

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**LESÃO RENAL AGUDA E ENFERMIDADES
INFECCIOSAS EM PEQUENOS ANIMAIS: REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE PROPORCIONAL
DE SÉRIES DE CASOS.**

SABRINA ALMEIDA MOREIRA LEGATTI

Botucatu

2017

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**LESÃO RENAL AGUDA E ENFERMIDADES
INFECCIOSAS EM PEQUENOS ANIMAIS: REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE PROPORCIONAL
DE SÉRIES DE CASOS.**

SABRINA ALMEIDA MOREIRA LEGATTI

Tese apresentada junto ao Programa de Pós-
Graduação em Medicina Veterinária para
obtenção do título de Doutor.

ORIENTADOR: PROF. ADJ. ANTONIO CARLOS PAES.
CO-ORIENTADOR: PROF. ADJ. PASQUAL BARRETTI.
CO-ORIENTADORA: PROFA. ASS. DR. REGINA EL DIB.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Legatti, Sabrina Almeida Moreira.

Lesão renal aguda e enfermidades infecciosas em pequenos animais : revisão sistemática e metanálise proporcional de séries de casos / Sabrina Almeida Moreira Legatti. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Antonio Carlos Paes

Coorientador: Pasqual Barretti

Coorientador: Regina El Dib

Capes: 50502034

1. Insuficiência renal aguda. 2. Diálise. 3. Rins - Doenças. 4. Letalidade. 5. Veterinária de pequenos animais.

Palavras-chave: Cães e gatos; Diálise; Letalidade; Rim; Tratamento conservador.

Nome do Autor: Sabrina Almeida Moreira Legatti

Título: LESÃO RENAL AGUDA E ENFERMIDADES INFECCIOSAS EM PEQUENOS ANIMAIS: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE PROPORCIONAL DE SÉRIES DE CASOS.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof Adj. Antonio Carlos Paes

Presidente e Orientador

Departamento de Higiene Veterinária e Saúde Pública Animal

FMVZ – UNESP – Botucatu

Profa. Ass. Dra. Maria Lúcia Gomes Lourenço

Membro

Departamento de Clínica Veterinária

FMVZ – UNESP – Botucatu

Prof.Dra. Alessandra Melchert

Membro

Departamento de Clínica Veterinária

FMVZ – UNESP – Botucatu

Dr. Luis Gustavo Modelli de Andrade

Membro

Unidade de Transplante Renal

Hospital de Clínicas de Botucatu

Prof. Dr. Rogerio Giuffrida

Membro

Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Unoeste

Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE.

Data da Defesa: 30 de junho de 2017.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais que são minha base e estrutura.

Ao meu marido pela dedicação comigo e pela companhia na jornada até aqui.

Aos meus amigos que são minha fonte de ar fresco nos dias mais difíceis.

Ao meu orientador, que abraçou os meus anseios desde a graduação e que me proporcionou a oportunidade de caminhar até aqui, me ensinou muito sobre enfermidades infecciosas e me inspirou a fascinação pela arte do diagnóstico. Foi orientador e um amigo querido nessa jornada.

Ao meus co-orientadores que foram essenciais para que esse trabalho fosse realizado. Minha eterna gratidão pela acolhida e ensinamentos.

Prof Pasqual que me acolheu desde a graduação, me ensinou nefrologia e inspirou em mim a busca por conhecimento, além de todo apoio e conselhos, e Profa Regina que generosamente dividiu seus conhecimentos sobre metodologias de pesquisas e metanálise comigo, me orientando a cada passo durante esse trabalho.

A minha banca pelos ensinamentos e colaborações com esse trabalho.

A FMVZ que me acolheu desde a graduação e se tornou uma extensão da minha casa durante todos esses anos, me deu suporte e apoio para que eu caminhasse até aqui.

Obrigada FMVZ e aos que fazem de você gigante como é.

A CAPES pelo apoio através da bolsa de doutorado que foi essencial para que pudesse concluir esse trabalho.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Sistema de estadiamento proposto para LRA em cães e gatos.....	25
TABELA 2 - Características dos cães e gatos com LRA: comparação entre diferentes tipos de tratamento e etiologia.	37
TABELA 3 - Características dos estudos incluídos quanto a população, intervenção ou grupo controle, etiologia da LRA e critério de inclusão.	39

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Gráfico demonstrativo do número de artigos científicos publicados em décadas.	17
FIGURA 2 - Figura ilustrativa do logotipo da colaboração Cochrane no Brasil.	18
FIGURA 3 – Fluxograma da pesquisa bibliográfica e seleção de artigos.	36
FIGURA 4 – Letalidade global da LRA de acordo com a espécie animal. Painel A: Gatos. Painel B: Cães.	48
FIGURA 5 – Letalidade global da LRA de acordo com o tratamento. Painel A: Cães e gatos em diálise. Painel B: Cães e gatos em tratamento conservativo. Painel C: Gatos em diálise. Painel D: Gatos em tratamento conservativo. Painel E: Cães em diálise. Painel F: Cães em tratamento conservativo.	50
FIGURA 6 – Letalidade global da LRA de acordo com a etiologia. Painel A: Cães e gatos com LRA de etiologia infecciosa. Painel B: Cães e gatos com LRA de etiologia não infecciosa. Painel C: Gatos com LRA de etiologia infecciosa. Painel D: Gatos com LRA de etiologia não infecciosa. Painel E: Cães com LRA de etiologia infecciosa. Painel F: Cães com LRA de etiologia não infecciosa.	54
FIGURA 7 – Proporção da letalidade global em cães e gatos com LRA de acordo com a etiologia independente do tratamento (intervalo de confiança 95%). Diferenças significativas foram observadas pela não sobreposição dos intervalos de confiança de 95% mostrando uma maior letalidade na LRA de etiologia não infecciosa (cães e gatos; somente cães) comparado com a LRA de etiologia infecciosa (cães e gatos; somente cães). Embora a letalidade em gatos com LRA de etiologia não infecciosa também seja maior quando comparado com gatos com LRA de etiologia infecciosa, não houve diferença significativa como pode ser observado pela sobreposição dos ICs.	58
FIGURA 8 – Letalidade global em cães e gatos com LRA que receberam diálise de acordo com a etiologia. Painel A: Cães e gatos com LRA de etiologia infecciosa. Painel B: Cães e gatos com LRA de etiologia não infecciosa. Painel C: Gatos com LRA de etiologia infecciosa. Painel D: Gatos com LRA de etiologia não infecciosa. Painel E: Cães com LRA de etiologia infecciosa. Painel F: Cães com LRA de etiologia não infecciosa.	60

FIGURA 9 – Proporção da letalidade global em cães e gatos com LRA que receberam diálise, de acordo com a etiologia (intervalo de confiança 95%). As diferenças significantes podem ser observadas pela não sobreposição dos ICs de 95% que mostra maior letalidade na LRA de etiologia não infecciosa que receberam diálise (cães e gatos; cães) comparada com a LRA de etiologia infecciosa que receberam diálise (cães e gatos; cães). Apesar da letalidade nos gatos com LRA de etiologia não infecciosa também ser maior que nos de LRA de etiologia infecciosa que receberam o mesmo tratamento, não houve diferença significativa, como podemos observar pela sobreposição dos ICs.	64
FIGURA 10 - Letalidade global em cães e gatos com LRA que receberam tratamento conservativo, de acordo com a etiologia. Painel A: Cães e gatos com LRA de etiologia infecciosa. Painel B: Cães e gatos com LRA de etiologia não infecciosa. Painel C: Cães com LRA de etiologia infecciosa.	65
FIGURA 11 – Proporção da letalidade global em cães e gatos com LRA que receberam tratamento conservativo de acordo com a etiologia (intervalo de confiança 95%). As diferenças significantes podem ser observadas pela não sobreposição dos ICs de 95% que mostra maior letalidade na LRA de etiologia não infecciosa em tratamento conservativo (cães e gatos) comparada com a LRA de etiologia infecciosa com o mesmo tratamento (cães e gatos).	67
FIGURA 12 – Eutanásia em cães e gatos com LRA de acordo com a espécie animal. Painel A: Eutanásia em gatos. Painel B: Eutanásia em cães.	68
FIGURA 13 – Eutanásia em cães e gatos com LRA de acordo com o tratamento. Painel A: Cães e gatos eutanasiados que receberam diálise. Painel B: Cães e gatos eutanasiados que receberam tratamento conservativo. Painel C: Gatos eutanasiados que receberam diálise. Painel D: Gatos eutanasiados que receberam tratamento conservativo. Painel E: Cães eutanasiados que receberam diálise. Painel F: Cães eutanasiados que receberam tratamento conservativo.	70
FIGURA 14 – Complicações em cães e gatos com LRA de acordo com a espécie animal. Painel A: Complicações da LRA em gatos. Painel B: Complicações da LRA em cães.	74
FIGURA 15- Complicações em cães e gatos com LRA de acordo com o tratamento. Painel A: Complicações da LRA em cães e gatos que receberam diálise. Painel B: Complicações da LRA em cães e gatos que receberam tratamento conservativo.	

Painel C: Complicações da LRA em gatos que receberam diálise. Painel D: Complicações da LRA em cães que receberam diálise. Painel E: Complicações da LRA em cães que receberam tratamento conservativo. 76

FIGURA 16 - Não resolução da LRA em cães e gatos de acordo com a espécie animal.

Painel A: Não resolução da LRA em gatos. Painel B: Não resolução da LRA em cães. 79

FIGURA 17 - Não resolução em cães e gatos com LRA de acordo com o tratamento.

Painel A: Não resolução da LRA em cães e gatos que receberam diálise. Painel B: Não resolução da LRA em cães e gatos que receberam tratamento conservativo. Painel C: Não resolução da LRA em gatos que receberam diálise. Painel D: Não resolução da LRA em gatos que receberam tratamento conservativo. Painel E: Não resolução da LRA em cães que receberam tratamento conservativo. 81

FIGURA 18 - Letalidade, Eutanásia, Complicações e Não resolução em cães e gatos com

LRA. Painel A: Letalidade global após análise da sensibilidade que excluiu Francey 2012. Painel B: Eutanásia de cães e gatos com LRA. Painel C: Complicações da LRA em cães e gatos. Painel D: Não resolução da LRA em cães e gatos. 85

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Lista de sinônimos utilizada para identificar as séries de casos sobre lesão renal aguda em cães e gatos nas bases de dados.....	32
---	----

SUMÁRIO

RESUMO	14
ABSTRACT	15
1 - INTRODUÇÃO	16
2 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	17
2.1 - Revisões sistemáticas da literatura.....	17
2.2 - Metanálises.....	19
2.3 - Lesão Renal Aguda	19
2.3.1 - Definição e Etiologia	19
2.3.2 - Diagnóstico.....	22
2.3.3 - Terapêutica	25
2.3.4 – Prognóstico	27
3 – OBJETIVOS.....	28
3.1 – Pergunta clínica	28
3.2 – Hipóteses	28
3.2.1 – Hipótese alternativa	28
3.2.2 – Hipótese nula	28
3.3 – Justificativa.....	29
4 – METODOLOGIA.....	29
4.1 – Local do estudo.....	29
4.2 – Desenho do estudo.....	29
4.3 – Tamanho da amostra.....	30
4.4 – Critérios de inclusão	30
4.4.1 – Tipos de estudos.....	30
4.4.2 – Tipos de participantes	30
4.4.3 – Tipos de intervenções	30
4.5 – Desfechos clínicos estudados	31
4.6 – Métodos de busca para identificação dos estudos	32
4.6.1 – Pesquisas em bases de dados eletrônicos.....	32
4.7 – Pesquisas em fontes complementares.....	33
4.8 – Coleta de dados e análise.....	33
4.8.1 – Seleção dos estudos	33

4.8.2 – Extração de dados	33
4.9 – Medidas de efeito do tratamento	34
4.10 – Análise de subgrupos.....	34
4.11 – Heterogeneidade estatística	35
5 – RESULTADOS	35
5.1 – Seleção de estudos	35
5.2 – Características dos Estudos	36
5.3 – Desfechos	48
5.3.1 – Letalidade global da LRA de acordo com a espécie animal.....	48
5.3.2 – Letalidade global da LRA de acordo com o tratamento.	50
5.3.3 – Letalidade global da LRA de acordo com a etiologia.....	54
5.3.4 – Letalidade global em cães e gatos com LRA que receberam diálise, de acordo com a etiologia.....	59
5.3.5 – Letalidade global em cães e gatos com LRA que receberam tratamento conservativo, de acordo com a etiologia.....	65
5.3.6 – Eutanásia em cães e gatos com LRA de acordo com a espécie animal.....	68
5.3.7 – Eutanásia em cães e gatos com LRA de acordo com o tratamento.	70
5.3.8 – Complicações em cães e gatos com LRA de acordo com a espécie animal.	74
5.3.9 – Complicações em cães e gatos com LRA de acordo com o tratamento.	76
5.3.10 – Não resolução em cães e gatos com LRA de acordo com a espécie animal.	80
5.3.11 – Não resolução em cães e gatos com LRA de acordo com o tratamento.	81
5.3.12 – Letalidade global, eutanásia, complicações e não resolução da LRA em cães e gatos.	85
6 – DISCUSSÃO	89
6.1 – Letalidade	89
6.2 – Eutanásia, complicações e não resolução da LRA.	91
6.3 – Letalidade e eutanásia.....	92
6.4 – Pontos fortes e limitações do estudo.	93
6.5 – Relação com trabalhos anteriores.	93

7 – CONCLUSÃO.....	94
8 – BIBLIOGRAFIA	95

RESUMO.

LEGATTI, S.A.M. LESÃO RENAL AGUDA E ENFERMIDADES INFECCIOSAS EM PEQUENOS ANIMAIS: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE PROPORCIONAL DE SÉRIES DE CASOS. 2017. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2017.

Introdução: Os números relacionados à letalidade na lesão renal aguda (LRA) em cães e gatos de acordo com a etiologia são pouco conhecidas. Este é o primeiro estudo que avaliou as evidências disponíveis sobre a LRA para ajudar na tomada de decisões na prática clínica. **Objetivos:** Avaliar a letalidade da LRA em cães e gatos de acordo com a etiologia, infecciosa ou não infecciosa, e também em cães e gatos que estavam recebendo tratamento dialítico ou conservador. **Métodos:** Pesquisas em Medline, EMBASE e LILACS até julho de 2016 e revisão de listas de referências dos trabalhos incluídos. Os critérios de inclusão foram estudos em série de casos que avaliaram o tratamento de dialítico ou conservativo em cães e gatos com LRA independentemente da etiologia e letalidade por todas as causas relatada. A proporção agrupada e o intervalo de confiança (IC) são apresentados para cada resultado. A significância estatística foi definida com a não sobreposição dos intervalos de confiança de 95%, obtidos para cada intervenção. **Resultados:** Dezenove séries de casos envolvendo 1.233 animais foram elegíveis. As proporções agrupadas para a letalidade global, independentemente do tratamento e da etiologia, foram: gatos 52,6% e cães 45,0%. Os valores de letalidade de acordo com o tratamento foram numericamente maiores nos cães e gatos que receberam diálise quando comparado com o tratamento conservador. As diferenças significativas foram observadas devido à não-sobreposição das IC 95%, mostrando maiores proporções de letalidade em LRA de etiologia não infecciosas comparadas com LRA de etiologia infecciosa tanto para gatos como para cães. **Conclusão:** Esta revisão mostrou maiores proporções de letalidade em gatos e cães com LRA de etiologia não-infecciosa comparadas à etiologia infecciosa. No entanto, não houve diferença na letalidade relacionada com a utilização da diálise ou de tratamentos conservadores tanto em gatos como em cães. Outros estudos bem projetados devem ser conduzidos para investigar melhor as análises de subgrupos.

Palavras-chave: Rim, diálise, tratamento conservador, letalidade, cães, gatos.

ABSTRACT

LEGATTI, S.A.M. **ACUTE KIDNEY INJURY AND INFECTIOUS DISEASE IN CATS AND DOGS: A SYSTEMATIC REVIEW AND PROPORTIONAL META-ANALYSIS OF CASE SERIES STUDIES.** 2017. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2017.

Background: Evidence related to lethality in acute kidney injury (AKI) in cats and dogs accordingly to the etiology are little known. This is the first study that evaluated the available evidence on AKI to allow decision-making in clinical practice. Objectives: To evaluate the lethality rate in cats and dogs with AKI accordingly to the etiology (i.e. infectious versus non-infectious), and the incidence of lethality in cats and dogs that were receiving either dialytic or conservative treatment. Methods: Searches of Medline, EMBASE, and LILACS to July 2016 and review of reference lists of previous review. Inclusion criteria were case series studies evaluating dialytic or conservative treatment in cats and dogs with AKI, regardless the etiology and all-cause lethality reported. The pooled proportion and the confidence interval (CI) are shown for each outcome. Statistical significance was defined if the 95% confidence intervals obtained for each intervention did not overlap. Results: 19 case series involving 1,233 animals proved eligible. The pooled proportions for overall lethality regardless the treatment and etiology were: cats 52.6% and dogs 45.0%. The rates of lethality accordingly the treatment were higher in the cats and dogs that receiving dialysis, regardless the etiology when comparing with conservative treatment, however there was no significant difference. Effect differences were seen due to the non-overlap of the 95% CIs showing higher proportions of mortality in AKI due to non-infectious compared to AKI due infectious both for cats and dogs. The proportions of overall euthanasia were higher for cats (31.1%) compared to dogs (28.79%), regardless both the treatment and etiology. Conclusion: This review showed higher proportions of lethality in cats and dogs with AKI due to non-infectious compared to infectious etiology. However, there was no difference on lethality related to the efficacy of dialysis and conservative treatments in both cats and dogs. Further well-designed studies should be conducted to investigate further these subgroup analyses.

Key words: kidney, dialysis, conservative treatment, letality, cats, dogs.

1 - INTRODUÇÃO

A Lesão Renal Aguda (LRA) é consequência de um amplo espectro de doenças que levam ao rápido declínio na função renal e culmina na retenção de produtos urêmicos, desequilíbrio eletrolítico, ácido-base e dos fluidos corporais que frequentemente causam morte do animal. As doenças e alterações hemodinâmicas que mais comumente podem desencadear a LRA englobam enfermidades infecciosas, nefrotoxicidade, distúrbios hemodinâmicos como hipotensão e hipovolemia e processos obstrutivos das vias urinárias. O tratamento da LRA visa retirar a causa base do processo e manejar as complicações até que a função renal se restabeleça. O tratamento dialítico e o tratamento conservador são utilizados há anos na tentativa de manejar as complicações da LRA e manter o paciente em um melhor estado hemodinâmico possível até que a recuperação da função renal aconteça.

Diversos autores relatam que a letalidade da LRA em cães e gatos é muito parecida com a letalidade em humanos, em torno de 50%. Porém não existem ensaios clínicos randomizados que avaliem a letalidade da LRA relacionada a sua etiologia, e ao momento de indicação do tratamento dialítico, apenas estudos de séries de casos.

No contexto clínico não existem estudos que avaliaram a letalidade em pequenos animais portadores de LRA por etiologia infecciosas e não infecciosas. Poucos estudos avaliaram a eficiência e segurança do tratamento dialítico comparado ao tratamento conservativo na mesma população de animais.

Desta forma, faz-se necessária a realização de uma revisão sistemática e metanálise, abordando a incidência da letalidade em pequenos animais portadores de LRA por etiologia infecciosas e não infecciosas, bem como a eficácia e segurança do tratamento dialítico e conservativo na mesma população animal.

2 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

2.1 - Revisões sistemáticas da literatura

Nos últimos 200 anos, o crescimento populacional tornou-se exponencial. Outros indicadores de progresso tecnológico nos últimos anos são o consumo de eletricidade e o número de artigos científicos (Figura 1), que também demonstram um crescimento exponencial (HAWKING, 2001).

FIGURA 1 - Gráfico demonstrativo do número de artigos científicos publicados em décadas.

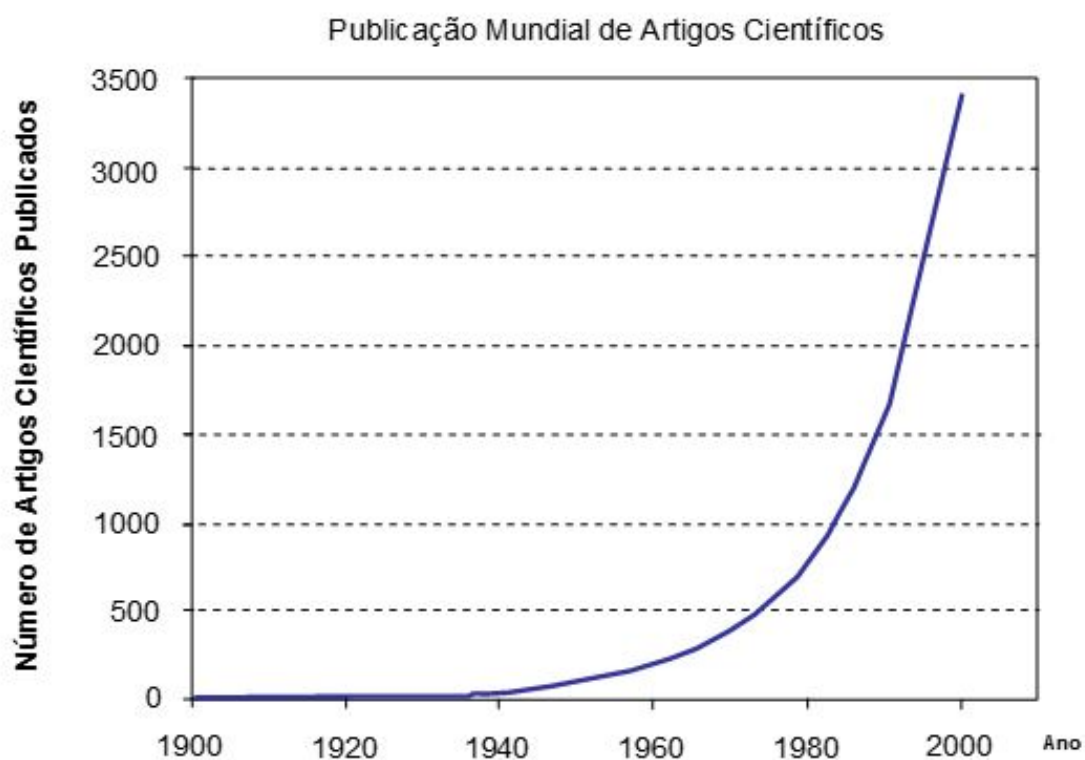


FIGURA 2 - Figura ilustrativa do logotipo da colaboração Cochrane no Brasil.



Como a quantidade de informações disponíveis na área da saúde é enorme e crescente, o profissional tem necessidade de transformá-las em conhecimento e utilizá-las, quando possível, em sua prática clínica. Para que isso ocorra, é preciso reunir, organizar e avaliar criticamente as informações existentes.

A revisão sistemática da literatura é um tipo de estudo que tem por objetivo reunir estudos primários semelhantes, publicados ou não, avaliando-os criticamente em sua metodologia (ATALLAH; CASTRO, 1998).

Dessa forma, a revisão sistemática (RS) possui uma metodologia reprodutível, consistente e confiável, sendo uma atividade científica fundamental. Por meio da exploração crítica, avaliação e síntese, a revisão sistemática separa o insignificante ou redundante na literatura médica dos estudos relevantes e críticos que merecem tomar parte de nossas discussões (MULROW, 1994; MULROW et al., 1997).

Esse desenho de estudo, que é firmemente fundamentado em várias premissas, reduz a quantidade de informação pela qualidade das mesmas. Além disso, integra a informação provendo dados para a produção de decisão mais racional (MULROW, 1994).

Revisões sistemáticas (RSs) podem ser uma ferramenta útil, porque objetivamente resumem uma grande quantidade de informações, além de identificarem

lacunas na pesquisa médica para a realização de novos estudos e intervenções de benefício ou malefício comparativamente ao grupo controle (BERO; JADAD, 1997).

Uma RS corretamente elaborada resume de forma concisa e transparente a evidência de estudos primários pertinentes a um determinado tópico de interesse e evita duplicação de esforços (COOK et al., 1997).

2.2 - Metanálises

Metanálise é uma análise estatística que integra resultados de vários estudos independentes, sendo considerados "combinados". Metanálises bem conduzidas e formuladas permitem um resultado estimado mais preciso do efeito do tratamento, quando comparadas a revisões tradicionais, explicando heterogeneidades entre os resultados de estudos individuais (EGGER et al., 1997).

As metanálises podem aumentar o poder estatístico e a precisão da estimativa do efeito de um determinado tratamento, melhorando a confiança nos resultados. Um exemplo claro para descrever o poder das metanálises é demonstrado no logotipo da Colaboração Cochrane (Figura 2), que mensurou o tamanho de efeitos de sete ensaios clínicos que avaliaram o uso de corticosteroide no final da gravidez de mães de bebês prematuros, sendo esperada como desfecho diminuição do número de mortes por imaturidade pulmonar (MULROW et al., 1997).

Em suma, metanálise é um cálculo estatístico utilizado para somar estudos clínicos e metodologicamente similares.

2.3 - Lesão Renal Aguda

2.3.1 - Definição e Etiologia

A lesão renal aguda (LRA) é consequência de um espectro grande de doenças que levam a um rápido declínio na função renal e culmina na retenção de produtos urêmicos, desequilíbrio eletrolítico, ácido – base e dos fluidos corporais, ou seja, insuficiência renal aguda (ELLIOTT, 2000). A LRA reflete apenas um subconjunto de pacientes com maior morbidade e letalidade. O termo Lesão Renal Aguda (LRA) foi aprovado na medicina para melhor refletir o amplo espectro de doenças agudas dos rins

e para reforçar o conceito que engloba um contínuo dano funcional e de parênquima renal. Essas condições podem ser clinicamente imperceptíveis nos estágios iniciais e quase sempre evoluem para a necessidade de terapia substitutiva renal (TSR) (COWGILL, 2011).

A apresentação da LRA pode incluir condições pré-renais e pós-renais que podem ser independentes ou associadas à doença renal intrínseca, dependendo da origem funcional, extensão e duração do início dos sintomas da doença. O paciente na maioria das vezes é diagnosticado com uremia aguda, deve ser diferenciado posteriormente em lesão pré renal, renal intrínseca, ou ainda em componentes pós renais com adequada avaliação diagnóstica. (ROSS, 2011a).

Nos cães e gatos, a causa mais comum de LRA é a nefrotoxicidade e a isquemia, seguidas das doenças glomerulares e intersticiais (LABATO, 2001).

Segundo Elliot & Grauer, o declínio da função renal está associado a causas como lesão isquêmica, insulto tóxico ou ainda de origem infecciosa como ocorre na leptospirose ou em outras infecções. As causas da LRA podem ser divididas quanto sua origem, em pré-renal, renal, pós-renal e idiopática, pois em cerca de 20% dos casos não é possível detectar a sua causa (ELLIOTT et al., 2007).

Nos países da América do Norte e europeus, a intoxicação por etilenoglicol é a segunda causa mais comum de LRA nefrotóxica em animais de companhia e a exposição geralmente é devida ao uso de anticongelante para automóveis (SCHWEIGHAUSER; FRANCEY, 2016).

Em gatos tem sido relatado o desenvolvimento de LRA associada à ingestão de lírios do gênero *Lilium* e *Heimerocallis*, sendo os gatos a única espécie afetada. A intoxicação por lírios produz sinais gastrointestinais, pancreatite, sinais neurológicos e LRA (LANGSTON, 2002)

A ingestão de uvas e uvas-passa por cães associada à LRA foi primeiramente notificada em 1999. A azotemia se desenvolve em alguns cães dentro de 24 horas após a ingestão (EUBIG et al.).

Os aminoglicosídeos (gentamicina, tobramicina, amicacina, netilmicina e estreptomicina) são cátions com baixa capacidade de ligação as proteínas e são livremente filtradas no glomérulo. Eles demonstram nefrotoxicidade hierárquica, conforme descrito acima, de acordo com o número de cátions e capacidade de ser transportadas através das células (PANNU; NADIM, 2008).

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) se tornaram terapia essencial no tratamento de animais com dor crônica e inflamação, devido à disponibilidade de produtos veterinários eficazes e de fácil administração. Consequentemente a incidência de LRA induzida por AINEs aumentou nos cães e gatos que têm predisposição, bem como nos animais com consumo de produtos sem supervisão veterinária. AINEs inibem seletivamente ou não seletivamente as ciclo-oxigenases renais que mediam a produção de prostaglandinas para manter o fluxo sanguíneo arteriolar aferente e a taxa de filtração glomerular nos estados de hipoperfusão. A toxicidade renal direta associada a utilização de AINEs em sobredosagem ou tempo prolongado provoca isquemia renal e necrose papilar (TABER; MUELLER, 2006)

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) impedem a vasoconstrição da arteríola eferente renal mediada pela angiotensina II, resultando em diminuição da resistência arteriolar aferente, pressão capilar glomerular e taxa de filtração glomerular. Azotemia aguda e descompensação da doença renal subjacente são observados em cães e gatos após a administração de inibidor da ECA. A gravidade da alteração da função renal é variável e normalmente ocorre em animais com doença renal crônica (DRC) preexistente ou com predisposições hemodinâmicas (depleção de sódio, insuficiência cardíaca congestiva e uso de diuréticos) quando a manutenção da taxa de filtração glomerular basal é dependente da vasoconstrição mediada pela angiotensina II (PANNU; NADIM, 2008)

A leptospirose é uma causa comum de LRA em cães e também uma zoonose re-emergente de distribuição mundial e de importância para os órgãos de saúde pública, pois acomete animais domésticos e silvestres, e, acidentalmente, afeta o homem causando prejuízos econômicos, principalmente em países tropicais e subtropicais (ADIN, C.A., COWGILL, 2000).

A pielonefrite aguda é uma infecção causada por bactérias ou fungos que leva a inflamação intersticial difusa e necrose epitelial tubular. O organismo infectante mais comum é a *E. coli*, mas outros organismos isolados incluem *Staphylococcus* spp, *Proteus*, *Streptococcus* spp, *Enterococcus* spp, *Klebsiella* spp e *Pseudomonas* (MONAGHAN et al., 2012a).

A infecção aguda causada por *Ehrlichia canis* pode causar glomerulopatia de lesões mínimas com proteinúria e LRA (CODNER et al., 1992).

A ocorrência do desenvolvimento de LRA em cães com sepse tem taxa documentada de 12%, e taxa de sobrevivência de apenas 14% no momento da alta. Já os cães que não desenvolvem LRA durante um quadro de sepse tem sobrevida de 84%, o que deixa claro o impacto na letalidade da LRA em cães com sepse (KEIR; KELLUM, 2015)

Infecções adquiridas, imunomediadas, neoplásicas, ou doenças degenerativas expressas primariamente nos rins podem causar insuficiência renal intrínseca. De acordo com a extensão e a gravidade da lesão, essas patologias podem causar LRA que deverá ser diferenciada quanto à etiologia nefrotóxica ou isquêmica (ROSS, 2011a).

2.3.2 - Diagnóstico

O exame clínico de um animal com LRA deve incluir uma estimativa clínica de hidratação, avaliação do estado cardiovascular e respiratório, avaliação do débito urinário, aferição da pressão arterial e avaliação da dor, seja renal, abdominal ou devido à rabdomiólise comumente encontrada nos quadros da Leptospirose (DAHER et al., 2010; ROSS, 2011b)

Na avaliação laboratorial do animal com leptospirose seguido de LRA, o hemograma evidencia leucocitose intensa com neutrofilia e desvio para a esquerda, acompanhada de trombocitopenia com contagens abaixo de 40.000 cél/ μ L na dependência da gravidade do quadro de vasculite que gera pequenas hemorragias nos órgãos, e das taxas de uréia que podem exacerbar as lesões vasculares o que aumenta ainda mais o consumo de plaquetas. As provas de função hepática mostram elevação dos níveis de alanina-aminotransferase (ALT) indicando a destruição de hepatócitos. A bilirrubina direta sérica chega a valores acima de 20 mg/dl, o que piora a função renal e pode levar a LRA para a forma anúrica, com maiores chances de óbito. A glutamiltransferase (GGT) também aparece em níveis séricos aumentados em praticamente todos os casos de leptospirose (MAELE, VAN DE et al., 2008)

A creatinina, que é um produto do metabolismo da creatina e fosfocreatina musculares constante, é livremente filtrada pois não se liga a proteínas, não é reabsorvida e é minimamente secretada nos túbulos renais, ou seja, apesar de não possuir toxicidade seu clearance reflete a taxa de filtração glomerular, o que faz dela um marcador da função renal. Logo, os níveis de creatinina sérica aparecem elevados e

refletem proporcionalmente a gravidade da LRA, mas não a capacidade de recuperação renal. Os níveis de ureia aumentam com a diminuição da função renal, mas ao contrário da creatinina, são influenciados por inúmeros fatores extra-renais como estado nutricional, função hepática, hidratação, entre outros, que fazem da concentração de ureia um marcador inespecífico de dano renal, mas é útil na avaliação da gravidade do estado urêmico, fornecendo base para acompanhamento tanto da função renal como da adequação nutricional e do catabolismo (DEPNER).

O melhor exame de imagem que auxilia o diagnóstico da LRA é a ultrassonografia, pois mensura o tamanho dos rins, que podem estar aumentados ou normais, determina a ecogenicidade, geralmente hiperecogênico devido à inflamação, a preservação da arquitetura renal e o índice de resistividade de artérias importantes. Exames como tomografia computadorizada e ressonância magnética não fornecem maiores informações além da ultrassonografia e possuem a desvantagem da necessidade de anestesia (ROSS, 2011b).

A LRA produz alterações características nas concentrações séricas de cálcio, fósforo, potássio, sódio, bicarbonato e demais eletrólitos, e essas variações acompanham a fase da LRA, ou seja, conforme a LRA se intensifica, os valores desses íons acompanham as alterações com a mesma severidade, o que não é comum na Doença Renal Crônica. Mais de 75% dos cães e gatos com LRA são hiperfosfatêmicos (VADEN et al., 1997; WORWAG; LANGSTON, 2008)

A urinálise completa deve ser realizada em todo paciente com LRA. A apresentação inicial LRA intrínseca apresenta dificuldade de concentração e de diluição da urina, ou seja, a densidade urinária se mostra em um intervalo fixo entre 1.008 e 1.018. A densidade urinária entre 1.012 e 1.029 para cães e 1.012 e 1.034 para gatos na presença de azotemia indica falha hemodinâmica, ou seja, algum componente pré-renal como desidratação, hipovolemia e hipotensão sobreposto à lesão renal intrínseca. Glicosúria na ausência de hiperglicemia pode aparecer devido a lesão tubular e ao déficit de reabsorção, e indica frequentemente necrose tubular (MONAGHAN et al., 2012b; WALKER; MCMAHON, 2013)

Os cilindros podem aparecer no exame do sedimento urinário e nesse caso indicam lesão ou necrose tubular. As enzimas tubulares epiteliais como a gama-glutamyltranspeptidase (GGT) e N-acetil-beta-Dglucosaminidas (NAG), vem sendo estudados na urina dos cães pela sua capacidade de diagnosticar lesão ou necrose

tubular precocemente, porém o NAG parece ser mais sensível e específico para a lesão epitelial e o reconhecimento precoce do dano renal, mas ainda não é usado na rotina diagnóstica humana ou veterinária. Outros biomarcadores estão em estudo com a promessa de maior sensibilidade e especificidade, como a molécula de lesão renal 1 (KIM 1), a interleucina 18 (IL18) e a lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL) (BRUNKER et al., 2009)

A biópsia renal só está indicada nos casos de LRA quando é impossível determinar a causa de base do processo, devido aos riscos envolvidos no procedimento (WALKER; MCMAHON, 2013)

Em seres humanos um esquema para classificação da LRA foi proposto, que é o esquema RIFLE (risco, lesão, falência, perda da função e estágio final da doença renal). Infelizmente esse esquema é difícil de ser aplicado em pacientes veterinários, pois as informações anteriores a LRA como níveis séricos de creatinina e produção de urina raramente estão disponíveis (ROSS, 2011a)

Em 2013, a Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS), composta pelos maiores estudiosos da área de nefrologia veterinária no mundo, adaptou a abordagem esquemática que existe para o diagnóstico de doença renal crônica em cães (DRC) e gatos, para classificar e avaliar a gravidade da LRA nesses animais. Ao contrário do que acontece na classificação da DRC, na LRA o grau não representa se a doença está ou não estável, e sim um momento no curso da doença, que muda à medida que a condição piora, melhora ou transita para a DRC. O esquema de classificação é realizado com base no valor da creatinina sérica e na produção de urina (tabela 1) (INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2013).

TABELA 1 - Sistema de estadiamento proposto para LRA em cães e gatos
(INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2013).

Estágios da LRA	Creatinina sérica (mg/dl)	Descrição clínica
Estágio I	< 1,6	LRA não azotêmica ou LRA responsiva reposição de volume. Histórico, evidência clínica, laboratorial ou de imagem de LRA. Progressivo aumento não azotêmico na creatinina sérica; $\geq 0,3$ mg/dl em 48 horas.
Estágio II	1,6 - 2,5	LRA leve: histórico, evidência clínica, laboratorial ou de imagem de LRA ou azotemia leve ou progressiva.
Estágio III	2,6 - 5,0	LRA moderada a severa: LRA documentada e piora progressiva da azotemia e falência renal funcional.
Estágio IV	5,1 - 10,0	
Estágio V	> 10,0	

Cada fase da LRA foi substadiada com base na produção de urina em (O) oligúrica ou (NO) não oligúrica e na necessidade de terapia renal substitutiva (TRS).

2.3.3 - Terapêutica

O manejo da LRA é baseado em corrigir e prevenir as consequências clínicas de acordo com a evolução de cada etapa da lesão renal e eliminar a causa primária, além de tratamento sintomático, correção dos desequilíbrios ácido-base e eletrolíticos (LANGSTON, 2008b)

Oligúria e anúria representam risco de morte para o paciente com LRA. A oligúria é comumente definida com produção de urina menor que 0,27ml/kg/h ou 6,5ml/kg/dia, considerando anúria a não produção de urina ou débito menor que 0,08ml/kg/h. Anúria ou oligúria causadas por falência hemodinâmica respondem com produção de urina assim que a reposição volêmica é realizada e a pressão arterial restaurada (BALAKRISHNAN; DROBATZ, 2013).

Em casos de anúria refratária a terapia medicamentosa com diuréticos, a hemodiálise ou a diálise peritoneal são a única alternativa para a gestão da hipervolemia e dos distúrbios eletrolíticos. O processo dialítico permite além da retirada de solutos

urêmicos, a ultrafiltração, que retira volume do paciente, restabelecendo a euvolemia além de facilitar a administração de fluidos, medicamentos e dietas enterais e parenterais (ELLIOTT, 2000).

A terapia com fluidos tem sido considerada o pilar no tratamento da LRA, porém os equívocos em relação a melhora da função renal devido a fluidoterapia, particularmente em relação a taxa de filtração glomerular (TFG) são comuns. Não existe evidências na literatura humana ou animal que sustente que fluidoterapia agressiva possa estimular a taxa de excreção de solutos urêmicos após o restabelecimento dos parâmetros normais de perfusão fisisiológica, ou seja, além da reidratação a fluidoterapia não pode colaborar na melhora da função renal. No entanto é comum a prática da prescrição de altas taxas de fluidos intravenosos com o intuito de promover diurese e diminuição dos solutos urêmicos. Muitos veterinários atribuem a diminuição dos solutos urêmicos a melhora da função renal nesses casos, quando o mais provável é que seja apenas efeito da hemodiluição causada pela sobrecarga de fluidos (LANGSTON; EATROFF, 2012).

As terapias de substituição renal (TSR) têm proporcionado o mais significativo avanço na resolução dos sinais clínicos, porém desfechos melhores só poderão ser observados com uma maior disponibilidade desses métodos na prática veterinária (WALKER; MCMAHON, 2013).

A TSR compreende técnicas extracorpóreas, como a hemodiálise (HD) intermitente, técnicas de diálise contínua por HD e a diálise peritoneal (DP). Nos últimos 20 anos tornaram-se o padrão avançado de terapia em animais urêmicos. Apesar da expansão dos interesses nas TSR, sua disponibilidade permanece regional e reduzida. A LRA é a indicação mais comum de TSR em cães e gatos (LANGSTON, 2008b)

Sem a disponibilidade das TSR, animais que não respondem a terapia clínica conservativa estão destinados a morrer de complicações da uremia antes que a reparação da lesão renal aconteça. As indicações incontestáveis da TSR incluem, hipervolemia grave, hipercalemia, graves distúrbios ácido base e eletrolíticos, anúria e uremia, porém permanece ignorado o momento para o início da diálise e a modalidade ideal a ser instituída (LABATO, 2001).

Em 2013 a IRIS estratificou a classificação da LRA e acrescentou o momento da necessidade de TRS para facilitar a tomada de decisão terapêutica, esse momento é

quando o paciente chega ao grau V, ou seja, creatinina sérica acima de 10 mg/dl (INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2013).

2.3.4 – Prognóstico

Diversos fatores determinam o resultado e o prognóstico em longo prazo de animais com LRA. Esses fatores estão relacionados à reversibilidade da lesão renal (diretamente ligada a causa e gravidade da LRA), comorbidades, complicações e terapias médicas disponíveis (SEGEV et al., 2008).

Ocasionalmente o rim tem capacidade de recuperação, porém a uremia grave pode levar a morte antes que a recuperação aconteça. As terapias médicas fornecem uma janela estreita de oportunidade para que a recuperação renal aconteça. A diálise amplia essa janela por tempo ilimitado na ausência de complicações fatais ou restrições financeiras (ELLIOTT, 2000)

À medida que a capacidade de recuperação renal está associada com a causa da LRA, etiologias diferentes produzem prognósticos diferentes. Limitado número de estudos têm investigado a associação da etiologia da LRA com seu prognóstico. Anúria ou oligúria persistente são fatores de risco de letalidade mais consistente em estudos em cães e gatos com LRA, e são consideradas indicadores de prognóstico negativo (HARISON et al., 2012)

Segev e colaboradores publicaram dois estudos onde reuniram esforços para criar um sistema de escore clínico que pudesse prever o prognóstico em cães e gatos com LRA manejados com hemodiálise. Escores mais elevados foram associados com menor probabilidade de sobrevivência ($P < 0,001$) em cães e gatos, ou seja, os modelos propostos puderam fornecer orientação objetiva na avaliação do prognóstico e gravidade da LRA, porém deve ser validado em outras coortes de cães e gatos. Os autores relataram ainda que é difícil dizer se o modelo criado para prever o prognóstico nos animais em hemodiálise poderia ser utilizado de forma confiável em animais com LRA menos grave que não necessitam de manejo hemodialítico (SEGEV et al., 2008, 2013).

3 – OBJETIVOS

Avaliar a letalidade em pequenos animais portadores de lesão renal aguda de etiologia infecciosa comparada com outras etiologias. Além disso, avaliar a eficácia e a segurança da terapia dialítica comparada com o tratamento conservador na mesma população de animais.

3.1 – Pergunta clínica

A letalidade em pequenos animais portadores de LRA de etiologia infecciosa é maior quando comparada com outras causas de LRA?

A eficácia e segurança da terapia dialítica em animais portadores de LRA é maior quando comparada ao tratamento conservador?

3.2 – Hipóteses

As seguintes hipóteses foram testadas:

3.2.1 – Hipótese alternativa

a) A letalidade em pequenos animais portadores de LRA de etiologia infecciosa é maior quando comparada a outras causas.

b) O tratamento dialítico é mais eficiente e seguro no tratamento de pequenos animais portadores de LRA quando comparado ao tratamento conservador.

3.2.2 – Hipótese nula

a) Não há diferença na letalidade em pequenos animais portadores de LRA quando comparadas as de etiologia infecciosas e não infecciosas.

b) Não há diferença de eficácia e segurança do tratamento dialítico quando comparado com o tratamento conservador em pequenos animais portadores de LRA.

3.3 – Justificativa

No contexto clínico não existem estudos que avaliaram as letalidades em pequenos animais portadores de LRA por etiologia infecciosas e não infecciosas. Poucos estudos avaliaram a eficiência e segurança do tratamento dialítico comparado com o tratamento conservador na mesma população de animais.

Desta forma, faz-se necessária a realização de uma revisão sistemática e metanálise, abordando a letalidade em pequenos animais portadores de LRA por etiologia infecciosas e não infecciosas, bem como a eficácia e segurança do tratamento dialítico e conservador na mesma população animal.

4 – METODOLOGIA

Foram seguidas as recomendações das declarações PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) (MOHER et al., 2009) e MOOSE (Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology) (STROUP et al., 2000), para elaboração do protocolo desta pesquisa e descrição de seus achados.

4.1 – Local do estudo

O estudo foi desenvolvido na Disciplina de Enfermidades Infecciosas dos Animais e na Unidade de Medicina Baseada em Evidências da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP e Faculdade de Medicina de Botucatu, da mesma universidade, respectivamente.

4.2 – Desenho do estudo

Revisão da literatura e metanálise proporcional de todas as séries de casos disponíveis sobre a incidência de letalidade em pequenos animais portadores de LRA e eficácia dos tratamentos dialíticos e conservadores na mesma população animal.

A análise agrupada de proporções de séries de casos foi realizada como descrita previamente por El Dib *et al* (DIB, EL et al., 2013).

4.3 – Tamanho da amostra

Amostras de conveniência, sendo incluídos todos os estudos encontrados e que preencheram os critérios de inclusão descritos abaixo.

