

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Faculdade de Veterinária
Programa de Pós-Graduação em Veterinária



Tese

**Fibrose renal associada à necrose tubular aguda em cães e gatos: revisão
histológica, estadiamento e dados retrospectivos**

Júlia Vargas Miranda

Pelotas, 2025

Júlia Vargas Miranda

**Fibrose renal associada à necrose tubular aguda em cães e gatos: revisão
histológica, estadiamento e dados retrospectivos**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Veterinária da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências (área de concentração: Reprodução e Patologia Animal).

Orientadora: Fabiane Borelli Grecco
Coorientadora: Cristina Gevehr Fernandes

Pelotas, 2025

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação da Publicação

M672f Miranda, Júlia Vargas

Fibrose renal associada à necrose tubular aguda em cães e gatos [recurso eletrônico] : revisão histológica, estadiamento e dados retrospectivos / Júlia Vargas Miranda ; Fabiane Borelli Grecco, orientadora ; Cristina Gevehr Fernandes, coorientadora. — Pelotas, 2025.

36 f. : il.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, 2025.

1. Graduação. 2. Doença renal aguda. 3. Pequenos animais. 4. Creatinina. 5. Histopatológico. I. Grecco, Fabiane Borelli, orient. II. Fernandes, Cristina Gevehr, coorient. III. Título.

CDD 636.708961

Júlia Vargas Miranda

Fibrose renal associada à necrose tubular aguda em cães e gatos: revisão
histológica, estadiamento e dados retrospectivos

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências,
Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade
Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 25/02/2025

Banca examinadora:

Prof^a. Dr^a. Fabiane Borelli Grecco (Orientador)
Doutora em Ciências pela Universidade Federal de Pelotas

Prof^a. Dr^a. Eliza Simone Viegas Sallis
Doutor em Ciências pela Universidade Federal de Santa Maria

Prof. Dr. Sérgio Jorge
Doutor em Ciências pela Universidade Federal de Pelotas

Prof^a. Dr^a. Margarida Buss Raffi
Doutor em Ciências pela Universidade Federal de Santa Maria

Agradecimentos

Agradeço aos amigos e familiares pelo apoio prestados. Gratidão aos meus pais Julio e Beatriz, e minha irmã Luíza que sempre apoiaram minhas decisões e meus sonhos, independente de suas convicções. Ao meu companheiro Lucas, que esteve ao meu lado nos dias difíceis e nos dias bons, segurando a minha mão e me apoiando. A minha querida avó Irma, que me deixou em 2022 com a mensagem de sempre ser uma mulher livre e independente. A Deus e minhas figuras religiosas que foram meus pilares de fé nesse período.

Aos amigos e colegas de profissão que estiveram ao meu lado, e tornaram essa jornada mais leve, especialmente Luísa e Aline. As educadoras Fabiane e Cristina, orientadora e coorientadora, o meu obrigado pelos ensinamentos, acolhimento e cuidado nesse período, especialmente a Fabiane, que me acolheu e me criou no mundo científico e “patológico” como quem criou uma filha.

Por fim, à Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), pelos 12 anos em que me forneceu estudo gratuito e de qualidade impecável. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

“O mundo precisa de todos os tipos de mentes.” Temple Grandin

Resumo

MIRANDA, Júlia Vargas. **Fibrose renal associada à necrose tubular aguda em cães e gatos: revisão histológica, estadiamento e dados retrospectivos**. 2025. 36f. Tese (Doutorado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2025.

Os rins desempenham um papel essencial na manutenção da vida e estão frequentemente envolvidos nas causas de óbito e eutanásia em cães e gatos. Em casos de injúrias renais agudas, espera-se que os animais sobreviventes apresentem processos de regeneração ou reparação por fibrose. Neste contexto, esta tese traz uma análise retrospectiva das alterações histopatológicas relacionadas a fibrose, encontradas em rins de cães e gatos com diagnóstico de necrose tubular aguda, principal alteração renal aguda observada em cães e gatos atendidos pelo Serviço de Oncologia Veterinária da Universidade Federal de Pelotas (SOVET-UFPEL), no período de 2016 a 2024. Os dados estão apresentados em dois artigos: O primeiro, que apresenta as alterações histológicas e propõe um sistema de graduação para a necrose tubular aguda (NTA), e o segundo, que aborda uma análise comparativa entre o sistema de graduação de NTA com outros sistemas já existentes. Para o primeiro artigo, foram analisadas amostras renais de cães e gatos com NTA, obtidas através de dados do sistema integrado SIG/SOVET e classificadas em NTA isquêmica ou nefrotóxica. Dois grupos controles incluíram rins de animais com doença renal crônica (controle positivo) e rins sem alterações (controle negativo). A graduação da NTA foi baseada em dados obtidos através de lâminas histológicas coradas em hematoxilina e eosina, onde foi considerado necrose epitelial, cilindros pigmentados e fibrose peritubular, com pontuação de 0 a 3, classificando NTA em leve (≤ 3), moderada ($>3 - \leq 6$) e intensa (≤ 7). A fibrose foi avaliada por tricrômico de Masson quanto à intensidade e distribuição em três regiões renais. Dados epidemiológicos (espécie, raça, idade, sexo e etiologia) foram coletados do SIG/SOVET e SimplesVet®, classificando os animais por faixa etária: filhotes (<1 ano), adultos (1-9 anos) e idosos (>9 anos), o que resultou em maior prevalência de gatos adultos e cães idosos, com ambas as espécies com maior número de animais sem raça definida (SRD). Como resultado do primeiro artigo observou-se correlação direta entre a gravidade das alterações histológicas e a intensidade da fibrose peritubular, sugerindo seu papel inicial na resposta fibroplásica da NTA. A graduação de NTA mostrou maior frequência de grau II em felinos (62,5%) e distribuição equilibrada entre graus II e III em cães. A fibrose variou de discreta a intensa em ambos os grupos, sugerindo uma necessidade de maiores estudos voltados para diagnóstico histológico da NTA. O segundo artigo utilizando as mesmas plataformas do artigo anterior, cruzou os dados dos animais e o estadiamento das alterações com as taxas de ureia e creatinina séricas. Como resultado, observou-se divergências relacionadas as graduações, evidenciando que a creatinina sérica pode ser tardia para o diagnóstico da NTA e IRA.

