

Obliteração sanguínea renal transitória como alternativa ao estudo da síndrome de isquemia-reperfusão renal em modelo animal

Transient renal blood obliteration as an alternative to the study of renal ischemia-reperfusion syndrome in an animal model

Obliteración transitoria de sangre renal como alternativa al estudio del síndrome de isquemia-reperfusión renal en un modelo animal

Recebido: 23/02/2022 | Revisado: 07/03/2022 | Aceito: 15/03/2022 | Publicado: 23/03/2022

Robson dos Anjos Honorato

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6640-1363>
Centro Universitário Uninta, Brasil
E-mail: honorato.ra@gmail.com

Matheus Levi Tajra Feitosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9247-8532>
Universidade Estadual do Maranhão, Brasil
E-mail: matheusfeitosa@professor.uema.br

Lucilene dos Santos Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2323-5289>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: vetluc@hotmail.com

Maria Acelina Martins de Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9165-7339>
Centro Universitário Uninta, Brasil
E-mail: honorato.ra@gmail.com

Alcyone de Oliveira Paredes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7427-0543>
Pesquisadora, Brasil
E-mail: alcyoneparedes@hotmail.com

Nathália Borges de Almeida Angelim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5191-9581>
Pesquisadora, Brasil
E-mail: nathalia_borges2009@hotmail.com

Renato dos Anjos Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6001-2925>
Universidade Federal de Alagoas, Brasil
E-mail: renatosouza@outlook.com.br

Resumo

Este trabalho visa avaliar a viabilidade do método de obliteração sanguínea renal transitória como alternativa ao estudo da SIR renal em catetos (*Tayassu tajacu*), tendo em vista a provável similaridade morfofisiológica desta espécie com os humanos, uma vez que a mesma apresenta proximidade filogenética com o suíno doméstico. Foram utilizados oito animais, os quais foram submetidos a procedimento cirúrgico para indução de nefropatia isquêmica mediante clampeamento dos vasos renais com pinça vascular por 60 minutos. Foram colhidas amostras para mensuração sérica de ureia, creatinina e relação proteína / creatinina urinária – UPC, além de avaliação ultrassonográfica renal, ambos antes da indução e no 10º e 20º dias pós-indução, e coleta de material para exames histopatológicos. Os resultados demonstraram diferença nos níveis de resistividade renal entre os momentos avaliados, aumento de ecogenicidade renal com perda da relação córtico-medular e presença de discretas alterações glomerulares e várias alterações túbulointersticiais na análise histopatológica. Concluiu-se que o cateto caracteriza-se como um bom modelo experimental para estudos de nefropatias isquêmicas induzidas, contudo faz-se necessário a padronização de seus parâmetros bioquímicos renais, sorológicos e urinários em regime nutricional idêntico, haja visto a grande variabilidade de tais dados dentro da espécie.

Palavras-chave: Catetos; Isquemia-reperfusão; Modelo animal; Nefropatias.

Abstract

The work aims at evaluating the viability of the transient renal blood obliteration method as an alternative to the study of renal CRS in *Tayassu tajacu*, considering the probable morphological and physiological similarity of this species to humans, since it presents phylogenetic proximity with domestic swine. Eight animals were used, which were

submitted to a surgical procedure to induce ischemic nephropathy by clamping the renal vessels with vascular clamp for 60 minutes. Samples were collected for serum urea, creatinine and urinary protein / creatinine ratio (UPC), in addition to renal ultrasonographic evaluation, both before induction and on the 10th and 20th postoperative days, and collection of material for histopathological examination. The results showed a difference in the renal resistivity levels between the evaluated moments, an increase of renal echogenicity with loss of the cortico-spinal relation and presence of discrete glomerular alterations and several tubulointerstitial alterations in the histopathological analysis. It was concluded that the catheter is a good experimental model for studies of induced ischemic nephropathies, but it is necessary to standardize its renal, serological and urinary biochemical parameters in the same nutritional regimen, given the great variability of such data within the species.

Keywords: Cathets; Nephropathy; Ischemia-reperfusion; Animal model.

Resumen

Este trabajo tiene como objetivo evaluar la factibilidad del método de obliteración de sangre renal transitoria como una alternativa al estudio de SIR renal en pecaríes de collar (*Tayassu tajacu*), en vista de la probable similitud morfofisiológica de esta especie con los humanos, ya que presenta proximidad filogenética con el cerdo doméstico. Se utilizaron ocho animales, a los que se les realizó un procedimiento quirúrgico de inducción de nefropatía isquémica pinzando los vasos renales con pinza vascular durante 60 minutos. Fueron colectadas muestras para medición de urea sérica, creatinina y cociente proteína/creatinina urinaria - UPC, además de evaluación ecográfica renal, tanto antes de la inducción como a los 10 y 20 días posinducción, y recolección de material para exámenes histopatológicos. Los resultados mostraron diferencias en los niveles de resistividad renal entre los momentos evaluados, aumento de la ecogenicidad renal con pérdida de la relación córtico-medular y presencia de discretas alteraciones glomerulares y varias alteraciones tubulointersticiales en el análisis histopatológico. Se concluyó que el pecarí de collar se caracteriza como un buen modelo experimental para estudios de nefropatías isquémicas inducidas, sin embargo, es necesario estandarizar sus parámetros bioquímicos renales, serológicos y urinarios en un régimen nutricional idéntico, dada la gran variabilidad de tales datos. dentro de la especie.

