram, J. (2007). International emergency medicine and the role for academic emergency medicine. *Academic Emergency Medicine*, 14(5). <https://doi.org/10.1197/j.aem.2007.01.003>.
- Angus, T. C., & der Poll, T. (2013). Severe sepsis and septic shock. *The New England Journal of Medicine*, 369(9), 840–852. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208623>.
- Backer, D., Cortes, D. O., Donadello, K., & Vincent, J. L. (2014). Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. In *Virulence* (Vol. 5, Issue 1). <https://doi.org/10.4161/viru.26482>.
- Bagshaw, S. M., George, C., & Bellomo, R. (2008). Early acute kidney injury and sepsis: A multicentre evaluation for the ANZICS database management committee. *Critical Care*, 12.
- Bartges, J., & Polzin, D. (2011). *Nephrology and urology of small animals*. John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9781118785546>.
- Belcher, J. M., Edelstein, C. L., & Parikh, C. R. (2011). Clinical applications of biomarkers for acute kidney injury. *American Journal of Kidney Diseases*, 57(6). <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.11.032>.
- Bellomo, R., Kellum, J. A., & Ronco, Claudio. (2012). Acute kidney injury. *The Lancet*, 380(9843), 756–766.
- Birchard, S. J., & Sherding, R. G. (2008). Manual Saunders: clínica de pequenos animais. In *Ed. Roca* (Vol. 3).
- Boag, A. K., Neiger, R., Slater, L., Stevens, K. B., Haller, M., & Church, D. B. (2007). Changes in the glomerular filtration rate of 27 cats with hyperthyroidism after treatment with radioactive iodine. *Veterinary Record*, 161(21), 711–715. <https://doi.org/10.1136/vr.161.21.711>. PMID: 18037692.
- Byron, J. K. (2019). Urinary tract infection. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 49(2), 211–221. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.11.005>.
- Chang, Y. M., Chou, Y. T., Kan, W. C., & Shiao, C. C. (2022). Sepsis and acute kidney Injury: A review focusing on the bidirectional interplay. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 16). <https://doi.org/10.3390/ijms23169159>.
- Cinel, I., & Opal, S. M. (2009). Molecular biology of inflammation and sepsis: A primer. In *Critical Care Medicine* (Vol. 37, Issue 1). <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819267fb>.
- Cobrin, A. R., Blois, S. L., Kruth, S. A., Abrams-Ogg, A. C. G., & Dewey, C. (2013). Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. *Journal of Small Animal Practice*, 54(12), 647–655. <https://doi.org/10.1111/jsap.12150>.
- Coca, S. G., Yalavarthy, R., Concato, J., & Parikh, C. R. (2008). Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney International*, 73(9), 1008–1016.
- Cortadellas, O. (2019). Can we improve the diagnosis of early stages of acute kidney injury in hospitalised dogs? *Veterinary Record*, 185(2). <https://doi.org/10.1136/vr.14562>.
- Cortadellas, O., Fernandez del Palacio, M. J., Talavera, J., & Bayón, A. (2010). Calcium and phosphorus homeostasis in dogs with spontaneous chronic kidney disease at different stages of severity. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(1), 73–79.
- Cowgill, L. D. (1992). Pathophysiology and management of anemia in chronic progressive renal failure. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)*, 7(3), 175–182.
- Cowgill, L. D. (2016). Grading of acute kidney injury. *International Renal Interest Society*, 2013.
- Dahlem, D. P., Neiger, R., Schweighauser, A., Francey, T., Yerramilli, M., Obare, E., & Steinbach, S. M. L. (2017). Plasma symmetric dimethylarginine concentration in dogs with acute kidney injury and chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(3), 799–804. <https://doi.org/10.1111/jvim.14694>.

- Das, S., Patil, S., Pathak, S., Chakravarthy, S., Fernandez, A., Pantvaidya, S., & Jayaraman, A. (2023). Emergency obstetric referrals in public health facilities: A descriptive study from urban Maharashtra, India. *Frontiers in Health Services*, 3. <https://doi.org/10.3389/frhs.2023.1168277>.