Palavras-chave: graduação; doença renal aguda; pequenos animais; creatinina, histopatológico

Abstract

MIRANDA, Júlia Vargas. **Renal fibrosis associated with acute tubular necrosis in dogs and cats: histological review, staging and retrospective.** 2025. 36f. Thesis (Doctor degree in Sciences) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2025.

The kidneys play an essential role in sustaining life and are frequently involved in the causes of death and euthanasia in dogs and cats. In cases of acute kidney injuries, surviving animals are expected to undergo regeneration or repair processes through fibrosis. In this context, this thesis presents a retrospective analysis of the histopathological changes related to fibrosis found in the kidneys of dogs and cats diagnosed with acute tubular necrosis (ATN), the main acute renal alteration observed in dogs and cats treated at the Veterinary Oncology Service of the Federal University of Pelotas (SOVET-UFPEL) between 2016 and 2024. The data are presented in two articles: The first article describes the histological changes and proposes a grading system for acute tubular necrosis (ATN), while the second presents a comparative analysis between the proposed ATN grading system and other existing systems. For the first article, renal samples from dogs and cats with ATN were analyzed, obtained through data from the integrated SIG/SOVET system, and classified as ischemic or nephrotoxic ATN. Two control groups included kidneys from animals with chronic kidney disease (positive control) and kidneys without alterations (negative control). The ATN grading was based on data obtained from histological slides stained with hematoxylin and eosin, considering epithelial necrosis, pigmented casts, and peritubular fibrosis. A scoring system from 0 to 3 was used, classifying ATN as mild (≤ 3), moderate ($>3 - \leq 6$), and severe (≥ 7). Fibrosis was assessed using Masson's trichrome stain regarding intensity and distribution in three renal regions. Epidemiological data (species, breed, age, sex, and etiology) were collected from SIG/SOVET and SimplesVet®, classifying animals by age group: puppies (<1 year), adults (1-9 years), and seniors (>9 years). As a result of the first article, a direct correlation was observed between the severity of histological changes and the intensity of peritubular fibrosis, suggesting its early role in the fibroplastic response of ATN. The ATN grading showed a higher frequency of grade II in felines (62.5%) and a balanced distribution between grades II and III in dogs. Fibrosis ranged from mild to severe in both groups, highlighting the need for further studies focused on the histological diagnosis of ATN. The second article, using the same platforms as the first, cross-referenced the animals' data and the staging of the alterations with serum urea and creatinine levels. The results showed discrepancies between the grading systems, indicating that serum creatinine may be a late marker for diagnosing ATN and acute kidney injury (AKI).

Keywords: grading; acute kidney disease; small animals; creatinine; histopathological

Lista de Figuras

Figura 1	Cortes histológicos corados em tricrômico de masson referentes às amostras de rins de felinos definidas como grupo controle.....	27
Figura 2	Cortes histológicos corados em tricrômico de masson referentes às amostras de rins de cães definidas como grupo controle.....	28
Figura 3	Cortes histológicos corados em tricrômico de masson referentes às amostras avaliadas de felinos no estudo.....	28
Figura 4	Cortes histológicos corados em tricrômico de masson referentes as amostras avaliadas de cães no estudo.....	28

Lista de Tabelas

Tabela 1	Proposta de graduação utilizada no trabalho para estadiar a IRA....	24
----------	---	----

Lista de Abreviaturas e Siglas

AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
DRA	Doença Renal Aguda
DRC	Doenças Renal Crônica
IRA	Injúria Renal Aguda
IRIS	<i>International Renal Interest Society</i>
NTA	Necrose Tubular Aguda
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage</i>
SDMA	Dimetilarginina Simétrica
TGF	Taxa de Filtração glomerular

Sumário

1 Introdução.....	12
2 Revisão da Literatura.....	14
2.1 Doença Renal Aguda e Necrose tubular aguda.....	14
2.1.1 Fisiopatologia.....	15
2.1.2 Origem e Classificação.....	17
2.1.3 Epidemiologia.....	17
2.1.4 Diagnóstico e estadiamento.....	18
2.1.5 Tratamento e prognóstico.....	19
3 Artigo.....	20
4 Considerações Finais.....	32
Referências.....	33

1 Introdução

Os rins exercem papéis fundamentais no equilíbrio do volume e composição do plasma, e regulam a filtração, reabsorção e excreção de substâncias (RABELO et al., 2022; TORCHIA et al., 2024). São essenciais no controle da concentração de urina e no equilíbrio ácido-básico, além de ajudarem no mecanismo de regulação da pressão arterial por meio dos hormônios renina, angiotensina II, vasopressina e aldosterona (RABELO, 2022). A homeostase de cálcio e fósforo, por meio de hormônios PTH, calcitriol e calcitonina, também dependem do funcionamento renal, influenciando a produção de glóbulos vermelhos via eritropoietina (FREITAS, 2014; RABELO et al., 2022; TORCHIA et al., 2024). As enfermidades renais são frequentes em cães, podendo impactar significativamente a qualidade de vida desses animais e, em alguns casos, resultar em morte ou eutanásia (TOGNI et al., 2018).