Palabras clave: Pecaríes de collar; Nefropatías; Isquemia-reperusión; Modelo de animales.

1. Introdução

As doenças renais isquêmicas apresentam alta mortalidade, morbidade e podem levar a perda irreversível da função renal. Sua fisiopatologia é complexa e envolve as interações do complexo imunológico-celular-hormonal, levando a danos celulares múltiplos, tornando inviável qualquer tipo de terapia convencional, sendo o transplante o método mais eficaz para o reestabelecimento do paciente renal. No entanto, o transplante renal ainda apresenta dificuldades diversas, tais como rejeições (síndrome do enxerto-hospedeiro), sobrevida diminuída do órgão transplantado e um número muito reduzido de doações (Moon et al., 2016).

A SIR é considerada como uma das principais causas de lesões renais agudas, se caracterizando como um fenômeno complexo que contribui com 60-70% da morbidade e mortalidade relacionadas à lesão renal aguda presentes em várias situações clínicas, como por exemplo, alterações que cursem com baixo débito cardíaco e os transplantes renais (Yamaki et al., 2016; Manesh et al., 2019). Os efeitos deletérios da SIR renal são alvos de diversos estudos sobre terapias alternativas com uso de medicamentos como a clorpromazina, verapamil, alopurinol, octreotida, óleo de copaíba, extrato alcoólico de alecrim-pimenta, vitaminas C, D e E e ciclosporina A, porém sem resultados satisfatórios (Shih et al., 1988; Yamaki et al., 2012; Costa, 2019).

A indução de nefropatia em modelos experimentais é de suma importância e de grande evidência, principalmente após os avanços científicos relacionados a novos tratamentos para reparação tecidual (ABTO, 2013). Para a indução da lesão renal em animais utilizam-se diversos modelos, dentre eles estão: a administração de drogas nefrotóxicas, como aminoglicosídeos, tetraciclina, anfotericina B; a utilização de substâncias endógenas e exógenas, como nitrato de urânio e etilenoglicol. Pode-se provocar sepse no animal; induzir uma hipoperfusão pelo sistema de isquemia-reperusão, por clampeamento da artéria renal e após um período de tempo libera-se o fluxo para a reperusão tecidual; e ainda o sistema de isquemia sem reperusão, consistindo na obliteração parcial ou total da artéria renal, com consequente necrose tubular aguda seguida de insuficiência renal (Konopka et al., 2007; Forrester, 2008; Singh, 2012; Jeong et al., 2018; Weng et al., 2018).

O cateto (*Tayassu tajacu*), espécie silvestre, pertencente à família Tayassuidae, apresenta proximidade filogenética com o suíno doméstico, e, considerando a similaridade morfofisiológica deste último com os humanos, poderá representar um meio alternativo para estudos. Seu peso reduzido, com indivíduos adultos pesando aproximadamente 25 quilogramas, reflete em economia do ponto de vista da alimentação do animal, bem como de gastos com anestésicos, drogas anti-inflamatórias e antibióticas. Ressalta-se ainda, pesquisas iniciais sobre a introdução de novos modelos suídeos como o cateto (*Tayassu tajacu*), tayassuídeo que representou um bom modelo para nefropatia isquêmica induzida por clampeamento parcial da artéria renal, apresentando grande resistência, de fácil adaptação em cativeiro, com tamanho e peso corporal favoráveis à manipulação e de baixo custo de manutenção, quando comparado a outros modelos suídeos (Bezerra et al., 2014).

Desta forma, em virtude da necessidade da criação de novos modelos animais que atendam à necessidade dos pesquisadores na mimetização da doença renal, e em particular as lesões renais causadas na SIR, somado ao fato do cateto (*Tayassu tajacu*) possuir características favoráveis que norteiam sua utilização como modelo animal para estudo de nefropatias induzidas, este trabalho propõe a realização de obliteração sanguínea renal transitória como alternativa ao estudo da SIR renal em catetos (*Tayassu tajacu*).

2. Metodologia

Este experimento foi realizado utilizando-se catetos (*Tayassu tajacu*), machos, criados no Núcleo de Estudos e Preservação de Animais Silvestres – NEPPAS (Registro no Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis, IBAMA, nº 02/08-618) da Universidade Federal do Piauí (UFPI).

Os protocolos utilizados neste experimento foram autorizados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal do Piauí – CEEA da UFPI – (CEEA processo nº 041/11) e pelo Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade - SISBIO (processo nº 33058).