4.4 – Critérios de inclusão

4.4.1 – Tipos de estudos

Somente estudos de séries de casos (com o número de pacientes relatados em cada estudo maior que um) foram selecionados para inclusão.

4.4.2 – Tipos de participantes

Foram incluídos cães e gatos portadores de LRA por diferentes etiologias que foram submetidos a tratamento dialítico ou conservador, sem restrição de idade, sexo ou raça.

4.4.3 – Tipos de intervenções

♦Intervenção de interesse

Tratamento da LRA por causas infecciosas e não infecciosas por diálise (hemodiálise e diálise peritoneal)

♦Grupo controle

Tratamento conservador da LRA por causas infecciosas e não infecciosas (fluidoterapia e diuréticos (furosemida, dopamina, manitol e fenoldopam))

4.5 – Desfechos clínicos estudados

♦Desfecho primário:

- * Letalidade em cães e gatos portadores de LRA de etiologia:
 - Infecciosas (Leptospirose, sepse, pielonefrite e piometra),
 - Não Infecciosas (Nefrotóxicas, obstrutivas, metabólicas/hemodinâmicas, neoplásicas e desconhecida)
- * A letalidade foi definida como morte natural ou realização de eutanásia devido a complicações decorrentes da LRA.
- * Eficácia e segurança do tratamento ofertado aos cães e gatos portadores de LRA:
 - Tratamento Dialítico (Hemodiálise e Diálise Peritoneal)
 - Tratamento Conservador (Fluidoterapia e diuréticos)

♦Desfechos secundários:

- * Não resolução da LRA:
 - Recuperação parcial da função renal
 - Transplante renal
- * Complicações decorrentes da LRA ou da doença de base:
 - Qualquer comprometimento extrarenal decorrente da evolução da LRA ou da doença de base (comprometimento pulmonar e neurológico, sepse, coagulação intravascular disseminada, entre outros.)
- * Complicações decorrentes do tratamento ofertado:
 - Qualquer alteração extrarenal ocasionada pelo tratamento dialítico ou conservador (desequilíbrio da diálise, extravasamento de líquido dialítico, edema pulmonar, entre outros.)

4.6 – Métodos de busca para identificação dos estudos

4.6.1 – Pesquisas em bases de dados eletrônicos

Não houve restrições de idiomas. Os dados foram obtidos a partir da US National Library of Medicine (MEDLINE, de 1966 a agosto de 2016), do Excerpta Medica Database (EMBASE, de 1980 a agosto de 2016) e da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, de 1982 a agosto de 2016). A data da última pesquisa foi 07 de agosto de 2016. Uma estratégia ampla de busca foi utilizada e adaptada para cada banco de dados para obter maior sensibilidade, com termos MeSH (Medical Subject Headings) e palavras livres, juntamente com uma lista exhaustiva de sinônimos, para identificar todas as séries de casos sobre lesão renal aguda em pequenos animais (QUADRO 1):

QUADRO 1 - Lista de sinônimos utilizada para identificar as séries de casos sobre injúria renal aguda em cães e gatos nas bases de dados.

((Renal Dialyses OR Renal Dialysis OR Hemodialysis OR Hemodialyses OR Extracorporeal Dialyses OR Extracorporeal Dialysis OR Dialysis OR Peritoneal Dialyses OR Peritoneal Dialysis OR hemodialysis OR Fluid therapy OR fluid therapies OR Oral Rehydration Therapy OR Oral Rehydration Therapies OR Rehydration OR Rehydrations OR Oral Rehydration OR Oral Rehydrations OR conservative therapy OR conservative therapies OR conservative treatment OR conservative treatments OR Diuretic Effect OR Diuretic Effects OR Diuretic OR Diuretics) AND (Acute Kidney Injuries OR Acute Kidney Injury OR Acute Renal Injury OR Acute Renal Injuries OR Acute Renal Insufficiency OR Acute Renal Insufficiencias OR Acute Kidney Insufficiencias OR Acute Kidney Insufficiency OR Acute Kidney Failures OR Acute Kidney Failure OR Acute Renal Failure OR Acute Renal Failures OR Acute Kidney Failure OR Renal Failure OR LRA OR AKI OR azotemia OR oliguria OR creatinine OR Krenbiozen OR Creatinine Sulfate Salt OR uremia)) AND (animals OR animals OR animalia OR metazoa OR small animal OR small animals).

4.7 – Pesquisas em fontes complementares

As referências bibliográficas de artigos relevantes foram examinadas em busca de estudos elegíveis adicionais. Entramos em contato com especialistas na área, para identificar estudos adicionais, e com os autores dos artigos incluídos, para solicitar dados eventualmente não publicados.

4.8 – Coleta de dados e análise

4.8.1 – Seleção dos estudos

Dois revisores (Regina El Dib (RED) e Sabrina Almeida Moreira Legatti (SAML)), independentemente, selecionaram os estudos identificados pela pesquisa bibliográfica. Inicialmente, foi realizado rastreamento pelos títulos e resumos dos estudos. A seguir, as publicações consideradas potencialmente relevantes foram levantadas em versão completa, para verificar sua elegibilidade. Foram resolvidas quaisquer eventuais divergências por meio de consulta e discussão com os outros autores (RED e Pasqual Barretti (PB)) da revisão, com o intuito de garantir a qualidade dos processos.

4.8.2 – Extração de dados

Dois revisores (SAML e RED) extraíram os dados dos estudos incluídos de forma independente. Discrepâncias nesta fase foram resolvidas por discussão e consenso com um terceiro revisor (PB).

Foi planejada a extração de dados a partir de um formulário padrão, para extrair as seguintes informações dos estudos: autores e ano de publicação, país, número de participantes, espécie animal, raça dos animais, média de idade dos animais, peso corporal, etiologia da LRA, tipo de LRA (oligúrica ou não oligúrica), tipo de tratamento recebido, descrição do tipo de tratamento recebido, dose ou outras especificações do tratamento recebido e os desfechos de interesse.

Quando houve mais de um relato publicado do mesmo grupo de pacientes, os artigos foram analisados para verificar se relataram resultados diferentes entre si.

Quando apresentaram os mesmos resultados, extraímos os dados do relato mais completo. Quando necessário, os autores foram contatados para esclarecimentos.

4.9 – Medidas de efeito do tratamento

A metanálise proporcional dos estudos de séries de casos foi realizada utilizando o software StatsDirect, versão 2.8.0. Os desfechos de interesse foram tratados como variáveis dicotômicas, com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Devido às claras diferenças entre os estudos incluídos (por sua natureza de séries de casos), e outras variáveis não controláveis, o modelo de efeito aleatório foi utilizado para realizar a análise conjunta das proporções (DERSIMONIAN; LAIRD, 1986).

Gráficos em floresta (*forest plots*) foram apresentados para resumir os dados. Cada linha horizontal no gráfico representa uma série de casos incluída na meta-análise. O efeito estimado sobre o desfecho analisado foi representado por um quadrado preto sólido, e o tamanho do quadrado representa o peso do estudo correspondente na metanálise. A estimativa total combinada dos estudos foi dada por um diamante não preenchido, na parte inferior do *forest plot*. As proporções combinadas de cada intervenção, e seus IC 95%, foram então comparadas entre si, e a presença de uma sobreposição dos IC 95% das intervenções sugere que elas têm efeitos similares sobre o desfecho. No entanto, IC 95% não sobrepostos sugerem diferentes efeitos das intervenções estudadas. Portanto, uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento e controle foi estabelecida quando seus IC 95% não se sobrepõem (DIB, EL et al., 2013).

4.10 – Análise de subgrupos

A análise dos seguintes subgrupos foi realizada:

- A letalidade da LRA em cães comparada com gatos.
- A letalidade em cães e gatos portadores de LRA de etiologia infecciosas comparadas com etologias não infecciosas.
- A letalidade da mesma população por diferentes tratamentos, diálítico e conservador.

4.11 – Heterogeneidade estatística

A heterogeneidade estatística foi avaliada utilizando o teste estatístico I^2 , e significância foi assumida quando o resultado de I^2 for superior a 50%. Esta medida ilustra a porcentagem da variabilidade nas estimativas de efeito resultante de heterogeneidade, ao invés de erros de amostragem (HIGGINS et al., 2003) e pode ser interpretada da seguinte forma:

- 0% a 40% - heterogeneidade pode não ser importante
- 30% a 60% - pode representar heterogeneidade moderada
- 50% a 90% - pode representar heterogeneidade substancial
- 75% a 100% - heterogeneidade considerável.

Consideramos $p < 0,1$ como estatisticamente significativo para o cálculo da heterogeneidade.

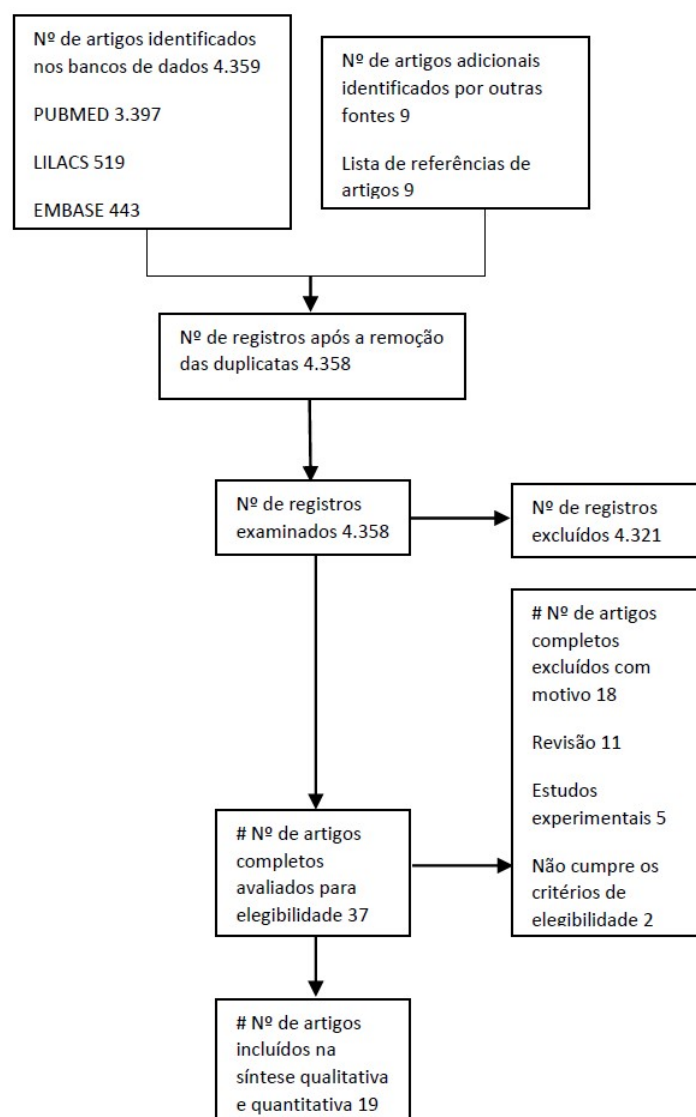
5 – RESULTADOS

5.1 – Seleção de estudos

Figura 3 apresenta o processo de elegibilidade dos estudos. Um total de 4358 citações foram identificadas após remoção das duplicatas. Foi realizada uma triagem com base no título e resumo. Foram avaliados 37 textos completos dos quais foram incluídos 19 séries de casos envolvendo 1233 animais. A maioria dos estudos incluídos 89,5% (n=17) estavam disponíveis em artigos em texto completo e 10,5% (n=2) foram resumos publicados em congressos.

Contatamos os autores de seis estudos, cinco dos quais (HARKIN, K. R., GARTRELL, 1996; VADEN et al., 1997; SEGEV et al., 2008; EATROFF et al., 2012; BROWN, N., SEGEV, G., FRANCEY, T., KASS, P., COWGILL, 2015; SCHWEIGHAUSER; FRANCEY, 2016) forneceram as informações solicitadas.

FIGURA 3 – Fluxograma da pesquisa bibliográfica e seleção de artigos.



5.2 – Características dos Estudos

A tabela 2 descreve as características dos estudos relacionadas ao país, número total de cães e gatos por etiologia, média de idade, tipo de LRA e a média de acompanhamento do animal. Quinze estudos foram conduzidos nos Estados Unidos da América (CRISP et al., 1989; BEHREND, E. N., GRAUER, G. F., MANI, I., GROMAN, R. P., SALMAN, M.D., GRECO, 1996; HARKIN, K. R., GARTRELL, 1996; VADEN et al., 1997; LANGSTON et al., 1997; ADIN, C.A., COWGILL, 2000; FRANCEY, T., COWGILL, 2002; LANGSTON, 2002; PANTALCO, V., FRANCEY,

T., FISCHER, J.R., COWGILL, 2004; SEGEV et al., 2008, 2013; WORWAG; LANGSTON, 2008; COOPER, R.L., LABATO, 2011; BROWN, N., SEGEV, G., FRANCEY, T., KASS, P., COWGILL, 2015; NIELSEN et al., 2015), dois no Canadá (DORVAL; BOYSEN, 2009; EATROFF et al., 2012), um estudo na Europa (SCHWEIGHAUSER; FRANCEY, 2016) e um na América do Sul (FERREIRA et al., 2010). O tamanho das amostras das series de casos variou de 3 (SCHWEIGHAUSER; FRANCEY, 2016) a 182 (SEGEV et al., 2008) animais com média de idade de 7,2 anos. Os mesmos números de estudos avaliaram a LRA de etiologia infecciosa (n=16, 363 animais) e não infecciosa (n=16, 748 animais).

TABELA 2 - Características dos cães e gatos com LRA: comparação entre diferentes tipos de tratamento e etiologia.

	Tratamento			Etiologia	
	Total	Dialítico	Conservador	Infecciosa	Não-infecciosa
Total séries de casos	19	14 [€]	9 [€]	16 [Ⓔ]	16 [Ⓔ]
Número total de animais	1.233 [§]	809	424	363	748
Total de machos (%)	546 (44.3)	-	-	-	-
Média de idade (anos)	7.22	-	-	-	-
Número total de (%)					
Gatos	433 (35.1)	365	68	32	335
Cães	800 (64.9)	444	356	328	394
Tipo de LRA (%)					
Oligurica	267 (21.7)	228 (85.4)	39 (14.6)	-	-
Não-oligurica	317 (25.7)	142 (44.8)	175 (55.2)	-	-
Desconhecido	89 (7.2)	21 (23.6)	68 (76.4)	-	-
Número total de animais (%) por etiologia					
Infecciosa	363 (29.4)	328 (90.4)	32 (8.8)	363 (29.4)	NA
Leptospirose	154	-	-	154 (12.5)	NA

	(42.4)				
Pielonefrite	30 (8.3)	-	-	30 (2.4)	NA
Piometra	132 (36.4)	-	-	132 (10.7)	NA
Sepse	9 (2.5)	-	-	9 (0.7)	NA
Não-infecciosa	748 (60.7)	394 (52.7)	335 (44.8)	NA	748
Nefrotóxica	238 (31.8)	-	-	NA	238 (19.3)
Obstrutiva	115 (15.4)	-	-	NA	115 (9.3)
Indeterminada	269 (36.0)	-	-	NA	269 (21.8)
Países (# dos estudos):					
Europa	1	1	0	0	1
USA	15	11	8	11	11
América do Sul e Central	1	0	1	1	0
Canada	2	2	0	2	2
Média acompanhamento (meses)	5.86	6.5	2	5.86	5.86

NA: não se aplica.

€Quatro artigos (ADIN, C.A., COWGILL, 2000; LANGSTON, 2002; WORWAG; LANGSTON, 2008; BROWN, N., SEGEV, G., FRANCEY, T., KASS, P., COWGILL, 2015) estudaram ambos os tratamentos, diálise e conservador.

☿Treze artigos (CRISP et al., 1989; BEHREND, E. N., GRAUER, G. F., MANI, I., GROMAN, R. P., SALMAN, M.D., GRECO, 1996; VADEN et al., 1997; LANGSTON et al., 1997; FRANCEY, T., COWGILL, 2002; PANTALCO, V., FRANCEY, T., FISCHER, J.R., COWGILL, 2004; SEGEV et al., 2013; WORWAG; LANGSTON, 2008; SEGEV et al., 2008; DORVAL; BOYSEN, 2009; EATROFF et al., 2012; BROWN, N., SEGEV, G., FRANCEY, T., KASS, P., COWGILL, 2015; NIELSEN et al., 2015) estudaram ambas as etiologias da LRA..

\$Número de cães e gatos dos 19 estudos incluídos.

A tabela 3 descreve as características dos estudos, a descrição dos critérios de intervenção, critérios de inclusão e exclusão. Todos os estudos incluídos relataram a confirmação do diagnóstico de LRA baseado no aumento abrupto do valor da creatinina sérica.

TABELA 3 - Características dos estudos incluídos quanto a população, intervenção ou grupo controle, etiologia da LRA e critério de inclusão.

Autor, ano	Nº de animais	Descrição da intervenção	Descrição do grupo controle	Etiologia da LRA	Critério de inclusão	Critério de exclusão
Adin, 2000	Cães: 36	Hemodiálise	Tratamento conservador	Infecciosa	Um único título de anticorpo sérico $\geq 1: 800$ para qualquer um dos 6 sorovares de <i>L. interrogans</i> ou evidência de soroconversão em amostras de soro pareadas e sinais clínicos de leptospirose.	Não relatado
Behrend, 1996	Cães: 29	Tratamento conservador	Não se aplica	Infecciosa e não Infecciosa	Registros médicos dos animais com creatinina sérica $\geq 2,5$ mg / dl. Apenas animais que desenvolveram LRA enquanto estavam em um hospital veterinário ou sob o cuidado de um veterinário foram incluídos no estudo.	Não relatado

Brown, 2015	Cães: 10	Hemodiálise	Tratamento conservador	Infecciosa e não Infecciosa	Os critérios de inclusão foram: início agudo de sinais clínicos (<7 dias), concentração sérica de creatinina > 5 mg / dl, produção de urina < 0,5 mL / kg / h, densidade específica da urina < 1,025, ausência de evidência ultrassonográfica de doença renal crônica e peso vivo > 15 kg.	Não relatado
Cooper, 2011	Gatos: 22	Diálise peritoneal	Não se aplica	Não Infecciosa	Os critérios para inclusão no estudo consistiram no diagnóstico de lesão renal aguda e pelo menos um ciclo de DP realizado. A lesão renal aguda foi definida como uma diminuição súbita e grave da taxa de filtração glomerular e uremia.	Gatos com uroabdômen devido a ruptura de bexiga.
Crisp, 1989	Cães: 25 Gatos: 2	Diálise peritoneal	Não se aplica	Infecciosa e não Infecciosa	Pacientes tratados com Diálise Peritoneal (jan 1976 - jan 1987) com creatinina sérica > 10 mg / dl	Não relatado

Dorval, 2009	Gatos: 6	Diálise peritoneal	Não se aplica	Infecciosa e não Infecciosa	Todos os Gatos tratados com DP devido a LRA entre jan 2003 e dez 2007. Somente gatos diagnosticados com LRA e uma doença subjacente potencialmente reversível foram selecionados para DP.	Gatos com sinais sugestivos de doença renal crônica e suspeitos de doença subjacente irreversível não foram selecionados para DP.
Eatroff, 2012	Cães: 93 Gatos: 42	Hemodiálise	Não se aplica	Infecciosa e não Infecciosa	Cães e gatos que foram tratados com Hemodiálise intermitente no Hospital Bobst do Centro Médico Animal entre janeiro de 1997 e outubro de 2010.	O diagnóstico de DRC feito antes ou durante o tratamento com HD, o tratamento com HD como tratamento de purificação de sangue para uma intoxicação aguda, a ausência de registro médico completo, o uso de terapia de reposição renal contínua além da HD, diagnóstico de neoplasia e transplante renal recente.

Ferreira, 2010	Cães: 132	Tratamento conservador	Não se aplica	Infecciosa	Crterios de incluso: creatinina $\geq 2,4$ mg / dl e / ou ureia ≥ 80 mg / dl e / ou aumentos relativos de Creatinina a 100% e / ou uréia sérica: diagnosticada 24 horas após a remoção dos pontos da ovário-histerectomia.	Não relatado
Francey, 2002	Cães 124	Hemodiálise	Não se aplica	Infecciosa e não Infecciosa	Registros médicos de todos os Cães que receberam tratamento Hemodialítico para o tratamento da lesão renal aguda de janeiro de 1990 a fevereiro de 2001.	Não relatado
Harkin, 1996	Cães: 17	Tratamento conservador	Não se aplica	Infecciosa	Registros médicos de Cães diagnosticados com leptospirose no Hospital Veterinário Oradell em Nova Jersey e no Centro Clínico Veterinário da Universidade do Estado do Michigan de 1990 a 1995.	Não relatado

Langston, 1997	Gatos: 29	Hemodiálise	Não se aplica	Infecciosa e não Infecciosa	Registros médicos dos gatos selecionados para diálise com base na gravidade da azotemia (concentração sérica de creatinina > 10 mg / dl, concentração de nitrogênio ureico no sangue > 150 mg / dl), oligúria ou anúria persistente, hipervolemia não controlada, Uremia ou condicionamento pré-cirúrgico para transplante renal.	Não relatado
Langston, 2002	Gatos: 6	Hemodiálise	Tratamento conservador	Não Infecciosa	Gatos tratados no Centro Médico Veterinário de Nova Iorque, após a ingestão de lírio apresentando lesão renal aguda.	Não relatado
Nielsen, 2015	Cães: 58 Gatos: 64	Tratamento conservador	Não se aplica	Infecciosa e não Infecciosa	Registros médicos de cães e gatos admitidos até agosto de 2008 e junho de 2012 com LRA.	Registros médicos incompletos

Pantalco, 2004	Gatos: 119	Hemodiálise	Não se aplica	Infecciosa e não Infecciosa	Registros médicos de todos os Gatos diagnosticados de uremia aguda que foram tratados com Hemodiálise entre janeiro de 1993 e dezembro de 2003.	Não relatado
Schweighaus er, 2016	Cães 3	Hemodiálise	Não se aplica	Não Infecciosa	Descrição de três casos de LRA devido envenenamento por etilenoglicol.	Não relatado
Segev, 2013	Gatos: 132	Hemodiálise	Não se aplica	Infecciosa e não Infecciosa	Registros médicos de gatos com uremia aguda atendidos entre jan 1993 e fev 2007. Uremia aguda foi definida como início agudo de sinais clínicos, histórico e exame físico compatível com LRA ou obstrução ureteral, azotemia (creatinina > 3mg/dl)	Gatos com ruptura do Sistema urinário, com obstrução uretral ou que foram submetidos a transplante renal foram excluídos.
Segev, 2008	Cães: 182	Hemodiálise	Não se aplica	Infecciosa e não Infecciosa	Cães atendidos na Universidade da Califórnia, Hospital William R. Prichard de Ensino Médico Veterinário (VMTH) com LRA e	DRC, obstrução, eutanásia com 2 semanas após início da hemodiálise.

					tratados com Hemodiálise	
Vaden, 1997	Cães: 99	Tratamento conservador	Não se aplica	Infecciosa e não Infecciosa	Os registros médicos de cães atendidos na Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Estadual da Carolina do Norte, no período de janeiro de 1985 a outubro de 1993, para o diagnóstico de doença renal, insuficiência renal ou LRA. Os seguintes critérios foram utilizados para a definição da LRA: sinais clínicos de menos de 7 dias, azotemia, tamanho normal ou aumentado do rim conforme detectado pelo exame físico, radiografia ou ultrassonografia e ausência de dados clínico patológicos ou	Cães exclusivamente com azotemia pré e pós renal foram excluídos.

					radiográficos compatíveis com doença renal crônica.	
Worwag, 2008	Gatos: 32	Diálise peritoneal	Tratamento conservador	Infecciosa e não Infecciosa	Os critérios de inclusão para LRA foram definidos como início agudo de sinais clínicos (<7 dias); Azotemia (sCr > 2,5 mg / dl e BUN > 35 mg / dl) junto com densidade específica urinária < 1,025 ou anúria ou aumento da concentração da creatinina sérica apesar da fluidoterapia e do estado de hidratação normal, rins grandes ou normais à palpação ou exames de imagem e ausência de sinais de DRC detectados através de análises bioquímicas séricas anteriores, exame de urina, exame ultrassonográfico	Gatos com azotemia pré-renal isolada e gatos com obstrução renal, ureteral e uretral, cálculo renal ou neoplasia de qualquer tipo associada foram excluídos.

					abdominal ou resultados histológicos, quando disponíveis.	
--	--	--	--	--	--	--

5.3 – Desfechos

5.3.1 – Letalidade global da LRA de acordo com a espécie animal.

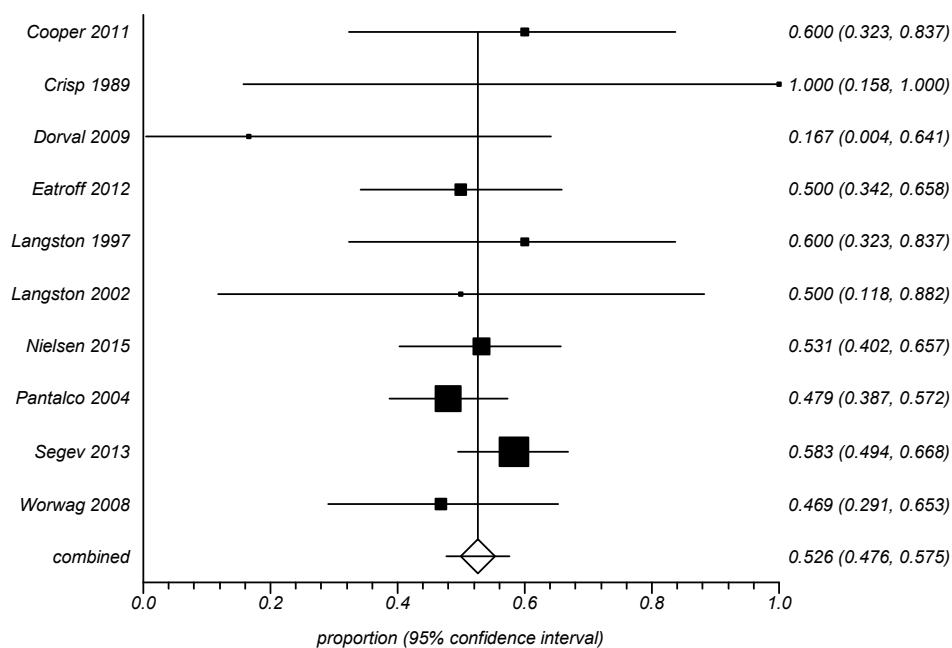
A proporção agrupada para a letalidade global da LRA de acordo com a espécie animal independente da etiologia e tratamento, nos seguintes grupos foram: gatos, 10 estudos de séries de casos (CRISP et al., 1989; LANGSTON et al., 1997; LANGSTON, 2002; PANTALCO, V., FRANCEY, T., FISCHER, J.R., COWGILL, 2004; WORWAG; LANGSTON, 2008; DORVAL; BOYSEN, 2009; COOPER, R.L., LABATO, 2011; EATROFF et al., 2012; SEGEV et al., 2013; NIELSEN et al., 2015) com um total de 433 gatos, 52,6% [95% CI 0,476, 0,575; $I^2 = 5,7\%$, $P = 0,3882$]; cães, 12 estudos de series de casos (Painel B) com um total de 800 cães, 45.0% [95% CI 0.33, 0.58; $I^2 = 91.5\%$, $P < 0.0001$] (Figura 4). Não houve significância quanto a heterogeneidade nas análises dos gatos ($P = 0.3882$); porém houve significância na análise dos cães ($P < 0.0001$).

A letalidade global da LRA foi numericamente maior para os gatos (52,6%) comparado com os cães (45%), independente do tratamento e etiologia da LRA, entretanto não houve diferença significativa entre os grupos estudados devido a sobreposição dos ICs (Figura 4).

FIGURA 4 – Letalidade global da LRA de acordo com a espécie animal. Painei A: Gatos. Painei B: Cães.

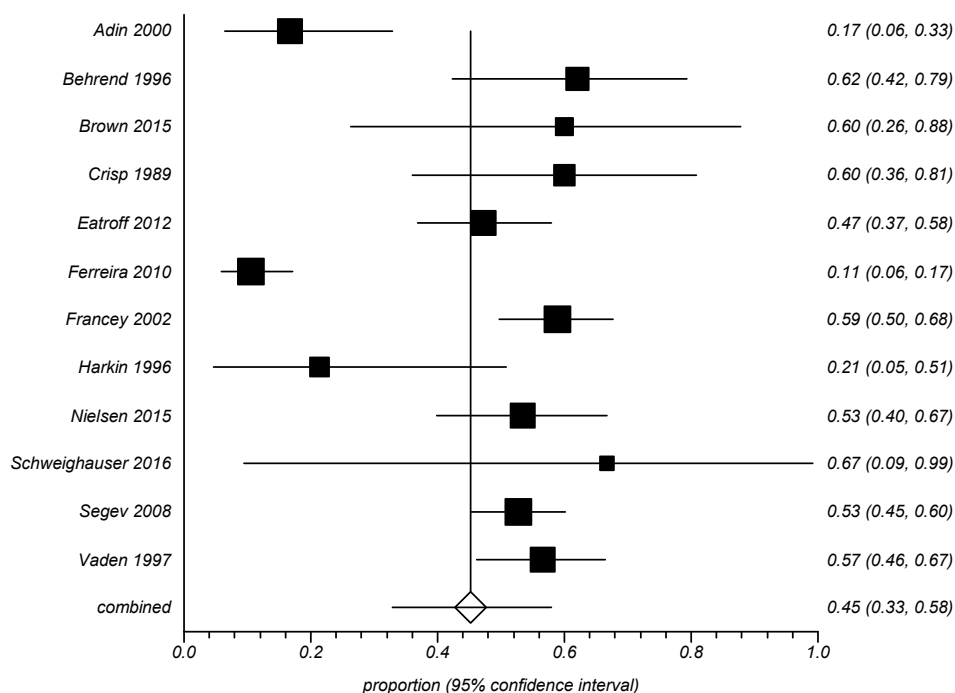
Painei A (Letalidade global da LRA em gatos)

Proportion meta-analysis plot [random effects]



Painei B (Letalidade global da LRA em cães)

Proportion meta-analysis plot [random effects]



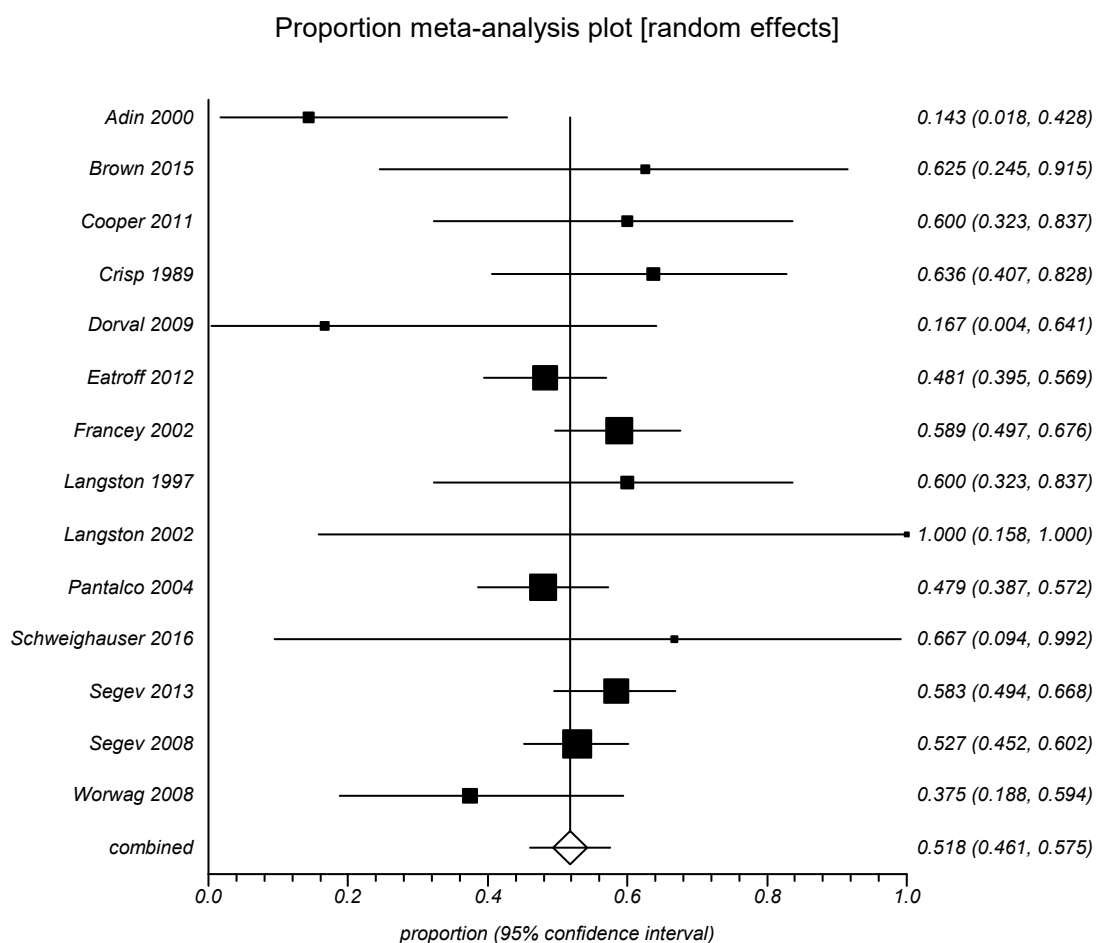
5.3.2 – Letalidade global da LRA de acordo com o tratamento.

A proporção agrupada para a letalidade global da LRA de acordo com o tratamento, independente da etiologia nos seguintes grupos foram: cães e gatos que receberam diálise, 14 estudos de series de casos (Painel A) com um total de 801 cães e gatos, 51.8% [95% CI 0.461, 0.575; $I^2 = 47.8\%$, $P = 0.0237$]; Cães e gatos que receberam tratamento conservador, nove estudos de series de casos (Painel B) com um total de 432 cães e gatos, 40.3% [95% CI 0.228, 0.592; $I^2 = 92.0\%$, $P < 0.0001$]; gatos que receberam diálise, nove estudos de series de casos (CRISP et al., 1989; LANGSTON et al., 1997; LANGSTON, 2002; PANTALCO, V., FRANCEY, T., FISCHER, J.R., COWGILL, 2004; WORWAG; LANGSTON, 2008; DORVAL; BOYSEN, 2009; COOPER, R.L., LABATO, 2011; EATROFF et al., 2012; SEGEV et al., 2013) com um total de 357 gatos, 52.3% [95% CI 0.441, 0.604; $I^2 = 41.7\%$, $P = 0.0893$]; gatos que receberam tratamento conservador, dois estudos de series de casos (Painel D) com um total de 68 gatos, 50.5% [94.5% CI 0.361, 0.649; $I^2 =$ não calculado, $P = 0.297$]; cães que receberam diálise, sete estudos de series de casos ((CRISP et al., 1989; ADIN, C.A., COWGILL, 2000; FRANCEY, T., COWGILL, 2002; SEGEV et al., 2008; EATROFF et al., 2012; BROWN, N., SEGEV, G., FRANCEY, T., KASS, P., COWGILL, 2015; SCHWEIGHAUSER; FRANCEY, 2016) com um total de 449 cães, 51.0% [95% CI 0.43, 0.60; $I^2 = 54.2\%$, $P = 0.0414$]; cães que receberam tratamento conservador, sete estudos de series de casos ((BEHREND, E. N., GRAUER, G. F., MANI, I., GROMAN, R. P., SALMAN, M.D., GRECO, 1996; HARKIN, K. R., GARTRELL, 1996; VADEN et al., 1997; ADIN, C.A., COWGILL, 2000; FERREIRA et al., 2010; BROWN, N., SEGEV, G., FRANCEY, T., KASS, P., COWGILL, 2015; NIELSEN et al., 2015) com um total de 356 cães, 37.0% [95% CI 0.18, 0.59; $I^2 = 93.1\%$, $P < 0.0001$]. (Figura 5). Houve heterogeneidade significativa em todas as análises, exceto nos gatos que receberam tratamento conservador ($P = 0.297$).

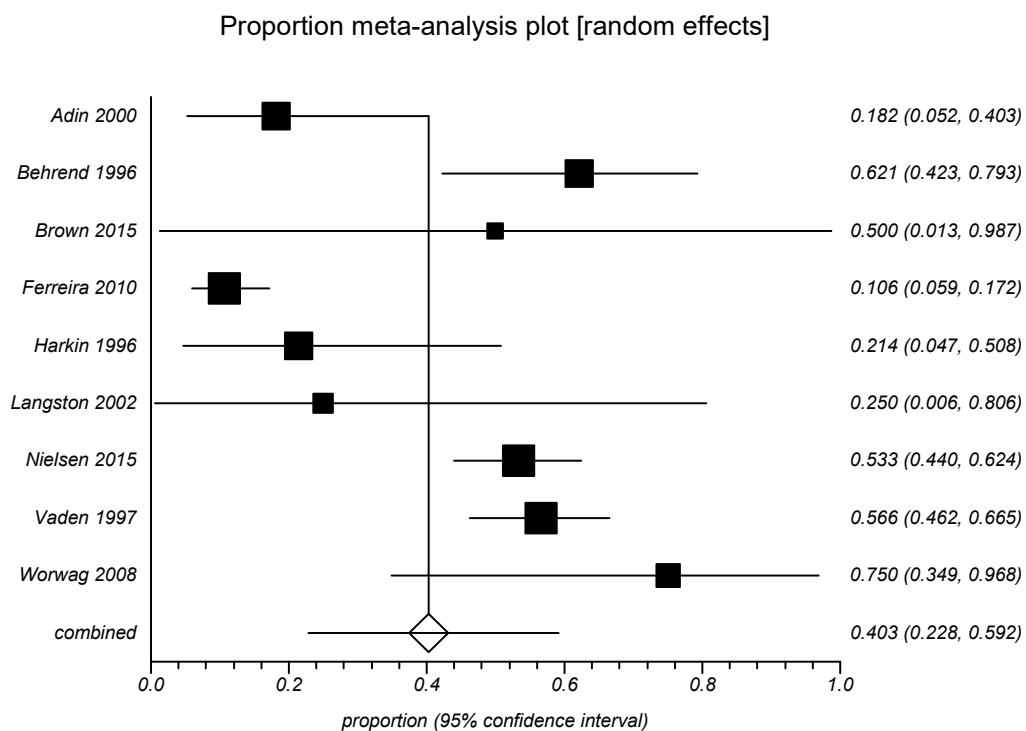
Apesar da letalidade global da LRA ser maior na diálise, independente da etiologia e do tipo de animal, não houve diferença significativa entre todos os grupos estudados observado pela sobreposição dos intervalos de confiança (IC). (Figura 5).

FIGURA 5 – Letalidade global da LRA de acordo com o tratamento. Painel A: Cães e gatos em diálise. Paine B: Cães e gatos em tratamento conservador. Paine C: Gatos em diálise. Paine D: Gatos em tratamento conservador. Paine E: Cães em diálise. Paine F: Cães em tratamento conservador.

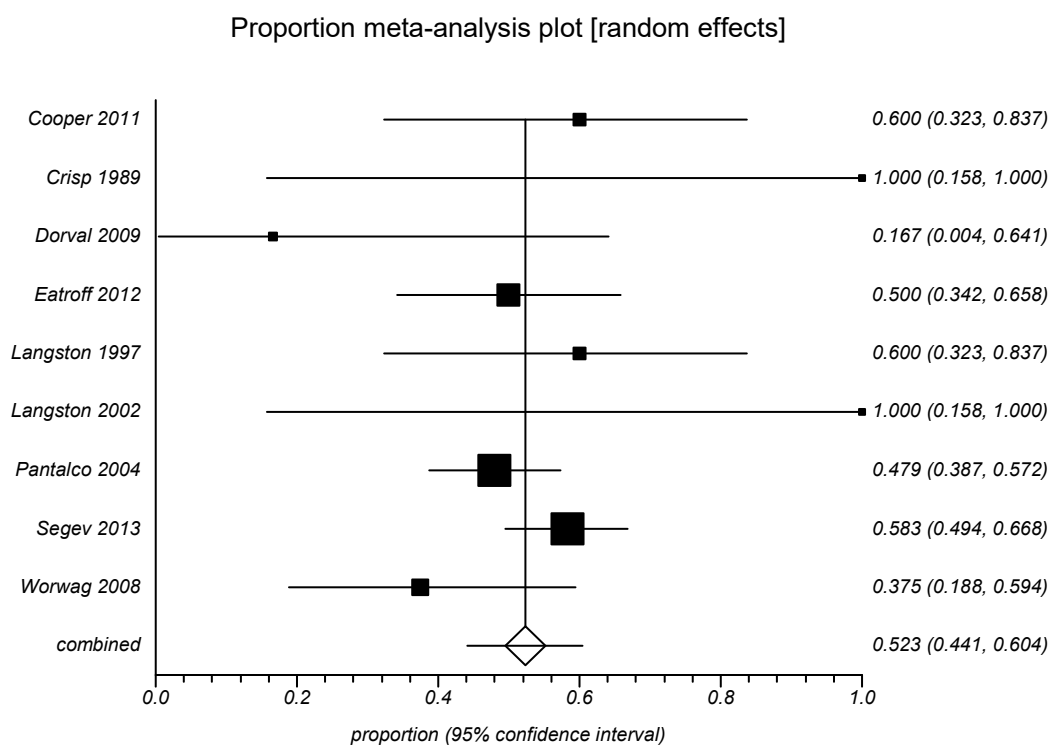
Painel A (Letalidade global da LRA em cães e gatos em diálise)



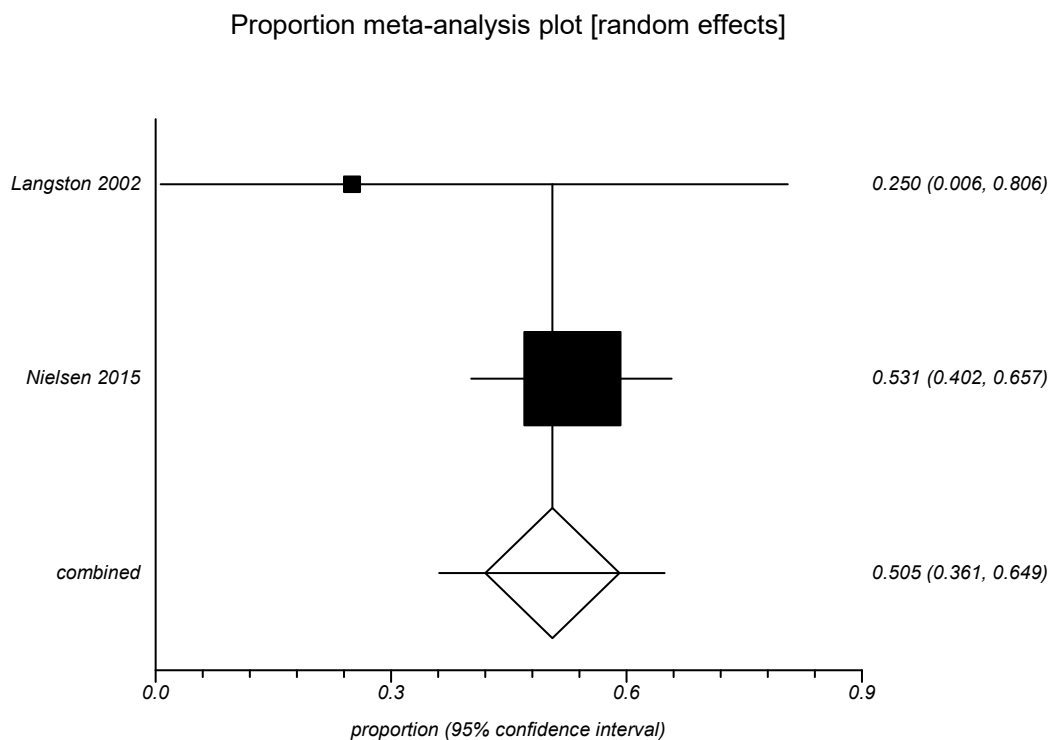
Painel B (Letalidade global da LRA em cães e gatos em tratamento conservador)



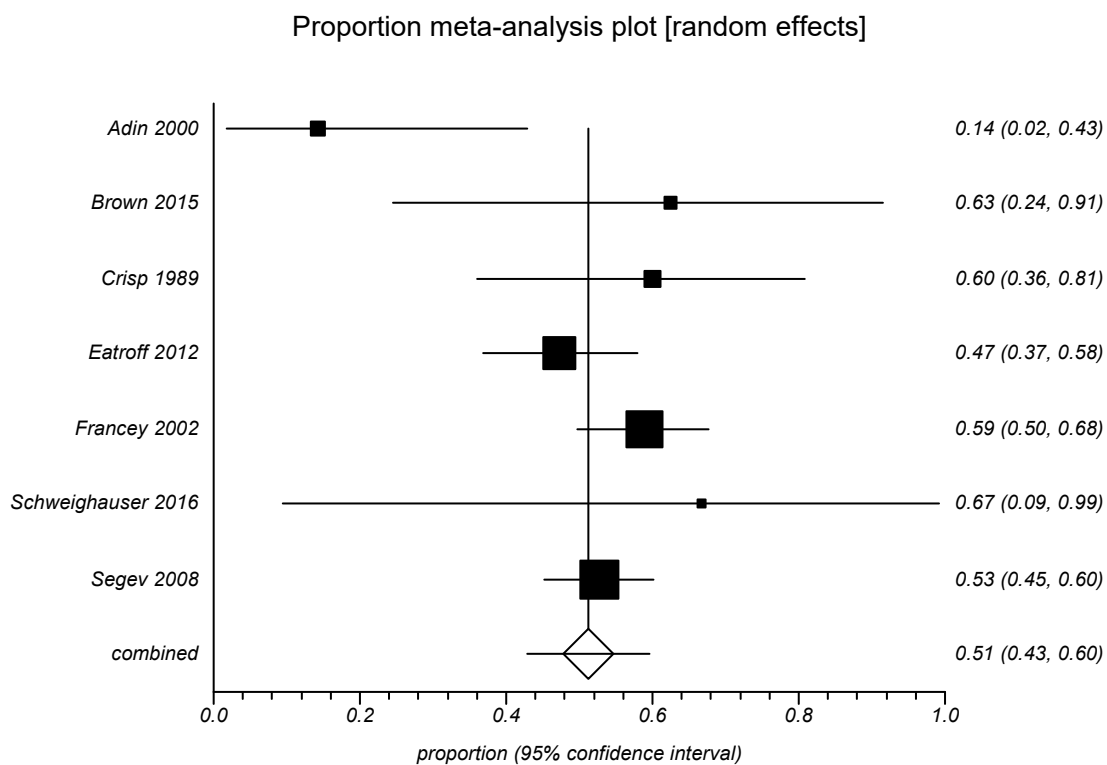
Painel C (Letalidade global da LRA em gatos em diálise)



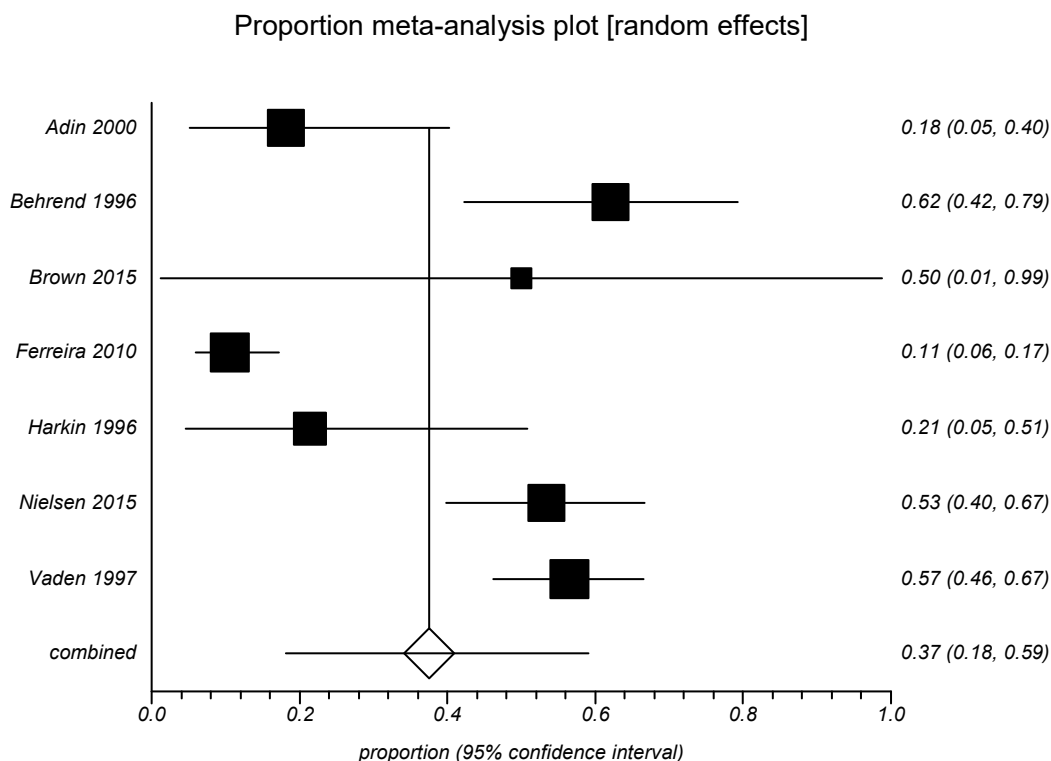
Painel D (Letalidade global da LRA em gatos em tratamento conservador)



Painel E (Letalidade global da LRA em cães em diálise)



Painel F (Letalidade global da LRA em cães em tratamento conservador)



5.3.3 – Letalidade global da LRA de acordo com a etiologia.