Uma das doenças renais que são consideradas comuns em cães e gatos, é a doença renal aguda (DRA) também conhecida como insuficiência renal aguda (IRA), que tem como principal causa a necrose tubular aguda (NTA), caracterizada principalmente por danos no epitélio tubular renal (CRIVELENTTI, 2012). Suas principais causas compõem isquemia e exposição a agentes nefrotóxicos, que também são os critérios utilizados para classificá-la de duas formas: isquêmica e nefrotóxica (ROSS, 2010; IRIS, 2016).

A lesão tubular é o fator principal para a progressão para a (DRC), quando ocorre o agravamento da doença, com uma resolução ineficiente, é desencadeado o processo de recuperação, que tem como principal mecanismo de reparação, a fibrose, que causa impactos significativos na função renal (YABUKI et al., 2010; BENALI, 2014).

Histologicamente, é caracterizada por alterações degenerativas, como edema, perda da membrana basal e presença de restos celulares nos túbulos, os quais podem formar cilindros obstrutivos facilmente identificáveis (WEN et al., 2020).

A prevalência de doenças renais agudas, em animais de companhia pode variar de 0,5 a 0,7% em cães e 1,6 a 20% nos gatos (FREITAS; VEADO; CARREGARO, 2014). Por ser uma doença aguda e de etiologia variada, quando abordados fatores epidemiológicos específicos da DRA, torna-se difícil a comparação com outros estudos, devido à escassez de referências, a prevalência exata da (DRA) em cães e gatos não é amplamente documentada na literatura científica disponível, sendo necessários novos estudos que tragam mais informações (HOSTE, 2008).

Da mesma forma dos fatores epidemiológicos, o diagnóstico da DRA pode ser complexo, portanto, ainda há necessidade de ampliá-lo, segundo Cowgill (2016) atualmente, temos disponíveis formas de realizar diagnóstico e estadiamento, que consideram critérios clínicos e laboratoriais, tendo como referências importantes em medicina humana as escalas (RIFLE, AKIN e KDIGO). Para animais domésticos, a graduação foi estabelecida pela IRIS (2016).

Tendo em vista que a DRA é considerada uma doença comum em cães e gatos, o objetivo geral da tese foi analisar presença de fibrose renal em rins de cães e gatos com doença renal aguda, previamente diagnosticados no serviço de Oncologia Veterinária/UFPEL (SOVet – UFPEL) no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2024. O objetivo específico deste estudo foi avaliar, revisar e classificar através dos dados retrospectivos classificar a doença renal aguda (DRA) utilizando uma nova tabela de graduação proposta, considerando as características histopatológicas da necrose tubular aguda (NTA) e da fibrose renal, e comparar os resultados entre a graduação proposta e graduações já utilizadas.

2 Revisão da Literatura

2.1 Doença Renal Aguda e Necrose tubular aguda

Historicamente a doença renal foi dividida em Doença Renal Aguda (DRA) e Doença Renal Crônica (DRC), sendo diferenciadas pela velocidade do desencadeamento e possibilidade ou não de recuperação, apesar de, por vezes, se sobrepor (COWGILL, 2016). A doença renal aguda (DRA), representa um espectro de doença que está associado a um início de lesão súbita do parênquima renal, sendo caracterizada por falha renal generalizada, que cursa com a incapacidade dos rins em atender as demandas de excreção, metabolização e funções endócrinas do corpo, caracterizando a falha renal aguda (IRIS, 2016).

A falha renal aguda é caracterizada pelo rápido declínio na taxa de filtração glomerular (TFG) (IRIS, 2016). Essa alteração pode influenciar o débito urinário e as concentrações séricas de creatinina, resultando no acúmulo de substâncias nitrogenadas, acúmulo de metabólicos tóxicos, desregulação do equilíbrio de fluídos, eletrólitos e controle ácido-base (COSTA et al., 1998; IRIS, 2016; OSTERMANN et al., 2020).

Dentro do espectro da DRA, a necrose tubular aguda (NTA), é a principal lesão de DRA, sendo também considerada a causa mais comum da DRA (CRIVELENTTI, 2012). Entender a necrose tubular é necessário para prevenir a progressão doença renal, visto que a morte de células tubulares pode ocorrer por apoptose dentro dos processos de desenvolvimento e regeneração (MAREMONTI et al., 2022). Por ser uma lesão celular, pode ser reconhecida através de seus padrões histológicos, descritos por sinais de necrose como perda da membrana basal e edema, restos celulares intratubulares e por vezes cilindros obstrutivos (WEN et. al., 2020).

O processo de recuperação do rim está intimamente relacionado ao processo de fibrose, que é uma condição patológica onde ocorre o acúmulo excessivo de matriz extracelular, que resulta o aumento da produção e uma redução da degradação dessa matriz (YEH, 2024). Conforme observado por Dos Santos et al., (2024), a inflamação

e estresse oxidativo tem papéis importantes no processo de fibrose, que resulta na perda progressiva da função renal. A recuperação dos néfrons danificados ainda apresenta desafios terapêuticos, prognósticos e de diagnósticos (EDDY, 2005). Para ser considerada doença renal crônica (DRC) os rins devem passar por alterações na função ou estrutura por mais de 3 meses e cursar com perda progressiva e irreversível dos néfrons (DOS SANTOS et al., 2024).