Após avaliação física, os animais considerados clinicamente saudáveis, que apresentaram normorexia, normodipsia, normoúria, normoquezia e ausência de lesões cutâneas, foram identificados, pesados, mantidos no NEPPAS, em baias individuais, higienizadas diariamente, alimentados com ração comercial (proteína bruta mínima- 16%, extrato etéreo-3,03%, matéria fibrosa-5,5%, matéria mineral 7,5%, cálcio – 1,3% e fósforo – 0,7%), além de milho, frutas, tubérculos e água *ad libitum*. O peso dos catetos variou entre 12 e 15 kg.

Foram utilizados oito catetos (*Tayassu tajacu*), sendo induzida a nefropatia isquêmica em todos. A avaliação dos parâmetros renais foi realizada mediante exames hematológicos, urinálise, ultrassonografia e *Doppler* vascular antes da indução (M1 – Momento 1), e repetida com 10 dias (M2 – Momento 2) e 20 dias (M3 – Momento 3) após a indução. Os catetos foram submetidos à isquemia renal por obliteração total transitória da artéria renal mediante clampeamento, que durou 60 minutos e, após 21 dias, foi realizada a nefrectomia total unilateral esquerda de todos os animais para avaliação histopatológica.

Em todos os procedimentos os animais foram contidos quimicamente com dosagens referentes ao suíno doméstico. Após jejum de sólidos de 24 horas e líquido de 12 horas, sempre pela manhã, com uma associação de 15 mg/Kg de cloridrato de quetamina (Dopalen[®]) associado a 1 mg/Kg de maleato de midazolam (Dormire[®]) utilizando-se dardo projetado por zarabatana pneumática (DistInject[®]).

Para realização dos procedimentos cirúrgicos, após a contenção química, os animais foram transportados para o centro cirúrgico do Hospital Veterinário Universitário (HUV) do Centro de Ciências Agrárias da UFPI, onde tiveram a veia cefálica canulada com cateter 20G e foram mantidos com infusão de solução de Ringer com lactato. Foram induzidos à anestesia geral inalatória com 5 mg/kg de propofol (Propovan[®]), intubados com sonda endotraqueal 7.5 e mantidos sob anestesia inalatória

com isoflurano (Isoflurane[®]) diluído em O₂ a 100%. Durante todo o trans-operatório os animais foram monitorados mediante monitor cardíaco e oxímetria de pulso.

A avaliação morfológica renal bilateral foi feita por equipamento de ultrassonografia Chison Q6, sonda microconvexa 6-8 MHz e sonda 10-12 MHz. Foram mensurados os valores do tamanho renal, comprimento e diâmetro, descrição morfológica e padrões de ecogenicidade. Na avaliação de *Doppler* vascular foram observados valores de velocidade de fluxo e índice de resistividade. O exame foi realizado novamente no décimo e vigésimo dias após a indução da lesão renal.

Procedeu-se, também, a coleta de urina por cistocentese guiada por ultrassonografia, para realização da urinálise em Refratômetro Quimis, fita de urinálise Uriquest Plus Vet da Labtest e refratômetro de mão Q667-5, além da relação proteína/creatinina urinária (UPC). Foram avaliados os aspectos físicos, químicos e de sedimento da urina, além de outros achados de urinálise.

Para verificação da função renal dos animais foram coletados 5ml de sangue periférico por punção da veia cefálica com seringa estéril de 10 mL acoplada a agulha 23G. O sangue foi centrifugado a 3000 rotações por minuto (rpm) durante 10 minutos para retirada do soro e assim proceder a dosagem bioquímica sérica (Doles modelo D-250) de ureia e creatinina.

O modelo de isquemia utilizado para induzir lesão renal se deu pelo clampeamento da artéria renal. Após tricotomia da região abdominal e antissepsia da pele, com Clorexidine 2% e Álcool, os catetos foram submetidos à laparotomia pelo flanco esquerdo. A pele foi incisada no sentido dorsoventral e os músculos oblíquo externo, oblíquo interno e transversos foram separados. A fáscia transversa e o peritônio também foram incisados, e, com auxílio de afastadores de *Farebeuf*, o rim esquerdo foi visualizado, identificando-se o pedículo renal. A artéria renal esquerda foi dissecada e isolada com o auxílio de fio mononylon 0, para posterior obliteração total mediante clampeamento com pinça vascular por 60 minutos. Seguiu-se então a laparotomia, com a musculatura aproximada por pontos Sultan separados, com fio de Nylon 3-0 e a dermorráfia por pontos simples separados com fio de Nylon 3-0 (Figura 1)

Os animais foram submetidos à terapia pós-operatória com benzilpenicilina benzantina (Bepeben[®]) 40.000 UI, flunixin meglumine (Banamine[®]), dipirona sódica (Algivet[®]) 2mg/kg, cloridrato de tramadol (Tramadon[®]) 25mg/kg, doses utilizadas em suínos domésticos. Para o tratamento tópico da ferida cirúrgica foi utilizada pomada cicatrizante a base de alantoína (Alantol[®]).