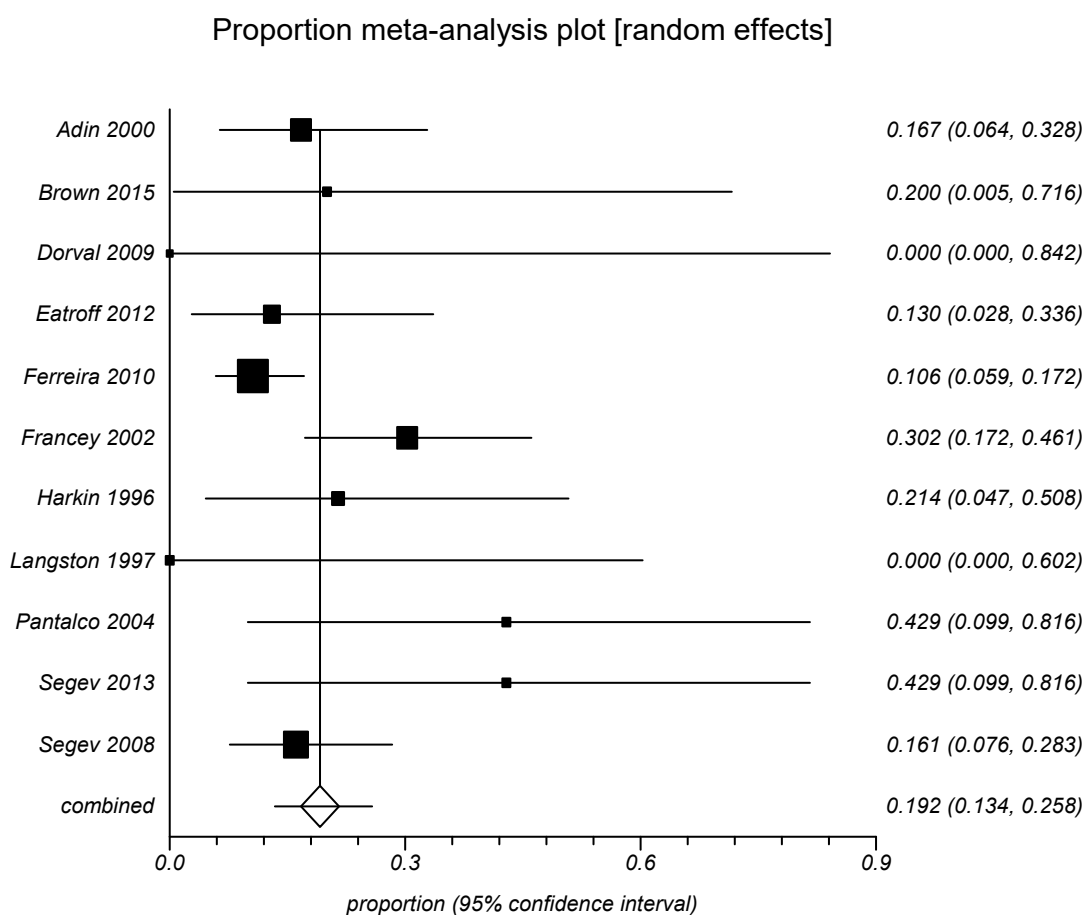
A proporção agrupada para a letalidade global da LRA de acordo com a etiologia, independente do tratamento nos seguintes grupos foram: LRA de etiologia infecciosa, foram 11 estudos de series de casos (Painel A) com um total de 329 cães e gatos, 19.2% [95% CI 0.134, 0.258; $I^2 = 37.7\%$, $P = 0.0982$]; LRA de etiologia não infecciosa foram 13 estudos de series de casos (Painel B) com um total de 627 cães e gatos, 58.9% [95% CI 0.524, 0.652; $I^2 = 51.0\%$, $P = 0.0175$]; LRA de etiologia infecciosa foram cinco estudos de series de casos (Painel C) com um total de 22 gatos, 30.0% [95% CI 0.13, 0.51; $I^2 = 21.5\%$, $P = 0.2773$]; LRA de etiologia não infecciosa foram oito estudos de series de casos (Painel D) com um total de 335 gatos, 52.8% [95% CI 0.475, 0.580; $I^2 =$ não calculado, $P = 0.6535$]; LRA de etiologia infecciosa foram sete estudos de series de casos (Painel E) com um total de 307 cães, 17.3% [95% CI 0.118, 0.236; $I^2 = 38.1\%$, $P = 0.1382$]; LRA de etiologia não infecciosa foram seis estudos de series de casos (Painel F) com um total de 292 cães, 68.0% [95% CI 0.62, 0.74; $I^2 = 12.0\%$, $P = 0.3385$] (Figura 6). Não houve heterogeneidade significativa na

maioria das análises, exceto pela LRA de etiologia infecciosa ($P = 0.0982$) e não infecciosa ($P = 0.0175$) em cães e gatos.

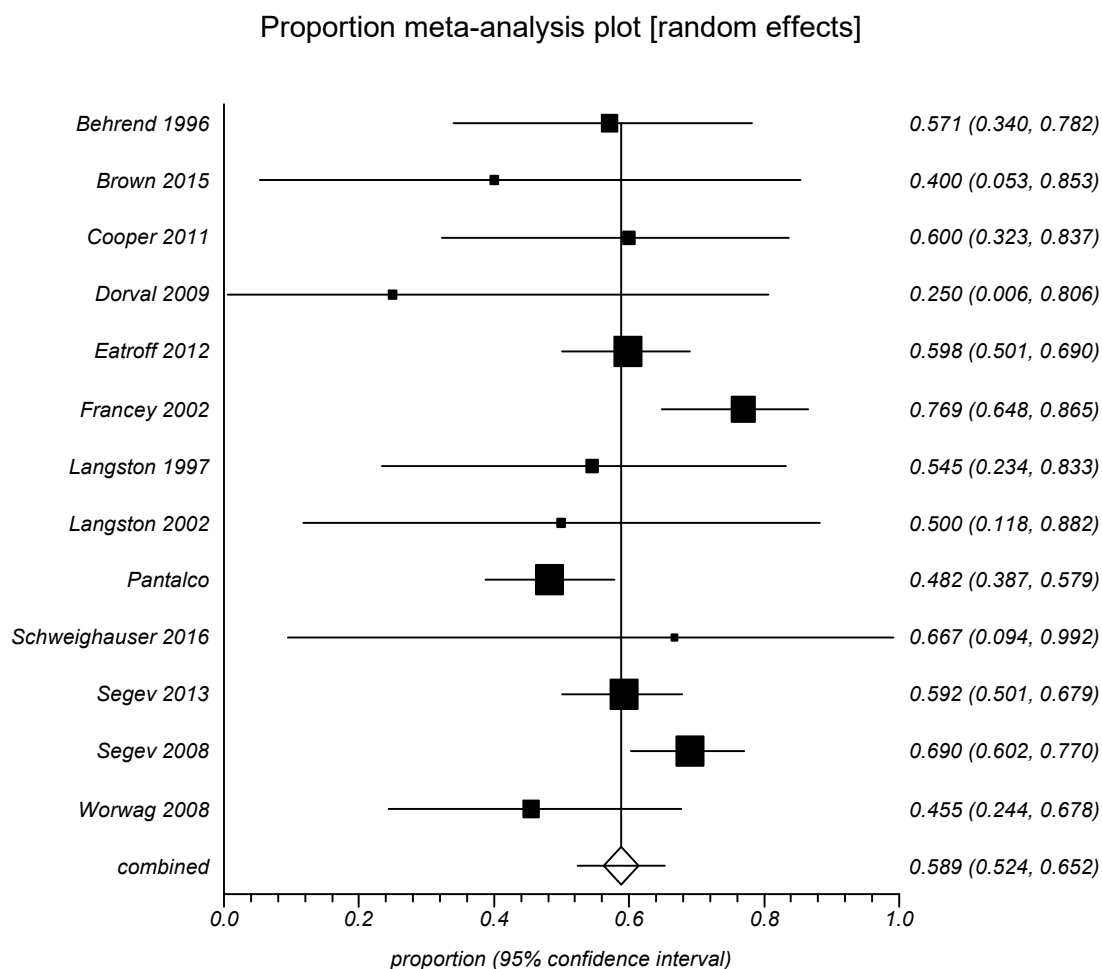
Diferenças significantes foram observadas devido a não sobreposição dos IC de 95% que mostraram alta letalidade na LRA de etiologia não infecciosa (cães e gatos, 58.9% e; cães, 68.0%) comparado com a LRA de etiologia infecciosa (cães e gatos, 19.2% e; cães, 17.3%) independente do tratamento. Apesar da letalidade global também ser elevada na LRA de etiologia não infecciosa em gatos, não houve diferença estatisticamente relevante entre LRA de etiologia não infecciosa (52.8%) e infecciosa (30.0%) em gatos, observado pela sobreposição dos IC. (Figura 7).

FIGURA 6 – Letalidade global da LRA de acordo com a etiologia. Painei A: Cães e gatos com LRA de etiologia infecciosa. Painei B: Cães e gatos com LRA de etiologia não infecciosa. Painei C: Gatos com LRA de etiologia infecciosa. Painei D: Gatos com LRA de etiologia não infecciosa. Painei E: Cães com LRA de etiologia infecciosa. Painei F: Cães com LRA de etiologia não infecciosa.

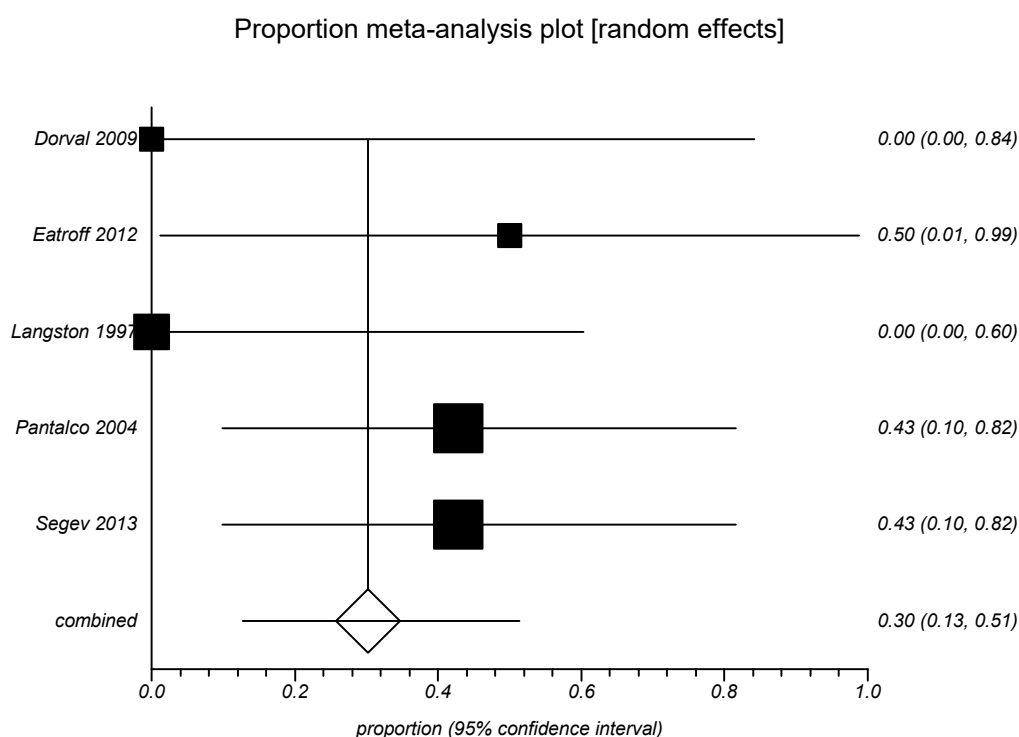
Painei A (Letalidade global em cães e gatos com LRA de etiologia infecciosa)



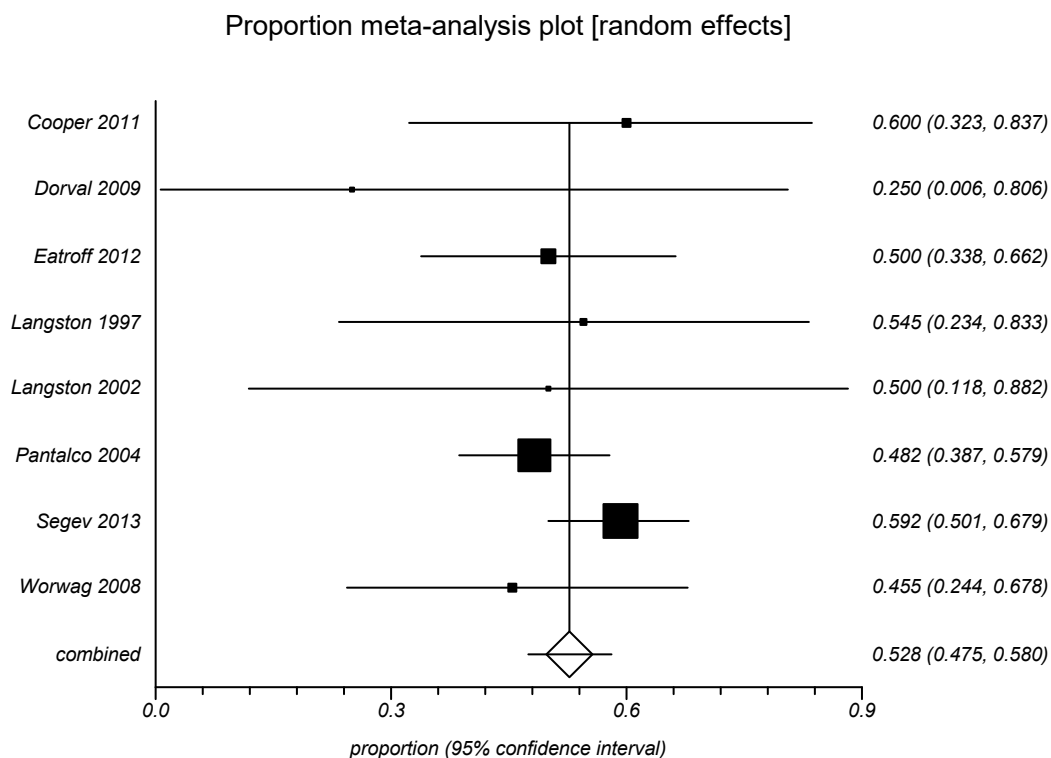
Painel B (Letalidade global em cães e gatos com LRA de etiologia não infecciosa)



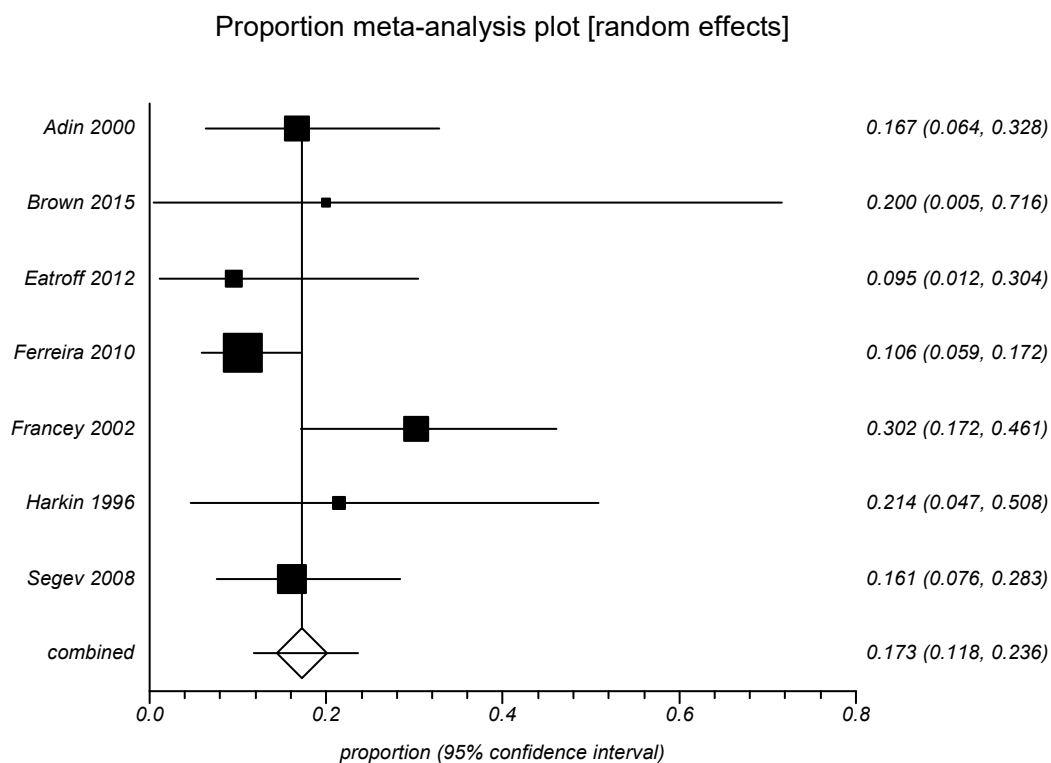
Painel C (Letalidade global em gatos com LRA de etiologia infecciosa)



Painel D (Letalidade global em gatos com LRA de etiologia não infecciosa)



Painel E (Letalidade global em cães com LRA de etiologia infecciosa)



Painel F (Letalidade global em cães com LRA de etiologia não infecciosa)

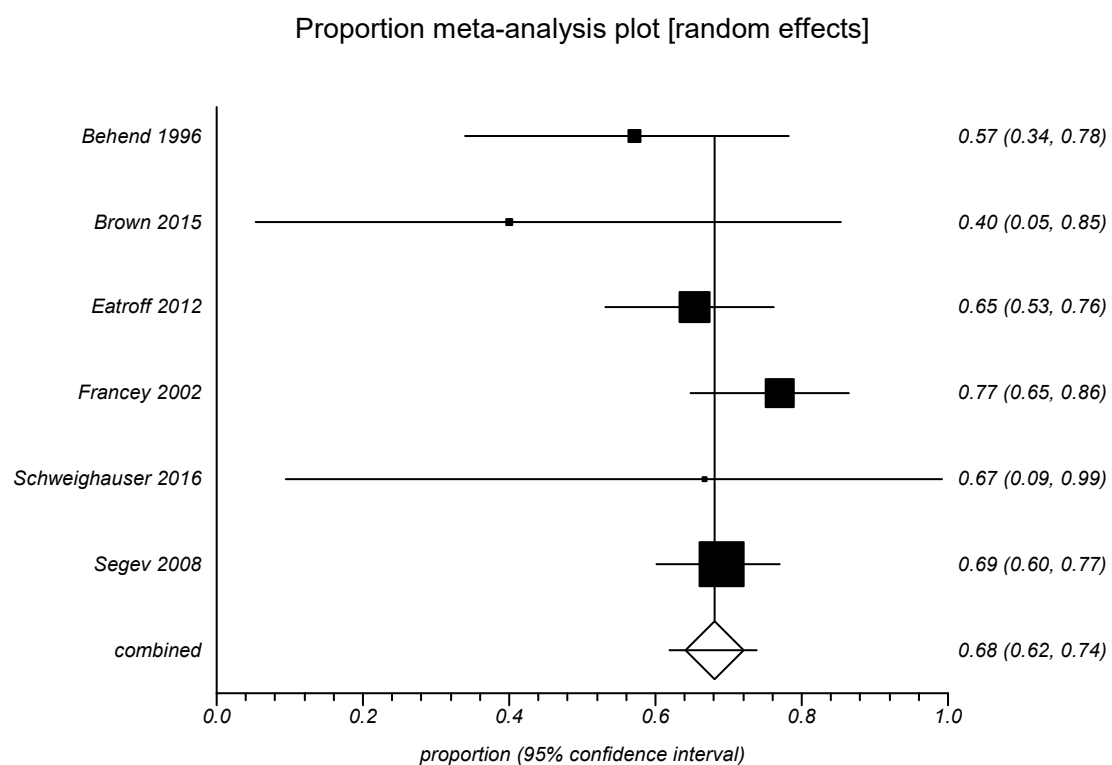
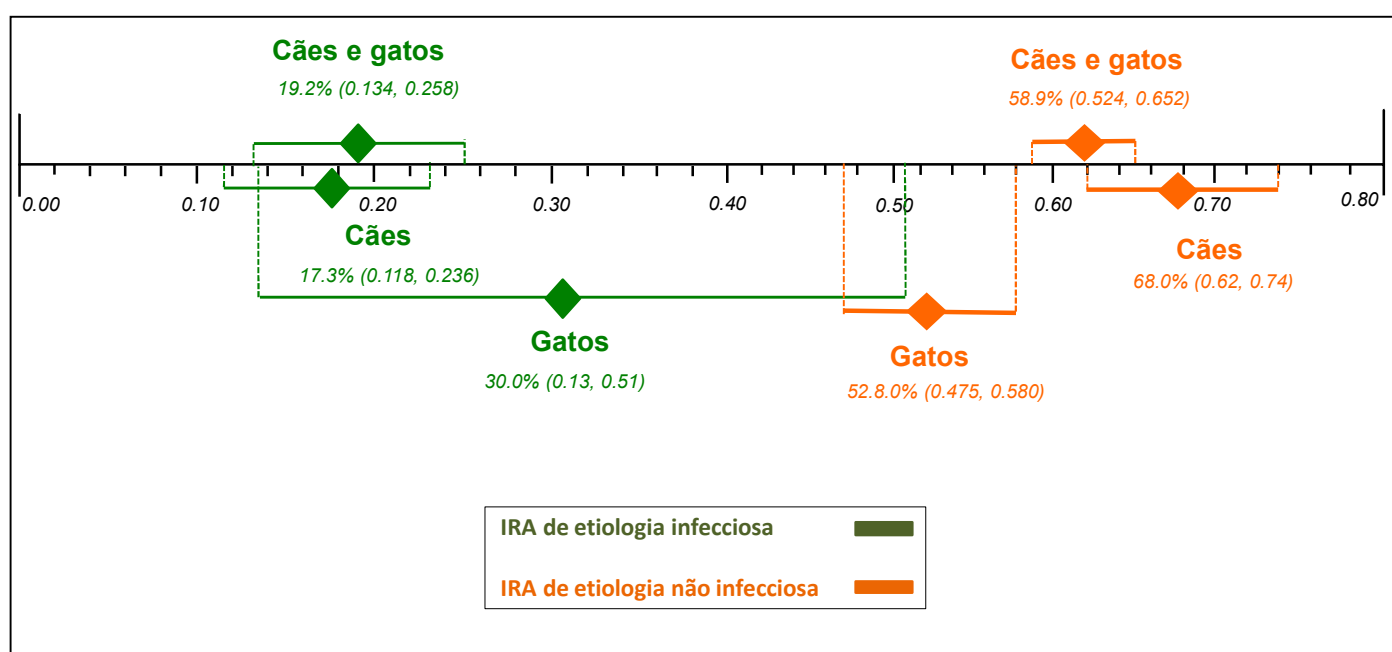


FIGURA 7 – Proporção da letalidade global em cães e gatos com LRA de acordo com a etiologia independente do tratamento (intervalo de confiança 95%). Diferenças significativas foram observadas pela não sobreposição dos intervalos de confiança de 95% mostrando uma maior letalidade na LRA de etiologia não infecciosa (cães e gatos; somente cães) comparado com a LRA de etiologia infecciosa (cães e gatos; somente cães). Embora a letalidade em gatos com LRA de etiologia não infecciosa também seja maior quando comparado com gatos com LRA de etiologia infecciosa, não houve diferença significativa como pode ser observado pela sobreposição dos ICs.



5.3.4 – Letalidade global em cães e gatos com LRA que receberam diálise, de acordo com a etiologia.

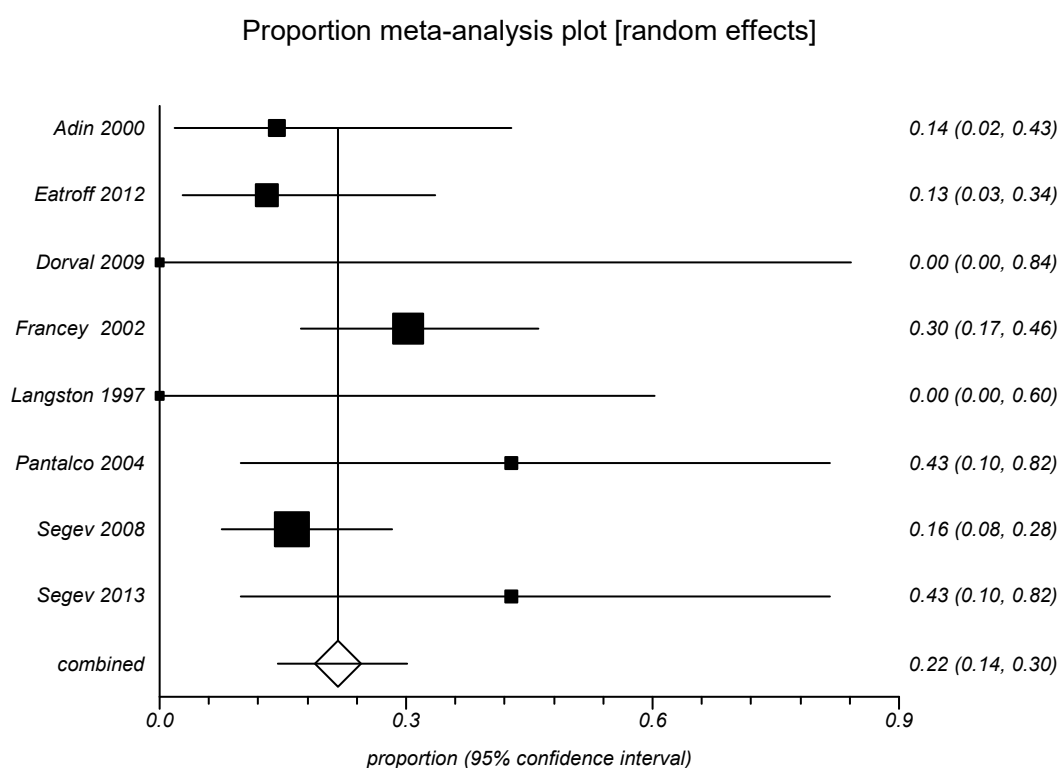
A proporção agrupada para a letalidade global de acordo com a etiologia da LRA em animais que receberam diálise nos seguintes grupos foram: cães e gatos com LRA de etiologia infecciosa, oito estudos de series de casos (Painel A) com um total de 156 cães e gatos, 22.0% [95% CI 0.14, 0.30; $I^2 = 23.5\%$, $P = 0.242$]; cães e gatos com LRA de etiologia não infecciosa, nove estudos de series de casos (Painel B) com um total de 564 cães e gatos, 61.8% [95% CI 0.538, 0.696; $I^2 = 64.3\%$, $P = 0.0042$]; gatos com LRA de etiologia infecciosa, cinco estudos de series de casos (Painel C) com um

total de 22 gatos, 30.0% [95% CI 0.13, 0.51; $I^2 = 21.5\%$, $P = 0.2773$]; gatos com LRA de etiologia não infecciosa, sete estudos de series de casos (Painel D) com um total de 309 gatos, 53.7% [95% CI 0.473, 0.601; $I^2 = 12.6\%$, $P = 0.3336$]; cães com LRA de etiologia infecciosa, três estudos de series de casos (Painel E) com um total de 113 cães, 22.0% [95% CI 0.13, 0.32; $I^2 = 34.3\%$, $P = 0.2182$]; cães com LRA de etiologia não infecciosa, quatro estudos de series de casos (Painel F) com um total de 266 cães, 70.0% [95% CI 0.64, 0.75; $I^2 = 0\%$, $P = 0.4936$] (Figura 8). Não houve significância quanto a heterogeneidade em todas as análises, exceto pelo grupo de cães e gatos com LRA de etiologia não infecciosa que receberam diálise ($P = 0.0042$).

Diferenças significantes foram observadas devido a não sobreposição dos IC de 95% que mostraram maior letalidade na LRA de etiologia não infecciosa tratada com diálise (cães e gatos, 61,8% e; cães, 22%). Apesar da letalidade global ser também maior na LRA de etiologia não infecciosa (53,7%) para gatos tratados com diálise, não houve diferença estatisticamente significativa quando comparada com os gatos com LRA de etiologia infecciosa (30,0%) que receberam diálise, pois houve sobreposição dos ICs. (Figura 9).

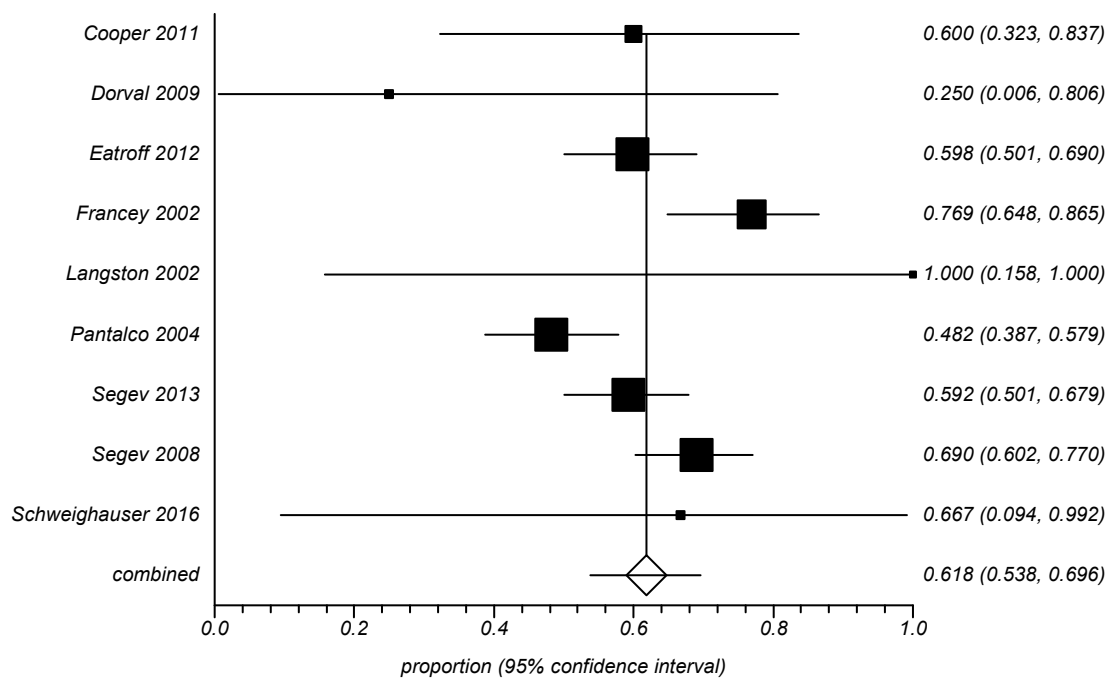
FIGURA 8 – Letalidade global em cães e gatos com LRA que receberam diálise de acordo com a etiologia. Painei A: Cães e gatos com LRA de etiologia infecciosa. Painei B: Cães e gatos com LRA de etiologia não infecciosa. Painei C: Gatos com LRA de etiologia infecciosa. Painei D: Gatos com LRA de etiologia não infecciosa. Painei E: Cães com LRA de etiologia infecciosa. Painei F: Cães com LRA de etiologia não infecciosa.

Painei A. (Letalidade global em cães e gatos com LRA de etiologia infecciosa em diálise)



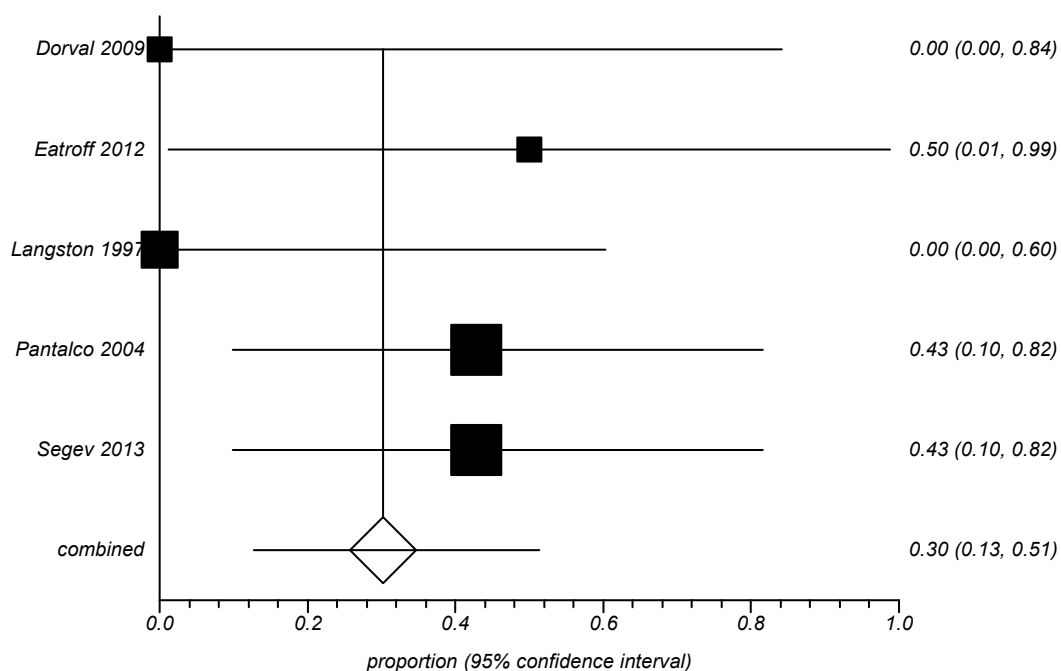
Painel B (Letalidade global em cães e gatos com LRA de etiologia não infecciosa em diálise)

Proportion meta-analysis plot [random effects]

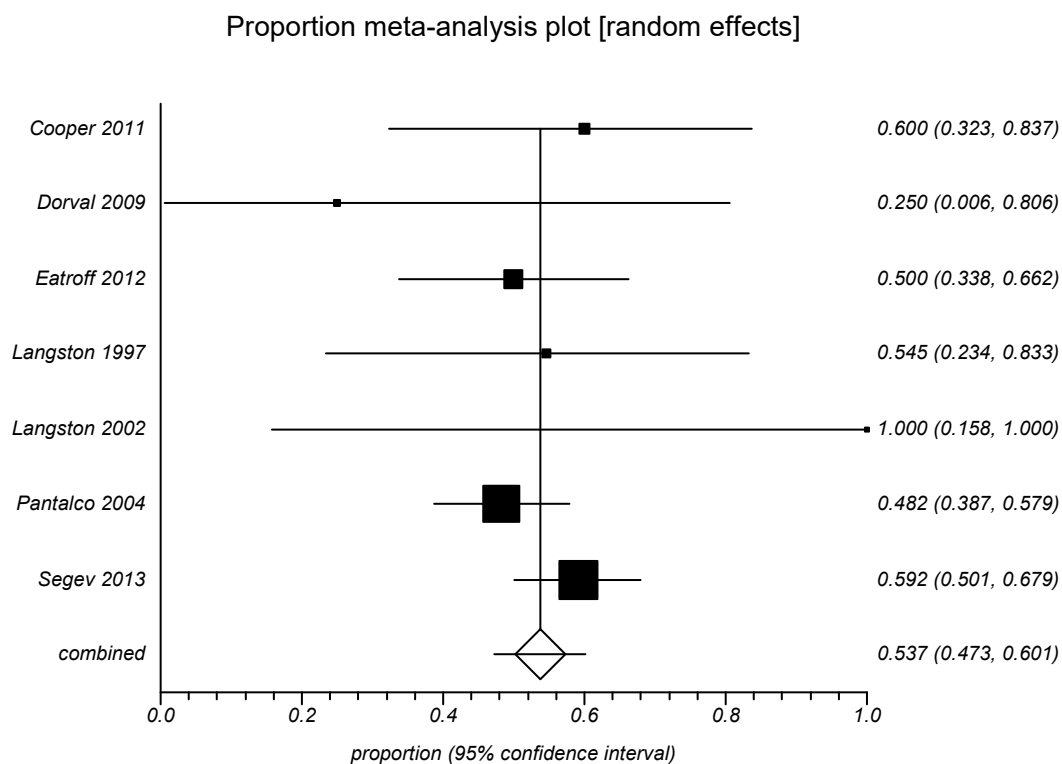


Painel C (Letalidade global em gatos com LRA de etiologia infecciosa em diálise)

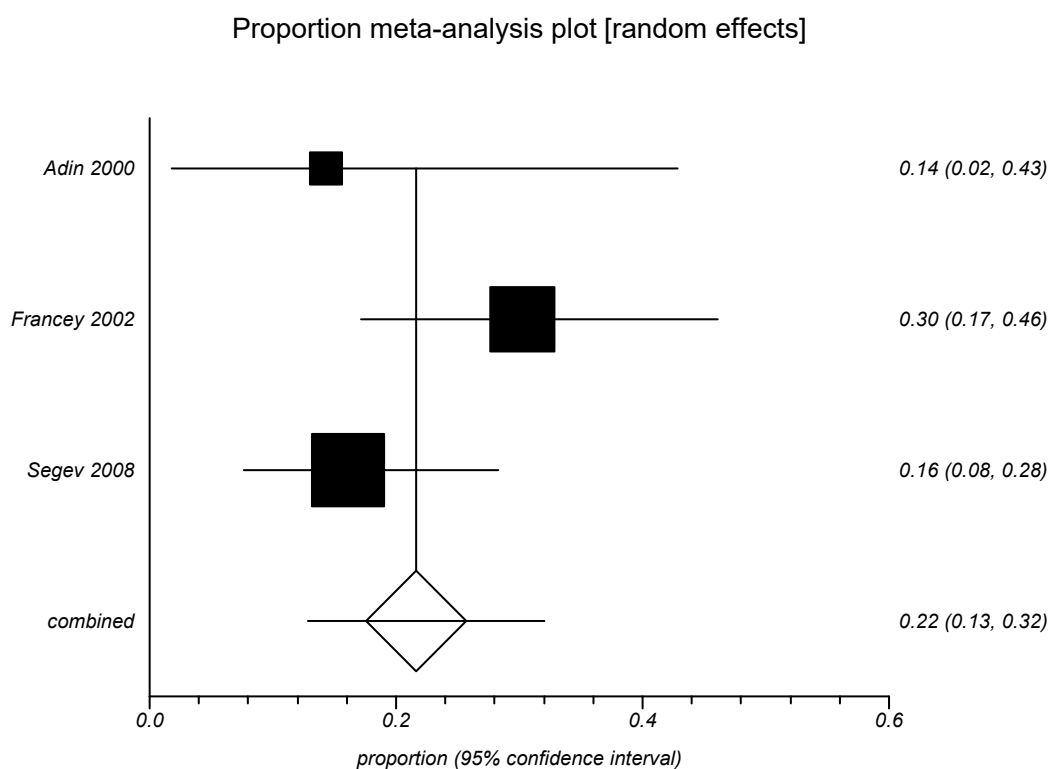
Proportion meta-analysis plot [random effects]



Painel D (Letalidade global em gatos com LRA de etiologia não infecciosa em diálise)



Painel E (Letalidade global em cães com LRA de etiologia infecciosa em diálise)



Painel F (Letalidade global em cães com LRA de etiologia não infecciosa em
diálise)

Proportion meta-analysis plot [random effects]

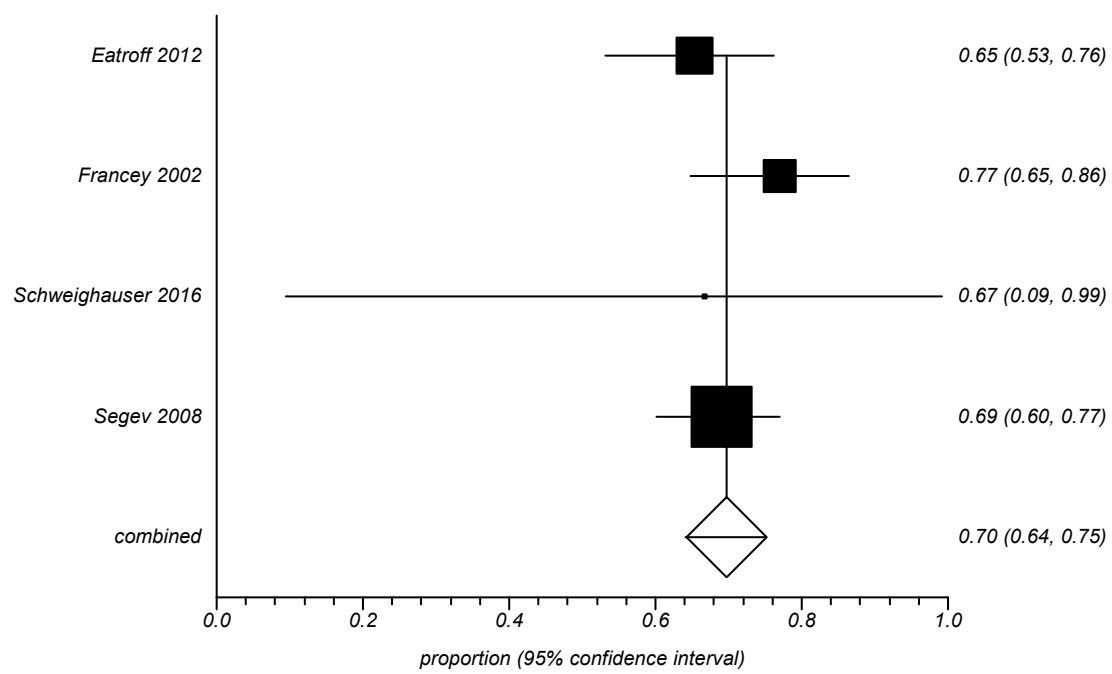
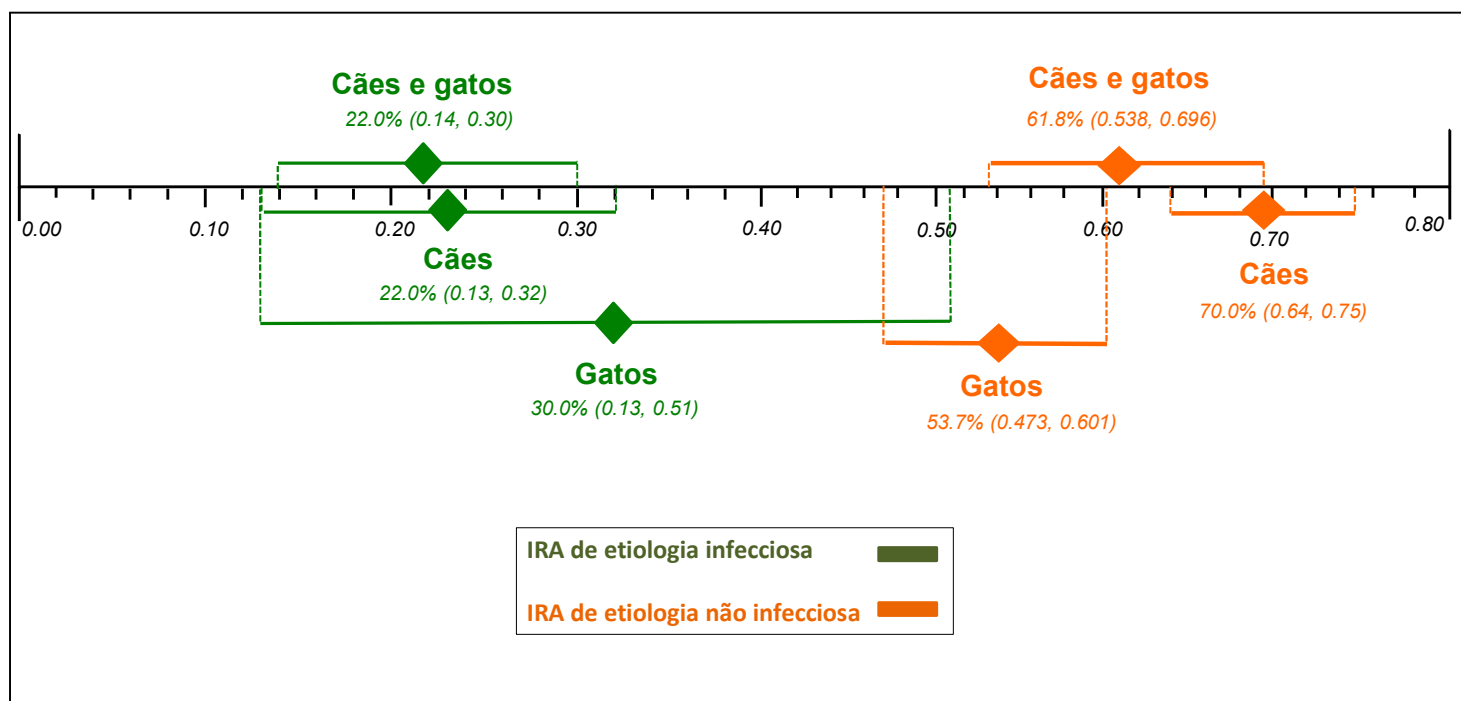


FIGURA 9 – Proporção da letalidade global em cães e gatos com LRA que receberam diálise, de acordo com a etiologia (intervalo de confiança 95%). As diferenças significantes podem ser observadas pela não sobreposição dos ICs de 95% que mostra maior letalidade na LRA de etiologia não infecciosa que receberam diálise (cães e gatos; cães) comparada com a LRA de etiologia infecciosa que receberam diálise (cães e gatos; cães). Apesar da letalidade nos gatos com LRA de etiologia não infecciosa também ser maior que nos de LRA de etiologia infecciosa que receberam o mesmo tratamento, não houve diferença significativa, como podemos observar pela sobreposição dos ICs.