- De Loor, J., Daminet, S., Smets, P., Maddens, B., & Meyer, E. (2013). Urinary biomarkers for acute kidney injury in dogs. In *Journal of Veterinary Internal Medicine* (Vol. 27, Issue 5). <https://doi.org/10.1111/jvim.12155>
- Devarajan, P. (2006). Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. In *Journal of the American Society of Nephrology* (Vol. 17, Issue 6). <https://doi.org/10.1681/ASN.2006010017>.
- Divers, T. J. (2022). Acute kidney injury and renal failure in horses. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, 38(1), 13–24. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2021.11.002>.
- Elliott, J., & Cowgill, L. D. (2018). Diagnostic algorithms for grading acute kidney injury and staging the chronic kidney disease patient. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*. <https://doi.org/10.22233/9781910443354.12>.
- Évora, P. R. B., & Garcia, L. V. (2008). Equilíbrio ácido-base. *Medicina*, 41(3), 301–311.
- Ferreira, L. F. L., Botton, C. M., Magalhães, T. S., Calhau, B. F., Santos, E. J. C., Winck, C. P., & Souza, P. K. F. (2021). Estudo retrospectivo dos níveis séricos de ureia e creatinina em cães com lesão renal crônica tratados com célula tronco. *PUBVET*, 15(8), 1–8. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v15n08a876.1-8>.
- Giraldi, M., Paltrinieri, S., & Scarpa, P. (2020). Electrophoretic patterns of proteinuria in feline spontaneous chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 22(2), 114–121. <https://doi.org/10.1177/1098612X19827597>.
- Grauer, G. F. (2007). Measurement, interpretation, and implications of proteinuria and albuminuria. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(2), 283–295.
- Grauer, G. F. (2011). Proteinuria: measurement and interpretation. *Topics in Companion Animal Medicine*, 26(3), 121–127. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2011.04.002>.
- Goyal, A., Daneshpajouhnejad, P., Hashmi, M.F. & Bashir, K. (2023). *Acute Kidney Injury*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 28722925.
- Hall, J. A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., & Jewell, D. E. (2014). Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(6), 1676–1683. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.10.021>.
- Hayes, M. A., & Goldenberg, I. S. (1963). Renal effects of anesthesia and operation mediated by endocrines. *Anesthesiology*, 24. <https://doi.org/10.1097/00000542-196307000-00011>.
- Heiene, R., Moe, L., & Mølmen, G. (2001). Calculation of urinary enzyme excretion, with renal structure and function in dogs with pyometra. *Research in Veterinary Science*, 70(2). <https://doi.org/10.1053/rvsc.2000.0451>.
- Henkin, C. S., Coelho, J. C., Paganella, M. C., Siqueira, R. M., & Dias, F. S. (2009). Sepsis: Uma visão atual: Revisão. *Scientis Medica*, 19(3), 135–145.
- Hsu, C. Y., & Chertow, G. M. (2002). Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17(8). <https://doi.org/10.1093/ndt/17.8.1419>.
- Jepson, R. E., Brodbelt, D., Vallance, C., Syme, H. M., & Elliott, J. (2009). Evaluation of predictors of the development of azotemia in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(4), 806–813. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0339.x>.
- Kayambankadzanja, R. K., Schell, C. O., Wärnberg, M. G., Tamras, T., Mollazadegan, H., Holmberg, M., Alvesson, H. M., & Baker, T. (2022). Towards definitions of critical illness and critical care using concept analysis. In *BMJ Open* (Vol. 12, Issue 9). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-060972>

- Kellum, J. A., Romagnani, P., Ashuntantang, G., Ronco, C., Zarbock, A., & Anders, H. J. (2021). Acute kidney injury. In *Nature Reviews Disease Primers* (Vol. 7, Issue 1). <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00284-z>.
- Konvalinka, A. (2014). myo-inositol oxygenase: a novel kidney-specific biomarker of acute kidney injury? In *Clinical Chemistry* (Vol. 60, Issue 5, pp. 708–710). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.221960>.
- Lippi, I., Perondi, F., Gori, E., Pierini, A., Bernicchi, L., & Marchetti, V. (2023). Serum bicarbonate deficiency in dogs with acute and chronic kidney disease. *Veterinary Sciences*, *10*(5). <https://doi.org/10.3390/vetsci10050363>.
- Loane, S. C., Thomson, J. M., Williams, T. L., & McCallum, K. E. (2022). Evaluation of symmetric dimethylarginine in cats with acute kidney injury and chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *36*(5). <https://doi.org/10.1111/jvim.16497>.