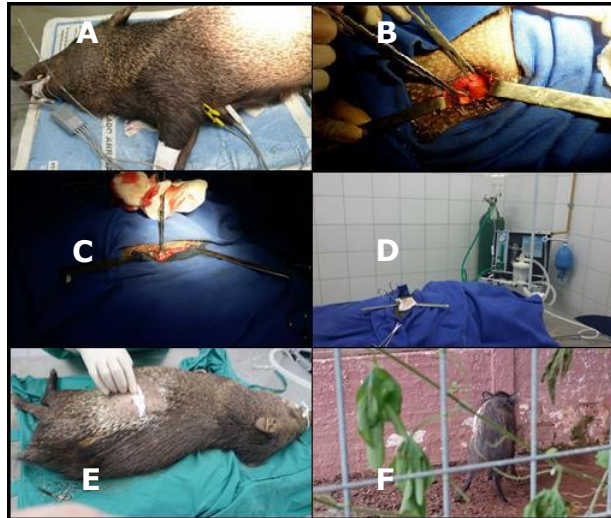
Para realização da nefrectomia total, o protocolo anestésico e o acesso cirúrgico ao rim esquerdo mediante laparotomia transcórrea conforme descrito nesta metodologia para a técnica de obliteração sanguínea transitória da artéria renal. O pedículo renal foi identificado e dissecado para a separação da artéria, veia renal e ureter, uma dupla ligadura destes elementos foi então realizada, seccionando-os entre as duas ligaduras e posteriormente retirando o rim. A laparotomia, curativo e terapia pós-operatória foram realizadas conforme a metodologia descrita.

Para avaliação histopatológica, coletou-se fragmentos do córtex e medula renal com 5 mm de espessura dos rins lesionados, fixados em *Bouin* por 24h, seguindo com o seu processamento e inclusão em parafina, segundo técnica e rotina do Laboratório de Patologia Animal da UFPI. Foram preparados cortes de 5µm de espessura, corados com Hematoxilina-eosina, Tricrômio de Masson para coloração de tecido conjuntivo fibroso, PAS (Ácido Periódico de Schiff) e PAMS (Ácido Periódico Prata-Metamina) para avaliação de membranas basais celulares.

Para avaliação estatística os dados foram expressos através da média, desvio padrão, mediana e limite inferior e superior. Em seguida, realizou-se uma análise de distribuição dos valores (normalidade) pelo teste de Shapiro-Wilk. Posteriormente, as variáveis que apresentaram distribuição normal foram submetidas à análise de variância (Teste F) e, para a comparação entre os momentos, empregou-se o teste de Tukey HSD. A variável que não apresentou distribuição normal foi

submetida ao teste de Kruskal Wallis para comparação dos valores medianos (Roso, 1998). O programa IBM SPSS *Statistics* 23.0 foi utilizado para a execução dos cálculos estatísticos e o nível de significância adotado foi de 5,0%.

Figura 1. A – Cateto (*Tayassu tajacu*) mantido em anestesia inalatória no Centro Cirúrgico do HVU, UFPI. B- Exposição do rim esquerdo por laparotomia no flanco esquerdo com afastamento dos músculos oblíquo externo, oblíquo interno, transverso e peritônio. C- Oclusão da artéria renal. D – Cateto (*Tayassu tajacu*) mantido sob obliteração transitória (60min) da artéria renal. E- Realização de curativo pós-cirúrgico. F – Cateto (*Tayassu tajacu*) retornando da anestesia em piquete isolado.



Fonte: Robson dos Anjos Honorato (2021).

3. Resultados e Discussão

A indução do modelo animal de isquemia-reperfusão transcorreu sem maiores percalços. A cicatrização total da ferida cirúrgica se deu aos 10 dias de pós-operatório. Os catetos demonstraram ótima resistência após os procedimentos cirúrgicos, não apresentando alterações nos parâmetros fisiológicos e/ou sem sinais clínicos de insuficiência renal, tais como poliúria, polidipsia ou mesmo emagrecimento, corroborando com Bezerra et al. (2014), que demonstrou a viabilidade dessa espécie como modelo experimental para indução de isquemia-reperfusão.

O local escolhido para punção venosa e coleta de amostras sanguíneas em catetos é a veia cava anterior Lochmiller et al. (1984). Já Galvez et al. (2004) utilizou a veia safena. Ambos diferenciam-se do que foi realizado neste trabalho, onde se coletou material sanguíneo da veia cefálica. Contudo, Aparício (2004) elegeu as veias cefálica e safena para tal procedimento e Almeida et al. (2011) apenas a veia cefálica.

As dosagens séricas de ureia e creatinina não apresentaram alterações significativas entre os diferentes momentos avaliados. No entanto, esse fato não exclui a presença de lesão renal, já que a azotemia renal é detectada quando mais de 75% dos glomérulos estão afetados (Waki et al., 2010). O sumário de urina também não apresentou alterações significativas, entretanto, é importante ressaltar que a indução da lesão foi unilateral, de modo que a integridade da função renal pode ser mantida pelo rim contralateral.