5.3.5 – Letalidade global em cães e gatos com LRA que receberam tratamento conservador, de acordo com a etiologia.

A proporção agrupada para a letalidade global de acordo com a etiologia da LRA em animais que receberam tratamento conservador nos seguintes grupos foram: cães e gatos com LRA de etiologia infecciosa, três estudos de series de casos (Painel A) com um total de 168 cães e gatos, 14.0% [95% CI 0.08, 0.21; $I^2 = 15.4\%$, $P = 0.3067$]; cães e gato com LRA de etiologia não infecciosa, dois estudos de series de casos (Painel B) com um total de 25 cães e gatos, 49.8% [95% CI 0.269, 0.727; $I^2 =$ não calculado, P

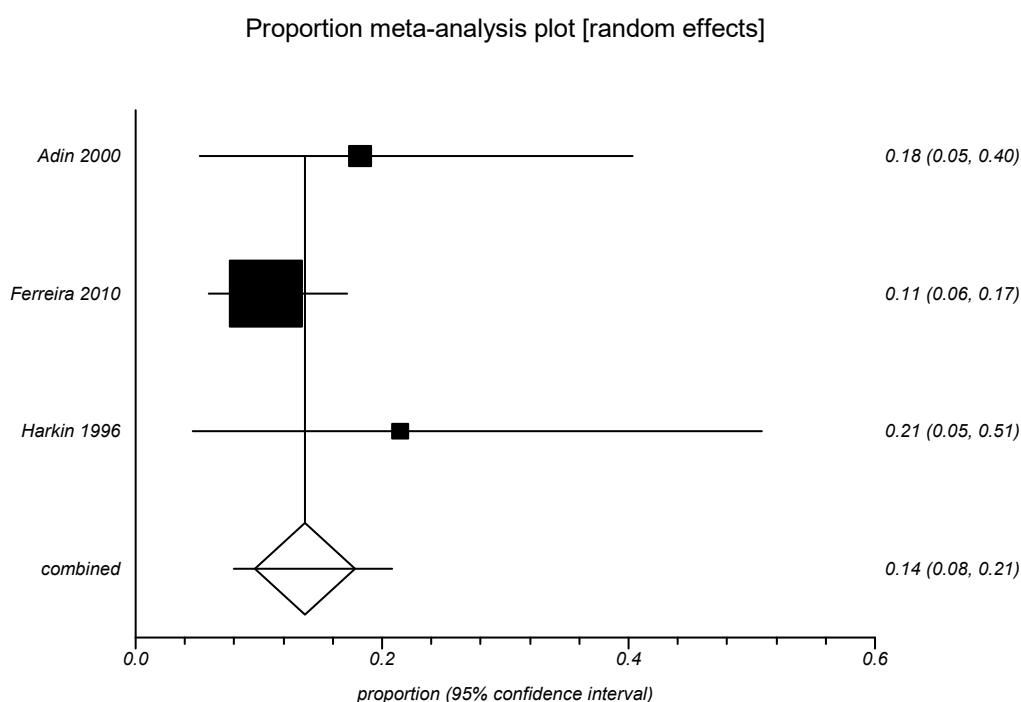
= 0.2589]; cães com LRA de etiologia infecciosa, três estudos de series de casos (Painel C) com um total de 168 cães, 14.0% [95% CI 0.08, 0.21; $I^2 = 15.4\%$, $P = 0.3067$] (Figura 10). Não houve heterogeneidade significativa em todas as análises.

Diferenças significativas foram observadas devido a não sobreposição dos IC de 95% que mostraram maior letalidade na LRA de etiologia não infecciosa que receberam tratamento conservador (cães e gatos, 49,8%) comparado com a LRA de etiologia infecciosa que recebeu o mesmo tratamento (cães e gatos, 14,0%).

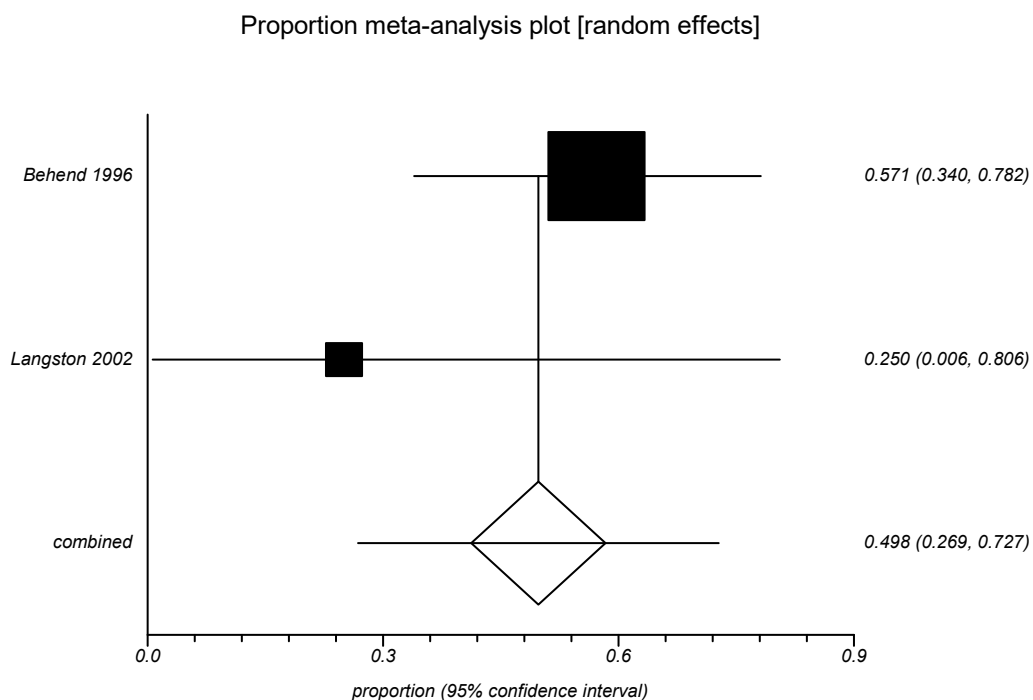
Não houve estudos suficientes para realizar a meta-análise proporcional para os grupos com LRA de etiologia não infecciosa para gatos e para cães que receberam tratamento conservador e com LRA de etiologia infecciosa para gatos que receberam tratamento conservador. (Figura 11).

FIGURA 10 – Letalidade global em cães e gatos com LRA que receberam tratamento conservador, de acordo com a etiologia. Painel A: Cães e gatos com LRA de etiologia infecciosa. Painel B: Cães e gatos com LRA de etiologia não infecciosa. Painel C: Cães com LRA de etiologia infecciosa.

Painel A (Letalidade em cães e gatos com LRA de etiologia infecciosa em tratamento conservador)



Painel B (Letalidade em cães e gatos com LRA de etiologia não infecciosa em tratamento conservador)



Painel C (Letalidade em cães com LRA de etiologia infecciosa em tratamento conservador)

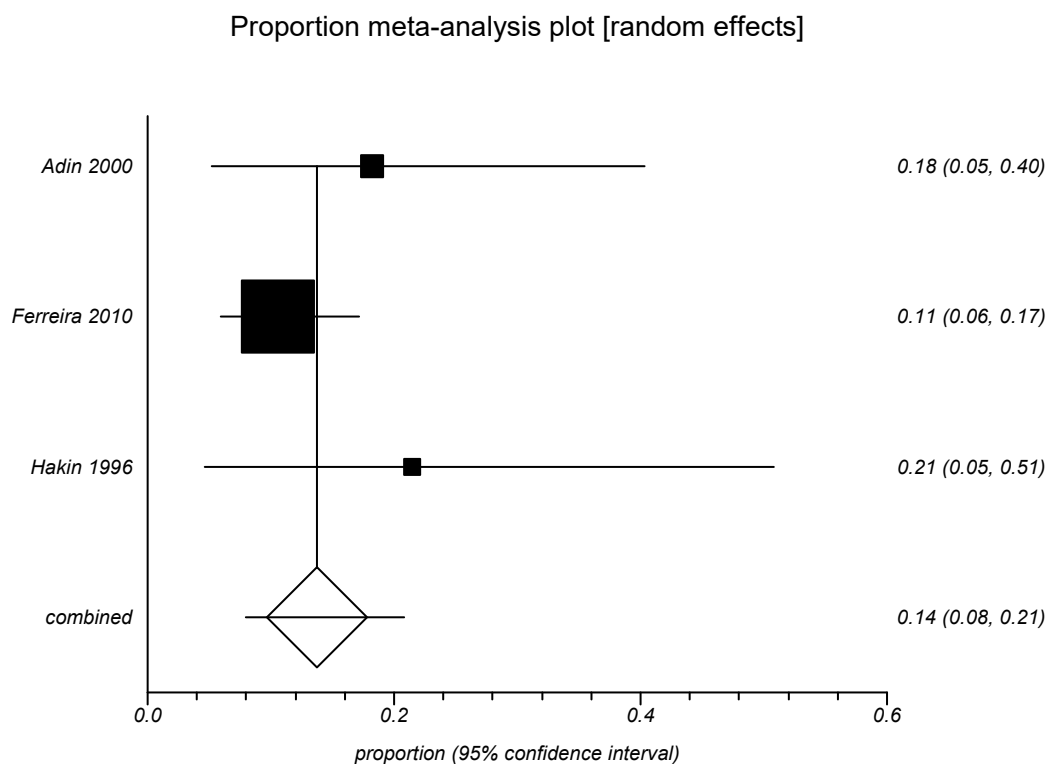
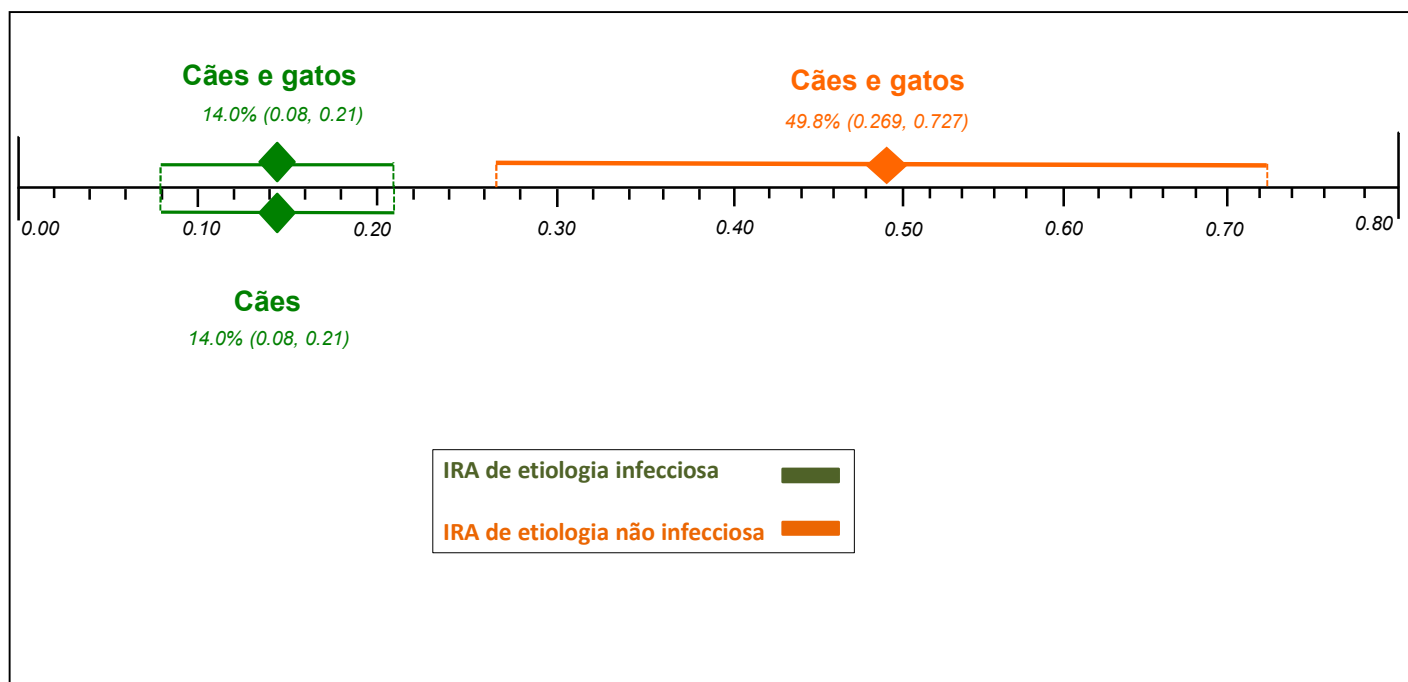


FIGURA 11 – Proporção da letalidade global em cães e gatos com LRA que receberam tratamento conservador de acordo com a etiologia (intervalo de confiança 95%). As diferenças significantes podem ser observadas pela não sobreposição dos ICs de 95% que mostra maior letalidade na LRA de etiologia não infecciosa em tratamento conservador (cães e gatos) comparada com a LRA de etiologia infecciosa com o mesmo tratamento (cães e gatos).

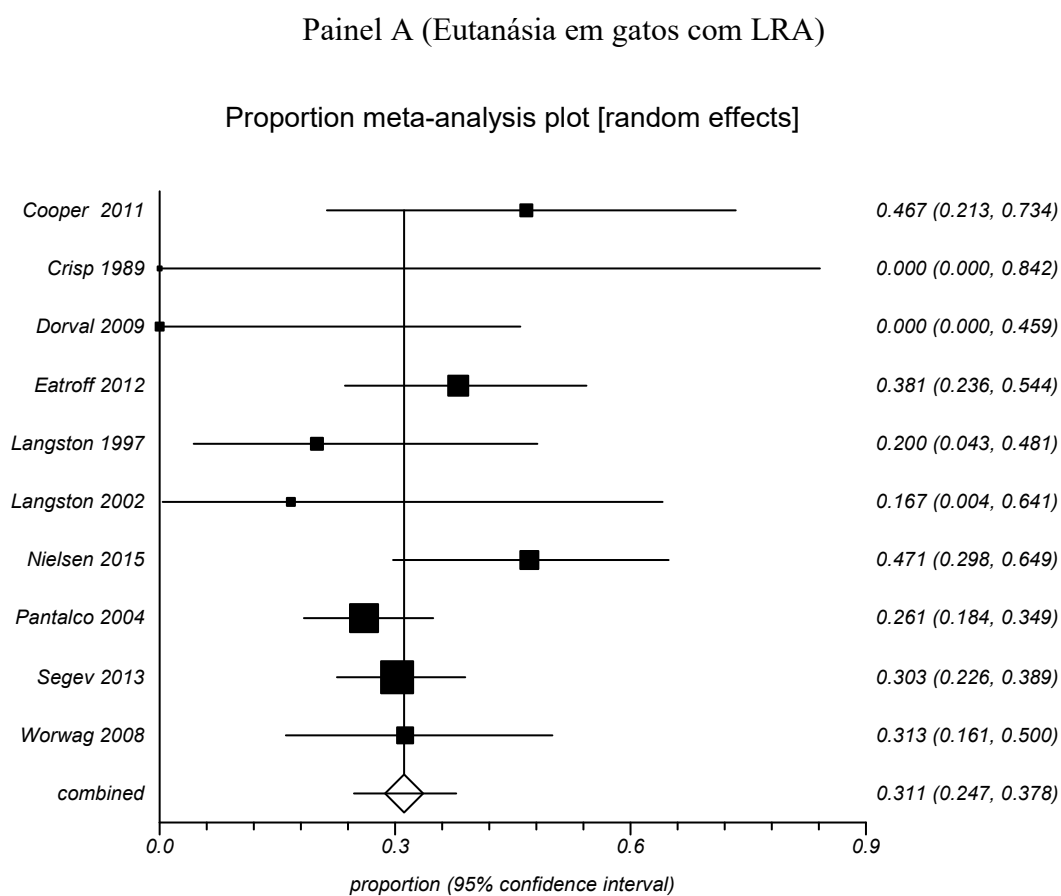


5.3.6 – Eutanásia em cães e gatos com LRA de acordo com a espécie animal.

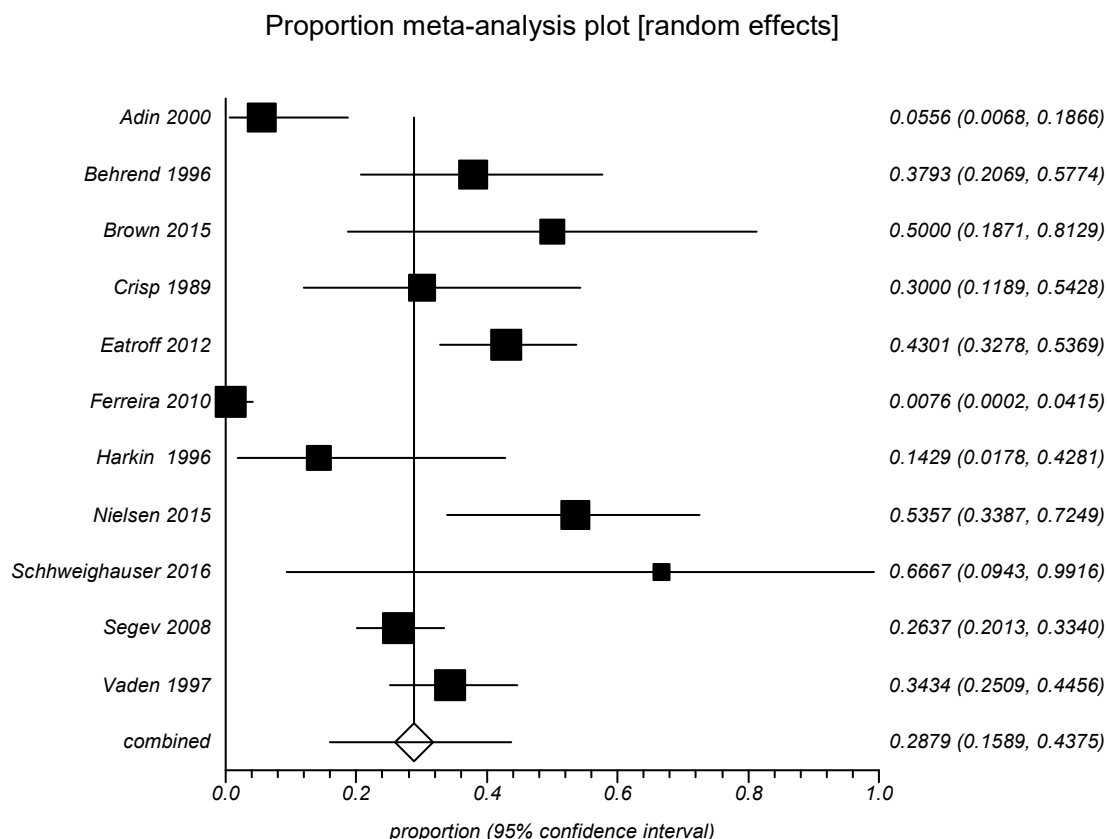
A proporção agrupada para a eutanásia de acordo com a espécie animal, independente da etiologia ou tipo de tratamento nos seguintes grupos foram: gatos eutanasiados, 10 estudos de series de casos (Painel A) com um total de 403 gatos, 31.1% [95% CI 0.247, 0.378; $I^2 = 37.5\%$, $P = 0.1088$]; cães eutanasiados, 11 estudos de series de casos (Painel B) com um total de 646 cães, 28.79% [95% CI 0.1589, 0.4375; $I^2 = 92.8\%$, $P < 0.0001$] (Figura 12). Não houve heterogeneidade significativa somente na análise dos cães eutanasiados.

A taxa de eutanásia foi maior nos gatos, independente da etiologia da LRA ou tipo de tratamento, porém não houve diferença significativa entre os grupos estudados como podemos observar pela sobreposição dos ICs (Figura 12).

FIGURA 12 – Eutanásia em cães e gatos com LRA de acordo com a espécie animal. Painel A: Eutanásia em gatos. Painel B: Eutanásia em cães.



Painel B (Eutanásia em cães com LRA)



5.3.7 – Eutanásia em cães e gatos com LRA de acordo com o tratamento.

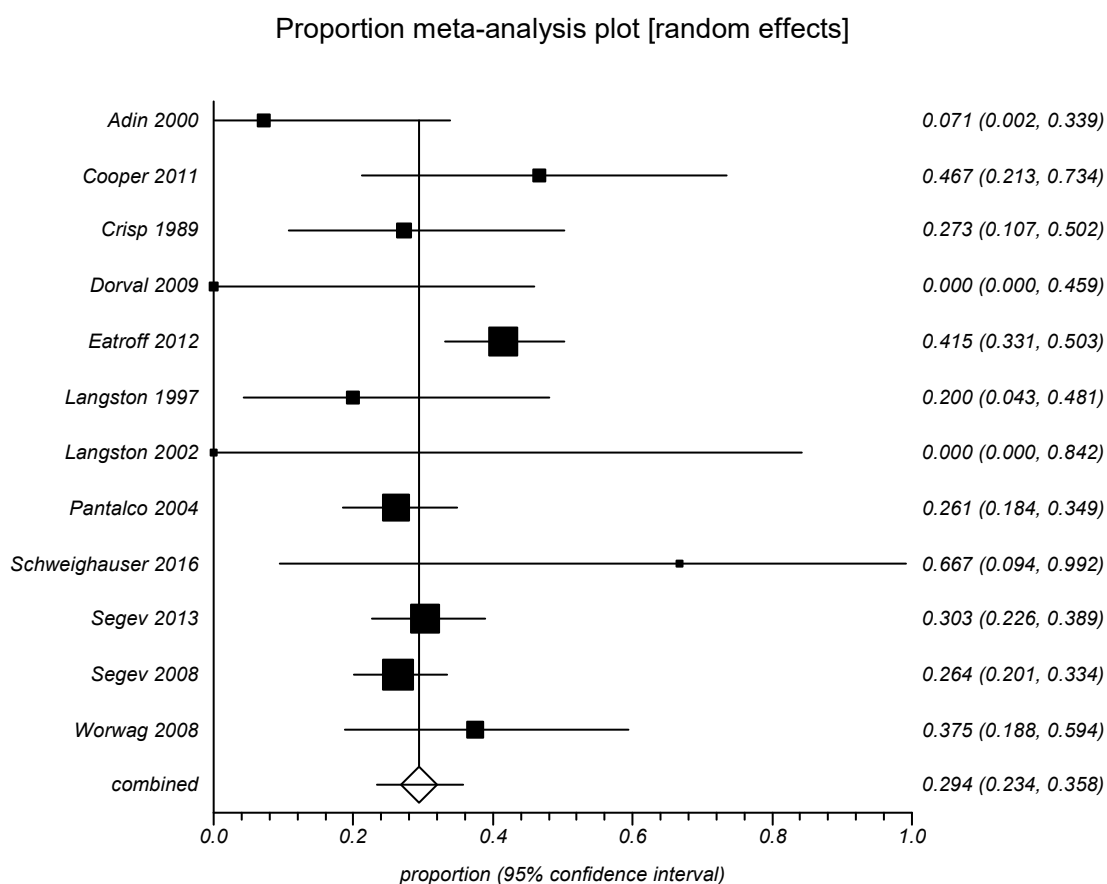
A proporção agrupada para a eutanásia de acordo com o tratamento, independente da etiologia, nos seguintes grupos foram: cães e gatos que receberam diálise, 12 estudos de series de casos (Painel A) com um total de 669 cães e gatos, 29.4% [95% CI 0.234, 0.358; $I^2 = 54.4\%$, $P = 0.0122$]; cães e gatos que receberam tratamento conservador, oito estudos de series de casos (Painel B) com um total de 370 cães e gatos, 21.31% [95% CI 0.0635, 0.4198; $I^2 = 93.8\%$, $P < 0.0001$]; gatos que receberam diálise, nove estudos de series de casos (Painel C) com um total de 357 gatos, 30.0% [95% CI 0.23, 0.36; $I^2 = 29.4\%$, $P = 0.1834$]; gatos que receberam tratamento conservador, dois estudos de series de casos (Painel D) com um total de 12 gatos, 20.7% [94.5% CI 0.044, 0.449; $I^2 =$ não calculado, $P = 0.569$]; cães que receberam diálise, cinco estudos de series de casos (Painel E) com um total de 312 cães, 30.8% [95% CI 0.193, 0.438; $I^2 = 71.2\%$, $P = 0.0076$]; cães que receberam tratamento

conservador, cinco estudos de series de casos (Painel F) com um total de 296 cães, 16.17% [95% CI 0.0201, 0.4007; $I^2 = 94.7\%$, $P < 0.0001$]. (Figura 13). Não houve heterogeneidade significativa em todas as análises, exceto pelos grupos dos gatos que receberam diálise ($P=0.1834$) e tratamento conservador ($P=0.569$).

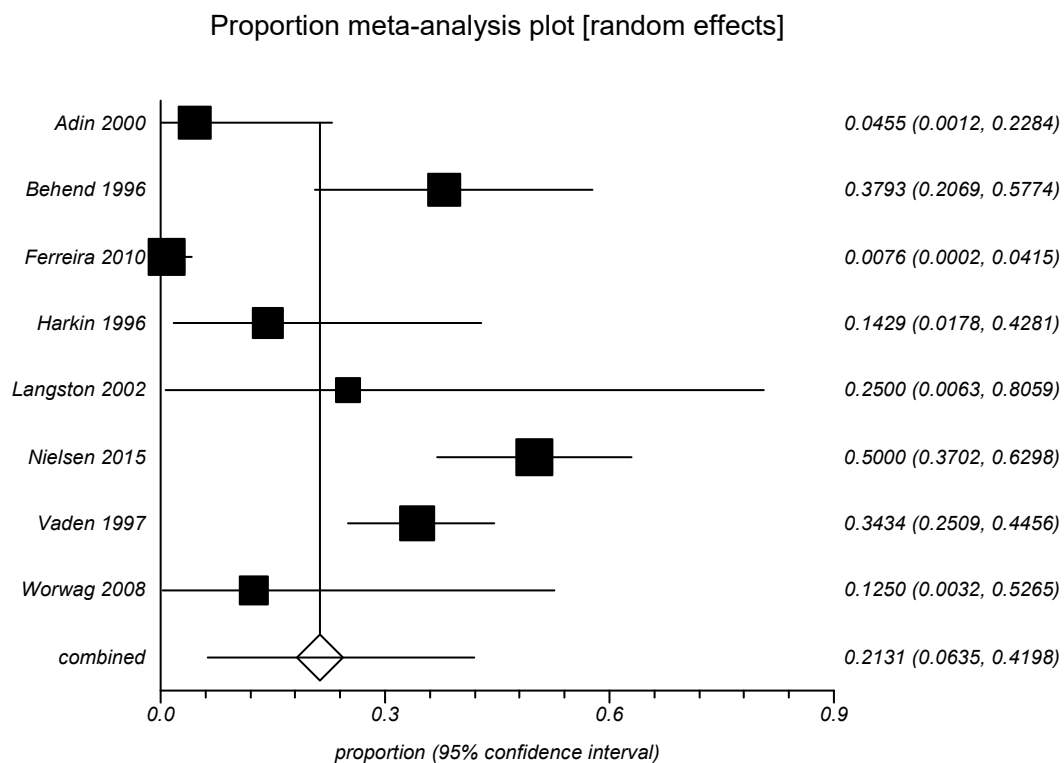
Apesar das taxas de eutanásia ser maior nos animais que receberam diálise, independente da etiologia da LRA, não houve diferença significativa entre os grupos estudados, como podemos observar pela sobreposição dos ICs. (Figura 13).

FIGURA 13 – Eutanásia em cães e gatos com LRA de acordo com o tratamento. Painel A: Cães e gatos eutanasiados que receberam diálise. Painel B: Cães e gatos eutanasiados que receberam tratamento conservador. Painel C: Gatos eutanasiados que receberam diálise. Painel D: Gatos eutanasiados que receberam tratamento conservador. Painel E: Cães eutanasiados que receberam diálise. Painel F: Cães eutanasiados que receberam tratamento conservador.

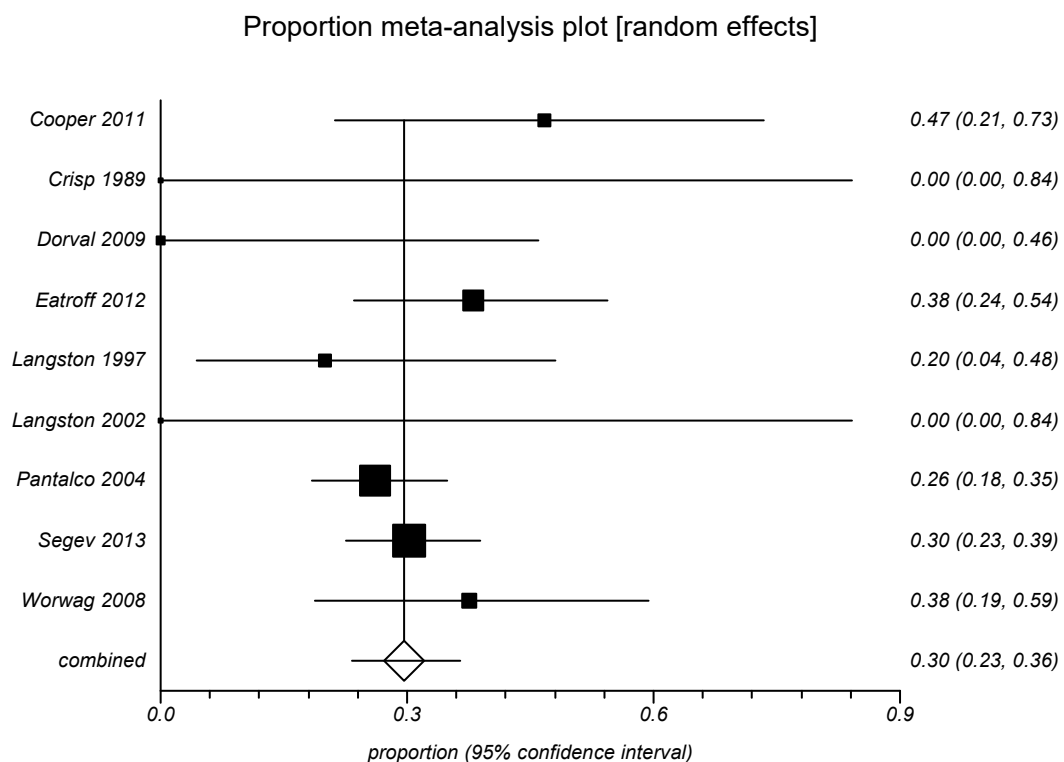
Painel A (Cães e gatos eutanasiados que receberam diálise)



Painel B (Cães e gatos eutanasiados que receberam tratamento conservador)

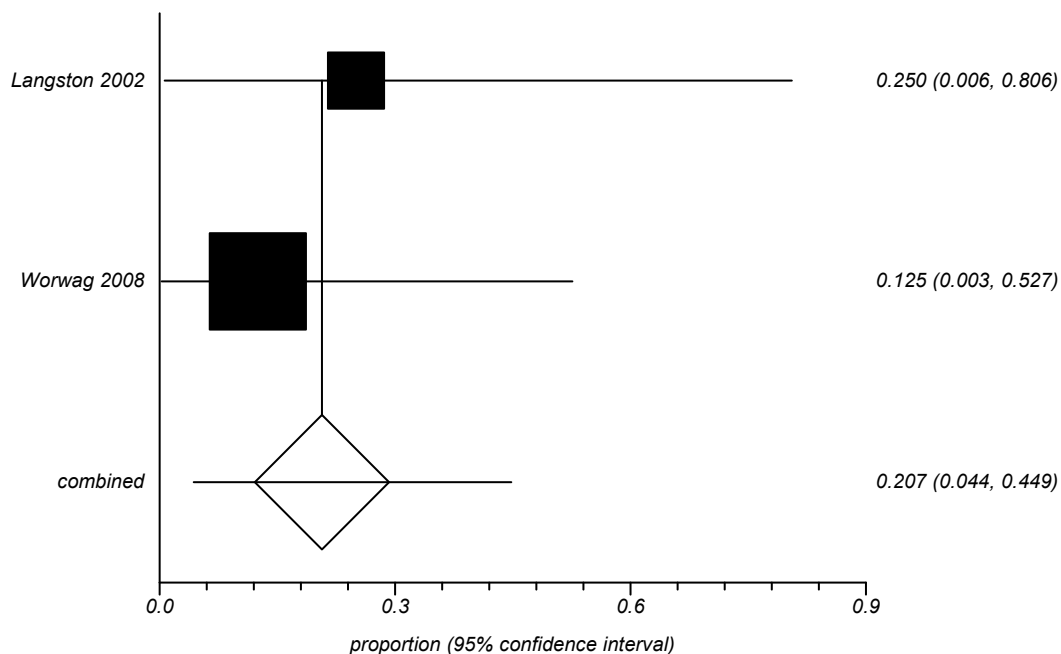


Painel C (Gatos eutanasiados que receberam diálise)



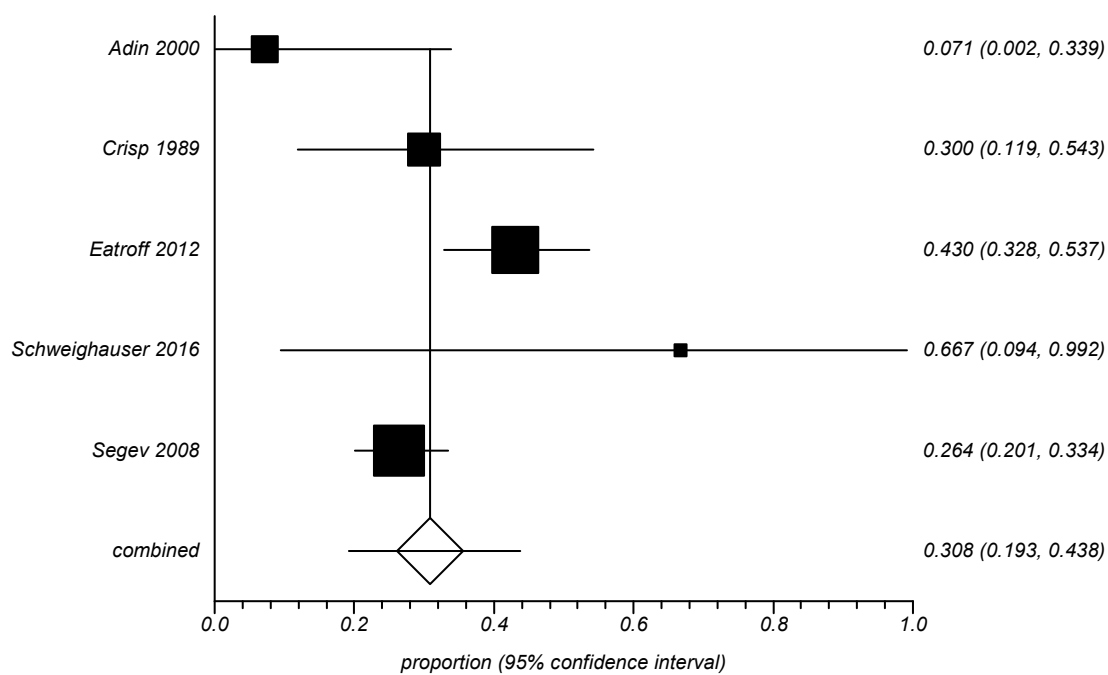
Painel D (Gatos eutanasiados que receberam tratamento conservador)

Proportion meta-analysis plot [random effects]

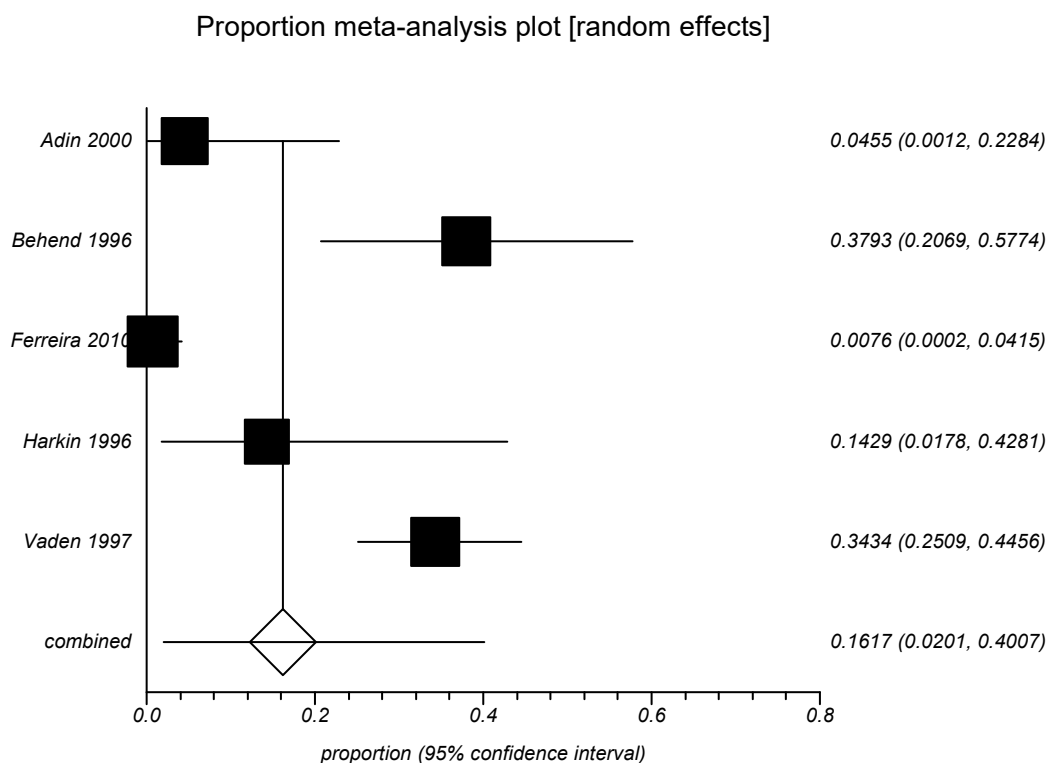


Painel E (Cães eutanasiados que receberam diálise)

Proportion meta-analysis plot [random effects]



Painel F (Cães eutanasiados que receberam tratamento conservador)



5.3.8 – Complicações em cães e gatos com LRA de acordo com a espécie animal.

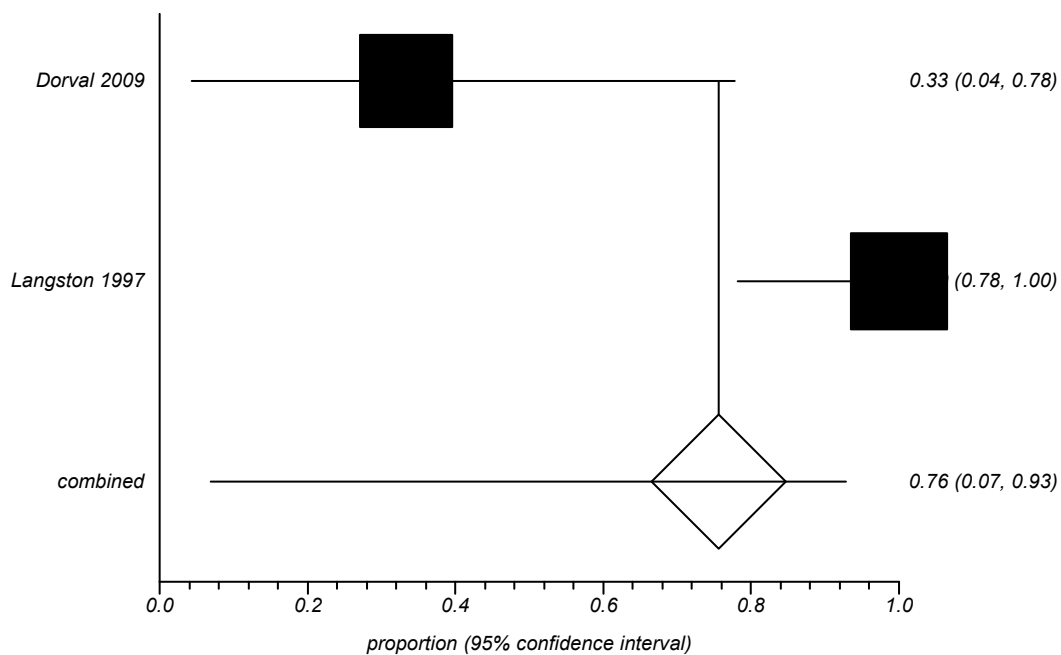
A proporção agrupada para as complicações de acordo com a espécie animal, independente da etiologia e do tratamento, nos seguintes grupos foram: complicações em gatos, dois estudos de series de casos (Painel A) com um total de 21 gatos, 76.0% [95% CI 0.07, 0.93; I^2 = não calculado, P = 0.0004]; complicações em cães, quatro estudos de series de casos (Painel B) com um total de 360 cães, 19.83% [95% CI 0.0025, 0.6832; I^2 = 98.7, P < 0.0001] (Figura 14). Não houve heterogeneidade significativa em todas as análises.