- Majumdar, A. (2010). Sepsis-induced acute kidney injury. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, *14*(1), 14–21.
- McDuffie, J. E., Sablad, M., Ma, J. Y., & Snook, S. (2010). Urinary parameters predictive of cisplatin-induced acute renal injury in dogs. *Cytokine*, *52*(3). <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2010.06.005>.
- Monaghan, K., Nolan, B., & Labato, M. (2012a). Feline acute Kidney injury: 1. Pathophysiology, etiology and etiology-specific management considerations. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *14*(11). <https://doi.org/10.1177/1098612X12464458>
- Monaghan, K., Nolan, B., & Labato, M. (2012b). Feline acute kidney injury: 2. Approach to diagnosis, treatment and prognosis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *14*(11). <https://doi.org/10.1177/1098612X12464460>
- Nivy, R., Avital, Y., Aroch, I., & Segev, G. (2017). Utility of urinary alkaline phosphatase and γ -glutamyl transpeptidase in diagnosing acute kidney injury in dogs. *Veterinary Journal*, *220*. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.12.010>.
- Pannu, N., & Gibney, R. T. N. (2005). Renal replacement therapy in the intensive care unit. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, *1*(2). <https://doi.org/10.2147/tcrm.1.2.141.62908>.
- Pardo-Marín, L., Martínez-Subiela, S., Pastor, J., Tvarijonaviciute, A., Garcia-Martinez, J. D., Segarra, S., & Cerón, J. J. (2017). Evaluation of various biomarkers for kidney monitoring during canine leishmaniosis treatment. *BMC Veterinary Research*, *13*(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-017-0956-0>.
- Parikh, C. R., & Coca, S. G. (2010). Defining prerenal azotemia in clinical practice and research. *Nature Reviews Nephrology*, *6*(11), 641–642. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.128>.
- Park, J., Bae, S., Seo, S., Park, S., Bang, J. I., Han, J. H., Lee, W. W., & Lee, J. S. (2019). Measurement of glomerular filtration rate using quantitative SPECT/CT and deep-learning-based kidney segmentation. *Scientific Reports*, *9*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40710-7>.
- Peerapornratana, S., Manrique-Caballero, C. L., Gómez, H., & Kellum, J. A. (2019). Acute kidney injury from sepsis: Current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. In *Kidney International* (Vol. 96, Issue 5). <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.05.026>.
- Peres, L. A. B., Cunha Júnior, A. D., Schäfer, A. J., Silva, A. L., Gaspar, A. D., Scarpari, D. F., Alves, J. B. F., Girelli Neto, R., & Oliveira, T. F. T. (2013). Biomarcadores da injúria renal aguda. *Brazilian Journal of Nephrology*, *35*, 229–236. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20130036>.
- Perondi, F., Petrescu, V.-F., Fratini, F., Brovida, C., Porciello, F., Ceccherini, G., & Lippi, I. (2020). Bacterial colonization of non-permanent central venous catheters in hemodialysis dogs. *Heliyon*, *6*(1), e03224. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03224>.
- Pinto, C. F., Watanabe, M., Fonseca, C. D., Ogata, C. I., & Vattimo, M. F. F. (2012). A sepse como causa de lesão renal aguda: Modelo experimental. *Revista Da Escola de Enfermagem Da USP*, *46*(spe). <https://doi.org/10.1590/s0080-62342012000700013>.
- Poston, J. T., & Koyner, J. L. (2019). Sepsis associated acute kidney injury. In *BMJ (Online)* (Vol. 364). <https://doi.org/10.1136/bmj.k4891>.

- Pressler, B. M. (2015). Clinical approach to advanced renal function testing in dogs and cats. *Clinics in Laboratory Medicine*, 35(3), 487–502. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.07.011>.
- Radi, Z. A. (2018). Immunopathogenesis of acute kidney injury. In *Toxicologic Pathology* (Vol. 46, Issue 8). <https://doi.org/10.1177/0192623318799976>.
- Reine, N. J., & Langston, C. E. (2005). Urinalysis interpretation: How to squeeze out the maximum information from a small sample. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 20(1 SPEC.ISS.). <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2004.12.002>.