Estudos demonstram que a razão proteinúria/creatininúria (relação proteína / creatinina urinária – UPC), em amostra isolada tem sido considerado o método recomendado para a investigação diagnóstica e para o acompanhamento dos pacientes com doença renal, por ser menos sujeito a erros de coleta e correlacionar-se de forma importante com a medida em 24 horas, principalmente quando é utilizada a primeira amostra da manhã. (Alves, 2004). Essa UPC é particularmente útil em medicina

veterinária, tendo em vista a dificuldade em se conseguir uma urina de 24 horas em animais. Em nosso estudo observamos grandes oscilações nas análises de UPC nos tempos estudados e não foram observadas diferenças estatísticas, provavelmente, também, pela indução da lesão ter sido unilateral, onde o rim contralateral íntegro manteve a função renal normal. Outra possibilidade é a interferência do sedimento urinário nessa análise, uma vez que nos catetos sempre foi visto uma quantidade expressiva de sedimento na urina.

A avaliação ultrassonográfica nos períodos analisados evidenciou uma maior presença de áreas hiperecogênicas quando comparadas as imagens obtidas no dia zero (Figura 2).

Figura 2. Avaliação ultrassonográfica do rim de cateto (*Tayassu tajacu*) antes e após indução da síndrome isquemia-reperfusão renal. A – Rim de aspectos ultrassonográficos normais. B – Áreas de ecogenicidade alteradas e perda da relação córtico-medular.



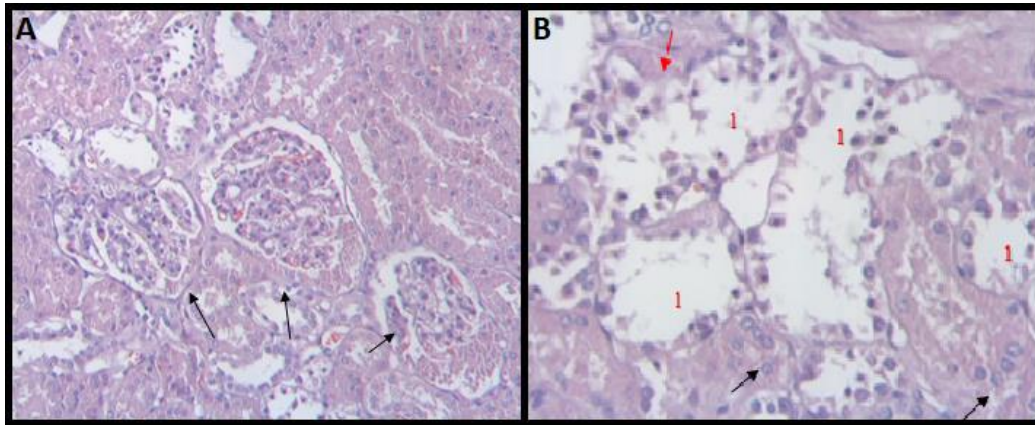
Fonte: Matheus Levi Tajra Feitosa (2021).

De acordo com Santos et al. (2013), alterações de ecogenicidade são frequentes nas lesões tubulares agudas, podendo ocorrer tanto um aumento, como uma diminuição da ecogenicidade. Para Bragato et al. (2015), o aumento da ecogenicidade pode ocorrer em decorrência à esclerose ou fibrose desenvolvidas nas doenças renais crônicas, ou por infiltrado celular e presença de cilindros proteináceos ou celulares e debris celulares nos túbulos renais nos casos de nefrite glomerular e intersticial aguda, necrose ou nefrose tubular aguda.

A análise histopatológica evidenciou discretas alterações glomerulares e várias alterações túbulointersticiais (Quadro 01). As alterações glomerulares foram caracterizadas apenas por espessamento da cápsula urinária em intensidade mínima em em 50% dos animais (02/04) e evidência de material proteináceo moderado no espaço urinário em 25% (Figura 3A).

Quanto às alterações túbulointersticiais, estavam presentes em 100% dos casos nas regiões cortical e medular, porém predominando na região cortical, variando sua intensidade de mínima à severa: Todas as lesões estão descritas no quadro 1. com predominância de degeneração e necrose tubular (Figura 3B), ectasia tubular e presença de cilindros nos túbulos renais. No entanto apenas necrose tubular foi estatisticamente significativa. Nefrite intersticial também foi evidenciada, enquanto fibrose intersticial não foi observada.

Figura 3. A. Fotomicrografia de rim de catetos (*Tayassu tajacu*) submetidos a oclusão temporária da artéria renal (modelo de isquemia reperfusão renal). Material eosinofílico proteináceo no espaço urinário (setas). H-E .20x. Figura 3B. Fotomicrografia de rim de catetos (*Tayassu tajacu*) submetidos a oclusão temporária da artéria renal (modelo de isquemia reperfusão renal). Degeneração hialina (setas pretas). Necrose tubular (1) com ruptura da membrana basal (seta vermelha), picnose difusa e desprendimento de células para o lúmen tubular. H-E.40x.