As taxas de complicações foram maiores nos gatos, independente do tratamento e da etiologia da LRA, porém não houve diferença significativa entre os grupos estudados, como pode ser observado pela sobreposição dos ICs. (Figura 14).

FIGURA 14 – Complicações em cães e gatos com LRA de acordo com a espécie animal. Painei A: Complicações da LRA em gatos. Painei B: Complicações da LRA em cães.

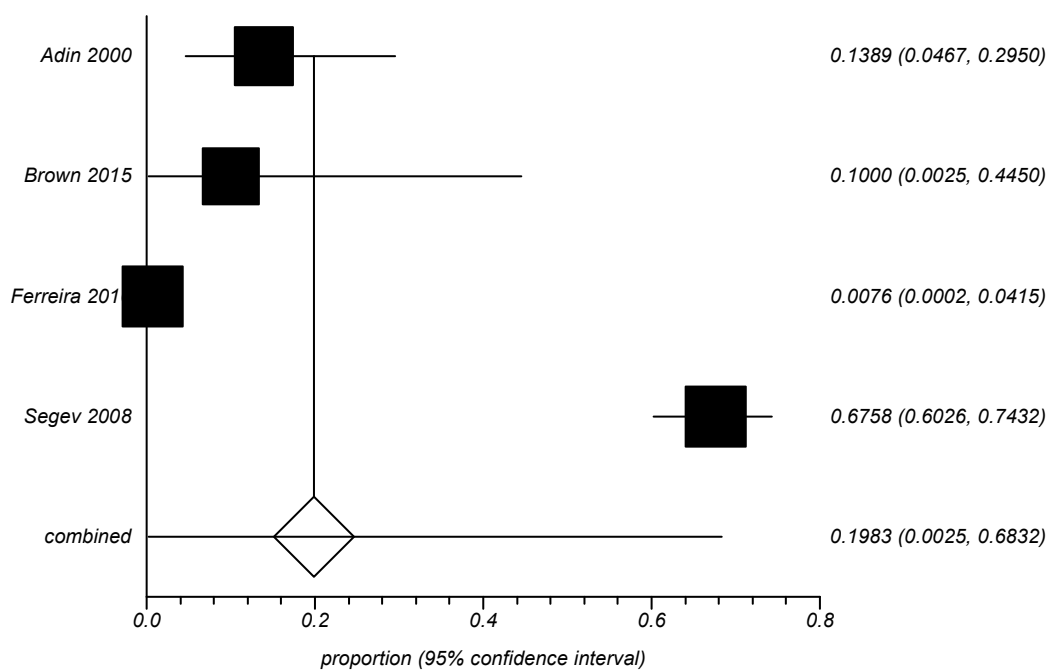
Painei A (Complicações da LRA em gatos)

Proportion meta-analysis plot [random effects]



Painei B (Complicações da LRA em cães)

Proportion meta-analysis plot [random effects]



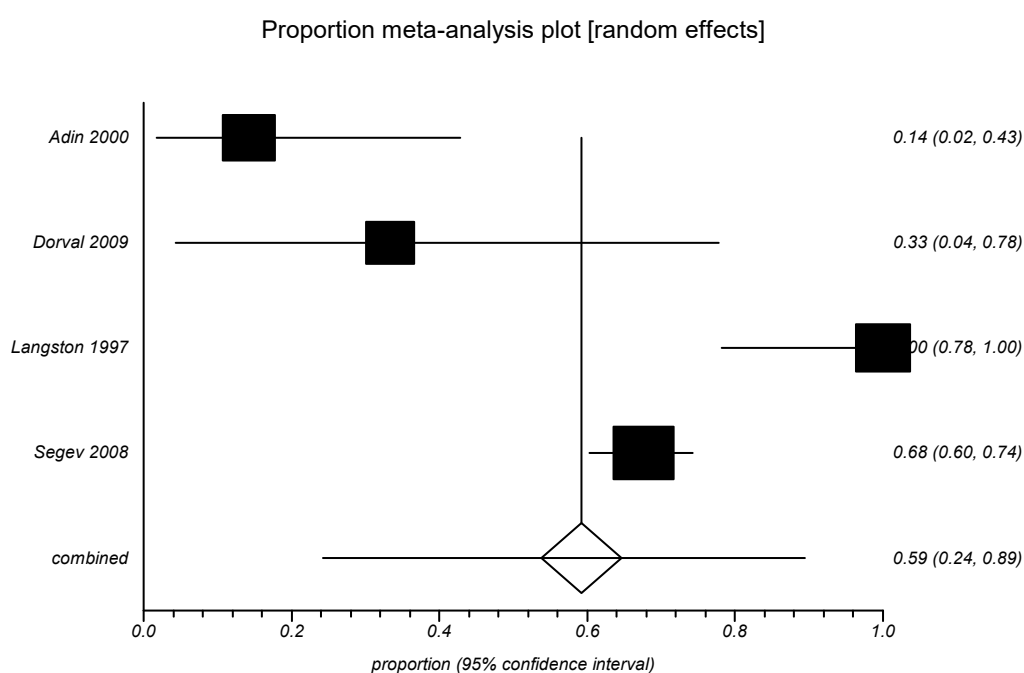
5.3.9 – Complicações em cães e gatos com LRA de acordo com o tratamento.

A proporção agrupada para as complicações de acordo com o tratamento, independente da etiologia, nos seguintes grupos foram: cães e gatos que receberam diálise, quatro estudos de series de casos (Painel A) com um total de 217 cães e gatos, 59.0% [95% CI 0.24, 0.89; $I^2 = 91.5\%$, $P < 0.0001$]; cães e gatos que receberam tratamento conservador, dois estudos de series de casos (Painel B) com um total de 154 cães e gatos, 5.52% [95% CI 0.0025, 0.2509; $I^2 =$ não calculado, $P = 0.009$]; gatos que receberam diálise, dois estudos de series de casos (Painel C) com um total de 21 gatos, 76.0% [95% CI 0.07, 0.93; $I^2 =$ não calculado, $P = 0.0004$]; cães que receberam diálise, dois estudos de series de casos (Painel D) com um total de 196 cães, 42.0% [95% CI 0.03, 0.89; $I^2 =$ não calculado, $P < 0.0001$]; cães que receberam tratamento conservador, dois estudo de series de casos (Painel E) com um total de 154 cães, 5.52% [95% CI 0.0025, 0.2509; $I^2 =$ não calculado, $P = 0.009$] (Figura 15). Não houve heterogeneidade significativa em todas as análises.

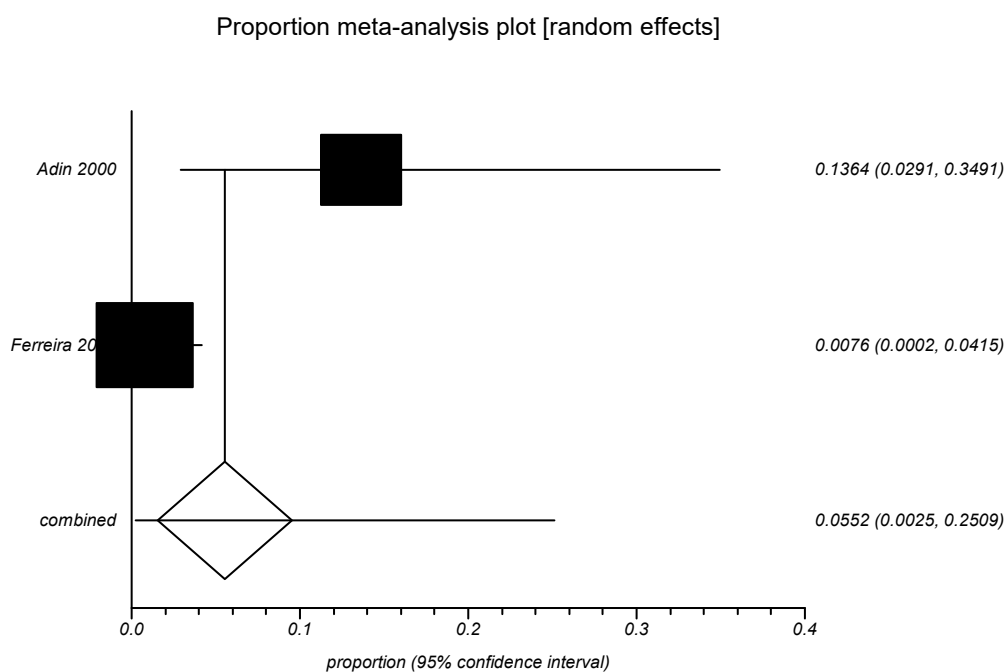
Apesar das taxas de complicações serem maiores nos animais em diálise, independente da espécie animal, não houve diferença significativa entre os grupos estudados, como pode ser observado pela sobreposição dos ICs. A quantidade de estudos não foi suficiente para a realização da metanálise proporcional para a taxa de complicações em gatos que receberam tratamento conservador (Figura 15).

FIGURA 15 – Complicações em cães e gatos com LRA de acordo com o tratamento. Painel A: Complicações da LRA em cães e gatos que receberam diálise. Painel B: Complicações da LRA em cães e gatos que receberam tratamento conservador. Painel C: Complicações da LRA em gatos que receberam diálise. Painel D: Complicações da LRA em cães que receberam diálise. Painel E: Complicações da LRA em cães que receberam tratamento conservador.

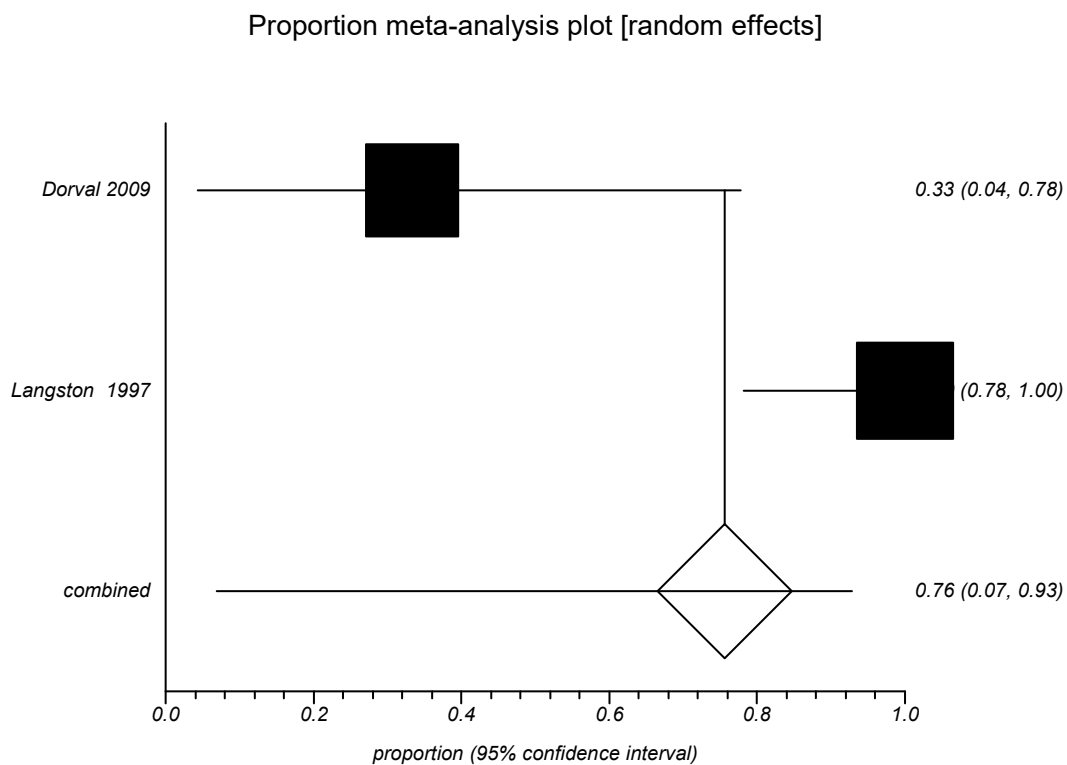
Painel A (Complicações da LRA em cães e gatos que receberam diálise)



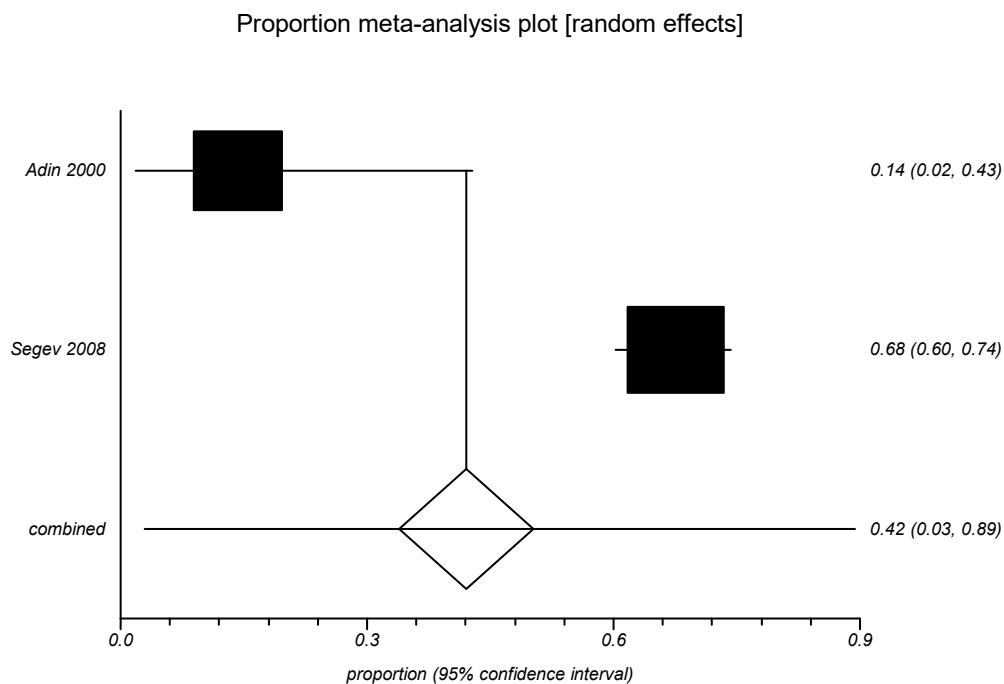
Painel B (Complicações da LRA em cães e gatos que receberam tratamento conservador)



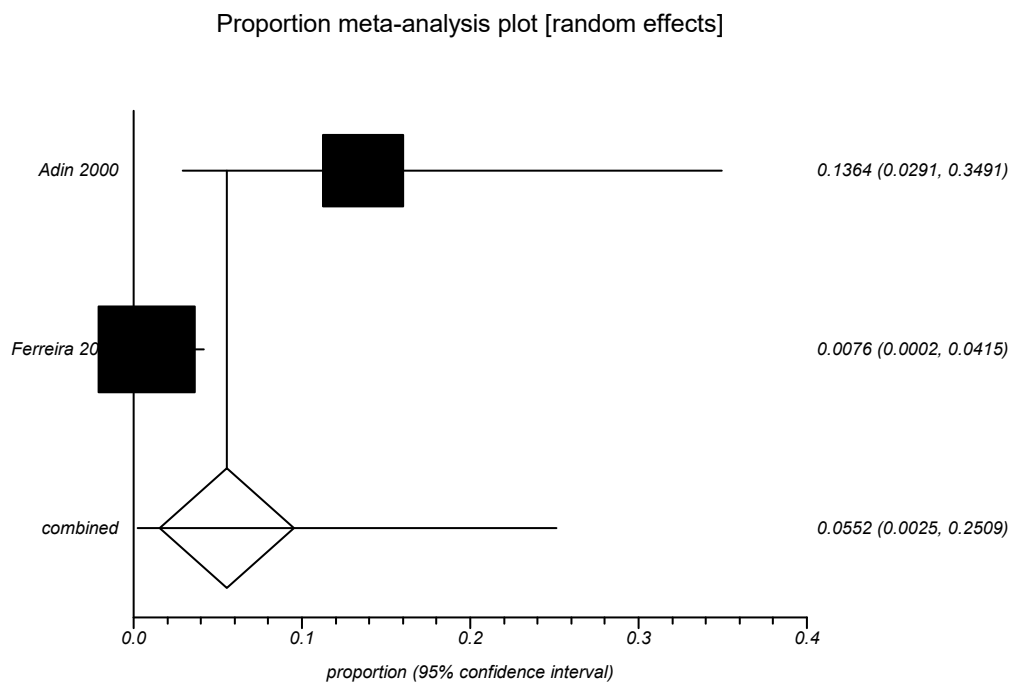
Painel C (Complicações da LRA em gatos que receberam diálise)



Painel D (Complicações da LRA em cães que receberam diálise)



Painel E (Complicações da LRA em cães que receberam tratamento conservador)

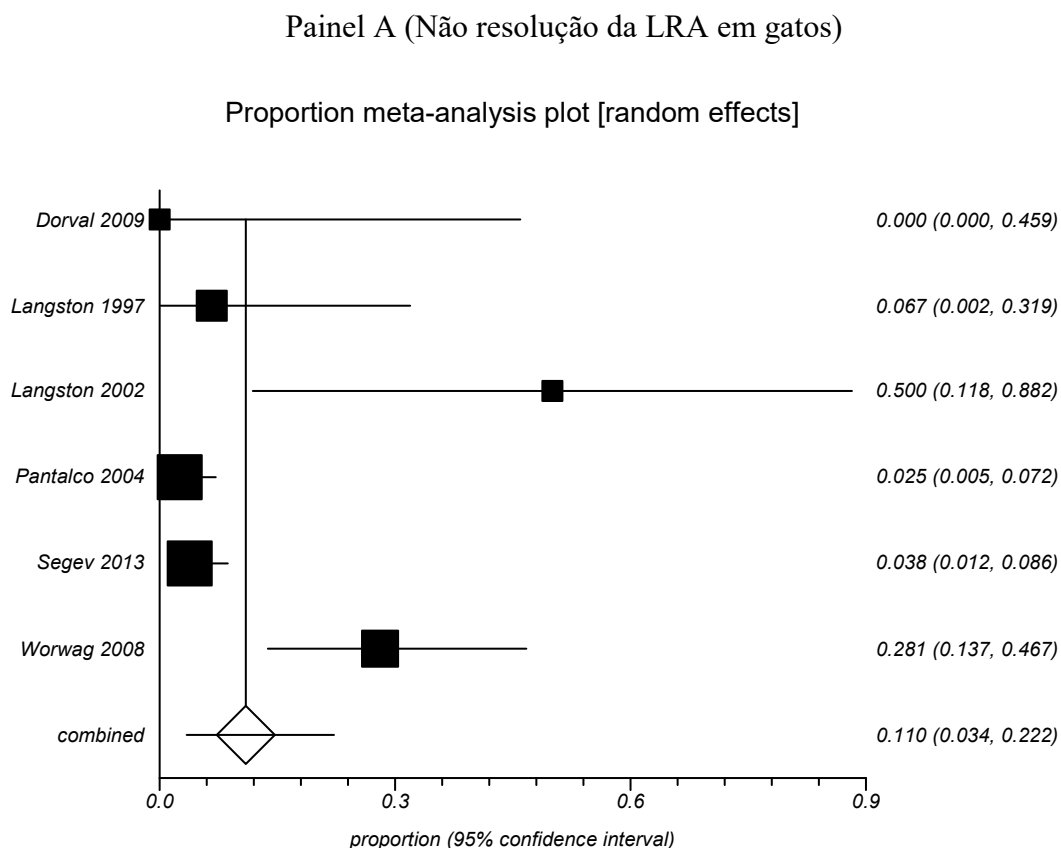


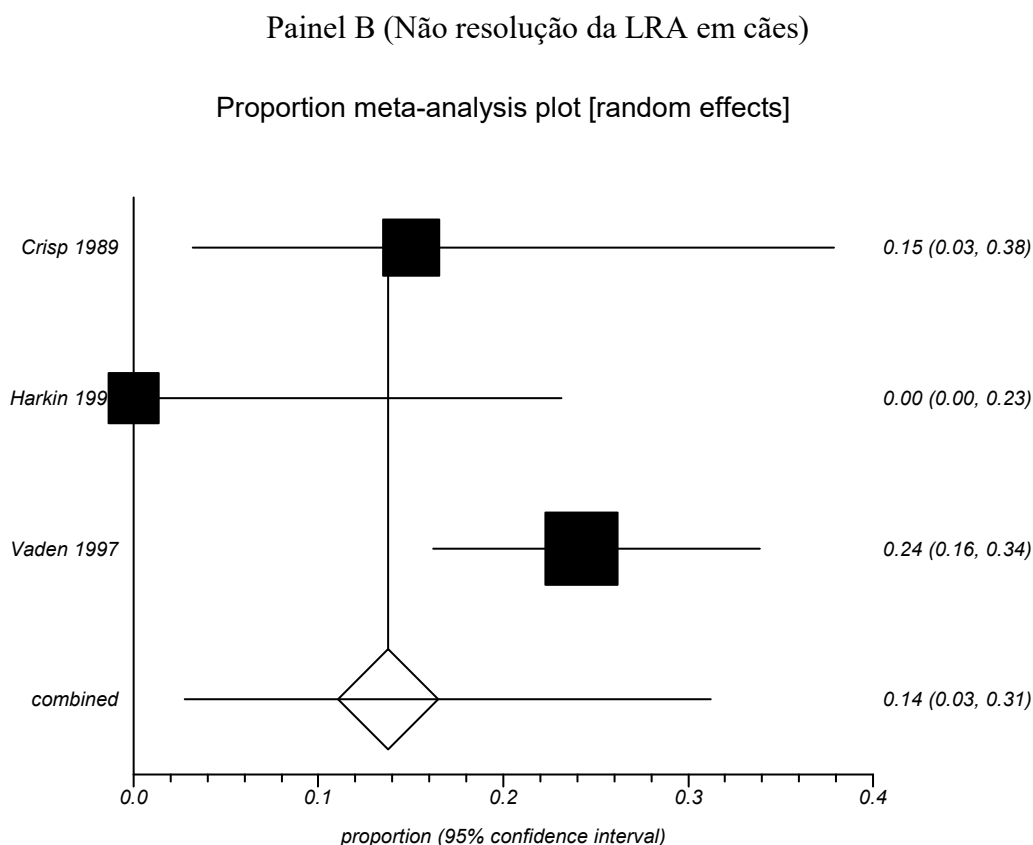
5.3.10 – Não resolução em cães e gatos com LRA de acordo com a espécie animal.

A proporção agrupada para as taxas de não resolução da LRA de acordo com a espécie animal, independente da etiologia e do tratamento, nos seguintes grupos foram: em gatos, seis estudos de series de casos (Painel A) com um total de 310 gatos, 11.0% [95% CI 0.0034, 0.222; $I^2 = 80.5\%$, $P = 0.001$]; em cães, três estudos de series de casos (Painel B) com um total de 133 cães, 14.0% [95% CI 0.03, 0.31; $I^2 = 74.9\%$, $P = 0.0185$] (Figura 16). Não houve heterogeneidade significativa em todas as análises.

As taxas de não resolução da LRA foi maior em cães, independente do tratamento e da etiologia da LRA, porém não houve diferença significativa entre os grupos estudados, como pode ser observado pela sobreposição dos ICs. (Figura 16).

FIGURA 16 – Não resolução da LRA em cães e gatos de acordo com a espécie animal. Painel A: Não resolução da LRA em gatos. Painel B: Não resolução da LRA em cães.





5.3.11 – Não resolução em cães e gatos com LRA de acordo com o tratamento.

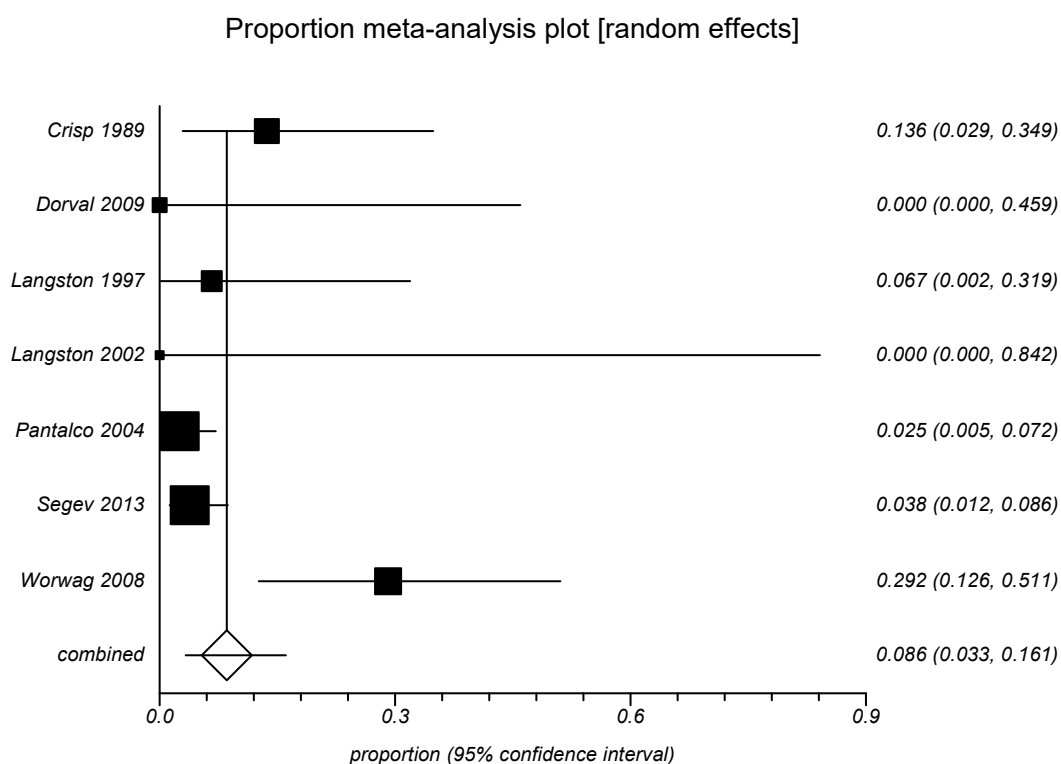
A proporção agrupada para as taxas de não resolução da LRA de acordo com o tratamento, independente da etiologia, nos seguintes grupos foram: cães e gatos que receberam diálise, sete estudos de series de casos (Painel A) com um total de 320 cães e gatos, 8.6% [95% CI 0.0333, 0.161; I2 = 65.1%, P = 0.0085]; cães e gatos que receberam tratamento conservador, quarto estudos de series de casos (Painel B) com um total de 125 cães e gatos, 24.0% [95% CI 0.06, 0.49; I2 = 77.5%, P = 0.004]; gatos que receberam dialise, seis estudos de series de casos (Painel C) com um total de 298 gatos, 7.6% [95% CI 0.024, 0.155; I2 = 66.0%, P = 0.0117]; gatos que receberam tratamento conservador, dois estudos de series de casos (Painel D) com um total de 12 gatos 46.0% [95% CI 0.10, 0.86; I2 = não calculado, P = 0.1118]; cães que receberam tratamento conservador, dois estudos de series de casos (Painel E) com um total de 113 cães, 11.3% [95% CI 0.001, 0.435; I2 = não calculado, P = 0.0052]. (Figura 17). Não houve

heterogeneidade significativa em todas as análises, exceto pelo grupo de gatos que receberam tratamento conservador.

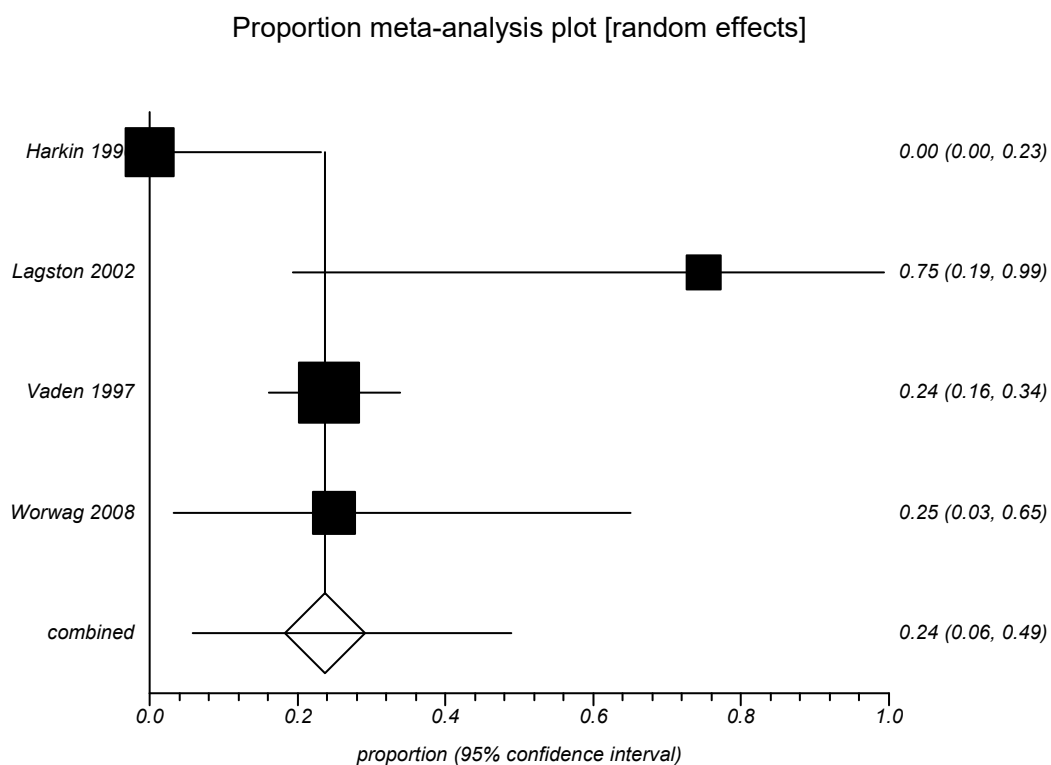
Apesar das taxas de não resolução da LRA serem maiores nos animais que receberam tratamento conservador, independente da etiologia da LRA e da espécie animal, não houve diferença significativa entre os grupos estudados, como pode-se observar pela sobreposição dos ICs. A quantidade de estudos não foi suficiente para a realização da metanálise proporcional para a taxa de não resolução da LRA em cães que receberam diálise. (Figura 17).

FIGURA 17 – Não resolução em cães e gatos com LRA de acordo com o tratamento. Painel A: Não resolução da LRA em cães e gatos que receberam diálise. Painel B: Não resolução da LRA em cães e gatos que receberam tratamento conservador. Painel C: Não resolução da LRA em gatos que receberam diálise. Painel D: Não resolução da LRA em gatos que receberam tratamento conservador. Painel E: Não resolução da LRA em cães que receberam tratamento conservador.

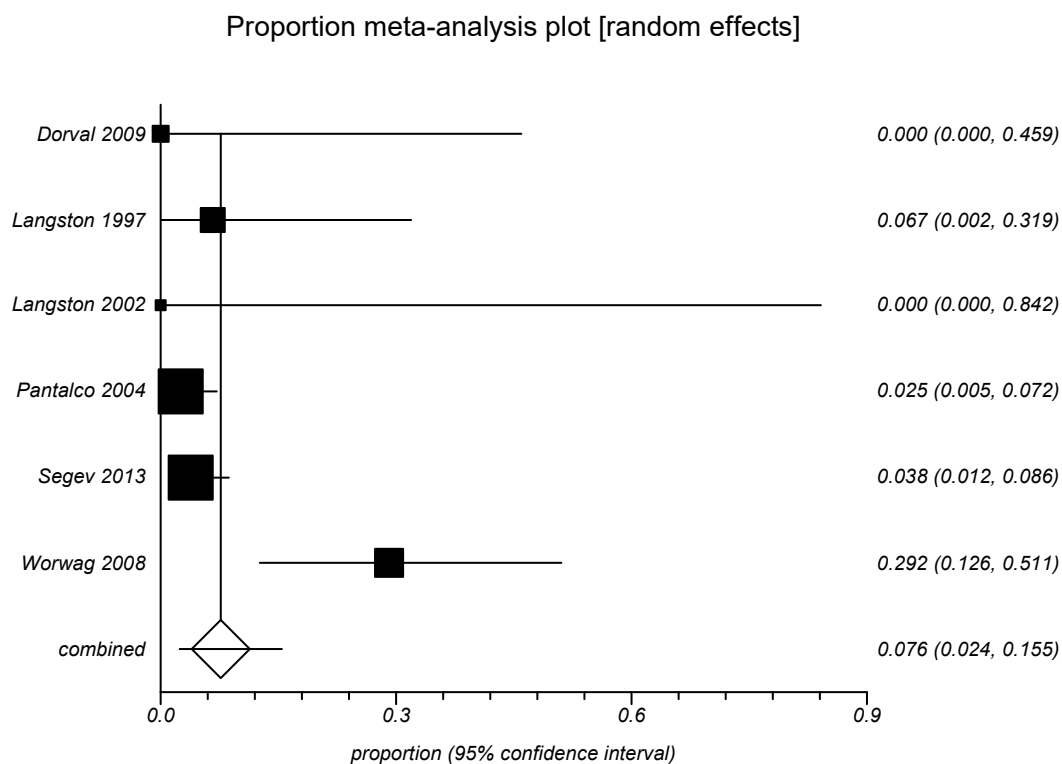
Painel A (Não resolução da LRA em cães e gatos que receberam diálise)



Painel B (Não resolução da LRA em cães e gatos que receberam tratamento conservador)

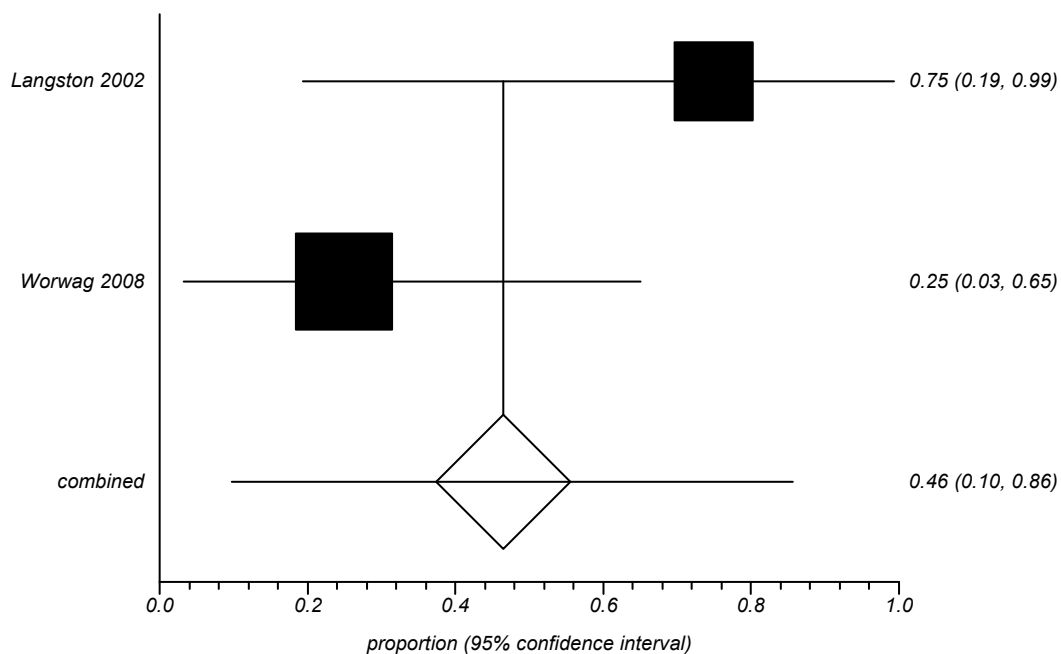


Painel C (Não resolução da LRA em gatos que receberam diálise)



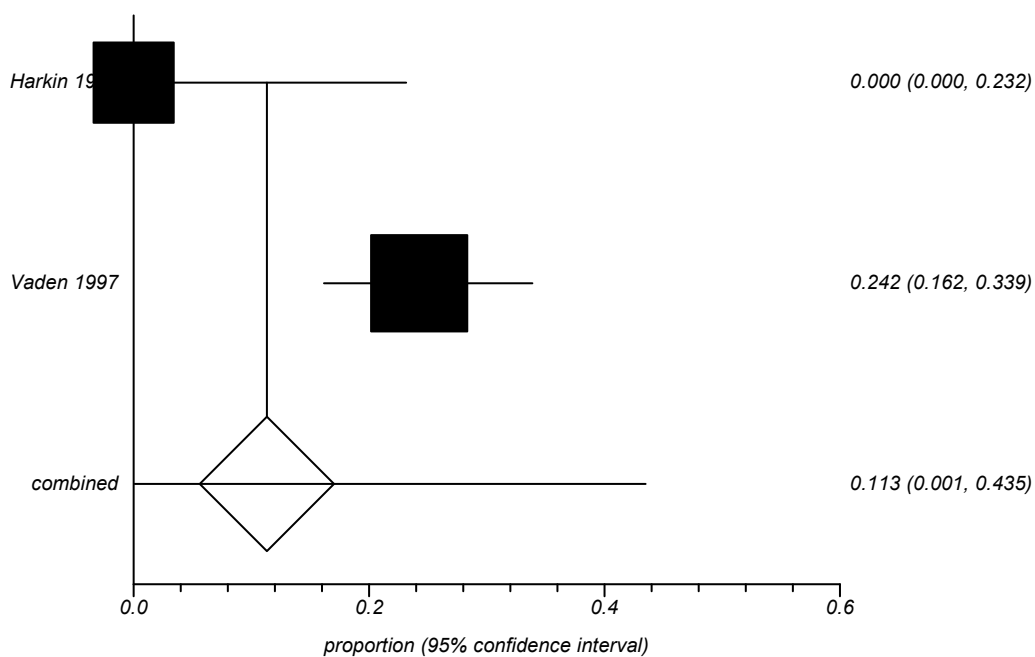
Painel D (Não resolução da LRA em gatos que receberam tratamento conservador)

Proportion meta-analysis plot [random effects]



Painel E (Não resolução da LRA em cães que receberam tratamento conservador)

Proportion meta-analysis plot [random effects]

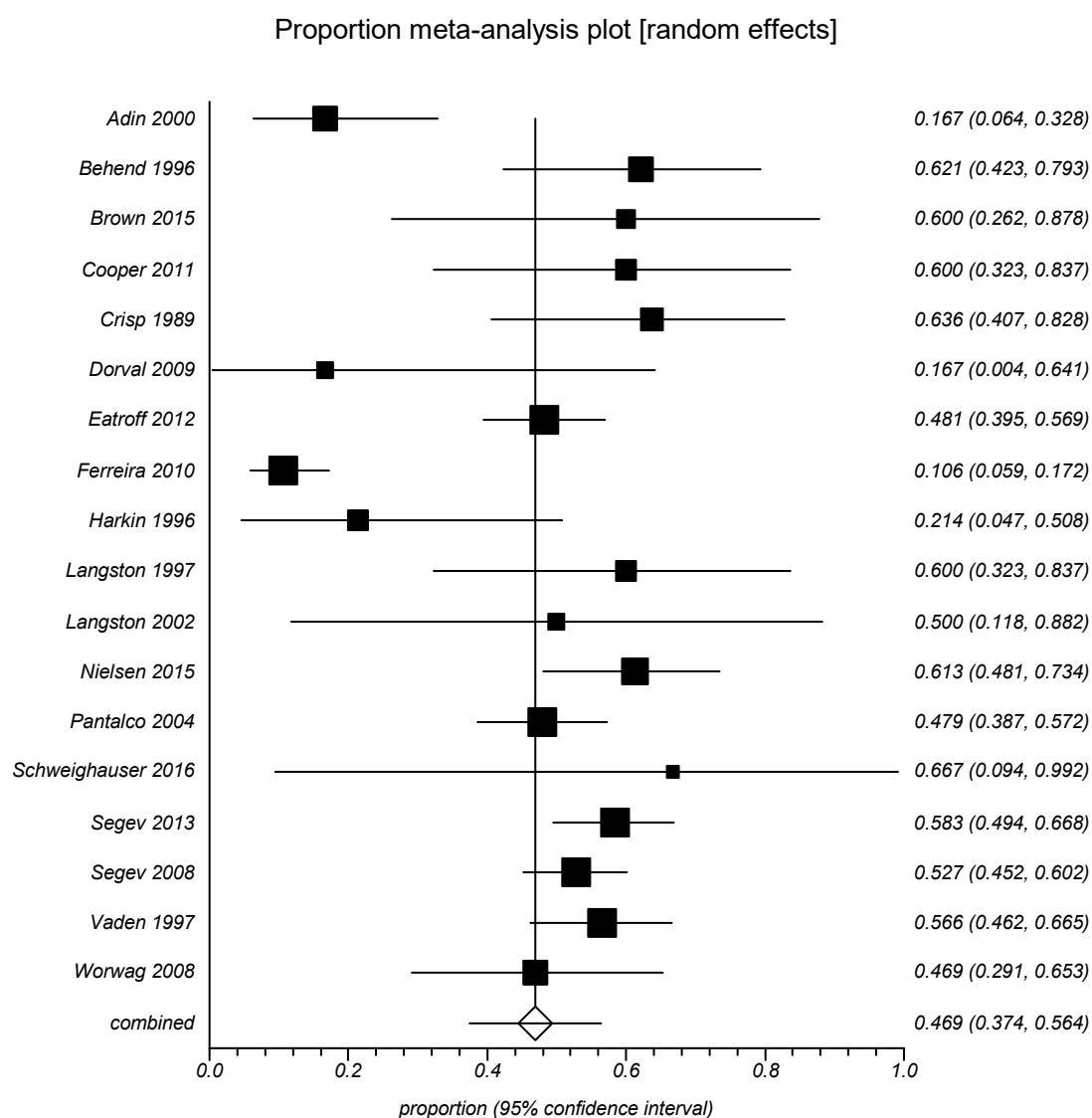


5.3.12 – Letalidade global, eutanásia, complicações e não resolução da LRA em cães e gatos.

A proporção agrupada para a letalidade global, eutanásia, complicações e não resolução da LRA para cães e gatos, independente da etiologia e do tratamento, nos seguintes grupos foram: letalidade após análise de sensibilidade que excluiu o estudo Francey (2012), 18 estudos de series de casos (Painel A) com um total de 1049 cães e gatos, 46.9% [95% CI 0.374, 0.564; $I^2 = 87.9\%$, $P < 0.0001$]; eutanásia, 18 estudos de series de casos (Painel B) com um total de 1049 cães e gatos, 27.26% [95% CI 0.1875, 0.3669; $I^2 = 89.4\%$, $P < 0.0001$]; complicações, seis estudos de series de casos (Painel C) com um total de 381 cães e gatos, 36.78% [95% CI 0.048, 0.7797; $I^2 = 98.2\%$, $P < 0.0001$]; não resolução da LRA, nove estudos de series de casos (Painel D) com um total de 443 cães e gatos, 11.9% [95% CI 0.048, 0.217; $I^2 = 84.2\%$, $P < 0.0001$] (Figura 18). Não houve heterogeneidade significativa em todas as análises.

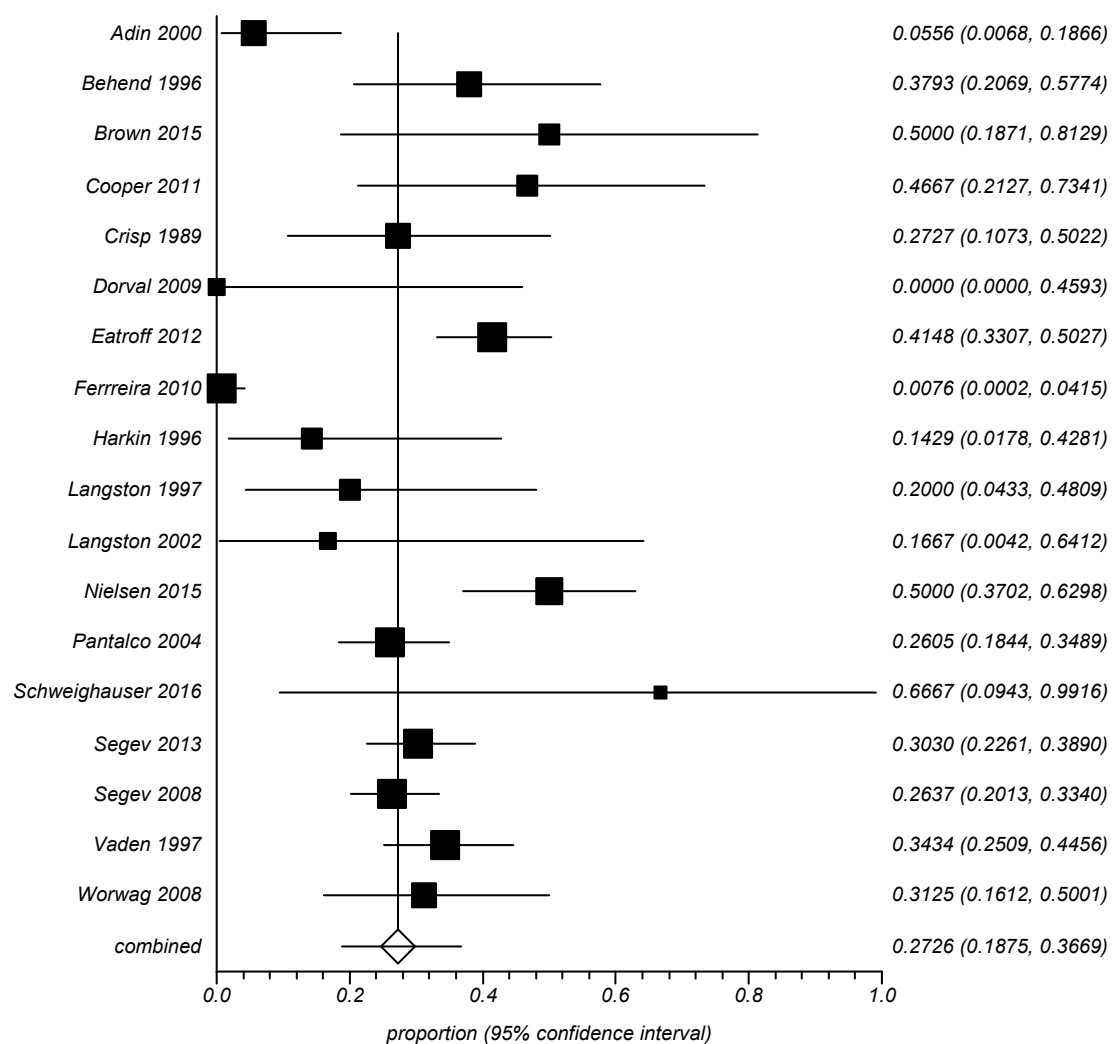
FIGURA 18 – Letalidade, Eutanásia, Complicações e Não resolução em cães e gatos com LRA. Painei A: Letalidade global após análise da sensibilidade que excluiu Francey 2012. Painei B: Eutanásia de cães e gatos com LRA. Painei C: Complicações da LRA em cães e gatos. Painei D: Não resolução da LRA em cães e gatos.