2.1.1 Fisiopatologia

A DRA por sua vez, quando iniciada, cursa com alterações metabólicas diversas, que estão intimamente relacionadas com necrose de células tubulares, sendo a forma predominante de morte celular na doença (KERS, 2016)

O curso da doença se desdobra em quatro fases distintas: a fase de iniciação, caracterizada pela injúria; a fase de extensão, marcada por isquemia, hipóxia, inflamação e contínua injúria celular; a fase de manutenção, onde ocorre azotemia; e fase de reparação, na qual se inicia o processo de reparo tubular, podendo envolver alterações de fibroplasia (RUFATO, 2011; BENALI, 2014; KHAN, 2015).

Os principais fatores desencadeadores da necrose observada na DRA são a hipóxia renal e danos celulares, que podem ser resultados de fatores como sepse, choque, queimaduras, traumas, cirurgias prolongadas, medicamentos que reduzem a perfusão renal, drogas ou agentes nefrotóxicos, plantas tóxicas ou peçonhas, entre outros (LEVEY, 2017). Doenças glomerulares prolongadas também podem desencadear a lesão, devida a redução de vasos sanguíneos, perda de proteínas na urina e redução da TGF, além de estresse e inflamação (COWGILL, 2016).

Segundo Cowgill (2016) e Basile et al. (2012), a exposição intensa às proteínas que passam pelo glomérulo de forma excessiva, também pode levar as células à atrofia, morte celular programada e respostas imunes. Os mesmos autores, concluíram também que a proteinúria pode contribuir para um ciclo prejudicial, resultando na lesão persistente no túbulo, degeneração epitelial e cicatrização do tecido intersticial, sendo fatores importantes, considerando que a proteinúria é um fator comum e persistente em lesões renais.

Quando essa injúria ocorre, o trifosfato de adenosina intracelular (ATP) é rapidamente degradado, e resulta em várias alterações metabólicas e alterações estruturais tubulares, resultando em produção de substâncias oxidativas que causam

danos celulares (AKCAY, 2009). Quando essas alterações ocorrem, um processo inflamatório pode ser desencadeado, pelos danos celulares causados pela liberação de substâncias oxidativas, resultando na liberação de mediadores inflamatórios e ativação de neutrófilos (AKCAY, 2009; MAREMONTI et al., 2022).

Os estudos indicaram que a liberação de mediadores inflamatórios, ativação de neutrófilos e a apoptose, exercem papéis importantes na fisiopatologia da doença (AKCAY, 2009). Dentro desses processos, sugere-se ainda que o processo de necroptose e ferroptose possam estar envolvidos (MAREMONTI, 2022). Mais recentemente, estudos observaram que as citocinas liberadas durante esses processos, podem estar envolvidas no desencadeamento da transição epitelial-mesenquimal, podendo ser mais um possível fator que favorece a fibrose renal e progressão da DRA para DRC (YEH, 2024).

Segundo Maremonti (2022), durante o desenvolvimento da doença e recuperação renal, a morte das células tubulares renais pode ocorrer por apoptose, no entanto, durante a progressão da doença, a necroptose pode estar envolvida e associada à perda da integridade da membrana das células renais, causando um maior processo inflamatório. Conforme os danos se tornam graves e/ou persistem, o processo de regeneração ou reparação se instalam, uma sequência de eventos adaptativos no reparo celular influenciam a recuperação ou desenvolvimento da DRC progressiva (COWGILL, 2016).

Após uma injúria aguda, as células lesadas podem iniciar o processo de apoptose ou necrose, e se regenerarem de forma falhada ou desenvolverem um epitélio danificado, porém, algumas evidências indicam que essas células podem sobreviver a morte celular em um estado de parada no ciclo celular G2/M (BASILE et al., 2012; COWGILL, 2016; YEH, 2024). Quando essas células entram no estado de parada, não conseguem passar pelo processo de reparo regenerativo, e regulam positivamente as vias de sinalização consideradas mal adaptativas, para a proliferação de miofibroblastos e fibrose no interstício, predispondo à progressão da DRC (FERENBACH, 2015; BASILE et al., 2012; COWGILL, 2016).

Independente da natureza da injúria, as consequências como o estresse ativo e contínuo, desregulação metabólica, perda de integridade morfológica e funcional, inflamação intersticial e fibrose parecem ser partilhadas (BASILE et al., 2012; COWGILL, 2016). Por sua vez, em sua maioria, resultarão em DRC, como observado

em estudo de coorte em humanos, realizado por Horne (2017) que revelou que 24,6% dos pacientes com DRA desenvolveram DRC em um o período de 3 anos.

A DRC pode ou não estar associada à episódios de DRA evidente, tendo como principal fator determinante da sua progressão e estadiamento, as alterações da função renal considerada estável, como SDMA e creatinina sérica ou alterações clínicas (BASILE et al., 2012; COWGILL., 2016).

Segundo Basile et al., (2012), não é reconhecido o padrão ou natureza da lesão responsável por promover a progressão, e supõe-se que possa estar associado a episódios subclínicos, até que o parênquima exceda suas compensações funcionais, promovendo as alterações a serem detectadas. Da mesma forma, as definições do estadiamento de DRA e DRC, podem ser insensíveis para revelar uma lesão renal ativa, visto que os exames utilizados detectam apenas o impacto de processos ativos após danos estruturais ou funcionais terem ocorrido (ALGE, 2015; BASILE et al., 2012; COWGILL, 2016).