Fonte: Lucilene dos Santos Silva (2021).

O tipo de degeneração predominante nesse estudo foi degeneração vacuolar (hidrópica), observada nas células epiteliais tubulares (moderada em 50%). Essa lesão é caracterizada por acúmulo de água no citoplasma e, com isso, presença de vacúolos intracitoplasmáticos nas células que ficam com aspecto volumoso e pálidas e núcleo deslocado para periferia. É uma lesão imediata após agressão e é reversível, portanto, não produz transtornos funcionais graves se retirada a causa inicial (Montenegro & Franco, 2009). No entanto, em lesões mais graves geralmente progride para morte celular (Pires et al., 2004).

Autores afirmam que o mecanismo de lesão de isquemia-reperfusão é bastante complexo e envolve a produção de espécies reativas de oxigênio (EROS), inflamação, apoptose e necrose, tendo como consequência principal a necrose tubular aguda pós-isquêmica (Santos et al., 2014; Kezic et al., 2016; Zhao et al., 2018). Nossos resultados demonstraram que, após 21 dias de indução da lesão, a necrose tubular foi significativa, com evidente acidofilia citoplasmática, picnose, cariólise e células se desprendendo, formando restos celulares intraluminais.

Quadro 1. Alterações histopatológicas renais em catetos (*Tayassu tajacu*) submetidos à indução da síndrome isquemia-reperusão renal.

Alterações histopatológicas	Intensidade e distribuição Animais controles
1.0. Glomerulares	
Espessamento de cápsula urinária Material proteináceo no espaço urinário	Focal mínimo (1) e multifocal mínimo (1) Multifocal moderado (1)
2.0. Tubulares	
Degeneração vacuolar	Multifocal mínima (2); multifocal moderada (2)
Degeneração pigmentar	Focal mínima (1); focal leve (2)
Degeneração hialina	Multifocal leve (2)
Necrose tubular	Multifocal moderada (1); multifocal severa (3)
Ectasia tubular	Multifocal leve (4)
Cilindros hialinos	Multifocais mínimos (2); multifocais leves (2)
Cilindros hemáticos	Focal mínimo (1)
Cilindros granulares	Multifocais leves (1); moderados (3)
Tubulorrexia	Focal mínima (1); multifocal leve (1)
3.0. Intersticiais	
Hiperemia	Focal mínima (1); multifocal mínima (1)
Hemorragia	Focalmente extensa intensa (1)
Edema	Ausente
Infiltrado inflamatório histiolinfocitário	Infiltrado inflamatório histiolinfocitário moderado (2)
Fibrose intersticial	Ausente

Fonte: Autores.

Ectasia tubular ocorreu em intensidade mínima a leve em ambos os grupos, esta alteração comumente está associada à fibrose intersticial. Curiosamente nesse estudo, fibrose intersticial não foi evidente. Essa alteração resulta do acúmulo de colágeno e moléculas relacionadas no interstício renal (Farris & Alpers, 2014), sendo que a fibrogênese renal se desenvolve num mecanismo complexo que envolve, entre outros fatores: a secreção de quimiocinas; infiltração de células mononucleares; ativação e proliferação de fibroblastos com liberação de citocinas profibrogênicas; e por fim, cessação do estímulo inflamatório primário (Struz & Neilson, 2003). Além disso, segundo Farris e Alpers (2014) é importante avaliar a composição de uma matriz fibrótica, pois seus componentes podem determinar a susceptibilidade de uma matriz sofrer degradação por proteases e, possivelmente, sofrer regressão, e pode levar ao acúmulo ou ativação de citocinas e de fatores de crescimento que medeiam a fibrose intersticial. Um outro fator importante no que se refere a fibrose, é que células residentes ou infiltrativas podem ser determinantes no curso da mesma. Por exemplo, alguns monócitos / macrófagos são heterogêneos, apresentando uma variedade de fenótipos, podendo desenvolver um papel preferencialmente pró-fibrótico (Anders & Ryu, 2011), enquanto outras classes podem realmente atenuar a fibrose (Semedo et al., 2010).

Uma outra alteração evidenciada em nossos resultados, foi a presença de cilindros em túbulos renais, cilindros hialinos, hemáticos e granulares, sendo que os cilindros hialinos e granulares, embora sem diferença estatística estavam mais intensos (Figura 3). Esse achado confirma proteinúria nesses animais, mesmo que esta não tenha sido evidenciada pelo resultados de UPC. Pois de acordo com Grauer (2011) a presença de cilindros hialinos também é indicativa de proteinúria, que em condições patológicas, pode ser devido a danos nos glomérulos e nas células epiteliais tubulares, onde normalmente ocorreria reabsorção. Além de cilindros, a evidência de material proteináceo no espaço urinário, de degeneração e necrose tubular e de outras alterações tubulointersticiais mínimas como tubulorrexia; hemorragia, hiperemia e edema intersticial, confirmam os danos ao tecido renal em nossos catetos. Segundo Yamaki et al. (2012) o grande responsável pelas principais lesões nas células do órgão isquemiado e a reperfusão. Seguindo esse raciocínio, Kezic et al. (2016) afirmam que os fenômenos da reperfusão consistem em eventos que "paradoxalmente" continuam a danificar o tecido, apesar da circulação estabelecida e do suprimento de oxigênio para o tecido que anteriormente estava sob isquemia. Assim, após a lesão, um processo de reparação envolvendo proliferação celular deve ocorrer para recuperar a função renal (Banaei, 2015).