Painei A (Letalidade global após análise da sensibilidade que excluiu Francey 2012)

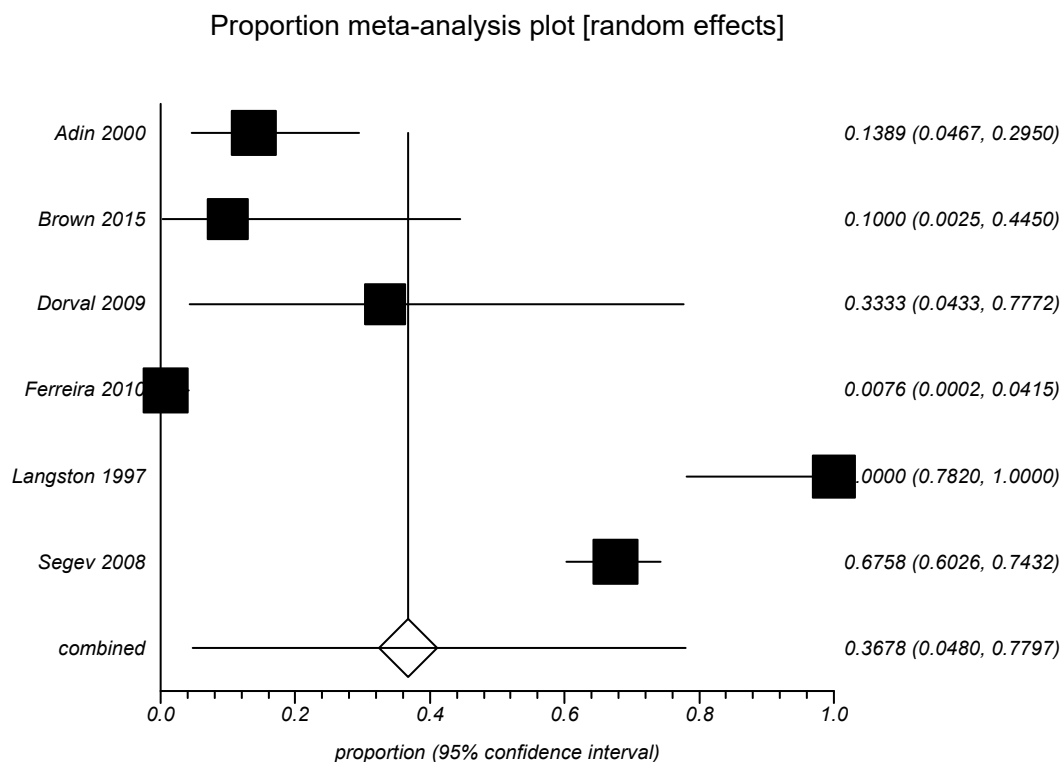


Painel B (Eutanásia de cães e gatos com LRA)

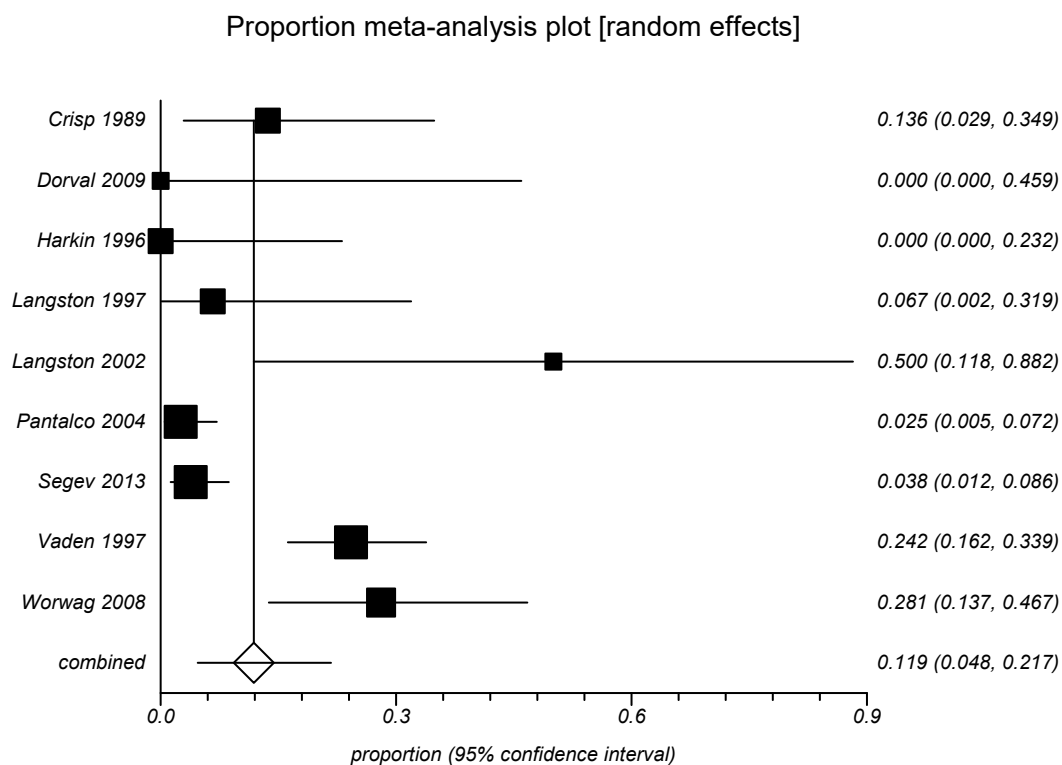
Proportion meta-analysis plot [random effects]



Painel C (Complicações da LRA em cães e gatos)



Painel D (Não resolução da LRA em cães e gatos)



6 – DISCUSSÃO

6.1 – Letalidade

A partir dos achados fica evidente que cães e gatos portadores de LRA de etiologia não infecciosa tem maior letalidade quando comparados com os de etiologia infecciosa independente do tratamento recebido. Acreditamos que o desfecho negativo para os cães e gatos com LRA de etiologia não infecciosa tenha sido pressionado pelas causas nefrotóxicas, principalmente devido ao etilenoglicol, que tem uma letalidade próxima a 100% (SCHWEIGHAUSER; FRANCEY, 2016), o que não acontece no Brasil, já que o uso de etilenoglicol como anticongelante é praticamente inexistente.

A realização das análises da letalidade de acordo com a etiologia da LRA somente para cães, segue os mesmos resultados que a análise para cães e gatos. Já a análise somente para gatos também mostra maior letalidade para a LRA de etiologia não infecciosa, porém sem diferença significativa. Acreditamos que a menor letalidade em cães com LRA de etiologia infecciosa tenha sido o reflexo da baixa letalidade dos casos de LRA secundária a piometra, onde o prognóstico é bastante favorável (FERREIRA *et al.*, 2010). Para os gatos, a LRA devido a nefroxicidade também impactou no desfecho negativo. Seriam necessários outros estudos que avaliassem separadamente a letalidade de cães e gatos com LRA e que abrangesse grande parte das etiologias, como nefrotóxicas, obstrutivas, entre outras.

Os achados numéricos mostram também que cães e gatos, somente cães e somente gatos com LRA independente da etiologia morrem mais se tratados por métodos dialíticos quando comparados com o tratamento conservador, porém sem diferença significativa. Os resultados provavelmente foram influenciados pela heterogeneidade entre os estudos e pelo fato de que os pacientes que foram encaminhados para diálise tinham LRA mais grave que os animais que foram mantidos em tratamento conservador, como podemos observar na Tabela 2 pelo número de animais oligúricos em diálise (85.4%) comparados com animais oligúricos em tratamento conservador (14.6%).

A impossibilidade de avaliar pacientes com LRA de mesma gravidade por diálise e tratamento conservador devido a impedimentos éticos resulta na falta de dados que comprovem estatisticamente que o tratamento dialítico é superior ao conservador quanto à letalidade, porém estudos publicados ao longo dos anos mostram a

superioridade da diálise no manejo de cães e gatos portadores de LRA grave. Vale ressaltar também que os estudos em sua maioria não estabeleceram uma regra ou protocolo para definir em que momento os pacientes iriam ser submetidos a diálise, o que aumenta a heterogeneidade entre os resultados dos estudos.

Na análise dos subgrupos na qual foi analisado primeiro os animais com LRA de etiologias infecciosa e não infecciosa que receberam diálise e depois a mesma população de animais que receberam tratamento conservador, observamos que nos dois casos a letalidade é maior nos animais com LRA de etiologia não infecciosa. Esses resultados corroboram os dados apresentados e discutidos na análise da letalidade.

A letalidade para cães e gatos com LRA foi de 47.2%, que é semelhante a letalidade em humanos (SEGEV et al., 2008). Os resultados nos mostram também que numericamente gatos morrem mais devido à LRA (52.6%) quando comparados com cães (45%) independentemente da etiologia e do tratamento, porém sem diferença significativa. Esse resultado se dá provavelmente pelo menor número de gatos participantes do estudo quando comparado com cães, e pelo maior número de gatos com LRA de etiologia não infecciosa (335 gatos), onde já mostramos que a letalidade é maior do que a infecciosa (32 gatos).

Para a LRA de etiologia infecciosa independente do tratamento os gatos também têm maior letalidade quando comparados com os cães, sem diferença significativa, que também deve ser o reflexo do pequeno número de gatos com LRA de etiologia infecciosa nesse estudo (32 gatos). Já para a LRA de etiologia não infecciosa os cães têm maior letalidade que os gatos independentemente do tratamento com diferença significativa, provavelmente pelo grande número de cães com LRA devido a nefrotoxicidade pela ingestão de etilenoglicol.

Acredita-se que a indicação mais precoce da diálise poderia ser preditor de um melhor prognóstico. Futuros estudos clínicos randomizados, onde a avaliação do momento de início da diálise seja realizada através de indicadores da resposta clínica ao tratamento nas primeiras 24 horas, poderão talvez nos orientar quanto ao melhor momento para iniciar a terapia dialítica com melhores chances de sobrevida e menores complicações. Acredita-se que é necessária uma nova classificação clínica que possa antever a necessidade de diálise com maior eficácia que o valor sérico da creatinina e o momento da oligúria, e melhorar os índices de sobrevida.

Os resultados deste estudo estão subestimados quando pensamos na real letalidade da LRA, considerando que os estudos em sua maioria são realizados em centros onde o tratamento dialítico está disponível, em infraestrutura e recurso humano especializado. Ao extrapolar para cenário mundial, acredita-se que a letalidade seja muito maior que a apresentada aqui, devido à escassez de centros de diálise e de veterinários especializados.

6.2 – Eutanásia, complicações e não resolução da LRA.

A taxa de eutanásia para cães e gatos com LRA foi de 27.6%. Os resultados mostram que os gatos com LRA são mais eutanasiados que os cães com LRA, porém sem diferença estatística. A taxa de eutanásia é maior também para cães e gatos, somente cães e somente gatos que foram tratados com diálise comparados com os que receberam tratamento conservador.

A eutanásia na medicina veterinária é realizada em face de um prognóstico desfavorável ou também pela impossibilidade financeira do proprietário do animal custear o tratamento necessário. Os estudos incluídos não fizeram distinção entre os motivos que levaram a eutanásia, portanto não podemos afirmar, mas suspeitamos que a LRA em gatos seja mais grave, e que os animais submetidos a diálise tinham pior prognóstico, o que nos permite acreditar que a indicação da diálise em um momento precoce comparado com o protocolo atual pode aumentar as taxas de sobrevida nessa população de animais, principalmente em gatos.

A taxa de complicação para cães e gatos com LRA foi de 36.78%. Os gatos com LRA também tiveram maior taxa de complicações quando comparados com cães, porém sem diferença significativa. A taxa de complicações é maior também para cães e gatos, somente cães e somente gatos que foram tratados com diálise comparados com os que receberam tratamento conservador. A maior taxa de complicações nos animais que receberam diálise é inerente ao procedimento. A necessidade de implantação de cateter por exemplo expõe o animal ao risco de peritonite, além de outras intercorrências comuns em animais em diálise como extravasamento de líquido da cavidade abdominal, obstrução do cateter e retenção de dialisato no caso de diálise peritoneal, bem como hipotensão, síndrome do desequilíbrio da diálise, obstrução do cateter e

tromboembolismos em hemodiálise. O número maior de complicações em gatos reflete a maior proporção de gatos em diálise do que cães nos estudos incluídos.

A taxa de não resolução para cães e gatos com LRA é de 11.9%. A maior taxa de não resolução da LRA aconteceu nos cães comparados com os gatos. A taxa de não resolução foi maior também para cães e gatos e somente gatos que receberam tratamento conservador comparados com os que receberam diálise.

6.3 – Letalidade e eutanásia.

Os resultados nos permitem fazer uma comparação entre a letalidade após teste de sensibilidade e de eutanásia em cães e gatos independente da etiologia da LRA ou tratamento recebido. Enquanto cães e gatos com LRA tem letalidade de 46.9%, a taxa de eutanásia na mesma população é de 27.6%, ou seja, são eutanasiados mais da metade dos cães e gatos que morrem por LRA.

Sabemos que um dos motivos da eutanásia a incapacidade financeira do proprietário em custear o tratamento, o que nos permite inferir que se todos nossos animais tivessem acesso a tratamento adequado independentemente de restrições financeiras, a letalidade de cães e gatos com LRA poderia ser menor que a atual.

Os valores acima nos permitem inferir que a taxa de eutanásia em cães e gatos com LRA está muito além do que gostaríamos e que pode estar fundamentada também na baixa eficiência dos protocolos utilizados para tratar esses animais. Como vimos acima a maior taxa de eutanásia também acontece nos animais que receberam diálise, ou seja, muito provavelmente o momento em que os animais são encaminhados para o tratamento dialítico é tardio, e ao chegar na diálise esses animais já possuem menor probabilidade de sobrevida devido a progressão da gravidade da LRA e suas complicações.

Os resultados permitem também concluir que a realização da eutanásia é um obstáculo que pressiona para a maior letalidade e que devemos ser criteriosos ao extremo na indicação da mesma.

6.4 – Pontos fortes e limitações do estudo.

Os pontos fortes desta revisão incluem uma pesquisa abrangente; avaliação de elegibilidade e uma extração de dados de forma independente e em dupla.

As limitações primárias do nosso estudo estão na grande heterogeneidade entre os estudos por se tratar de séries de casos e por serem em sua maioria estudos retrospectivos onde as variáveis não puderam ser controladas, tamanho pequeno das amostras em alguns estudos e o pequeno número de estudos que descrevessem a letalidade da LRA em cães e gatos e sua correlação com a etiologia da LRA e o tratamento oferecido.

A avaliação dos resultados relativos a não resolução da LRA foi comprometido devido ao baixo número de estudos que contribuíram com esses dados específicos.

6.5 – Relação com trabalhos anteriores.

Um estudo de revisão publicado em 2012 sobre abordagem diagnóstica, tratamento e prognóstico da LRA em gatos (MONAGHAN et al., 2012b) cita que desde que manejados adequadamente, a letalidade reportada para gatos com LRA é de 47 a 64%, mesmo na disponibilidade de diálise e tratamento de suporte adequado, e que o pior prognóstico acontece nos animais oligúricos e anúricos quando comparados aos não oligúricos. Apesar de nosso estudo não ter dados que relacionassem os animais oligúricos e sua letalidade, indiretamente observamos maior letalidade em cães e gatos em diálise, que continha o maior número de animais oligúricos, exatamente pela maior gravidade dos casos.

Segev e colaboradores (SEGEV et al., 2008, 2013) publicaram dois estudos, nos quais reuniram esforços para criar um sistema de escore clínico que pudesse prever o prognóstico em cães e gatos com LRA manejados com hemodiálise. Os autores relataram que é difícil dizer se o modelo criado para prever o prognóstico nos animais em hemodiálise poderia ser utilizado de forma confiável em animais com LRA menos grave que não necessitam de manejo hemodialítico. Nosso trabalho mostrou que a letalidade de cães e gatos com LRA que foram manejados com terapia conservadora é alta (40,3%), apesar de menor que os manejados com diálise, ou seja, em algum momento esses pacientes com LRA menos grave têm um declínio da função renal ou

desenvolvem comorbidades que culminam no óbito. É possível pensar que cães e gatos com LRA menos grave pudessem ter menor letalidade se tratados por diálise, ou seja, a necessidade da criação de um escore clínico que defina o momento do início da diálise, não apenas baseado na gravidade da LRA, mas também na maior chance de sobrevida.

7 – CONCLUSÃO

Este estudo informa como se comporta a letalidade em cães e gatos com LRA, o que pode ajudar a comunidade científica a buscar novas abordagens que vise melhorar esse desfecho.

A maior letalidade acontece na LRA de etiologia não infecciosa e em animais que receberam diálise.

Podemos deduzir do presente trabalho que a indicação de diálise em cães e gatos é tardia. A alta letalidade e eutanásia em cães e gatos em diálise é impactado pela gravidade da LRA e não pelo método em si, portanto existe uma necessidade de novos indicadores para determinar o início da terapia dialítica em cães e gatos com LRA.

Um maior número de centros de diálise e veterinários nefrologistas com certeza traria um impacto positivo na sobrevida e na possibilidade da realização de maiores estudos com cães e gatos com LRA.

8 – BIBLIOGRAFIA

ADIN, C.A., COWGILL, L. D. Treatment and outcome of dogs with leptospirosis: 36 cases (1990-1998). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 216, n. 3, p. 371–375, 2000.

ATALLAH, A. N.; CASTRO, A. A. **Revisão Sistemática e Metanálises, em: Evidências para melhores decisões clínicas**. São Paulo: Lemos, 1998.

BALAKRISHNAN, A.; DROBATZ, K. J. Management of urinary tract emergencies in small animals. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 43, n. 4, p. 843–867, 2013.

BEHREND, E. N., GRAUER, G. F., MANI, I., GROMAN, R. P., SALMAN, M.D., GRECO, D. S. Hospital-acquired acute renal failure in dogs: 29 cases (1983-1992). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 208, n. 4, p. 537–541, 1996.

BERO, L. A.; JADAD, A. R. How consumers and policymakers can use systematic reviews for decision making. **Annals of internal medicine**, v. 127, n. 1, p. 37–42, 1997.

BROWN, N., SEGEV, G., FRANCEY, T., KASS, P., COWGILL, L. D. Glomerular Filtration Rate, Urine Production, and Fractional Clearance of Electrolytes in Acute Kidney Injury in Dogs and Their Association with Survival. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, , n. 29, p. 28–35, 2015.

BRUNKER, J. D.; PONZIO, N. M.; PAYTON, M. E. Indices of urine N-acetyl- β -D-glucosaminidase and γ -glutamyl transpeptidase activities in clinically normal adult dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 70, n. 2, p. 297–301, 2009.

CODNER, E. C.; CACECI, T.; SAUNDERS, G. K.; et al. Investigation of glomerular lesions in dogs with acute experimentally induced Ehrlichia canis infection. **American journal of veterinary research**, v. 53, n. 12, p. 2286–91, 1992.

COOK, D. J.; MULROW, C. D.; HAYNES, R. B. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. **Annals of internal medicine**, v. 126, n. 5, p. 376–80, 1997.

COOPER, R.L., LABATO, M. A. Peritoneal Dialysis in Cats with Acute Kidney Injury: 22 Cases (2001-2006). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, p. 14–19, 2011.

COWGILL, L. D. Urea Kinetics and Intermittent Dialysis Prescription in Small Animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 41, n. 1, p. 193–225, 2011.

CRISP, M. S.; CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P.; BIRCHARD, S. J. Peritoneal dialysis in dogs and cats: 27 cases (1976-1987). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 195, n. 9, p. 1262–6, 1989.

DAHER, E. D. F.; ABREU, K. L. S. DE; SILVA JUNIOR, G. B. DA. Leptospirosis-associated acute kidney injury. **Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 32, n. 4, p. 400–7, 2010.

DEPNER, T. A. Uremic toxicity: urea and beyond. **Seminars in dialysis**, v. 14, n. 4, p. 246–51.

DERSIMONIAN, R.; LAIRD, N. Meta-analysis in clinical trials. **Controlled clinical trials**, v. 7, n. 3, p. 177–88, 1986.

DIB, R. EL; NASCIMENTO JUNIOR, P.; KAPOOR, A. An alternative approach to deal with the absence of clinical trials: a proportional meta-analysis of case series studies. **Acta cirurgica brasileira / Sociedade Brasileira para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia**, v. 28, n. 12, p. 870–876, 2013.

DIB, R. EL; TOUMA, N. J.; KAPOOR, A. Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: A meta-analysis of case series studies. **BJU International**, v. 110, n. 4, p. 510–516, 2012.

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**, v. 11, n. 2, p. 107–115, 2009.

EATROFF, A.; LANGSTON, C. E.; CHALHOUB, S.; POEPPPEL, K.; MITELBERG, E. Long-term outcome of cats and dogs with acute kidney injury treated with intermittent hemodialysis: 135 cases (1997-2010). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 241, p. 1471–1478, 2012.

EGGER, M.; SMITH, G. D.; PHILLIPS, A. N. Meta-analysis: principles and procedures. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 315, n. 7121, p. 1533–7, 1997.

ELLIOTT, D. A. Hemodialysis. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 15, n. 3, p. 136–148, 2000.

ELLIOTT, J.; GRAUER, G. F.; BRITISH SMALL ANIMAL VETERINARY

ASSOCIATION. **BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology**. British Small Animal Veterinary Association, 2007.

EUBIG, P. A.; BRADY, M. S.; GWALTNEY-BRANT, S. M.; et al. Acute renal failure in dogs after the ingestion of grapes or raisins: a retrospective evaluation of 43 dogs (1992-2002). **Journal of veterinary internal medicine**, v. 19, n. 5, p. 663–74.

FERREIRA, P. C. DE C.; STOPIGLIA, A. J.; OLIVEIRA, C. M.; et al. Avaliação da terapia com fluido no período perioperatório da ovariossalpingohisterectomia, em cadelas com piometra e insuficiência renal aguda. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 47, n. 4, p. 282–292, 2010.

FRANCEY, T., COWGILL, L. D. **Use of Hemodialysis for the Management of Acute Renal Failure in the Dog: 124 cases (1990-2001)**. 2002.

HARISON, E.; LANGSTON, C.; PALMA, D.; LAMB, K. Acute Azotemia as a Predictor of Mortality in Dogs and Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 5, p. 1093–1098, 2012.

HARKIN, K. R., GARTRELL, C. L. Canine Leptospirosis in New Jersey and Michigan: 17 cases (1990-1995). **Journal of the American Animal Hospital Association**, , n. 32, p. 495–501, 1996.

HAWKING, S. **O universo numa casca de noz**. Mandarin, 2001.

HIGGINS, J. P. T.; THOMPSON, S. G.; DEEKS, J. J.; ALTMAN, D. G. Measuring inconsistency in meta-analyses. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 327, n. 7414, p. 557–60, 2003.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. Grading of acute kidney injury. Disponível em: <<http://www.iris-kidney.com/pdf/grading-of-acute-kidney-injury.pdf>>. Acesso em: 26/11/2016.

KEIR, I.; KELLUM, J. A. Acute kidney injury in severe sepsis: Pathophysiology, diagnosis, and treatment recommendations. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 25, n. 2, p. 200–209, 2015.

LABATO, M. A. Strategies for management of acute renal failure. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 31, n. 6, p. 1265–87, vii, 2001.

LANGSTON, C. Managing Fluid and Electrolyte Disorders in Renal Failure. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 38, n. 3, p. 677–

697, 2008a.

LANGSTON, C. Managing Fluid and Electrolyte Disorders in Renal Failure. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 38, n. 3, p. 677–697, 2008b.

LANGSTON, C. E. Acute renal failure caused by lily ingestion in six cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 220, n. 1, p. 49–52, 36, 2002.

LANGSTON, C. E.; COWGILL, L. D.; SPANO, J. A. Applications and outcome of hemodialysis in cats: a review of 29 cases. **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 11, n. 6, p. 348–355, 1997.

LANGSTON, C.; EATROFF, A. Less is more - fluid therapy for kidney disease. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 14, n. 11, p. 773, 2012.

LEE, Y.-J.; CHAN, J. P.-W.; HSU, W.-L.; LIN, K.-W.; CHANG, C.-C. Prognostic factors and a prognostic index for cats with acute kidney injury. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 3, p. 500–5, 2012.

LUNN, K. F. The Kidney in Critically Ill Small Animals. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 41, n. 4, p. 727–744, 2011.

MAELE, I. VAN DE; CLAUS, A.; HAESEBROUCK, F.; DAMINET, S. Leptospirosis in dogs: a review with emphasis on clinical aspects. **The Veterinary record**, v. 163, p. 409–413, 2008.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G.; GRP, P. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement (Reprinted from Annals of Internal Medicine). **Physical Therapy**, v. 89, n. 9, p. 873–880, 2009.

MONAGHAN, K.; NOLAN, B.; LABATO, M. Feline acute kidney injury: 1. Pathophysiology, etiology and etiology-specific management considerations. **J Feline Med Surg**, v. 14, n. 11, p. 775–784, 2012a.

MONAGHAN, K.; NOLAN, B.; LABATO, M. Feline acute kidney injury: 2. Approach to diagnosis, treatment and prognosis. **J Feline Med Surg**, v. 14, n. 11, p. 785–793, 2012b.

MULROW, C. D. Rationale for systematic reviews. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 309, n. 6954, p. 597–9, 1994.

MULROW, C. D.; COOK, D. J.; DAVIDOFF, F. Systematic reviews: critical links in the great chain of evidence. **Annals of internal medicine**, v. 126, n. 5, p. 389–91, 1997.

NIELSEN, L. K.; BRACKER, K.; LYN PRICE, L. Administration of fenoldopam in critically ill small animal patients with acute kidney injury: 28 dogs and 34 cats (2008–2012). **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 0, n. 0, p. 1–9, 2015.

PANNU, N.; NADIM, M. K. An overview of drug-induced acute kidney injury. **Critical Care Medicine**, v. 36, n. Suppl, p. S216–S223, 2008.

PANTALCO, V., FRANCEY, T., FISCHER, J.R., COWGILL, L. D. **Application of Hemodialysis for the Management of Acute Uremia in Cats: 119 cases (1993-2003)**. 2004.

ROSS, L. Acute Kidney Injury in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 41, n. 1, p. 1–14, 2011a.

ROSS, L. Acute kidney injury in dogs and cats. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 41, n. 1, p. 1–14, 2011b.

SCHWEIGHAUSER, A.; FRANCEY, T. Ethylene glycol poisoning in three dogs : Importance of early diagnosis and role of hemodialysis as a treatment option. , p. 109–114, 2016.

SEGEV, G.; KASS, P. H.; FRANCEY, T.; COWGILL, L. D. A novel clinical scoring system for outcome prediction in dogs with acute kidney injury managed by hemodialysis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 2, p. 301–308, 2008.

SEGEV, G.; NIVY, R.; KASS, P. H.; COWGILL, L. D. 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**, v. 27, n. 4, p. 830–839, 2013.

STROUP, D. F.; BERLIN, J. A.; MORTON, S. C.; et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. **JAMA**, v. 283, n. 15, p. 2008–12, 2000.

TABER, S. S.; MUELLER, B. A. Drug-Associated Renal Dysfunction. **Critical Care Clinics**, v. 22, n. 2, p. 357–374, 2006.

VADEN, S. L.; LEVINE, J.; BREITSCHWERDT, E. B. A retrospective case-

control of acute renal failure in 99 dogs. **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 11, n. 2, p. 58–64, 1997.

WALKER, D.; MCMAHON, L. Acute kidney injury in dogs. **Veterinary Record**, v. 172, n. 11, p. 296.2-296, 2013.

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

Trabalho foi submetido para publicação na Plos One.

<http://journals.plos.org/plosone/s/submit-now>

Full title: Acute kidney injury and infectious diseases in cats and dogs: a proportional meta-analysis of case series studies

Short title: Acute kidney injury in cats and dogs

Sabrina Almeida Moreira Legatti¹, Regina El Dib^{2,3,4,6}, Emerson Legatti⁵, Andresa Graciutti Botan⁴, Samira Esteves Afonso Camargo⁴, Arnav Agarwal⁶, Pasqual Barretti⁷, Antônio Carlos Paes¹.

¹Department of Veterinary Hygiene and Public Health, School of Veterinary Medicine and Animal Science, Unesp - Univ Estadual Paulista, Botucatu, São Paulo, Brazil.

²Department of Anaesthesiology, Botucatu Medical School, Unesp – Univ Estadual Paulista, Botucatu, São Paulo, Brazil.

³McMaster Institute of Urology, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.

⁴Institute of Science and Technology, Department of Biosciences and Oral Diagnosis, Unesp – Univ Estadual Paulista, São José dos Campos, São Paulo, Brazil.

⁵School of Veterinary Medicine and Animal Science, Unesp - Univ Estadual Paulista, Botucatu, São Paulo, Brazil.

⁶Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, Canada

⁷Department of Internal Medicine, Botucatu Medical School, Unesp – Univ Estadual Paulista, Botucatu, São Paulo, Brazil.

56
57
58

59 ^{#a}Current Address: Institute of Science and Technology, Department of
60 Biosciences and Oral Diagnosis, Unesp - Univ Estadual Paulista, Av. Eng. Francisco
61 José Longo, 777 - Jardim São Dimas, São José dos Campos, São Paulo, Brazil, P.O.
62 Box 12245-000.

63

64 *Corresponding author:

65 E-mail: eldib@ict.unesp.br (RED)

66

Abstract

Introduction: The evidence related to mortality in acute kidney injury (AKI) in cats and dogs accordingly to etiology is unknown.

Objectives: To evaluate the incidence of mortality in cats and dogs with AKI accordingly to the etiology (i.e. infectious versus non-infectious), and the incidence of mortality in this population that received dialytic or conservative treatment.

Materials and methods: Searches of Medline, EMBASE, and LILACS to July 2016. Inclusion criteria were case series studies evaluating dialytic or conservative treatment in cats and dogs with IRA, regardless the etiology, and all-cause mortality reported.

Results: 19 case series involving 1,233 animals proved eligible. The pooled proportions for overall mortality were: cats 52.6% [95% CI 0.476, 0.575; $I^2=5.7\%$, $p=0.3882$]; dogs 45.0% [95% CI 0.33, 0.58; $I^2 = 91.5\%$, $P < 0.0001$]. The rate of overall mortality was higher in the dialysis, regardless the etiology and type of animals, however there was no significant difference. The pooled proportions for overall mortality accordingly to etiology, regardless the treatment, in the following groups were: AKI due infectious for cats and dogs, 19.2% [95% CI 0.134, 0.258; $I^2 = 37.7\%$, $P = 0.0982$]; AKI due non-infectious for cats and dogs, 58.9% [95% CI 0.524, 0.652; $I^2 = 51.0\%$, $P = 0.0175$]. Effect differences were seen due to the non-overlap of the 95% CIs showing higher rates of mortality in AKI due to non-infectious compared to AKI due infectious, regardless to treatment. The rate of overall mortality was larger in animals that receiving dialysis, compared with animals receiving conservative treatment, regardless the etiology.

Conclusion: This review showed higher rates of mortality in cats and dogs with AKI due to non-infectious compared to the infectious etiology. However, there was no difference related to the efficacy of different treatments in both cats and dogs. Further well-designed studies should be conducted.

Key words: Infectious disease; acute kidney injury; animals; systematic review; meta-analysis.

Introduction

The acute kidney injury (AKI) is defined as an abrupt decline in renal filtration function characterized by elevated seric creatinine levels, acute uremia, and changes in urine volume. The AKI affects dogs and cats and may have several causes which varies accordingly with the symptoms severity (LEE et al., 2012; BROWN, N., SEGEV, G., FRANCEY, T., KASS, P., COWGILL, 2015) The most commonly reported in the literature are the hemodynamic collapse (e.g. hypotension and hipovolemia); infectious (e.g. leptospirosis and pyelonephritis); nephrotoxic agents exposure (e.g. nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lily poisoning) and; obstruction of urinary tract (e.g. urolithiasis).

Conservative management of AKI involves fluid resuscitation, discontinue and avoidance of nephrotoxic medications, nutritional support, correction of anuria or oliguria, manage nausea and vomiting and correction of electrolyte and acid-base imbalances (LANGSTON, 2008a; LUNN, 2011). Many new treatments emerged in veterinary medicine including dialytic approaches such as hemodialysis and peritoneal dialysis. However, the dialytic approaches are limited for few centers throughout the world because it requires specialized equipment and trained person (LANGSTON et al., 1997; SEGEV et al., 2013).

A study evaluated the long-term outcome impact of intermittent hemodialysis in dogs and cats with AKI. They concluded there was a survival rate around 50% similarly with the rates of human patients with the same condition (EATROFF et al., 2012). However, the authors did not evaluate the hemodialysis compared to conservative management for animals with AKI.

Therefore, this is the first study that evaluated the incidence of mortality in cats and dogs with AKI accordingly to the etiology (i.e. infectious versus non-infectious) as well the mortality in cats and dogs that receiving dialytic compared to conservative treatment, through a pooled analysis of proportions from the available case series studies.

Materials and methods

Our reporting adheres to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) (MOHER et al., 2009) and Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Statements (STROUP et al., 2000).

A review of clinical case series with pooled analysis of proportions of animals with AKI with the use of dialytic or conservative treatment was performed. The method used in this study to perform the pooled analysis of proportions from case series was previously described in detail (DIB, EL et al., 2012, 2013).

Eligibility criteria

The following inclusion criteria were used: (i) case series studies (number of reported animals in each study greater than one), (ii), dogs and cats diagnosed with AKI defined as rapid decrease of glomerular filtration rate with subsequent azotemia, regardless the etiology (i.e. infectious or non-infectious) (iii) reporting the type of etiology (infectious (leptospirosis, sepsis, pyelonephritis and pyometra) or non-infectious (nephrotoxic, obstructive, metabolic/hemodynamic, neoplastic and

unknown)), (iii) use of either any dialytic (hemodialysis or peritoneal dialysis) or conservative methods (fluid or fluid plus diuretics) and; (iv) mortality rate at the hospital discharge. Euthanasia was counted as death and renal transplant was also counted as non-resolution.

Data source and searches

There was no language restriction. Studies were obtained from the following sources: US National Library of Medicine (PUBMED; 1979 to July to 2016), Excerpta Medica database (EMBASE; 1979 to July to 2016) and Literatura Latino-Americana and Caribe em Ciências da Saúde (LILACS; 1979 to July to 2016). The last search date was July 4th, 2016. The search strategy was adapted for each database to achieve more sensitivity (S1 Table). The bibliographic references in relevant articles were also examined for eligible studies.

S1 Table. Search strategy

((Renal Dialyses OR Renal Dialysis OR Hemodialysis OR Hemodialyses OR Extracorporeal Dialyses OR Extracorporeal Dialysis OR Dialysis OR Peritoneal Dialyses OR Peritoneal Dialysis OR hemodialysis OR Fluid therapy OR fluid therapies OR Oral Rehydration Therapy OR Oral Rehydration Therapies OR Rehydration OR Rehydrations OR Oral Rehydration OR Oral Rehydrations OR conservative therapy OR conservative therapies OR conservative treatment OR conservative treatments OR Diuretic Effect OR Diuretic Effects OR Diuretic OR Diuretics) AND (Acute Kidney Injuries OR Acute Kidney Injury OR Acute Renal Injury OR Acute Renal Injuries OR Acute Renal Insufficiency OR Acute Renal Insufficiencies OR Acute Kidney Insufficiencies OR Acute Kidney Insufficiency OR Acute Kidney Failures OR Acute Kidney Failure OR Acute Renal Failure OR Acute Renal Failures OR Acute Kidney Failure OR Renal Failure OR IRA OR AKI OR azotemia OR oliguria OR creatinine OR Krebiozen OR Creatinine Sulfate Salt OR uremia)) AND (animals OR animals OR animalia OR metazoa OR small animal OR small animals)

164

165

166

167

168

169

170

171

172

173

174

175

176

Selection of studies

Two reviewers independently screened all titles and abstracts identified by the literature search, obtained full-text articles of all potentially eligible studies, and evaluated these studies for eligibility criteria. Reviewers resolved disagreement by discussion or, if necessary, with third party adjudication. We also considered studies reported only as conference abstracts.

Data extraction

Two reviewers independently screened the titles identified by the literature search, extracted the data from the studies, and analyzed the results. Discrepancies in the results were resolved by discussion by the reviewers. A standard form was used to extract the following information: authors and year of publication, country, number of animals, animals mean age, AKI etiology, type of AKI, description of treatment and comparator group and, the outcome of interest.

Authors were contacted to clarify any reimaging issue. Case series with incomplete data were included only in the qualitative analysis. Studies that presented other clinical condition rather than AKI (e.g. chronic renal disease) was considered to be included only whether the authors presented data per different clinical conditions separately (CRISP et al., 1989; HARKIN, K. R., GARTRELL, 1996; LANGSTON et al., 1997; COOPER, R.L., LABATO, 2011).

Statistical analysis and statistical heterogeneity

The outcomes were treated as a dichotomous variable with respective 95% confidence intervals (CI). Statistical heterogeneity was assessed with the I^2 statistic, and

significance was assumed when the I² was greater than 50%. The I² statistic illustrates the percentage of the variability in effect estimates resulting from heterogeneity rather than sampling error (DIB, EL et al., 2012, 2013). Because of the clear differences among the included studies and several uncontrolled variables, we used a random-effect model (DERSIMONIAN; LAIRD, 1986) to perform a proportional meta-analysis of case series studies (DIB, EL et al., 2012, 2013). The software used to plot the studies in the meta-analysis was StatsDirect.

Forest plots are presented to summarize the data. Each horizontal line on a forest plot represents a case series included in the meta-analysis. The length of the line corresponds to a 95% CI of the corresponding case series' effect estimate. The effect estimate is marked with a solid black square. The size of the square represents the weight that the corresponding study exerts in the meta- analysis. The pooled estimate is marked with an unfilled diamond at the bottom of the forest plot. Confidence intervals of pooled estimates are displayed as a horizontal line through the diamond; this line might be contained within the diamond if the confidence interval is narrow.

Funnel plots were performed using Egger tests to assess the possibility of publications bias as they are useful adjuncts to meta-analyses.

The statistically significant difference between both interventions studied was defined if their combined 95% CIs did not overlap. We considered $P < 0.1$ as statistically significant for the calculation of heterogeneity.

Results

Study Selection

Figure 1 presents the process of identifying eligible studies. We identified a total of 4,358 citations after duplicates were removed. Based on title and abstract screening, we assessed 37 full-texts of which we included 19 case series involving 1,233 animals. The majority of the included studies 89.5% (n=17) were available as full-text articles and 10.5 % (n=2) were only abstracts reports.

Fig 1. Flowchart of the review

We contacted the authors of the six included studies, and five of whom (HARKIN, K. R., GARTRELL, 1996; VADEN et al., 1997; SEGEV et al., 2008; EATROFF et al., 2012; SCHWEIGHAUSER; FRANCEY, 2016) supplied us with the requested information.

Study Characteristics

Table 1 describes study characteristics related to country, total number of dogs and cats per etiology, mean age, number of male, type of AKI, and mean follow-up. Fifteen studies were conducted in the USA (CRISP et al., 1989; BEHREND, E. N., GRAUER, G. F., MANI, I., GROMAN, R. P., SALMAN, M.D., GRECO, 1996; HARKIN, K. R., GARTRELL, 1996; VADEN et al., 1997; LANGSTON et al., 1997; ADIN, C.A., COWGILL, 2000; FRANCEY, T., COWGILL, 2002; PANTALCO, V., FRANCEY, T., FISCHER, J.R., COWGILL, 2004; SEGEV et al., 2008, 2013; WORWAG; LANGSTON, 2008; LANGSTON, 2008a; COOPER, R.L., LABATO, 2011; BROWN, N., SEGEV, G., FRANCEY, T., KASS, P., COWGILL, 2015; NIELSEN et al., 2015), two in Canada (DORVAL; BOYSEN, 2009; EATROFF et al., 2012), one study (SCHWEIGHAUSER; FRANCEY, 2016) was conducted in Europe, and one in Central and South America (FERREIRA et al., 2010). Case series sample

size ranged from three (SCHWEIGHAUSER; FRANCEY, 2016) to 182 (SEGEV et al., 2008) animals with mean age of 7.2 years. The same number of studies evaluated the AKI infectious per etiology (n=16, 363 animals) and non-infectious (n=16, 748 animals).

263

Table 1. Characteristics of small animals: comparison among different AKI treatment and etiology.

	Treatment			Etiology	
	Total	Dyalitc	Conservative	Infectious	Non-infectious
Total case series	19	14 [€]	9 [€]	16 [€]	16 [€]
Total number of animals	1.233 ^{\$}	809	424	363	748
Number of male (%)	546 (44.3)	-	-	-	-
Mean age (years)	7.22	-	-	-	-
Total number of (%)					
Cats	433 (35.1)	365	68	32	335

Dogs	800 (64.9)	444	356	328	394
Type of AKI (%)					
Oliguric	267 (21.7)	228 (85.4)	39 (14.6)	-	-
Non-oliguric	317 (25.7)	142 (44.8)	175 (55.2)	-	-
Unknow	89 (7.2)	21 (23.6)	68 (76.4)	-	-
Total number of animals (%) per etiology					
Infectious	363 (29.4)	328 (90.4)	32 (8.8)	363 (29.4)	NA
Leptospirosis	154 (42.4)	-	-	154 (12.5)	NA
Pielonefrite	30 (8.3)	-	-	30 (2.4)	NA
Pyometra	132 (36.4)	-	-	132 (10.7)	NA

Sepse	9 (2.5)	-	-	9 (0.7)	NA
Non-infectious	748 (60.7)	394 (52.7)	335 (44.8)	NA	748
Nephrotoxic	238 (31.8)	-	-	NA	238 (19.3)
Obstructive	115 (15.4)	-	-	NA	115 (9.3)
Unknown	269 (36.0)	-	-	NA	269 (21.8)
Country					
(# of studies):					
Europe	1	1	0	0	1
USA	15	11	8	11	11
Central and South America	1	0	1	1	0
Canada	2	2	0	2	2

Mean follow-up (months)	5.86	6.5	2	5.86	5.86
-------------------------	------	-----	---	------	------

264

NA: not applied.

265

€Four articles [refs] studied both dialysis and conservative treatment.

266

€Eleven articles [refs] studied both types of etiologies.

267

\$Number of cats and dogs from the 17 included studies.

268

Table 2 describes study characteristics related to description of the intervention, inclusion and exclusion criteria. All the included studies reported on a confirmed diagnosis of AKI based on the value increased creatinine.

Table 2. Study characteristics related to population, intervention or comparator groups, etiology of IRA, and eligibility criteria.