2.1.2 Origem e Classificação

A DRA e a NTA são classificadas principalmente por sua natureza; DRA pode ter três origens: pré-renal, renal e pós-renal (KHAN, 2015). A forma pré-renal ocorre devido à redução da perfusão sanguínea, sem lesão renal estrutural, sendo geralmente causada por hipovolemia, diminuição do débito cardíaco, fármacos, vasodilatação periférica ou vasoconstrição renal (LAMEIRE et al., 2013). A origem pós-renal, menos frequente, resulta de obstruções no sistema coletor, como cálculos ou neoplasias, diferente da origem renal ou intrínseca, que envolve danos ao parênquima renal, afetando glomérulos, túbulos, interstício e vasos sanguíneos (TAVARES, 2011). Ainda, a NTA pode ser classificada de acordo com a sua causa, sendo a forma isquêmica causada por hipoperfusão renal e a forma nefrotóxica causada pelos efeitos de nefrotoxinas (CRIVELENTTI, 2012).

2.1.3 Epidemiologia

Em 1996, um estudo em humanos observou que em humanos hospitalizados, 85% dos casos tinham a Necrose tubular aguda (NTA) como causa principal DRA (BONVENTRE, 1996). Em Sapin (2016), em um estudo retrospectivo de 36 anos, foi

observado que de 685 diagnósticos de alguma patologia renal, 144 (21%) apresentaram lesões de necrose tubular aguda.

A ausência de uma definição padronizada para a DRA dificulta sua caracterização epidemiológica, elaboração de diagnósticos e tratamentos, bem como estudos comparativos (HOSTE, 2008; GOPALUNI, 2010).

2.1.4 Diagnóstico e estadiamento

A DRA e a NTA estão intimamente correlacionadas, portanto, o diagnóstico pode se sobrepor (COWGILL, 2016). Durante o decorrer dos anos, sistemas de classificação foram desenvolvidos em medicina humana para determinar o estadiamento da DRA, como a RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage*) em 2002, e em 2005 a AKIN (*Acute Kidney Injury Network*), que trouxe modificações e novas perspectivas. Posteriormente a IRIS (*International Renal Interest Society*) trouxe novas propostas e perspectivas para estadiamento e diagnóstico clínico e laboratorial da DRA (SAPIN, 2016).

Do ponto de vista histológico, os estágios são caracterizados ainda subjetivamente pelo grau de lesão tubular, fibrose intersticial, infiltrado inflamatório, perda de capilares peritubulares, degeneração e alterações atróficas e regenerativas (YABUKI et al., 2010; BENALI, 2014). Em medicina veterinária, para a NTA e DRC, ainda não foram estabelecidas graduações histológicas para a doença, tendo as graduações limitadas aos critérios clínicos e séricos. Em medicina humana, há uma busca por biomarcadores que possam diagnosticar essa doença ou lesão de forma precoce, evitando o diagnóstico atual, que é tardio e ocorre quando já existem lesões mais graves (COWGILL, 2016).

2.1.5 Tratamento e prognóstico

Apesar dos avanços na prevenção e tratamento, a mortalidade em humanos que são acometidos ainda é em torno de 50% e quando ocorre a recuperação incompleta, pode levar ao surgimento ou à piora da DRC, o que é refletido da mesma forma em pequenos animais (COWGILL, 2016; IRIS 2016; LEVEY, 2018).

O manejo da DRA envolve estratégias como reposição hídrica, interrupção de agentes nefrotóxicos, correção da anúria ou oligúria, manejo do equilíbrio eletrolítico e ácido-base, controle de sinais clínicos (especialmente vômitos e diarreia), e suporte nutricional (LEGATTI, 2018). Com avanços na medicina veterinária, novas opções terapêuticas, como a diálise, podem ser empregadas (KHAN, 2015; LEGATTI, 2018).

3 Artigo

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

Júlia Vargas Miranda; Luísa Grecco Corrêa; Aline do Amaral; Cristina Gevehr
Fernandes; Fabiane Borelli Grecco

Submetido à revista Peer Review

ESTUDO SOBRE O DESENVOLVIMENTO DE FIBROSE EM RINS DE CÃES E GATOS COM NECROSE TUBULAR AGUDA

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

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

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

Keywords: Felines; Canines; Acute kidney injury;

INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

A forma nefrotóxica da NTA é desencadeada através da exposição a agentes nefrotóxicos, como fármacos (aminoglicosídeos e agentes de contraste), toxinas endógenas (hemoglobina, mioglobina) e produtos químicos (SCHIFFL, 2006; KWIATKOWSKA, 2021). Segundo KWIATKOWSKA (2021) os danos celulares são mais difusos e predominantes na região de túbulos proximais, onde os agentes nefrotóxicos estão mais concentrados.

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

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

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

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

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

Do ponto de vista histológico, os estágios são caracterizados pelo grau de lesão tubular, fibrose intersticial, infiltrado inflamatório, perda de capilares peritubulares, degeneração e alterações atróficas e regenerativas (BENALI, 2014; YABUKI et al., 2010).

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

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

METODOLOGIA

Obtenção das amostras

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

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

Grupos controles

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

Graduação histológica de injúria renal aguda

As amostras obtidas foram coradas com a coloração de Hematoxilina e Eosina (HE) e posteriormente revisadas com uma nova proposta de graduação (Tabela 1). O grau de NTA foi

considerado de acordo com critérios de intensidade de lesão das células epiteliais, intensidade de cilindros pigmentados e intensidade de fibrose. Um sistema de pontuação foi estabelecido para elucidar os graus pontuados na tabela: ausente (0 pontos), pouco frequente (1 ponto), frequente (2 pontos), muito frequente (3 pontos). O somatório dos pontos resulta na graduação: grau I (≤ 3), grau II ($>3 - \leq 6$) e grau III (≤ 7).