4. Conclusão

Conclui-se que o cateto é um modelo animal valioso para a pesquisa científica à nível de nefropatias isquêmicas, em virtude de suas características próximas as do suíno doméstico e a espécie demonstrar ótima resistência após os procedimentos cirúrgicos e fácil manejo.

Agradecimentos

A Universidade Federal do Piauí pela possibilidade de realização da pesquisa, a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro para realização do projeto, ao Núcleo Integrado de Morfologia e Pesquisa com Células-tronco (NUPCelt – UFPI) pelo suporte físico e tecnológico e ao Hospital Veterinário Universitário Médico Veterinário Jeremias Pereira da Silva – UVU/UFPI pela disponibilização do centro cirúrgico para realização dos procedimentos cirúrgicos durante a pesquisa.

Referências

- Almeida, A. M. B., Nogueira Filho, S. L. G., Nogueira, S. S. C., & Munhoz, A. D. (2011). Aspectos hematológicos de catetos (*Tayassu tajacu*) mantidos em cativeiro. *Pesq. Vet. Bras.* 31 (2):173-177.
- Alves, M. A. R. (2004). Diagnóstico de Doença Renal Crônica: Avaliação de Proteinúria e Sedimento Urinário. *J Bras Nefrol.* 26(3).
- Anders, H. J., & Ryu M. (2011) Renal microenvironments and macrophage phenotypes determine progression or resolution of renal inflammation and fibrosis. *Kidney Int* 80: 915–925.
- Aparício, P. M. G. (2004). Fisiología reproductiva y desarrollo de métodos diagnósticos del estado reproductivo de La hembra de pecari de collar (*Tayassu tajacu* Linnaeus, 1758) de la Amazonia. Tese de Doutorado em Sanidade Animal, Facultat de Veterinària, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona. 146p.
- Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). (2013). Dados numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: janeiro / setembro – 2013. *Registro Brasileiro de Transplantes*. Ano XIX.
- Banaei, S. (2015). Novel role of microRNAs in renal ischemia reperfusion injury. *Renal failure*, 37(7), 1073-1079.
- Bezerra, D. O., Feitosa, M. L. T., Almeida, H. M., Costa, F. A. L., Braga, J. F. V., Souza, F.A. L., Alves, F.R., Pessoa, G. T., & Carvalho, M. A. M. (2014). Collared Pecary (*tayassu tajacu*) as a new model of renal ischemic injury induced by clamping the renal artery. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 29 (9), 560-572.
- Bragato, N., Fioravanti, M. C. S., Braga, L. G., Reis, D. C., & Borges, N. C. (2015). Lesão renal tubular aguda em cães e gatos: fisiopatogenia e diagnóstico ultrassonográfico. Enciclopédia biosfera. *Centro Científico Conhecer - Goiânia*, v.11 n.22, p.
- Costa, M. F. B. (2019). Efeito nefroprotetor do extrato alcoólico de *Lippia sidoides* em modelos de lesão renal aguda por isquemia/reperfusão. (DISSERTAÇÃO) – Universidade Federal do Ceará.
- Farris, A. B., & Alpers, C. E. (2014). What is the best way to measure renal fibrosis?: A pathologist's perspective. *Kidney Int Suppl.* 4(1): 9–15.