Author, year	N o. of animals	Description of intervention	Descripti on of comparator	Etiology of IRA	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Adin, 2000 [1]	D ogs: 36	Hemodialysis	Conse rvative treatment	Infectious	A single serum antibody titer ≥ 1:800 against any of 6 serovars of <i>L. interrogans</i> or evidence of seroconversion on paired serum samples, and clinical signs of leptospirosis.	Not reported
Behren d, 1996 [2]	D ogs: 29	Conservative treatment	Not applied	Infectious and non- infectious	Medical records the animals with serum creatinine ≥ 2,5 mg/ dl. Only animals that developed IRA while in a veterinary hospital or under the care of a veterinary were included in the study.	Not reported
Brown, 2015	D ogs: 10	Hemodialysis	Conservati ve treatment	Infectious and non- infectious	Inclusion criteria were acute onset of clinical signs (<7 days), serum creatinine concentration >5 mg/dL, urine production <0.5 mL/kg/h, urine specific gravity <1.025, absence of ultrasonographic evidence of chronic kidney disease, and body weight >15 kg.	Not reported

Cooper, 2011	C ats: 22	Peritoneal Dialysis	Not applied	Non infectious	Criteria for inclusion in the study consisted of diagnosis of acute kidney injury and at least 1 PD cycle performed. Acute kidney injury was defined as a severe and sudden decrease in glomerular filtration rate and subsequent uremia.	Cats with uroabdomen because of bladder rupture.
Crisp, 1989	D ogs: 25 C ats: 2	Peritoneal Dialysis	Not applied	Infectious and non-infectious	Patients treated with peritoneal dialysis (jan 1976 - jan 1987) that had serum blood creatinine > 10 mg/dl.	Not reported
Dorval, 2009	C ats: 6	Peritoneal Dialysis	Not applied	Infectious and non-infectious	All cats managed with PD for ARF between jan 2003 and dez 2007. Only cats diagnosed with ARF and a potentially reversible underlying disease were selected for PD.	Cats with signs suggestive of chronic kidney disease and cats believed to have an irreversible underlying disease were not selected for PD.
Eatroff, 2012	D ogs: 93 C ats: 42	Hemodialysis	Not applied	Infectious and non-infectious	Cats and dogs that were treated with hemodialysis intermittent at the Bobst Hospital of the Animal Medical Center between January	Diagnosis of CKD made prior to or during the course of treatment with IHD,

					1997 and October 2010.	treatment with IHD as a blood purification treatment for an acute intoxication, the absence of a complete medical record, the use of continuous renal replacement therapy in addition to IHD, a concurrent diagnosis of neoplasia, and renal transplantation medietely following IHD
Ferreira , 2010	D ogs: 132	Conservative treatment	Not applied	Infectious	The study included 132 female dogs with pyometra diagnosed by physical examination and / or ultrasound in 22 period October 2004 to 17 February 2006. Inclusion criteria: creatinine ≥ 2.4 mg / dL and / or urea ≥ 80 mg / dL and / or relative increases of 100% creatinine and / or serum urea: diagnosis 24 hours after ovariohysterectomy and removal points.	Not reported

France y, 2002	D ogs 124	Hemodialysis	Not applied	Infectious and non- infectious	Medical records of all dogs that received hemodialysis treatment for the management of acute renal failure from january 1990 to february 2001.	Not reported
Harkin, 1996	D ogs: 17	Conservative treatment	Not applied	Infectious	Medical records of dogs diagnosed with leptospirosis at the Oradell Animal Hospital in New Jersey and the Michigan State University Veterinary Clinical Center from 1990 through 1995.	Not reported
Langst on, 1997	C ats: 29	Hemodialysis	Not applied	Infectious and non- infectious	Medical records the cats that were selected for dialysis based on severity of azotemia (serum creatinine concentration > 10 mg/dL; blood urea nitrogen [BUN] concentration > 150 mg/dL), persistent oliguria or anuria, uncontrolled hypervolemia, severe clinical manifestations of uremia, or presurgical conditioning for renal transplantation.	Not reported
Langst on, 2002	C ats: 6	Hemodialysis	Conservati ve treatment	No infectious	Cats treated at the Animal Medical Center, New York, after lily ingestion presenting acute renal injury.	Not reported

Nielsen , 2015	D ogs: 58 C ats: 64	Conservative treatment	Not applied	Infectious and non- infectious	Medical records of cats and dogs admitted until august 2008 and june 2012 with AKI.	Incomplete medical records
Pantalco, 2004	C ats: 119	Hemodialysis	Not applied	Infectious and non- infectious	Medical records of all cats diagnosed acute uremia that were treated with hemodialysis between january 1993 and december 2003.	Not reported
Schweighauser, 2016	D ogs 3	Hemodialysis	Not applied	No Infectious	Description of three cases with AKI due poisoning ethylene glycol.	Not reported
Segev, 2013	C ats: 132	Hemodialysis	Not applied	Infectious and non- infectious	Medical records the cats is acute uremia attended between jan 1993 and feb 2007. Acute uremia was defined by the following: acute onset of clinical signs, history and physical examination consistent with AKI or ureteral obstruction, azotemia (creatinine >3 mg/dL).	Cats with urinary system rupture, with urethral obstruction, or that underwent renal transplantation were excluded.
Segev, 2008	D ogs: 182	Hemodialysis	Not applied	Infectious and non- infectious	Dogs presented to the University of California, William R. Prichard Veterinary Medical Teaching Hospital (VMTH) with AKI and	CKD, Obstructive, euthanized within 2 weeks after inition of hemodialysis.

					managed with hemodialysis.	
Vaden, 1997	D ogs: 99	Conservative treatment	Not applied	Infectious and non- infectious	Medical records of dogs presented to North Carolina State University, College of Veterinary Medicine teaching hospital from January 1985 to October 1993 were searched for the diagnoses of renal disease, renal insufficiency, or AKI. The following criteria were used to define AKI: clinical signs for fewer than 7 days, azotemia, normal or enlarge kidney size as detected by physical examination, survey radiography, or ultrasonography, and absence of clinicopathologic or radiographic data consistent with chronic renal failure.	Dogs with exclusively prerenal or postrenal azotemia were excluded.
Worwa g, 2008	C ats: 32	Peritoneal Dialysis and medical management	Not applied	Infectious and non- infectious	Inclusion criteria for ARF were defined as acute onset of clinical signs (< 7 days); azotemia (sCr > 2.5 mg/dL and BUN > 35 mg/ dL) in conjunction with a urine specific gravity < 1.025 or anuria or increasing	Cats with prerenal azotemia alone and cats with renal, ureter, and urethral obstruction, renal calculi or

					sCr concentration despite fluid therapy and normal hydration status, large or normal kidneys on palpation or imaging, and no signs of CKD detected via previous serum biochemical analysis, urinalysis, abdominal ultrasonographic examination, or histologic results, when available.	concurrent neoplasia of any kind were excluded.
--	--	--	--	--	--	---

294

295

Outcomes

Overall mortality accordingly to animal species

The pooled proportions for overall mortality accordingly to animal species, regardless the treatment an etiology, in the following groups were: cats from 10 case series studies (CRISP et al., 1989; LANGSTON et al., 1997; LANGSTON, 2002; PANTALCO, V., FRANCEY, T., FISCHER, J.R., COWGILL, 2004; WORWAG; LANGSTON, 2008; DORVAL; BOYSEN, 2009; COOPER, R.L., LABATO, 2011; EATROFF et al., 2012; SEGEV et al., 2013; NIELSEN et al., 2015) with a total of 433 cats, 52.6% [95% CI 0.476, 0.575; $I^2 = 5.7\%$, $P = 0.3882$]; dogs from 12 case series studies (CRISP et al., 1989; BEHREND, E. N., GRAUER, G. F., MANI, I., GROMAN, R. P., SALMAN, M.D., GRECO, 1996; HARKIN, K. R., GARTRELL, 1996; VADEN et al., 1997; ADIN, C.A., COWGILL, 2000; FRANCEY, T., COWGILL, 2002; SEGEV et al., 2008; FERREIRA et al., 2010; EATROFF et al., 2012; BROWN, N., SEGEV, G., FRANCEY, T., KASS, P., COWGILL, 2015; NIELSEN et al., 2015; SCHWEIGHAUSER; FRANCEY, 2016) with a total of 800 dogs, 45.0% [95% CI 0.33, 0.58; $I^2 = 91.5\%$, $P < 0.0001$] (S1 Fig). There was no significance regarding heterogeneity in the cats analysis ($P = 0.3882$); however there was significance related to heterogeneity in the dogs analysis ($P < 0.0001$).

S1 Fig. Overall mortality accordingly to animal species. Panel A: Cats. Panel B: Dogs.

The rate of overall mortality was higher for cats (52.6%) compared to dogs (45.0%), regardless the treatment an etiology, although there was no significant difference among the studied groups as their CIs overlapped (S1 Fig).

Overall mortality accordingly to treatment

The pooled proportions for overall mortality accordingly to treatment, regardless the etiology, in the following groups were: dialysis from 14 case series studies (CRISP et al., 1989; LANGSTON et al., 1997; ADIN, C.A., COWGILL, 2000; FRANCEY, T., COWGILL, 2002; LANGSTON, 2002; PANTALCO, V., FRANCEY, T., FISCHER, J.R., COWGILL, 2004; SEGEV et al., 2008, 2013; DORVAL; BOYSEN, 2009; COOPER, R.L., LABATO, 2011; EATROFF et al., 2012; BROWN, N., SEGEV, G., FRANCEY, T., KASS, P., COWGILL, 2015; SCHWEIGHAUSER; FRANCEY, 2016) with a total of 801 for both cats and dogs, 51.8% [95% CI 0.461, 0.575; $I^2 = 47.8\%$, $P = 0.0237$]; control group from nine case series studies (BEHREND, E. N., GRAUER, G. F., MANI, I., GROMAN, R. P., SALMAN, M.D., GRECO, 1996; HARKIN, K. R., GARTRELL, 1996; VADEN et al., 1997; ADIN, C.A., COWGILL, 2000; LANGSTON, 2002; WORWAG; LANGSTON, 2008; FERREIRA et al., 2010; BROWN, N., SEGEV, G., FRANCEY, T., KASS, P., COWGILL, 2015; NIELSEN et al., 2015) with a total of 432 for both cats and dogs, 40.3% [95% CI 0.228, 0.592; $I^2 = 92.0\%$, $P < 0.0001$]; dialysis from nine case series studies (CRISP et al., 1989; LANGSTON et al., 1997; LANGSTON, 2002; PANTALCO, V., FRANCEY, T., FISCHER, J.R., COWGILL, 2004; WORWAG; LANGSTON, 2008; DORVAL; BOYSEN, 2009; COOPER, R.L., LABATO, 2011; EATROFF et al., 2012; SEGEV et al., 2013) with a total of 357 only cats, 52.3% [95% CI 0.441, 0.604; $I^2 = 41.7\%$, $P = 0.0893$]; control group from two case series studies (LANGSTON, 2002; NIELSEN et al., 2015) with a total of 68 only cats, 50.5% [94.5% CI 0.361, 0.649; $I^2 =$ not applicable, $P = 0.297$]; dialysis from seven case series studies (CRISP et al., 1989; ADIN, C.A., COWGILL, 2000; FRANCEY, T., COWGILL, 2002; SEGEV et al., 2008; EATROFF et al., 2012; BROWN, N., SEGEV, G., FRANCEY, T., KASS, P.,

COWGILL, 2015; SCHWEIGHAUSER; FRANCEY, 2016) with a total of 449 only dogs, 51.0% [95% CI 0.43, 0.60; $I^2 = 54.2\%$, $P = 0.0414$]; control group from seven case series studies (BEHREND, E. N., GRAUER, G. F., MANI, I., GROMAN, R. P., SALMAN, M.D., GRECO, 1996; HARKIN, K. R., GARTRELL, 1996; VADEN et al., 1997; ADIN, C.A., COWGILL, 2000; FERREIRA et al., 2010; BROWN, N., SEGEV, G., FRANCEY, T., KASS, P., COWGILL, 2015; NIELSEN et al., 2015) with a total of 356 only dogs, 37.0% [95% CI 0.18, 0.59; $I^2 = 93.1\%$, $P < 0.0001$]. (S2 Fig). There was significance regarding heterogeneity in all analyses, except by the control group from cats ($P = 0.297$).

S2 Fig. Overall mortality accordingly to treatment. Panel A. Dialysis for both cats and dogs. Panel B. Control group for both cats and dogs. Panel C. Dialysis for cats. Panel D: Control group for cats. Panel E: Dialysis for dogs. Panel F: Control group for dogs.

Although the rate of overall mortality was higher in the dialysis, regardless the etiology and type of animals, there was no significant difference among all studied groups as their CIs overlapped (S2 Fig).

Overall mortality accordingly to etiology

The pooled proportions for overall mortality accordingly to etiology, regardless the treatment, in the following groups were: AKI due infectious from 11 case series studies (HARKIN, K. R., GARTRELL, 1996; LANGSTON et al., 1997; ADIN, C.A., COWGILL, 2000; FRANCEY, T., COWGILL, 2002; PANTALCO, V., FRANCEY, T., FISCHER, J.R., COWGILL, 2004; SEGEV et al., 2013, 2008; DORVAL; BOYSEN, 2009; FERREIRA et al., 2010; EATROFF et al., 2012; BROWN, N., SEGEV, G., FRANCEY, T., KASS, P., COWGILL, 2015) with a total of 329 cats and dogs, 19.2%

[95% CI 0.134, 0.258; $I^2 = 37.7\%$, $P = 0.0982$]; AKI due non-infectious from 13 case series studies (BEHREND, E. N., GRAUER, G. F., MANI, I., GROMAN, R. P., SALMAN, M.D., GRECO, 1996; LANGSTON et al., 1997; FRANCEY, T., COWGILL, 2002; LANGSTON, 2002; PANTALCO, V., FRANCEY, T., FISCHER, J.R., COWGILL, 2004; SEGEV et al., 2008, 2013; WORWAG; LANGSTON, 2008; DORVAL; BOYSEN, 2009; COOPER, R.L., LABATO, 2011; EATROFF et al., 2012; BROWN, N., SEGEV, G., FRANCEY, T., KASS, P., COWGILL, 2015; SCHWEIGHAUSER; FRANCEY, 2016) with a total of 627 cats and dogs, 58.9% [95% CI 0.524, 0.652; $I^2 = 51.0\%$, $P = 0.0175$]; AKI due infectious from 5 case series studies (LANGSTON et al., 1997; PANTALCO, V., FRANCEY, T., FISCHER, J.R., COWGILL, 2004; DORVAL; BOYSEN, 2009; EATROFF et al., 2012; SEGEV et al., 2013) with a total of 22 cats, 30.0% [95% CI 0.13, 0.51; $I^2 = 21.5\%$, $P = 0.2773$]; AKI due non-infectious from eight case series studies (LANGSTON et al., 1997; LANGSTON, 2002; PANTALCO, V., FRANCEY, T., FISCHER, J.R., COWGILL, 2004; WORWAG; LANGSTON, 2008; DORVAL; BOYSEN, 2009; COOPER, R.L., LABATO, 2011; EATROFF et al., 2012; SEGEV et al., 2013) with a total of 335 cats, 52.8% [95% CI 0.475, 0.580; $I^2 = \text{not applicable}$, $P = 0.6535$]; AKI due infectious from seven cases series studies (HARKIN, K. R., GARTRELL, 1996; ADIN, C.A., COWGILL, 2000; FRANCEY, T., COWGILL, 2002; SEGEV et al., 2008; FERREIRA et al., 2010; EATROFF et al., 2012; BROWN, N., SEGEV, G., FRANCEY, T., KASS, P., COWGILL, 2015) with a total of 307 dogs, 17.3% [95% CI 0.118, 0.236; $I^2 = 38.1\%$, $P = 0.1382$]; AKI due non-infectious from six cases series studies (BEHREND, E. N., GRAUER, G. F., MANI, I., GROMAN, R. P., SALMAN, M.D., GRECO, 1996; FRANCEY, T., COWGILL, 2002; SEGEV et al., 2008; EATROFF et al., 2012; BROWN, N., SEGEV, G., FRANCEY, T., KASS, P., COWGILL, 2015;

SCHWEIGHAUSER; FRANCEY, 2016) with a total of 292 dogs, 68.0% [95% CI 0.62, 0.74; $I^2 = 12.0\%$, $P = 0.3385$] (S3 Fig). There was no significance regarding heterogeneity in the most analyses, except by AKI due infectious (0.0982) and non-infectious ($P = 0.0175$) for both cats and dogs.

S3 Fig. Overall mortality according the etiology. Panel A: Infectious for cats and dogs. Panel B: Non-infectious for cats and dogs. Panel C: Infectious for cats. Panel D: Non-Infectious for cats. Panel E: Infectious for dogs. Panel F: Non-infectious for dogs.

Effect differences were seen due to the non-overlap of the 95% CIs showing higher rates of mortality in AKI due to non-infectious (cats and dogs, 58.9% and; dogs, 68.0%) compared to AKI due infectious (cats and dogs, 19.2% and; dogs, 17.3%), regardless to treatment. Although the rate of overall mortality was higher in the AKI due to non-infectious for cats, there was no statistically significance difference between AKI due to non-infectious (52.8%) and AKI due to infectious (30.0%) in cats, as their CIs overlapped (Fig 2).

Fig 2. Comparison of the plotted proportional meta-analysis, according to etiology in both cats and dogs, regardless treatment, for overall mortality. Effect differences were seen due to the non-overlap of the 95% confidence intervals showing a higher rates of mortality in the AKI due to non-infectious (cats and dogs; and only dogs) compared with AKI due to infectious (cats and dogs; and only dogs), as their CIs did not overlap. However, there was no statistically significance difference between rates of mortality by etiology in only cats, as their CIs overlapped.

Overall mortality accordingly to dialysis treatment and etiology

The pooled proportions for overall mortality accordingly to dialysis treatment and etiology in the following groups were: AKI due infectious from eight case series studies (LANGSTON et al., 1997; ADIN, C.A., COWGILL, 2000; FRANCEY, T., COWGILL, 2002; PANTALCO, V., FRANCEY, T., FISCHER, J.R., COWGILL, 2004; SEGEV et al., 2008, 2013; DORVAL; BOYSEN, 2009; EATROFF et al., 2012) with a total of 156 cats and dogs, 22.0% [95% CI 0.14, 0.30; $I^2 = 23.5\%$, $P = 0.242$]; AKI due non-infectious from nine case series studies (FRANCEY, T., COWGILL, 2002; LANGSTON, 2002; PANTALCO, V., FRANCEY, T., FISCHER, J.R., COWGILL, 2004; SEGEV et al., 2008, 2013; DORVAL; BOYSEN, 2009; COOPER, R.L., LABATO, 2011; EATROFF et al., 2012; SCHWEIGHAUSER; FRANCEY, 2016) with a total of 564 cats and dogs, 61.8% [95% CI 0.538, 0.696; $I^2 = 64.3\%$, $P = 0.0042$]; AKI due infectious from five cases series studies (LANGSTON et al., 1997; PANTALCO, V., FRANCEY, T., FISCHER, J.R., COWGILL, 2004; DORVAL; BOYSEN, 2009; EATROFF et al., 2012; SEGEV et al., 2013) with a total of 22 only cats, 30.0% [95% CI 0.13, 0.51; $I^2 = 21.5\%$, $P = 0.2773$]; AKI due non-infectious from seven case series studies (LANGSTON et al., 1997; LANGSTON, 2002; PANTALCO, V., FRANCEY, T., FISCHER, J.R., COWGILL, 2004; DORVAL; BOYSEN, 2009; COOPER, R.L., LABATO, 2011; EATROFF et al., 2012; SEGEV et al., 2013) with a total of 309 only cats, 53.7% [95% CI 0.473, 0.601; $I^2 = 12.6\%$, $P = 0.3336$]; AKI due infectious from three cases series studies (ADIN, C.A., COWGILL, 2000; FRANCEY, T., COWGILL, 2002; SEGEV et al., 2008) with a total of 113 only dogs, 22.0% [95% CI 0.13, 0.32; $I^2 = 34.3\%$, $P = 0.2182$]; AKI due non-infectious from four case series studies (FRANCEY, T., COWGILL, 2002; SEGEV et al., 2008; EATROFF et al., 2012; SCHWEIGHAUSER; FRANCEY, 2016) with a total of 266 only dogs, 70.0% [95% CI 0.64, 0.75; $I^2 = 0\%$, $P = 0.4936$] (S4 Fig). There was no significance regarding

heterogeneity in all analyses, except by the dialysis from cats and dogs with AKI due non-infectious ($P = 0.0042$).

S4 Fig. Overall mortality accordingly the dialysis treatment, etiology and for both cats and dogs. Panel A: Cats and dogs due infectious. Panel B: Cats and dogs due non-infectious. Panel C: Cats due infectious. Panel D: Cats due non-infectious. Panel E: Dogs due infectious. Panel F: Dogs due non-infectious.

Effect differences were seen due to the non-overlap of the 95% CIs showing higher rates of mortality in AKI due to non-infectious receiving dialysis (cats and dogs, 61.8% and; dogs, 70.0%) compared to AKI due infectious receiving dialysis (cats and dogs, 22.0% and; dogs, 22.0%). Although the rate of overall mortality was higher in the AKI due to non-infectious for cats receiving dialysis, there was no statistically significance difference between AKI due non-infectious receiving dialysis (53.7%) and AKI due infectious receiving dialysis (30.0%) in cats, as their CIs overlapped (Fig 3).

Fig 3. Comparison of the plotted proportional meta-analysis, according to dialysis treatment and etiology in both cats and dogs, for overall mortality. Effect differences were seen due to the non-overlap of the 95% confidence intervals showing a higher rates of mortality in the AKI due to non-infectious receiving dialysis (cats and dogs; dogs) compared with AKI due to infectious receiving dialysis (cats and dogs; dogs), as their CIs did not overlap. However, there was no statistically significance difference between rates of mortality in only cats that receiving dialysis, as their CIs overlapped.

Overall mortality accordingly to control group treatment and etiology

The pooled proportions for overall mortality accordingly to control group treatment and etiology in the following groups were: AKI due infectious from three case series studies (HARKIN, K. R., GARTRELL, 1996; ADIN, C.A., COWGILL, 2000;

FERREIRA et al., 2010) with a total of 168 cats and dogs, 14.0% [95% CI 0.08, 0.21; $I^2 = 15.4\%$, $P = 0.3067$]; AKI due non-infectious from two case series studies (BEHREND, E. N., GRAUER, G. F., MANI, I., GROMAN, R. P., SALMAN, M.D., GRECO, 1996; LANGSTON, 2002) with a total of 25 cats and dogs, 49.8% [95% CI 0.269, 0.727; $I^2 =$ not applicable, $P = 0.2589$]; AKI due infectious from three cases series studies (HARKIN, K. R., GARTRELL, 1996; ADIN, C.A., COWGILL, 2000; FERREIRA et al., 2010) with a total of 168 only dogs, 14.0% [95% CI 0.08, 0.21; $I^2 = 15.4\%$, $P = 0.3067$] (S5 Fig). There was no significance regarding heterogeneity in all analyses.

S5 Fig. Overall mortality accordingly the control group treatment, etiology and cats and dogs. Panel A: Cats and dogs due infectious . Panel B: Cats and dogs due non-infectious.

Effect differences were seen due to the non-overlap of the 95% CIs showing higher rates of mortality in control group with AKI due non-infectious (cats and dogs, 49.8%) compared to control group with AKI due infectious (cats and dogs, 14.0%). There was no studies enough to perform the proportional meta-analysis for the control groups with AKI due non-infectious from cats and from dogs and control group with AKI due infectious from cats. (Fig 4).

Fig 4. Comparison of the plotted proportional meta-analysis, according to control group treatment and etiology in both cats and dogs, for overall mortality. Effect differences were seen due to the non-overlap of the 95% confidence intervals showing a higher rates of mortality in control group with AKI due to non-infectious (cats and dogs) compared with control group with AKI due to infectious (cats and dogs), as their CIs did not overlap. There was no studies enough to perform the proportional meta-analysis for the control groups with AKI due non-infectious from cats and from dogs and control group with AKI due infectious from cats.

Euthanasia accordingly to animal species

The pooled proportions for overall euthanasia accordingly to animal species in the following groups were: euthanasia from 10 case series studies (CRISP et al., 1989; LANGSTON et al., 1997; LANGSTON, 2002; PANTALCO, V., FRANCEY, T., FISCHER, J.R., COWGILL, 2004; WORWAG; LANGSTON, 2008; DORVAL; BOYSEN, 2009; COOPER, R.L., LABATO, 2011; EATROFF et al., 2012; SEGEV et al., 2013; NIELSEN et al., 2015) with a total of 403 only cats, 31.1% [95% CI 0.247, 0.378; $I^2 = 37.5\%$, $P = 0.1088$]; euthanasia from 11 case series studies (CRISP et al., 1989; BEHREND, E. N., GRAUER, G. F., MANI, I., GROMAN, R. P., SALMAN, M.D., GRECO, 1996; HARKIN, K. R., GARTRELL, 1996; VADEN et al., 1997; ADIN, C.A., COWGILL, 2000; SEGEV et al., 2008; FERREIRA et al., 2010; EATROFF et al., 2012; BROWN, N., SEGEV, G., FRANCEY, T., KASS, P., COWGILL, 2015; NIELSEN et al., 2015; SCHWEIGHAUSER; FRANCEY, 2016) with a total of 646 dogs, 28.79% [95% CI 0.1589, 0.4375; $I^2 = 92.8\%$, $P < 0.0001$] (S6 Fig). There was significance regarding heterogeneity only analysis for euthanasia for dogs.

S6 Fig. Overall euthanasia, complications and non-resolution accordingly animal species. Panel A: Overall euthanasia from cats. Panel B: Overall euthanasia from dogs. Panel C: Overall complications from cats. Panel D: Overall complications from dogs. Panel E: Overall non-resolution from cats. Panel F: Overall non-resolution from dogs.

The rate of overall euthanasia was higher for cats, regardless the treatment an etiology, there was no significant difference among all studied groups as their CIs overlapped (S6 Fig).

Euthanasia accordingly to treatment

The pooled proportions for euthanasia accordingly to treatment, regardless etiology in the following groups were: dialysis from 12 case series studies (CRISP et al., 1989; LANGSTON et al., 1997; ADIN, C.A., COWGILL, 2000; LANGSTON, 2002; PANTALCO, V., FRANCEY, T., FISCHER, J.R., COWGILL, 2004; SEGEV et al., 2013; WORWAG; LANGSTON, 2008; SEGEV et al., 2008; DORVAL; BOYSEN, 2009; COOPER, R.L., LABATO, 2011; EATROFF et al., 2012; SCHWEIGHAUSER; FRANCEY, 2016) with a total of 669 cats and dogs, 29.4% [95% CI 0.234, 0.358; $I^2 = 54.4\%$, $P = 0.0122$]; control group from eight case series studies (BEHREND, E. N., GRAUER, G. F., MANI, I., GROMAN, R. P., SALMAN, M.D., GRECO, 1996; HARKIN, K. R., GARTRELL, 1996; VADEN et al., 1997; ADIN, C.A., COWGILL, 2000; LANGSTON, 2002; WORWAG; LANGSTON, 2008; FERREIRA et al., 2010; NIELSEN et al., 2015) with a total of 370 cats and dogs, 21.31% [95% CI 0.0635, 0.4198; $I^2 = 93.8\%$, $P < 0.0001$]; dialysis from nine case series studies (CRISP et al., 1989; LANGSTON et al., 1997; LANGSTON, 2002; PANTALCO, V., FRANCEY, T., FISCHER, J.R., COWGILL, 2004; WORWAG; LANGSTON, 2008; DORVAL; BOYSEN, 2009; COOPER, R.L., LABATO, 2011; EATROFF et al., 2012; SEGEV et al., 2013) with a total of 357 only cats, 30.0% [95% CI 0.23, 0.36; $I^2 = 29.4\%$, $P = 0.1834$]; control group from two case series studies (LANGSTON, 2002; WORWAG; LANGSTON, 2008) with a total of 12 only cats, 20.7% [94.5% CI 0.044, 0.449; $I^2 =$ not applicable, $P = 0.569$]; dialysis from five case series studies (CRISP et al., 1989; ADIN, C.A., COWGILL, 2000; SEGEV et al., 2008; EATROFF et al., 2012; SCHWEIGHAUSER; FRANCEY, 2016) with a total of 312 only dogs, 30.8% [95% CI 0.193, 0.438; $I^2 = 71.2\%$, $P = 0.0076$]; control group from five case series studies (BEHREND, E. N., GRAUER, G. F., MANI, I., GROMAN, R. P., SALMAN, M.D.,

GRECO, 1996; HARKIN, K. R., GARTRELL, 1996; VADEN et al., 1997; ADIN, C.A., COWGILL, 2000; FERREIRA et al., 2010) with a total of 296 only dogs, 16.17% [95% CI 0.0201, 0.4007; $I^2 = 94.7\%$, $P < 0.0001$]. (S7 Fig). There was significance regarding heterogeneity in all analyses, except by the dialysis ($P=0.1834$) and control group ($P=0.569$) from cats.

S7 Fig. Overall euthanasia, complications and non-resolution accordingly the treatment. Panel A: Euthanasia and dialysis for cats and dogs. Panel B: Euthanasia and control group for cats and dogs. Panel C: Complications and dialysis for cats and dogs. Panel D: Complications and control group for cats and dogs. Panel E: Non-resolution and dialysis for cats and dogs. Panel F: Non-resolution and control group for cats and dogs. Panel G: Euthanasia and dialysis for cats. Panel H: Euthanasia and control group for cats. Panel I: Complications and dialysis for cats. Panel J: Non-resolution and dialysis for cats. Panel K: Non-resolution and control group for cats. Panel L: Euthanasia and dialysis for dogs. Panel M: Euthanasia and control group for dogs. Panel N: Complications and dialysis for dogs. Panel O: Complications and control group for dogs. Panel P: Non-resolution and control group for dogs.

Although the rate of euthanasia was higher in the dialysis, regardless the etiology and type of animals, there was no significant difference among all studied groups as their CIs overlapped (S7 Fig).

Complications accordingly to animal species

The pooled proportions for overall complications accordingly to animal species in the following groups were: complications from two case series studies (LANGSTON et al., 1997; DORVAL; BOYSEN, 2009) with a total of 21 only cats, 76.0% [95% CI 0.07, 0.93; $I^2 = \text{not applicable}$, $P = 0.0004$]; complications from four case series studies (ADIN, C.A., COWGILL, 2000; SEGEV et al., 2008; FERREIRA et al., 2010; BROWN, N., SEGEV, G., FRANCEY, T., KASS, P., COWGILL, 2015) with a total of

360 dogs, 19.83% [95% CI 0.0025, 0.6832; $I^2 = 98.7$, $P < 0.0001$] (S6 Fig). There was significance regarding heterogeneity in all analysis.

The rate of overall complications was higher for cats, regardless the treatment an etiology, there was no significant difference among all studied groups as their CIs overlapped (S6 Fig).

Complications accordingly to treatment

The pooled proportions for overall complications accordingly to treatment, regardless etiology in the following groups were: dialysis from four case series studies (LANGSTON et al., 1997; ADIN, C.A., COWGILL, 2000; SEGEV et al., 2008; DORVAL; BOYSEN, 2009) with a total of 217 cats and dogs, 59.0% [95% CI 0.24, 0.89; $I^2 = 91.5\%$, $P < 0.0001$]; control group from two case series studies (ADIN, C.A., COWGILL, 2000; FERREIRA et al., 2010) with a total of 154 cats and dogs, 5.52% [95% CI 0.0025, 0.2509; $I^2 = \text{not applicable}$, $P = 0.009$]; dialysis from two case series studies (LANGSTON et al., 1997; DORVAL; BOYSEN, 2009) with a total of 21 only cats, 76.0% [95% CI 0.07, 0.93; $I^2 = \text{not applicable}$, $P = 0.0004$]; dialysis from two case series studies (ADIN, C.A., COWGILL, 2000; SEGEV et al., 2008) with a total of 196 only dogs, 42.0% [95% CI 0.03, 0.89; $I^2 = \text{not applicable}$, $P < 0.0001$]; control group from two case series studies (ADIN, C.A., COWGILL, 2000; FERREIRA et al., 2010) with a total of 154 dogs, 5.52% [95% CI 0.0025, 0.2509; $I^2 = \text{not applicable}$, $P = 0.009$]. (S7 Fig). There was significance regarding heterogeneity in all analyses.

Although the rate of complications was higher in the dialysis, regardless the etiology and type of animals, there was no significant difference among all studied groups as their CIs overlapped. There was no studies enough to perform the proportional meta-analysis for the control groups from cats. (S7 Fig).

Non-resolution accordingly to animal species

The pooled proportions for overall non-resolution accordingly to animal species, regardless etiology in the following groups were: non-resolution from six case series studies (LANGSTON et al., 1997; LANGSTON, 2002; PANTALCO, V., FRANCEY, T., FISCHER, J.R., COWGILL, 2004; WORWAG; LANGSTON, 2008; DORVAL; BOYSEN, 2009; SEGEV et al., 2013) with a total of 310 only cats, 11.0% [95% CI 0.0034, 0.222; $I^2 = 80.5\%$, $P = 0.001$]; non-resolution from three case series studies (CRISP et al., 1989; HARKIN, K. R., GARTRELL, 1996; VADEN et al., 1997) with a total of 133 only dogs, 14.0% [95% CI 0.03, 0.31; $I^2 = 74.9\%$, $P = 0.0185$] (S6 Fig). There was significance regarding heterogeneity in all analysis.

The rate of overall non-resolution was higher for dogs, regardless the treatment and etiology, there was no significant difference among all studied groups as their CIs overlapped (S6 Fig).

Non-resolution accordingly to treatment

The pooled proportions for overall non-resolution accordingly to treatment in the following groups were: dialysis from seven case series studies (CRISP et al., 1989; LANGSTON et al., 1997; LANGSTON, 2002; PANTALCO, V., FRANCEY, T., FISCHER, J.R., COWGILL, 2004; WORWAG; LANGSTON, 2008; DORVAL; BOYSEN, 2009; SEGEV et al., 2013) with a total of 320 cats and dogs, 8.6% [95% CI 0.0333, 0.161; $I^2 = 65.1\%$, $P = 0.0085$]; control group from four case series studies (HARKIN, K. R., GARTRELL, 1996; VADEN et al., 1997; LANGSTON, 2002; WORWAG; LANGSTON, 2008) with a total of 125 cats and dogs, 24.0% [95% CI 0.06, 0.49; $I^2 = 77.5\%$, $P = 0.004$]; dialysis from six case series studies (LANGSTON et

al., 1997; LANGSTON, 2002; PANTALCO, V., FRANCEY, T., FISCHER, J.R., COWGILL, 2004; WORWAG; LANGSTON, 2008; DORVAL; BOYSEN, 2009; SEGEV et al., 2013) with a total of 298 only cats, 7.6% [95% CI 0.024, 0.155; $I^2 = 66.0\%$, $P = 0.0117$]; control group from two case series studies (LANGSTON, 2002; WORWAG; LANGSTON, 2008) with a total of 12 only cats, 46.0% [95% CI 0.10, 0.86; $I^2 =$ not applicable, $P = 0.1118$]; control group from two case series studies (HARKIN, K. R., GARTRELL, 1996; VADEN et al., 1997) with a total of 113 only dogs, 11.3% [95% CI 0.001, 0.435; $I^2 =$ not applicable, $P = 0.0052$]. (S7 Fig). There was significance regarding heterogeneity in all analyses, except by the control group from cats.

Although the rate of non-resolution was higher in the control group, regardless the etiology and type of animals, there was no significant difference among all studied groups as their CIs overlapped. There was no studies enough to performed the proportional meta-analysis for the dialysis from dogs. (S7 Fig).

Overall mortality, euthanasia, complications, non-resolution accordingly to animal species

The pooled proportions for overall mortality, euthanasia, complications and non-resolution accordingly to animal species, regardless etiology and treatment in the following groups were: mortality from 19 case series studies (CRISP et al., 1989; BEHREND, E. N., GRAUER, G. F., MANI, I., GROMAN, R. P., SALMAN, M.D., GRECO, 1996; HARKIN, K. R., GARTRELL, 1996; LANGSTON et al., 1997; VADEN et al., 1997; ADIN, C.A., COWGILL, 2000; LANGSTON, 2002; FRANCEY, T., COWGILL, 2002; PANTALCO, V., FRANCEY, T., FISCHER, J.R., COWGILL, 2004; SEGEV et al., 2008, 2013; WORWAG; LANGSTON, 2008; DORVAL;

BOYSEN, 2009; FERREIRA et al., 2010; COOPER, R.L., LABATO, 2011; EATROFF et al., 2012; NIELSEN et al., 2015; BROWN, N., SEGEV, G., FRANCEY, T., KASS, P., COWGILL, 2015; SCHWEIGHAUSER; FRANCEY, 2016) with a total of 1233 only cats and dogs, 47.2% [95% CI 0.386, 0.558; $I^2 = 87.6\%$, $P < 0.0001$]; mortality after sensitivity analysis without Francey 2012 from 18 case series studies (CRISP et al., 1989; BEHREND, E. N., GRAUER, G. F., MANI, I., GROMAN, R. P., SALMAN, M.D., GRECO, 1996; HARKIN, K. R., GARTRELL, 1996; LANGSTON et al., 1997; VADEN et al., 1997; ADIN, C.A., COWGILL, 2000; LANGSTON, 2002; PANTALCO, V., FRANCEY, T., FISCHER, J.R., COWGILL, 2004; SEGEV et al., 2008, 2013; WORWAG; LANGSTON, 2008; DORVAL; BOYSEN, 2009; FERREIRA et al., 2010; COOPER, R.L., LABATO, 2011; EATROFF et al., 2012; NIELSEN et al., 2015; BROWN, N., SEGEV, G., FRANCEY, T., KASS, P., COWGILL, 2015; SCHWEIGHAUSER; FRANCEY, 2016) with a total of 1049 cats and dogs, 46.9% [95% CI 0.374, 0.564; $I^2 = 87.9\%$, $P < 0.0001$]; euthanasia from 18 case series studies (CRISP et al., 1989; BEHREND, E. N., GRAUER, G. F., MANI, I., GROMAN, R. P., SALMAN, M.D., GRECO, 1996; HARKIN, K. R., GARTRELL, 1996; LANGSTON et al., 1997; VADEN et al., 1997; ADIN, C.A., COWGILL, 2000; LANGSTON, 2002; PANTALCO, V., FRANCEY, T., FISCHER, J.R., COWGILL, 2004; SEGEV et al., 2008, 2013; WORWAG; LANGSTON, 2008; DORVAL; BOYSEN, 2009; FERREIRA et al., 2010; COOPER, R.L., LABATO, 2011; EATROFF et al., 2012; NIELSEN et al., 2015; BROWN, N., SEGEV, G., FRANCEY, T., KASS, P., COWGILL, 2015; SCHWEIGHAUSER; FRANCEY, 2016) with a total of 1049 cats and dogs, 27.26% [95% CI 0.1875, 0.3669; $I^2 = 89.4\%$, $P < 0.0001$]; complications from six case series studies (LANGSTON et al., 1997; ADIN, C.A., COWGILL, 2000; SEGEV et al., 2008; DORVAL; BOYSEN, 2009; FERREIRA et al., 2010; BROWN, N., SEGEV, G.,

FRANCEY, T., KASS, P., COWGILL, 2015) with a total of 381 cats and dogs, 36.78% [95% CI 0.048, 0.7797; $I^2 = 98.2\%$, $P < 0.0001$]; non-resolution from nine case series studies (CRISP et al., 1989; HARKIN, K. R., GARTRELL, 1996; LANGSTON et al., 1997; VADEN et al., 1997; LANGSTON, 2002; PANTALCO, V., FRANCEY, T., FISCHER, J.R., COWGILL, 2004; WORWAG; LANGSTON, 2008; DORVAL; BOYSEN, 2009; SEGEV et al., 2013) with a total of 443 cats and dogs, 11.9% [95% CI 0.048, 0.217; $I^2 = 84.2\%$, $P < 0.0001$]; (S8 Fig). There was significance regarding heterogeneity in all analysis.

S8 Fig. Overall mortality, euthasia, complications and non-resolution for cats and dogs. Panel A: Mortality for cats and dogs. Panel B: Sensitivity analysis without Francey 2012 and Nielsen 2015^a, for overall mortality. Panel C: Euthanasia for cats and dogs. Panel D: Complications for cats and dogs. Panel E: Non-resolution for cats and dogs.

Discussion

Main findings

Mortality

The findings make it evident that dogs and cats that suffer from acute kidney injury (AKI) of non-infectious etiology have higher mortality when compared to those with infectious etiology, regardless of the treatment received (Fig 2). We believe that the negative outcome for dogs and cats with AKI of non-infectious etiology has been caused by nephrotoxic agents, mainly due to ethylene glycol, which has a mortality

close to 100% (SCHWEIGHAUSER; FRANCEY, 2016), and is not the case for Brazil, since the use of ethylene glycol as antifreeze is practically non-existent in the tropical county.

The analysis of mortality according to the etiology of AKI for just dogs are similar to the results of the analysis for dogs and cats. However, the analysis of only cats show a higher mortality for AKI of non-infectious etiology, but with no significant difference (S2 Fig). We believe that the lower mortality found in dogs with AKI of infectious etiology has been a reflection of the low mortality of cases of AKI secondary to pyometra, where the prognosis is very favorable (FERREIRA et al., 2010). For cats, AKI due to nephrotoxicity also impacted the negative outcome. Further studies would be required to separately evaluate the mortality of dogs and cats with AKI and to assess the multiple etiologies.

The findings also make it clear that groups of dogs and cats, only dogs and only cats with AKI, regardless the etiology, die more if treated by dialysis methods when compared to conservative treatment (S2 Fig), but with no significant difference. The results were probably influenced by the heterogeneity between the studies and by the fact that patients who were referred for dialysis had more severe AKI than the animals that were kept on conservative treatment. This can be seen in Table 1, where it shows that there is a higher number of oliguric animals undergoing dialysis (85.4%) when compared to oliguric animals on a conservative treatment (14.6%).

The inability to evaluate patients with AKI of the same severity by dialysis and conservative treatment due to ethical impediments results in a lack of data that statistically proves that dialysis treatment is superior to conservative in mortality, but studies published over the years show the superiority of dialysis in the management of dogs and cats with severe AKI. It is also worth mentioning that the majority of these

studies did not establish a rule or protocol to define when patients would undergo dialysis, which increases the heterogeneity between the results of the studies.

When analyzing the subgroups of animals with AKI of infectious and non-infectious etiologies receiving dialysis (Fig 3) and then the animals with AKI of infectious and non-infectious etiologies receiving conservative treatment (Fig 4), we observed that in both cases, mortality is higher in dogs and cats, only cats and only dogs with AKI of non-infectious etiology. A statistical difference for dogs and cats in both analyzes and for dogs with AKI receiving dialysis was observed. These results corroborate the data presented and discussed in the mortality analysis shown in S7 Fig.

The mortality rate for dogs and cats with AKI is 47.2% (S8 Fig), which is similar to the mortality rate in humans (SEGEV et al., 2008). The results also show that regardless of etiology and treatment, cats die more due to AKI (52.6%) when compared to dogs (45%) (Fig 4), but without significant difference. This result is probably influenced by the lower number of cats participating in the study when compared to dogs, and the higher number of cats with AKI of non-infectious etiology (335 cats), where we have already shown that mortality is higher than infectious (32 cats) (Table 1). For AKI of infectious etiology, regardless of treatment of choice, cats also had a higher mortality compared to dogs (Fig 2) with no statistical difference, which should also be a reflection of the small number of cats with AKI of infectious etiology in this study (32 cats) (Table 1). However, for AKI of non-infectious etiology, dogs have higher mortality than cats regardless of treatment with a statistically significant difference (Fig 2), probably due to the large number of dogs with AKI due to nephrotoxicity due to the ingestion of ethylene glycol.

Euthanasia, complications and non-resolutions

The rate of euthanasia for dogs and cats with AKI is 27.6% (S8 Fig). The results show that cats with AKI are more euthanized than dogs with AKI (S6 Fig), but with no statistical difference. The euthanasia rate is also higher for dogs and cats, only dogs and only cats that were treated with dialysis compared with those receiving conservative treatment (S7 Fig). Euthanasia in veterinary medicine is carried out in the face of an unfavorable prognosis or due to financial impossibility of the animal's owner to pay for the necessary treatment. The included studies did not distinguish between the reasons that led to euthanasia, so we can not state, but we suspect that AKI in cats is more severe, and that the animals undergoing dialysis had a worse prognosis.

The complication rate for dogs and cats with AKI is 36.78% (S8 Fig). Cats with AKI also had a higher complication rate when compared to dogs, but with no significant difference (S6 Fig). The rate of complications is also higher for dogs and cats, only dogs and only cats that were treated with dialysis compared with those receiving a conservative treatment (S7 Fig). The higher rate of complications in animals receiving dialysis is inherent in the procedure. The need for catheter implantation, for example, exposes the animal to the risk of peritonitis, in addition to other common complications in animals on dialysis such as extravasation of fluid from the abdominal cavity, catheter obstruction and retention of dialysate in the case of peritoneal dialysis, as well as hypotension, dialysis imbalance syndrome, catheter obstruction, and hemodialysis thromboembolism. The higher number of complications in cats reflects the higher proportion of cats on dialysis when compared to dogs in the included studies (Table 1). The non-resolution rate for dogs and cats with AKI is 11.9% (S8 Fig). The highest rate of non-resolution of AKI occurred in dogs when compared to cats (S6 Fig). The non-resolution rate was also higher for dogs and cats and only cats receiving conservative treatment compared to those receiving dialysis (S7 Fig).

Mortality and euthanasia

The results allow us to make a comparison between mortality rate after test sensitivity and euthanasia in dogs and cats regardless of the etiology of the AKI or the treatment received. While dogs and cats with AKI have a mortality rate of 46.9%, the rate of euthanasia in the same population is 27.6%, that is, we euthanized more than half of the dogs and cats that died from AKI (S8 Fig). We know that euthanasia is also motivated by the owner's financial inability to pay for treatment, which allows us to infer that if all of our animals had access to adequate treatment regardless of financial constraints, the mortality rate of dogs and cats with AKI could be lower than rate we have today. The values observed above allow us to infer that the rate of euthanasia in dogs and cats with ARI is far from what we would like and that it is based on the severity of the disease, but the low effectiveness of the protocols used to treat these animals certainly contributes to this outcome. The higher rate of euthanasia also occurs in the animals that received dialysis, that is, most likely by the time the animals are referred for dialysis treatment it is too late. When arriving for dialysis, these animals already have a lower probability of survival due the progression of the severity of the AKI and its complications. The results also allows us to conclude that euthanasia is an obstacle that decreases the success rates of treatments and that we must be extremely careful with its use.