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

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

Fonte: Elaborada pelos autores.

Avaliação da fibrose

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

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

Para o zoneamento da fibrose, foram estabelecidos três quadrantes, considerando o processamento já realizado rotineiramente, com cortes em formatos triangulares, estrategicamente para compreender todas as camadas histológicas do rim. Portanto, foram divididos em três zonas: quadrante 1 (Q1) referente à zona cortical com maior distribuição de glomérulos, quadrante 2 (Q2) referente a região medular com predominância tubular e alça de henle e quadrante 3 (Q3) referente a região pélvica com sua maior parte de túbulos coletores.

Avaliação epidemiológica

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

RESULTADOS E DISCUSSÃO

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

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

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

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

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

nefrotóxica podem estar associados aos panoramas regionais, visto que a exposição a nefrotoxinas oriundas do ambiente podem variar e, também, ser influenciadas por surtos regionais.

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

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

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

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

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

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

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

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

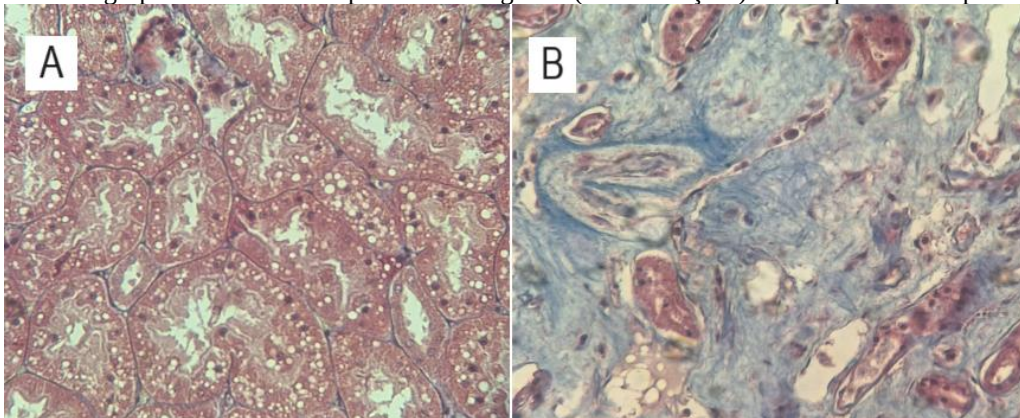
Conforme as evidências observadas por COWGILL (2016), quando a injúria renal aguda levar a lesões e danos celulares, as células podem entrar em estado de “parada do ciclo celular”, falhando nas ações de reparação regenerativa e podendo desencadear as vias de sinalização, resultando em proliferação de miofibroblastos e fibrose do tecido intersticial. Ainda, segundo o autor, conforme as alterações progridem e a fibrose se estabelece, a IRA se tornar irreversível e o parênquima renal pode estar propenso à DRC, pois em muitas circunstâncias, a injúria renal aguda deixa alterações que podem ser discretas e assintomáticas, mas que sustentam distúrbios e pequenas lesões que podem se perpetuar e desencadear processos de lesão crônica.

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

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

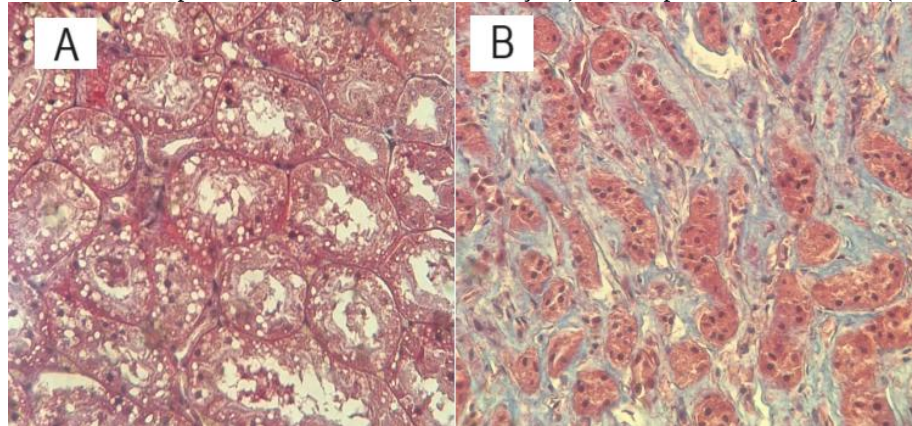
Em cães, sete apresentaram com fibrose discreta (36,8%), sete fibrose moderada (36,8%), e cinco fibrose intensa (26,3%). Os diferentes tipos de grau de fibrose evidenciados na Figura 4.