- Forrester, S. D. (2008). Nefropatias e Ureteropatias. In Birchard, S. J., Sherding, R. G. *Manual Saunders – Clínica de Pequenos Animais*. 3ª ed., São Paulo: Editora Roca, p. 1001.
- Galvez C. H., Montoya G. E., Nofre Sanchez P., Schettini Z. L., & Mendoza B. P. (2004). Sanidad em el manejo del sajino (*Tayassu tajacu*) en el trópico. *VI Congreso Internacional sobre Manejo de Fauna Silvestre en la Amazonia y Lationamerica*, 5-10 septiembre, Iquitos, Peru, p.38. (Resumo)
- Grauer G. F. (2011). Proteinuria: measurement and interpretation. *Top Companion Anim Med*. 26(3):121-7.
- Kezic, A. et al. (2016). Mitochondria-Targeted Antioxidants: Future Perspectives in Kidney Ischemia Reperfusion Injury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2016, 12p.
- Jeong, B. Y., Park, S., Cho, S., Yu, S., Lee, H. Y., Park, C. G., Kang, J., Jung, D., Park, M. H., Hwang, W., Yun, S., Jung, J., Yoon, S. (2018) TGF- b - mediated NADPH oxidase 4-dependent oxidative stress promotes colistin-induced acute kidney injury. *Journal Antimicrob Chemother*, 73, 962–972.
- Konopka, C. L., Jurach, A., & Wender, O.C.B. (2007). Experimental model for the study of chronic renal ischemia in rats. Morphologic, histological and ultra-structural analysis. *Acta Cirúrgica Brasileira - Vol 22 (1) - 12-21*.
- Lochmiller, R. L., & Grant, W. E. (1984). Serum chemistry of collared peccary (*Tayassu tajacu*). *Journal Wildlife Disease*, 20(2):134-140.
- Manesh, Y. H., Hemmati, S., Shirooe, S., Nabavi, S. M., Bonakdar, A. T., Fayaznia, R., Asgardoorn, M. H., Dehnavi, A. Z., Ghafouri, M., Wandiou, J. G.N., Caprioli, G., Sut, S., Maggi, F. Dall'acqua, S. (2019). Protective effects of hydroalcoholic extracts from an ancient apple variety 'Mela Rosa dei Monti Sibillini' against renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Food Funct*, 10, 7544-7552
- Monteiro R, Brandau R, Gomes WJ, Braile. DM. (2009). Tendências em experimentação animal. *Revista Brasileira Cirurgia Cardiovascular*, 24(4): 506-513.
- Moon, K. H. et al. (2016). Kidney diseases and tissue engineering. *Methods*, 99, 112-119.
- Pires, M. A, Travassos, F. S., Gärtner, F. (2004). *Atlas de Patologia Veterinária*. Ed. Lidel, Lisboa.
- Roso, N. C. (1998). Estudo da proteção renal durante a isquemia e reperfusão em: Sampaio, I. B. M. Estatística aplicada à experimentação animal. Belo Horizonte: *Fundação de Ensino e Pesquisa em Medicina Veterinária e Zootecnia*. 221p.
- Santos, R. V. Merline, M. B., Souza, L. P., Machado, V. M. V., Pantoja, J. C. F., & Prestes, N. C. (2013). Ultrassonografia Doppler na avaliação renal de cadelas diagnosticadas com piometra antes e após tratamento com ovariossalpingohisterectomia. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 33(5):635-642.
- Schroppel, B., & Legendre, C. (2014). Delayed kidney graft function: from mechanism to translation. *Kidney international*, 86(2), 251-258.
- Semedo, P., Donizetti-Oliveira, C., Burgos-Silva, M., et al. (2010). Bone marrow mononuclear cells attenuate fibrosis development after severe acute kidney injury. *Lab Invest*, 90: 685–695.
- Singh, A. P. (2012). Animal models of acute renal failure. *Pharmacological Reports*, v. 64, p. 31-44.
- Sousa, D. L. (2019). Efeito protetor do óleo essencial de *Cymbopogon citratus* na injúria de células renais induzidas por isquemia e reperfusão: estudo *In vitro* e *In silico*. (DISSERTAÇÃO) – Universidade Federal do Ceará.
- Strutz, F., & Neilson E. G. (2003). New insights into mechanisms of fibrosis in immune renal injury. *Springer Semin Immunopathol*. 24(4):459-76.
- Waki, M. F., Martorelli C. R., Mosko P. E., & Kogika M. M. (2010). Classificação em estágios da doença renal crônica em cães e gatos: abordagem clínica, laboratorial e terapêutica. *Ciência Rural*, 40, 2226-22
- Weng, X., Li, S., Qin, Z., Xie, Y., Song, Q., Zhu, Q., & Song, D. (2018). Protective Effect of Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate on Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *Kidney Blood Press Res.*, v. 43, n. 3, p. 651–663.
- Yamaki, I. N., Pontes, R. V. S., Costa, F. L. S., Yamaki, V. N., Teixeira, R. K. C., R Yasojima, E. Y., & Brito, M. V. H. (2016). Síndrome De Isquemia E Reperfusão Renal: Efeito Da Lidocaína E Do Pós-condicionamento Local, *Rev. Col. Bras. Cir.* 348-353.
- Yamaki, V. N., Gonçalves, T. B., Coelho, J. V. B., Pontes, R. V. S., Costa, F. L. S., & Brito, M. V. H. (2012). Efeito Protetor Do Per-condicionamento Isquêmico Remoto Nas Lesões Da Síndrome De Isquemia E Reperfusão Renal Em Ratos, *Rev. Col. Bras. Cir.*, 529-533.
- Zhao, M., Zhou, Y., Liu, S., Li, L., Chen, Y., Cheng, J., Lu, Y., & Liu, J. (2018). Control release of mitochondria-targeted antioxidant by injectable self-assembling peptide hydrogel ameliorated persistent mitochondrial dysfunction and inflammation after acute kidney injury. *Drug Delivery*, 25(1), 546–554.