Strengths and limitation

The strengths of this review includes: comprehensive research; eligibility assessment and data extraction independently and in pairs.

The primary limitations of this study are the large heterogeneity between studies

because they are case series and because they are mostly retrospective studies where variables could not be controlled, small sample sizes in some studies and the small number of studies that describe the mortality of AKI in dogs and cats and its correlation with the etiology of AKI and the treatment offered. The evaluation of the results regarding the non-resolution of AKI was compromised due to the low number of studies that contributed with this specific data.

Relation of prior work

A review study published in 2012 on the diagnostic approach, treatment and prognosis of AKI in cats (MONAGHAN et al., 2012a) cites that, since adequately managed, the reported mortality rate for cats with AKI is 47-64%, even in the availability of dialysis and treatment. It also says that a worst prognosis occurs in oliguric and anuric animals when compared to non-oliguric animals. Although our study did not have data to relate the oliguric animals and their mortality, we indirectly observed a higher mortality in dogs and cats on dialysis, which contained the largest number of oliguric animals, due to the greater severity of the cases.

Segev and collaborators (SEGEV et al., 2008, 2013) published two studies in which they combined efforts to create a clinical score system that could predict the prognosis in dogs and cats with AKI managed with hemodialysis. The authors reported that it is difficult to say whether the model created to predict the prognosis in animals on hemodialysis could be reliably used in animals with less severe AKI that do not require hemodialysis. Our work has shown that the mortality of dogs and cats with AKI that were managed with conservative therapy is high (40.3%), although it is lower than those managed with dialysis, that is, at some point these patients with less severe AKI have a decline in renal function or develop comorbidities leading to death. It is possible

to think that dogs and cats with less severe AKI might have lower mortality if treated by dialysis, ie the need to create a clinical score that defines the time of initiation of dialysis, not only based on the severity of AKI, but also considering the highest chance of survival.

Implications

The present study evaluated the IRA mortality in dogs and cats concluding that the higher mortality occurred in Non-infectious IRA and in animals that didn't get dialysis.

More over the study conclude that the dialysis indication is late in dogs and cats.

Also the high mortality rate and euthanasia in dogs and cats getting dialysis are related to the IRA severity. The authors believe that a new clinical rating is needed to predict the dialysis requirement more effectively that serum creatinine values and oliguria moment once an earlier dialysis indication may result in a better prognosis. However further studies are needed to determine the best moment to begin the dialysis therapy to increase survival and minimize complications. It is important to emphasize that the results of this study are underestimated once the majority of researches were performed in centers where dialysis treatment is available.

Probably the IRA mortality is greater than those observed in evaluated studies. Furthermore an increase in the number of dialysis centers and veterinary nephrology professionals could impact in a greater survival in IRA patients and research development.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

SAML: conception, study design, interpretation of data, analysis, drafting article, revision, and final approval. RED: conception, study design, interpretation of data, analysis, drafting article, revision, and final approval. EL: analysis, drafting article, revision, and final approval. AGB: analysis, data acquisition, drafting article, revision, and final approval. SEAC: search strategies, and final approval. AA: data acquisition, drafting article, and final approval. PB: conception, study design, interpretation of data, analysis, drafting article, revision, and final approval. ACP: conception, study design, interpretation of data, analysis, drafting article, revision, and final approval.

FINANCIAL SUPPORT AND SPONSORSHIP

The authors have declared that no competing interests exist. Regina El Dib received a Brazilian Research Council (CNPq) scholarship (#310953/2015-4).

CONFLICTS OF INTEREST

The authors report no conflicts of interest. The funding agency played no role in the conduct of the research or preparation of the manuscript.

References

ADIN, C.A., COWGILL, L. D. Treatment and outcome of dogs with leptospirosis: 36 cases (1990-1998). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 216, n. 3, p. 371–375, 2000.

ATALLAH, A. N.; CASTRO, A. A. **Revisão Sistemática e Metanálises, em: Evidências para melhores decisões clínicas**. São Paulo: Lemos, 1998.

BALAKRISHNAN, A.; DROBATZ, K. J. Management of urinary tract emergencies in small animals. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 43, n. 4, p. 843–867, 2013.

BEHREND, E. N., GRAUER, G. F., MANI, I., GROMAN, R. P., SALMAN, M.D., GRECO, D. S. Hospital-acquired acute renal failure in dogs: 29 cases (1983-1992). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 208, n. 4, p. 537–541, 1996.

BERO, L. A.; JADAD, A. R. How consumers and policymakers can use systematic reviews for decision making. **Annals of internal medicine**, v. 127, n. 1, p. 37–42, 1997.

BROWN, N., SEGEV, G., FRANCEY, T., KASS, P., COWGILL, L. D. Glomerular Filtration Rate, Urine Production, and Fractional Clearance of Electrolytes in Acute Kidney Injury in Dogs and Their Association with Survival. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, , n. 29, p. 28–35, 2015.

BRUNKER, J. D.; PONZIO, N. M.; PAYTON, M. E. Indices of urine N-acetyl- β -D-glucosaminidase and γ -glutamyl transpeptidase activities in clinically normal adult dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 70, n. 2, p. 297–301, 2009.

CODNER, E. C.; CACECI, T.; SAUNDERS, G. K.; et al. Investigation of glomerular lesions in dogs with acute experimentally induced Ehrlichia canis infection. **American journal of veterinary research**, v. 53, n. 12, p. 2286–91, 1992.

COOK, D. J.; MULROW, C. D.; HAYNES, R. B. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. **Annals of internal medicine**, v. 126, n. 5, p. 376–80, 1997.

COOPER, R.L., LABATO, M. A. Peritoneal Dialysis in Cats with Acute Kidney Injury: 22 Cases (2001-2006). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, p. 14–

19, 2011.

COWGILL, L. D. Urea Kinetics and Intermittent Dialysis Prescription in Small Animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 41, n. 1, p. 193–225, 2011.

CRISP, M. S.; CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P.; BIRCHARD, S. J. Peritoneal dialysis in dogs and cats: 27 cases (1976-1987). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 195, n. 9, p. 1262–6, 1989.

DAHER, E. D. F.; ABREU, K. L. S. DE; SILVA JUNIOR, G. B. DA. Leptospirosis-associated acute kidney injury. **Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 32, n. 4, p. 400–7, 2010.

DEPNER, T. A. Uremic toxicity: urea and beyond. **Seminars in dialysis**, v. 14, n. 4, p. 246–51.

DERSIMONIAN, R.; LAIRD, N. Meta-analysis in clinical trials. **Controlled clinical trials**, v. 7, n. 3, p. 177–88, 1986.

DIB, R. EL; NASCIMENTO JUNIOR, P.; KAPOOR, A. An alternative approach to deal with the absence of clinical trials: a proportional meta-analysis of case series studies. **Acta cirurgica brasileira / Sociedade Brasileira para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia**, v. 28, n. 12, p. 870–876, 2013.

DIB, R. EL; TOUMA, N. J.; KAPOOR, A. Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: A meta-analysis of case series studies. **BJU International**, v. 110, n. 4, p. 510–516, 2012.

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**, v. 11, n. 2, p. 107–115, 2009.

EATROFF, A.; LANGSTON, C. E.; CHALHOUB, S.; POEPPPEL, K.; MITELBERG, E. Long-term outcome of cats and dogs with acute kidney injury treated with intermittent hemodialysis: 135 cases (1997-2010). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 241, p. 1471–1478, 2012.

EGGER, M.; SMITH, G. D.; PHILLIPS, A. N. Meta-analysis: principles and procedures. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 315, n. 7121, p. 1533–7, 1997.

ELLIOTT, D. A. Hemodialysis. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 15, n. 3, p. 136–148, 2000.

ELLIOTT, J.; GRAUER, G. F.; BRITISH SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION. **BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology**. British Small Animal Veterinary Association, 2007.

EUBIG, P. A.; BRADY, M. S.; GWALTNEY-BRANT, S. M.; et al. Acute renal failure in dogs after the ingestion of grapes or raisins: a retrospective evaluation of 43 dogs (1992-2002). **Journal of veterinary internal medicine**, v. 19, n. 5, p. 663–74.

FERREIRA, P. C. DE C.; STOPIGLIA, A. J.; OLIVEIRA, C. M.; et al. Avaliação da terapia com fluido no período perioperatório da ovariossalpingohisterectomia, em cadelas com piometra e insuficiência renal aguda. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 47, n. 4, p. 282–292, 2010.

FRANCEY, T., COWGILL, L. D. **Use of Hemodialysis for the Management of Acute Renal Failure in the Dog: 124 cases (1990-2001)**. 2002.

HARISON, E.; LANGSTON, C.; PALMA, D.; LAMB, K. Acute Azotemia as a Predictor of Mortality in Dogs and Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 5, p. 1093–1098, 2012.

HARKIN, K. R., GARTRELL, C. L. Canine Leptospirosis in New Jersey and

Michigan: 17 cases (1990-1995). **Journal of the American Animal Hospital Association**, , n. 32, p. 495–501, 1996.

HAWKING, S. **O universo numa casca de noz**. Mandarin, 2001.

HIGGINS, J. P. T.; THOMPSON, S. G.; DEEKS, J. J.; ALTMAN, D. G. Measuring inconsistency in meta-analyses. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 327, n. 7414, p. 557–60, 2003.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. Grading of acute kidney injury. Disponível em: <<http://www.iris-kidney.com/pdf/grading-of-acute-kidney-injury.pdf>>. Acesso em: 26/11/2016.

KEIR, I.; KELLUM, J. A. Acute kidney injury in severe sepsis: Pathophysiology, diagnosis, and treatment recommendations. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 25, n. 2, p. 200–209, 2015.

LABATO, M. A. Strategies for management of acute renal failure. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 31, n. 6, p. 1265–87, vii, 2001.

LANGSTON, C. Managing Fluid and Electrolyte Disorders in Renal Failure. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 38, n. 3, p. 677–697, 2008a.

LANGSTON, C. Managing Fluid and Electrolyte Disorders in Renal Failure. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 38, n. 3, p. 677–697, 2008b.

LANGSTON, C. E. Acute renal failure caused by lily ingestion in six cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 220, n. 1, p. 49–52, 36, 2002.

LANGSTON, C. E.; COWGILL, L. D.; SPANO, J. A. Applications and

outcome of hemodialysis in cats: a review of 29 cases. **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 11, n. 6, p. 348–355, 1997.

LANGSTON, C.; EATROFF, A. Less is more - fluid therapy for kidney disease. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 14, n. 11, p. 773, 2012.

LEE, Y.-J.; CHAN, J. P.-W.; HSU, W.-L.; LIN, K.-W.; CHANG, C.-C. Prognostic factors and a prognostic index for cats with acute kidney injury. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, n. 3, p. 500–5, 2012.

LUNN, K. F. The Kidney in Critically Ill Small Animals. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 41, n. 4, p. 727–744, 2011.

MAELE, I. VAN DE; CLAUS, A; HAESBROUCK, F.; DAMINET, S. Leptospirosis in dogs: a review with emphasis on clinical aspects. **The Veterinary record**, v. 163, p. 409–413, 2008.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G.; GRP, P. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement (Reprinted from Annals of Internal Medicine). **Physical Therapy**, v. 89, n. 9, p. 873–880, 2009.

MONAGHAN, K.; NOLAN, B.; LABATO, M. Feline acute kidney injury: 1. Pathophysiology, etiology and etiology-specific management considerations. **J Feline Med Surg**, v. 14, n. 11, p. 775–784, 2012a.

MONAGHAN, K.; NOLAN, B.; LABATO, M. Feline acute kidney injury: 2. Approach to diagnosis, treatment and prognosis. **J Feline Med Surg**, v. 14, n. 11, p. 785–793, 2012b.

MULROW, C. D. Rationale for systematic reviews. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 309, n. 6954, p. 597–9, 1994.

MULROW, C. D.; COOK, D. J.; DAVIDOFF, F. Systematic reviews: critical links in the great chain of evidence. **Annals of internal medicine**, v. 126, n. 5, p. 389–91, 1997.

NIELSEN, L. K.; BRACKER, K.; LYN PRICE, L. Administration of fenoldopam in critically ill small animal patients with acute kidney injury: 28 dogs and 34 cats (2008–2012). **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 0, n. 0, p. 1–9, 2015.

PANNU, N.; NADIM, M. K. An overview of drug-induced acute kidney injury. **Critical Care Medicine**, v. 36, n. Suppl, p. S216–S223, 2008.

PANTALCO, V., FRANCEY, T., FISCHER, J.R., COWGILL, L. D. **Application of Hemodialysis for the Management of Acute Uremia in Cats: 119 cases (1993-2003)**. 2004.

ROSS, L. Acute Kidney Injury in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 41, n. 1, p. 1–14, 2011a.

ROSS, L. Acute kidney injury in dogs and cats. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 41, n. 1, p. 1–14, 2011b.

SCHWEIGHAUSER, A.; FRANCEY, T. Ethylene glycol poisoning in three dogs : Importance of early diagnosis and role of hemodialysis as a treatment option. , p. 109–114, 2016.

SEGEV, G.; KASS, P. H.; FRANCEY, T.; COWGILL, L. D. A novel clinical scoring system for outcome prediction in dogs with acute kidney injury managed by hemodialysis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 2, p. 301–308, 2008.

SEGEV, G.; NIVY, R.; KASS, P. H.; COWGILL, L. D. 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, v. 27, n. 4, p. 830–839, 2013.

STROUP, D. F.; BERLIN, J. A.; MORTON, S. C.; et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. **JAMA**, v. 283, n. 15, p. 2008–12, 2000.

TABER, S. S.; MUELLER, B. A. Drug-Associated Renal Dysfunction. **Critical Care Clinics**, v. 22, n. 2, p. 357–374, 2006.

VADEN, S. L.; LEVINE, J.; BREITSCHWERDT, E. B. A retrospective case-control of acute renal failure in 99 dogs. **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 11, n. 2, p. 58–64, 1997.

WALKER, D.; MCMAHON, L. Acute kidney injury in dogs. **Veterinary Record**, v. 172, n. 11, p. 296.2-296, 2013.

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

Figure legends

Fig 1. Flowchart of the review

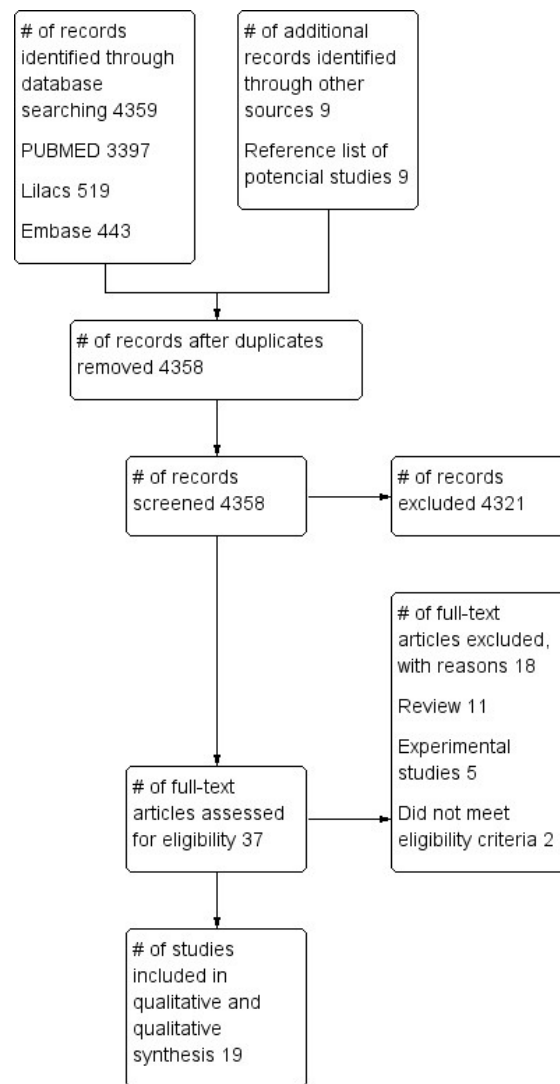


Fig 2. Comparison of the plotted proportional meta-analysis, according to etiology in both cats and dogs, regardless treatment, for overall mortality. Effect differences were seen due to the non-overlap of the 95% confidence intervals showing a higher rates of mortality in the AKI due to non-infectious (cats and dogs; and only dogs) compared with AKI due to infectious (cats and dogs; and only dogs), as their CIs did not overlap. However, there was no statistically significance difference between rates of mortality by etiology in only cats, as their CIs overlapped.

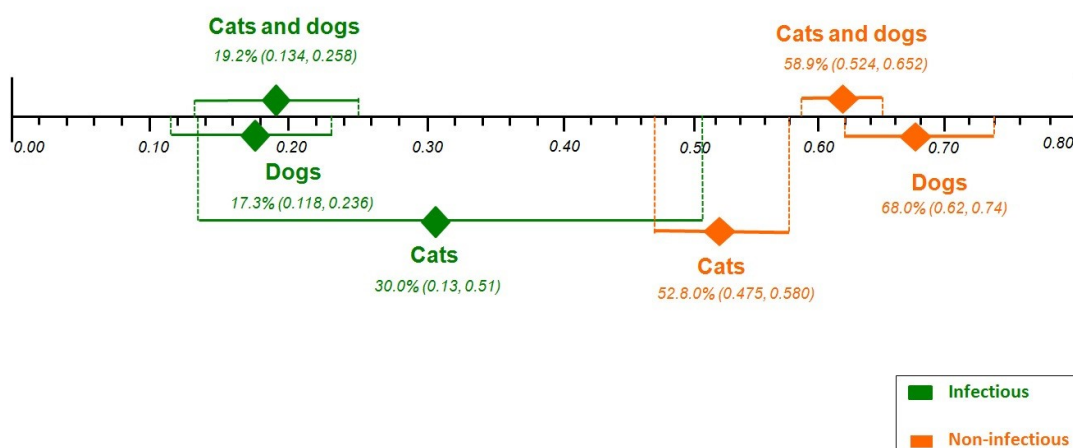


Fig 3. Comparison of the plotted proportional meta-analysis, according to dialysis treatment and etiology in both cats and dogs, for overall mortality. Effect differences were seen due to the non-overlap of the 95% confidence intervals showing a higher rates of mortality in the AKI due to non-infectious receiving dialysis (cats and dogs; dogs) compared with AKI due to infectious receiving dialysis (cats and dogs; dogs), as their CIs did not overlap. However, there was no statistically significance difference between rates of mortality in only cats that receiving dialysis, as their CIs overlapped.

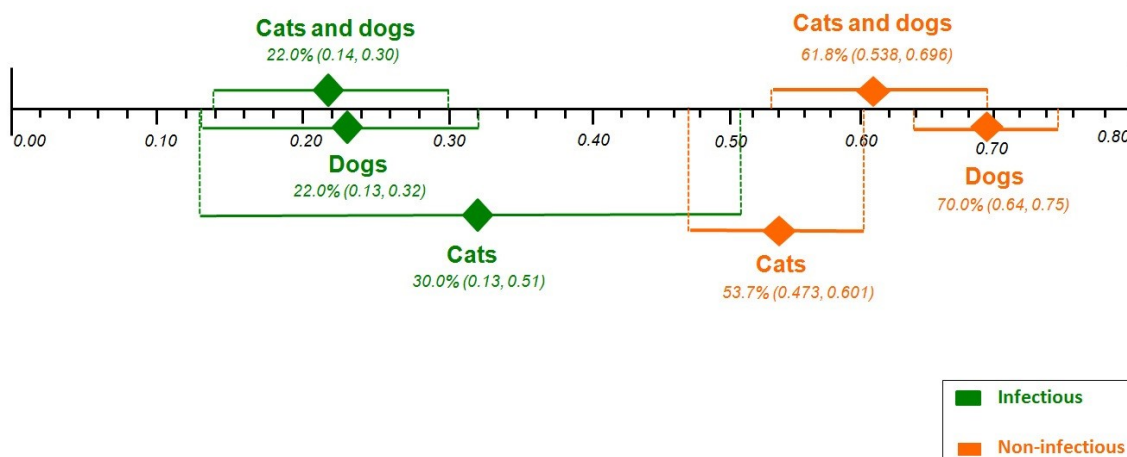


Fig 4. Comparison of the plotted proportional meta-analysis, according to control group treatment and etiology in both cats and dogs, for overall mortality.

Effect differences were seen due to the non-overlap of the 95% confidence intervals showing a higher rates of mortality in control group with AKI due to non-infectious (cats and dogs) compared with control group with AKI due to infectious (cats and dogs), as their CIs did not overlap. There was no studies enough to perform the proportional meta-analysis for the control groups with AKI due non-infectious from cats and from dogs and control group with AKI due infectious from cats.

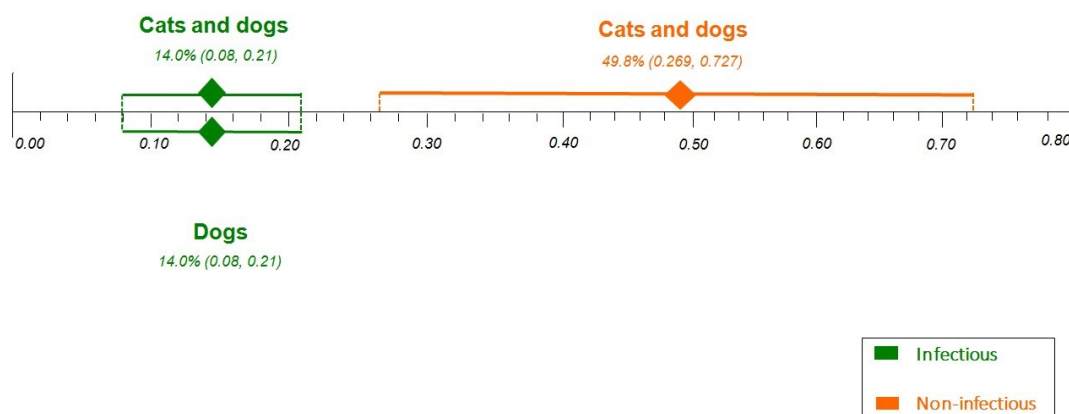


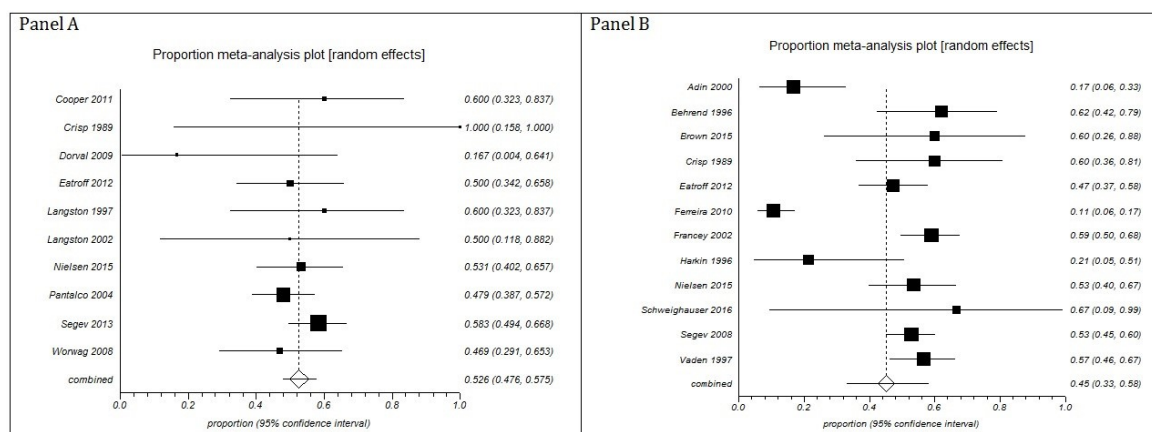
Table legends

Table 1. Characteristics of small animals: comparison among different AKI treatment and etiology.

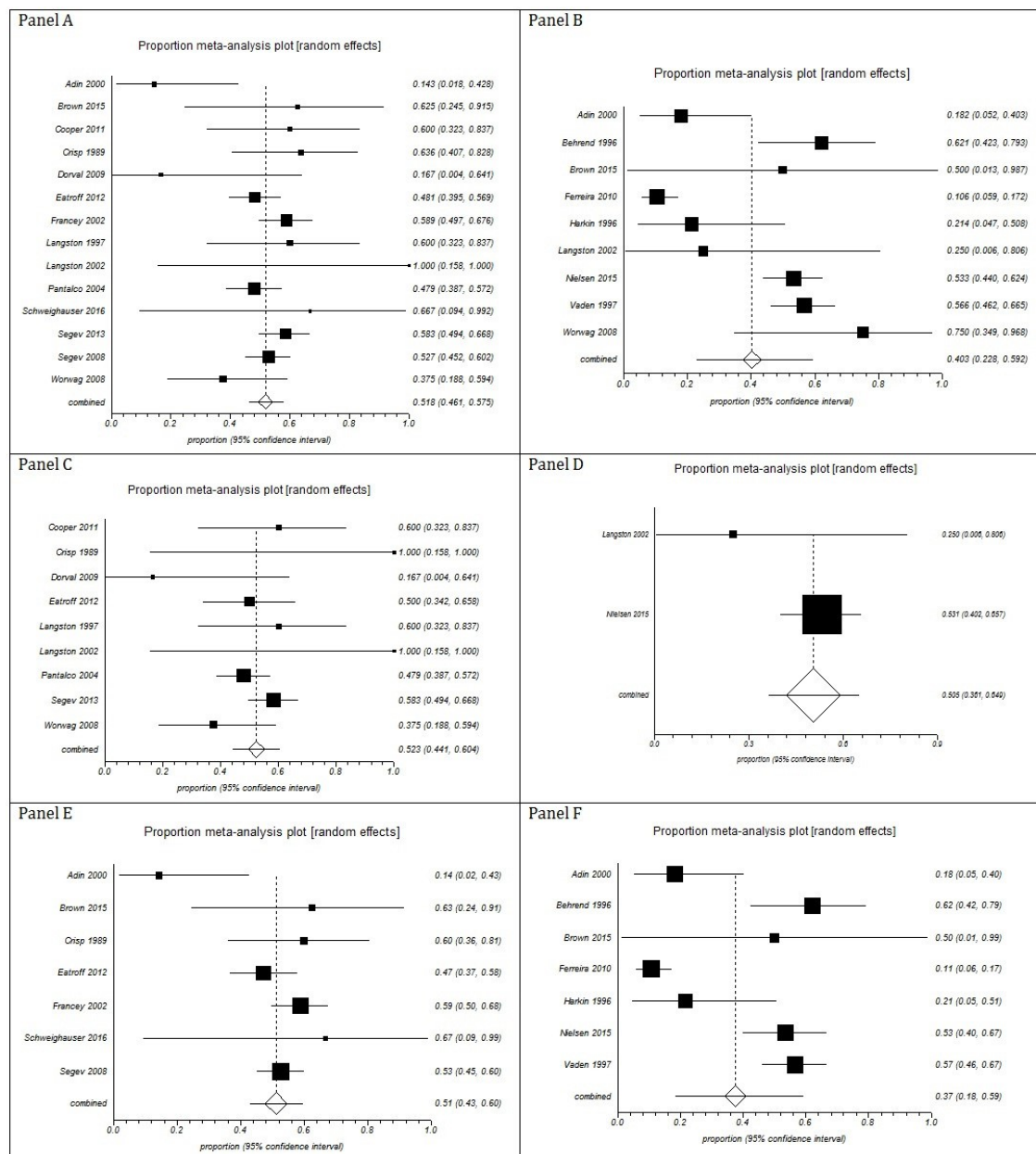
Table 2. Study characteristics related to population, intervention or comparator groups, etiology of IRA, and eligibility criteria.

Supporting information

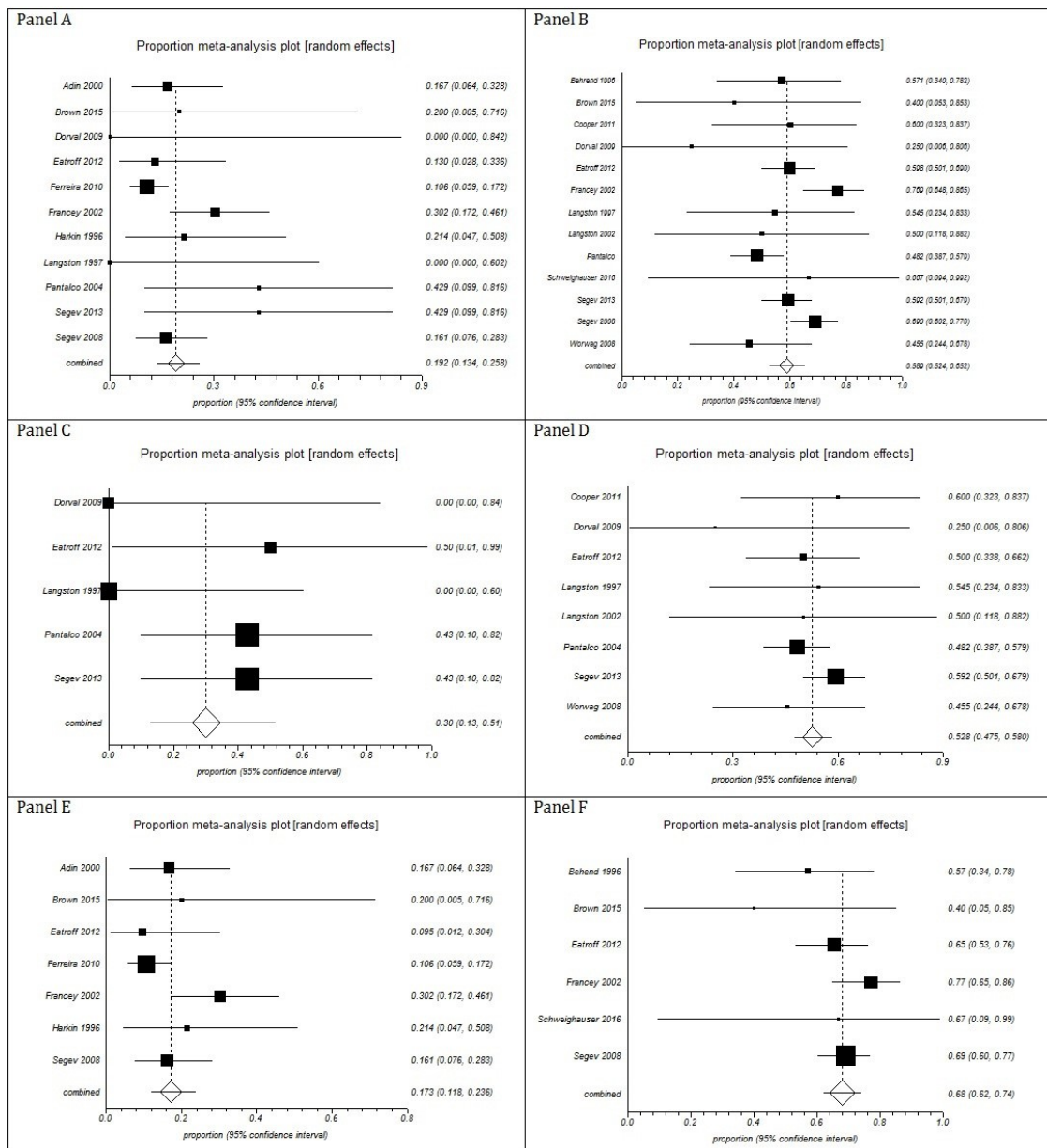
S1 Fig. Overall mortality accordingly to animal species. Panel A: Cats. Panel B: Dogs.



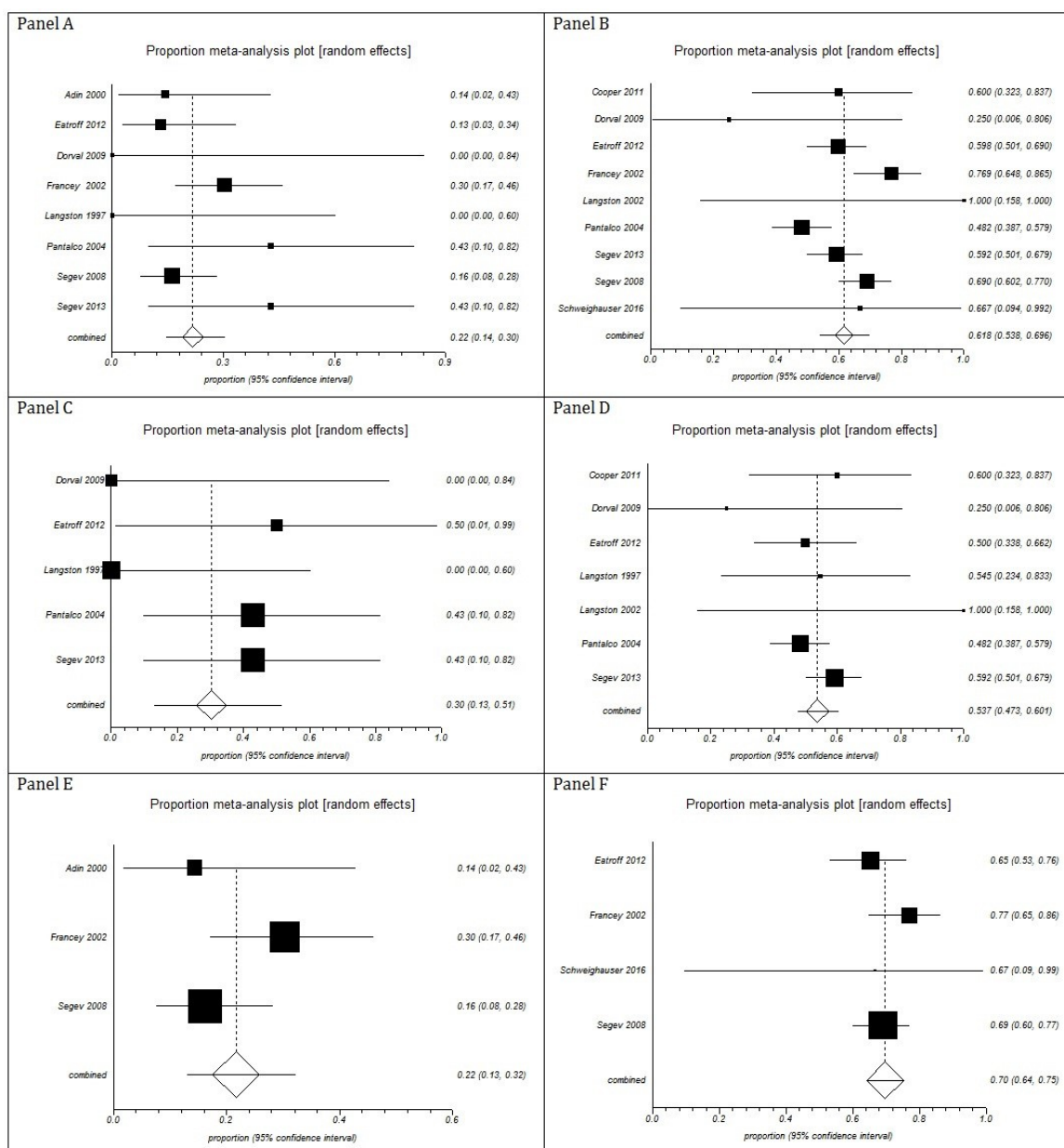
S2 Fig. Overall mortality accordingly to treatment. Panel A. Dialysis for both cats and dogs. Panel B. Control group for both cats and dogs. Panel C. Dialysis for cats. Panel D: Control group for cats. Panel E: Dialysis for dogs. Panel F: Control group for dogs.



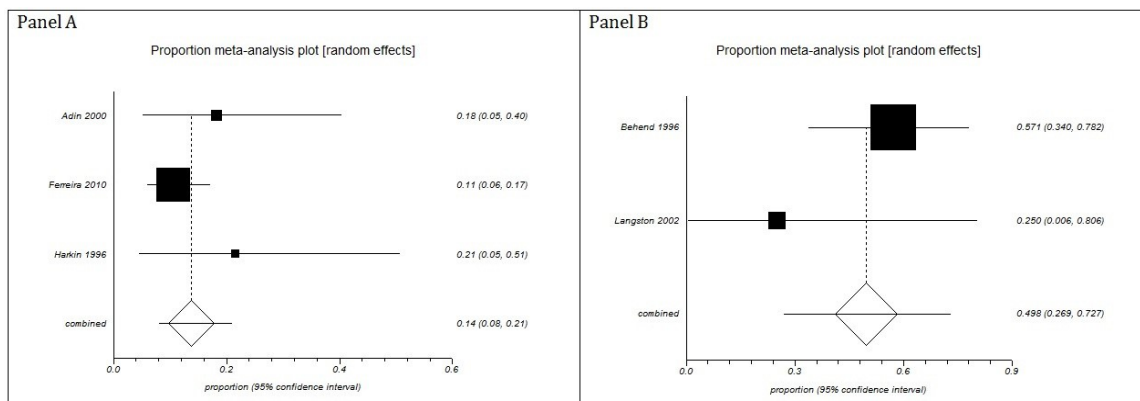
S3 Fig. Overall mortality according the etiology. Panel A: Infectious for cats and dogs. Panel B: Non-infectious for cats and dogs. Panel C: Infectious for cats. Panel D: Non-Infectious for cats. Panel E: Infectious for dogs. Panel F: Non-infectious for dogs.



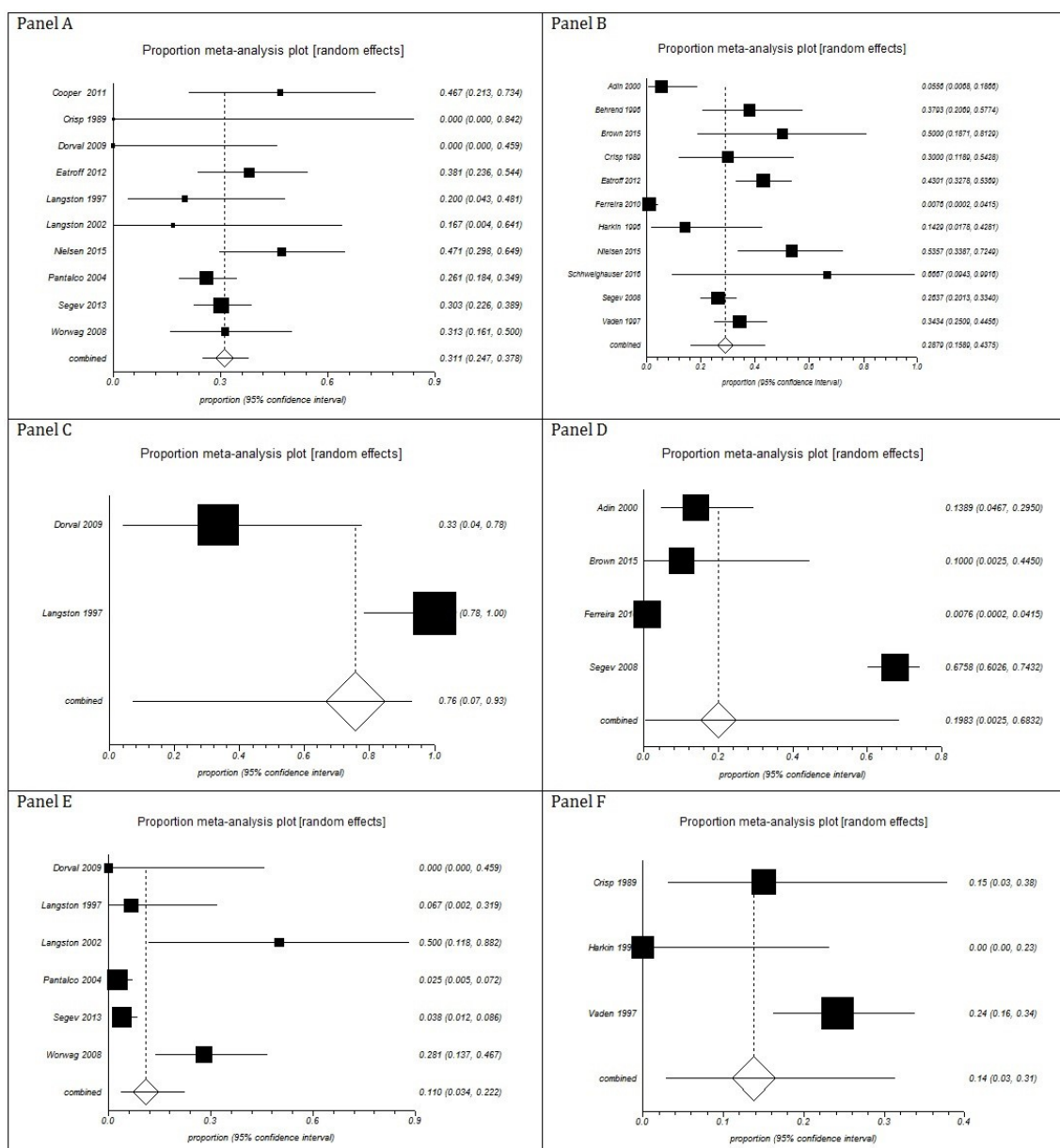
S4 Fig. Overall mortality accordingly the dialysis treatment, etiology and for both cats and dogs. Panel A: Cats and dogs due infectious. Panel B: Cats and dogs due non-infectious. Panel C: Cats due infectious. Panel D: Cats due non-infectious. Panel E: Dogs due infectious. Panel F: Dogs due non-infectious.



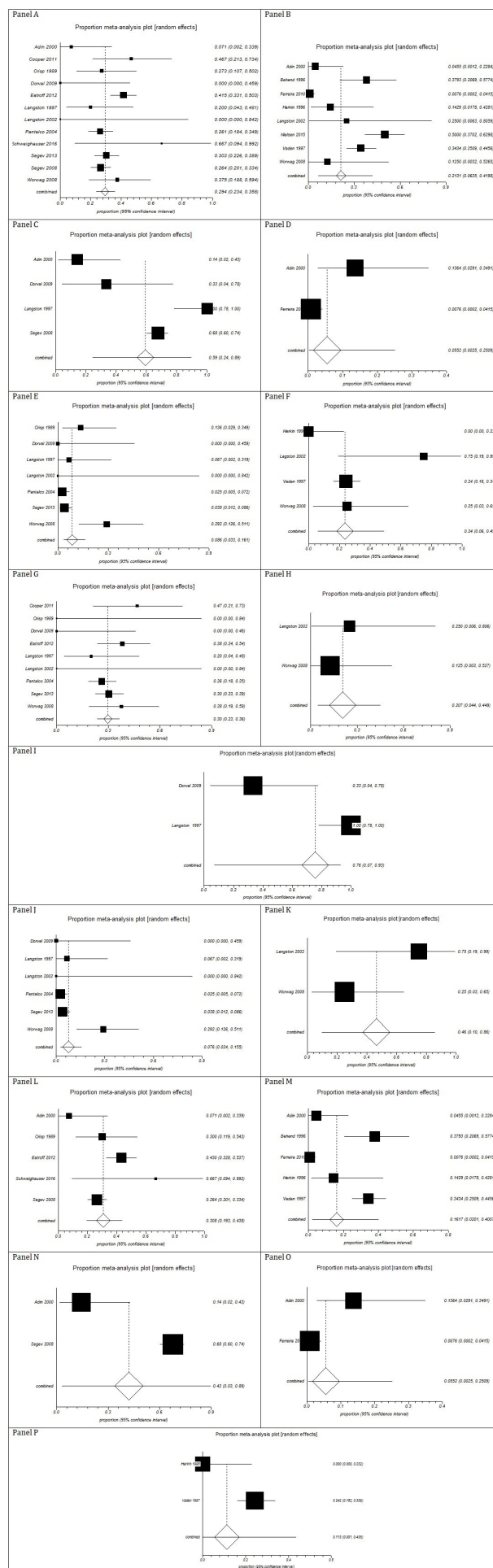
S5 Fig. Overall mortality accordingly the control group treatment, etiology and cats and dogs. Panel A: Cats and dogs due infectious . Panel B: Cats and dogs due non-infectious.



S6 Fig. Overall euthanasia, complications and non-resolution accordingly animal species. Panel A: Overall euthanasia from cats. Panel B: Overall euthanasia from dogs. Panel C: Overall complications from cats. Panel D: Overall complications from dogs. Panel E: Overall non-resolution from cats. Panel F: Overall non-resolution from dogs.



S7 Fig. Overall euthanasia, complications and non-resolution accordingly the treatment. Panel A: Euthanasia and dialysis for cats and dogs. Panel B: Euthanasia and control group for cats and dogs Panel C: Complications and dialysis for cats and dogs. Panel D: Complications and control group for cats and dogs. Panel E: Non-resolution and dialysis for cats and dogs. Panel F: Non-resolution and control group for cats and dogs. Panel G: Euthanasia and dialysis for cats. Panel H: Euthanasia and control group for cats. Panel I: Complications and dialysis for cats. Panel J: Non-resolution and dialysis for cats. Panel K: Non-resolution and control group for cats. Panel L: Euthanasia and dialysis for dogs. Panel M: Euthanasia and control group for dogs. Panel N: Complications and dialysis for dogs Panel O: Complications and control group for dogs. Panel P: Non-resolution and control group for dogs.



S8 Fig. Overall mortality, euthasia, complications and non-resolution for cats and dogs. Panel A: Mortality for cats and dogs. Panel B: Sensitivity analysis without Francey 2012 and Nielsen 2015^a, for overall mortality. Panel C: Euthanasia for cats and dogs. Panel D: Complications for cats and dogs. Panel E: Non-resolution for cats and dogs.