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



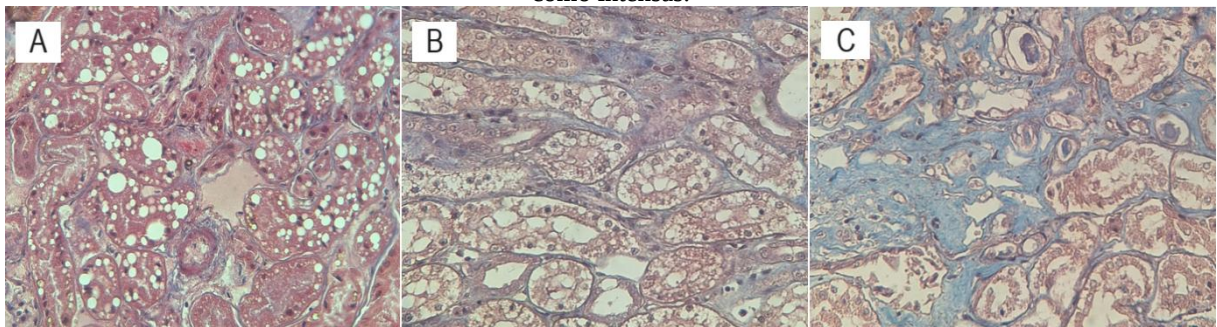
Fonte: Elaborada pelos autores.

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



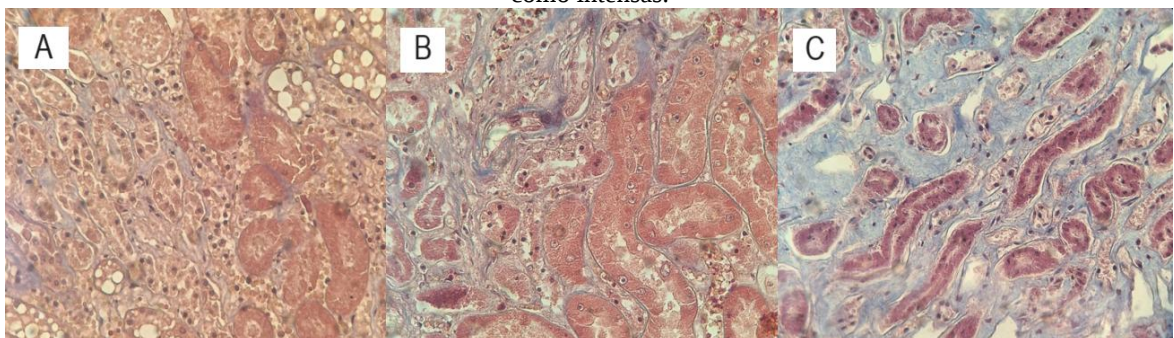
Fonte: Elaborada pelos autores.

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



Fonte: Elaborada pelos autores.

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



Fonte: Elaborada pelos autores.

Observou-se uma correlação direta entre a gravidade das alterações histológicas visualizadas nas lâminas coradas por Hematoxilina e Eosina e a intensidade da marcação do tecido conjuntivo nas colorações especiais para fibras colágenas. A presença de marcação de fibrose peritubular em rins com

alterações histológicas discretas, sugere que essa região pode ser o ponto inicial da resposta de fibroplasia na IRA.

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

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

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

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

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

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

CONCLUSÃO

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

REFERÊNCIAS

- ADLER, B. Leptospira and leptospirosis. **Current Topics in Microbiology and Immunology**, Berlin, v. 387, p. 293, 2015.
- BENALI, S. L.; LEES, G. E.; CASTAGNARO, M.; ARESU, L. Epithelial mesenchymal transition in the progression of renal disease in dogs. **Histology and Histopathology**, v. 29, n. 11, p. 1409-1414, 2014.
- COWGILL, L. D.; POLZIN, D. J.; ELLIOTT, J. et al. Is progressive chronic kidney disease a slow acute kidney injury? **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 46, p. 995-1013, 2016.
- ELLIS, W. A. Animal leptospirosis. **Current Topics in Microbiology and Immunology**, Berlin, v. 387, p. 99-137, 2015.
- FREITAS, G. C.; VEADO, J. C. C.; CARREGARO, A. B. Testes de avaliação de injúria renal precoce em cães e gatos. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 35, n. 1, p. 411-426, 2014.
- GRAUER, G. F. Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 35, n. 3, p. 581-596, 2005.
- HSU, H. H. et al. Upper urolithiasis in cats with chronic kidney disease: prevalence and investigation of serum and urinary calcium concentrations. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 24, p. e70-e75, 2022.
- IRIS. **International Renal Interest Society**. Grading of acute kidney injury. 2016. Disponível em: http://www.iris-kidney.com/pdf/4_ldc-revised-grading-of-acute-kidney-injury.pdf. Acesso em: 31 dez. 2024.
- KHAN, T. M.; KHAN, K. N. M. Acute kidney injury and chronic kidney disease. **Veterinary Pathology**, v. 52, n. 3, p. 441-444, 2015.
- KONGTASAI, T. et al. Renal biomarkers in cats: A review of the current status in chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 36, n. 2, p. 379-396, mar. 2022. DOI: 10.1111/jvim.16377.
- KWIATKOWSKA, E.; CZAJKA, A.; PAWLIK, A. The mechanism of drug nephrotoxicity and the methods for preventing kidney damage. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 11, p. 6109, 2021.
- LEGATTI, S. A. et al. Acute kidney injury in cats and dogs: a proportional meta-analysis of case series studies. **PloS One**, v. 13, n. 1, 2018.
- LI, C. et al. The emerging role of regulated cell death in ischemia and reperfusion-induced acute kidney injury: current evidence and future perspectives. **Cell Death Discovery**, v. 10, n. 1, p. 216, 2024.
- PONTES, L. D. B. et al. Prevalência de insuficiência renal em pacientes idosos com câncer em um centro de tratamento oncológico. **Einstein (São Paulo)**, v. 12, p. 300-303, 2014.
- RABELO, P.F.B. et al. Diagnóstico da doença renal crônica em cães e gatos: revisão de literatura, **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.8, n.3, p. 17602-17614, mar., 2022.
- RIMER, D. et al. Acute kidney injury in dogs: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and outcome. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 36, n. 2, p. 609-618, mar. 2022. DOI: 10.1111/jvim.16375.
- ROSS, L. Acute kidney injury in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 41, n. 1, p. 1-14, jan. 2011. DOI: 10.1016/j.cvsm.2010.09.003.