- Remuzzi, G., Ruggenenti, P., & Benigni, A. (1997). Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney International*, 51(1). <https://doi.org/10.1038/ki.1997.2>.
- Rimer, D., Chen, H., Bar-Nathan, M., & Segev, G. (2022). Acute kidney injury in dogs: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and outcome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(2). <https://doi.org/10.1111/jvim.16375>.
- Rivers, B. J., Walter, P. A., O'Brien, T. D., King, V. L., & Polzin, D. J. (1996). Evaluation of urine gamma-glutamyl transpeptidase-to-creatinine ratio as a diagnostic tool in an experimental model of aminoglycoside-induced acute renal failure in the dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 32(4), 323–336. <https://doi.org/10.5326/15473317-32-4-323>.
- Rodríguez, E., Arias-Cabrales, C., Bermejo, S., Sierra, A., Burballa, C., Soler, M. J., Barrios, C., & Pascual, J. (2018). Impact of recurrent acute kidney injury on patient outcomes. *Kidney and Blood Pressure Research*, 43(1). <https://doi.org/10.1159/000486744>.
- Ross, L. (2011). Acute kidney injury in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 41(1), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2022.01.005>.
- Schmiedt, C. W., Nelson, S. A., Brainard, B. M., Brown, C. A., Vandenplas, M., & Hurley, D. J. (2012). Bilateral renal ischemia as a model of acute kidney injury in cats. *Research in Veterinary Science*, 93(2), 950–959.
- Schneider, S. M., Hamilton, G. C., Moyer, P., & Stapczynski, J. S. (1998). Definition of emergency medicine. *Academic Emergency Medicine*, 5(4). <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.1998.tb02720.x>.
- Segev, G., Nivy, R., Kass, P. H., & Cowgill, L. D. (2013). A retrospective study of acute kidney injury in cats and development of a novel clinical scoring system for predicting outcome for cats managed by hemodialysis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(4). <https://doi.org/10.1111/jvim.12108>.
- Silva, A. C. R. A., Almeida, B. F. M., Soeiro, C. S., Ferreira, W. L., Lima, V. M. F., & Ciarlini, P. C. (2013). Estresse oxidativo e aumento da apoptose em neutrófilos de cães com azotemia pré-renal. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 65(1), 163–170.
- Sodré, F. L., Costa, J. C. B., & Lima, J. C. C. (2007). Avaliação da função e da lesão renal: Um desafio laboratorial. In *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* (Vol. 43, Issue 5). <https://doi.org/10.1590/s1676-24442007000500005>.
- Solomon, R., & Goldstein, S. (2017). Real-time measurement of glomerular filtration rate. In *Current Opinion in Critical Care* (Vol. 23, Issue 6). <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000456>.
- Stearns-Kurosawa, D. J., Osuchowski, M. F., Valentine, C., Kurosawa, S., & Remick, D. G. (2011). The pathogenesis of sepsis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 6. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130327>.
- Tripathi, N. K., Gregory, C. R., & Latimer, K. S. (2011). Urinary system. In K. S. Latimer (Ed.), *Duncan & Prasse's Veterinary Laboratory Medicine Clinical Pathology* (p. 259). Ames, Iowa: Wiley-Blackwell.
- Turgut, F., Awad, A. S., & Abdel-Rahman, E. M. (2023). Acute kidney injury: Medical causes and pathogenesis. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 12, Issue 1). <https://doi.org/10.3390/jcm12010375>.
- Wang, D., Sun, T., & Liu, Z. (2023). Sepsis-associated acute kidney injury. *Intensive Care Research*, 3(4). <https://doi.org/10.1007/s44231-023-00049-0>.

- Warwick, J., & Holness, J. (2022). Measurement of glomerular filtration rate. In *Seminars in Nuclear Medicine* (Vol. 52, Issue 4). <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2021.12.005>.
- Wilson, C. (2020). What comes after the ICU? *New Scientist*, 246(3281). [https://doi.org/10.1016/s0262-4079\(20\)30875-7](https://doi.org/10.1016/s0262-4079(20)30875-7).
- Zarjo, A., & Agarwal, A. (2011). Sepsis and acute kidney injury. *Journal American of Society Nephrology*, 22(6), 999–1006. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010050484>.

Histórico do artigo:**Recebido:** 16 de abril de 2024**Aprovado:** 25 de maio de 2024**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.