RUFATO, F. H. F.; REZENDE-LAGO, N. C. M.; MARCHI, P. G. F. Insuficiência renal em cães e gatos. **Revista Eletrônica Interdisciplinar**, v. 2, p. 167-173, 2011.

SCHIFFL, H. Renal recovery from acute tubular necrosis requiring renal replacement therapy: a prospective study in critically ill patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 21, n. 5, p. 1248-1252, 2006.

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

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

TORCHIA, B. et al. Estadiamento da doença renal crônica em cães, **PUBVET** v.18, n.07, e1630, p.1-13, 2024.

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

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

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

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

4 Considerações Finais

Através da realização desta tese, observou-se que a doença renal aguda e a necrose tubular aguda estão associadas a danos irreversíveis ao parênquima renal, que estão envolvidas no desenvolvimento de fibrose e doença renal crônica progressiva. Portanto, os desafios quanto ao diagnóstico precoce ainda persistem, necessitando de novas formas de estadiamento, eficiência de diagnóstico e novas perspectivas de prognóstico.

Referências

ADLER, B. Leptospira and leptospirosis. **Current Topics in Microbiology and Immunology**, Berlin, v. 387, p. 293, 2015.

AKCAY, A. Mediators of inflammation in acute kidney injury. **Mediators Inflammatory**, v.1, p.1-12, 2009.

ALGE, J. L.; ARTHUR, J. M. Biomarkers of AKI: a review of mechanistic relevance and potential therapeutic implications. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v.10, n.1, p.147-155, 2015.

BASILE, D.P. et al. Pathophysiology of acute kidney injury. **Comprehensive Physiology**, v.2, n.2, p.1303-53, 2012.

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

BONVENTRE, J.V. Differentiation and proliferation of surviving epithelial cells in acute renal failure. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.14, p.55–61, 1996.

COSTA, da J.A.C. et al. Insuficiência renal aguda na terapia intensiva, **Medicina**, v. 31, p.532-555, 1998.

COWGILL, L. D.; LANGSTON, C. E. Acute kidney Insufficiency. In: **Nephrology and Urology of Small Animals**. St. Louis (MO): Wiley-Blackwell, p.472-523, 2011.

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

CRIVELENTI, L. Z.; Osteodistrofia fibrosa de origem renal em dois cães idosos – Relato de caso. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v.10, n.1, p.64-65, 11, 2012.

DOS SANTOS, L.F.M. et al. Mecanismos fisiopatológicos na progressão da Doença Renal Crônica: papel da inflamação, fibrose, e disfunção endotelial, **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v.7, n.4, p.01-13, 2024

EDDY, A.A. Chronic kidney disease progression. **Journal American Society Nephrology** , v.17, p.2964-2966, 2005.

ELLIS, W. A. Animal leptospirosis. **Current Topics in Microbiology and Immunology**, Berlin, v.387, p.99-137, 2015.

FREITAS, G. C.; VEADO, J. C. C.; CARREGARO, A. B. Testes de avaliação de injúria renal precoce em cães e gatos. **Semina: Ciências Agrárias**, v.35, n.1, p. 411-426, 2014.

GOPALUNI, S.; LINES, S.; LEWINGTON, A. J. P. Acute kidney injury in the critically ill patient. **Current Anaesthesia & Critical Care**, v.21, p.60-64, 2010.

GRAUER, G. F. Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v.35, n. 3, p.581-596, 2005.

HSU, H. H. et al. Upper urolithiasis in cats with chronic kidney disease: prevalence and investigation of serum and urinary calcium concentrations. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.24, p.e70-e75, 2022.

HOSTE, E. A.J. et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. **Critical care**, v.10, n.3, p. 73, 2006.

IRIS, International Renal Interest Society. **Grading of acute kidney injury**. 2016. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/pdf/4_idc-revised-grading-of-acute-kidney-injury.pdf>. Acesso em: 14 dezembro de 2024.

KHAN, T. M.; KHAN, K. N. M. Acute kidney injury and chronic kidney disease. **Veterinary Pathology**, v.52, n.3, p.441-444, 2015.

KERS, J. et al. An Overview of Pathways of Regulated Necrosis in Acute Kidney Injury, **Seminars in Nephrology**, v.36, n.3, p.139-152, 2016.

KONGTASAI, T. et al. Renal biomarkers in cats: A review of the current status in chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.36, n.2, p.379-396, 2022.

KWIATKOWSKA, E.; CZAJKA, A.; PAWLIK, A. The mechanism of drug nephrotoxicity and the methods for preventing kidney damage. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 11, p. 6109, 2021.

LAMEIRE, N. et al.; Kdigo Aki Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). **Critical Care**, v.17, n.1, p.204, 2013.

LEGATTI, S. A. et al. Acute kidney injury in cats and dogs: a proportional meta-analysis of case series studies. **PloS One**, v.13, n.1, 2018.

LEVEY, A. S.; JAMES, M. T. Acute kidney injury. **Annals of Internal Medicine**, v.167, n.9, p.66-80, 2017.

LI, C. et al. The emerging role of regulated cell death in ischemia and reperfusion-induced acute kidney injury: current evidence and future perspectives. **Cell Death Discovery**, v.10, n.1, p.216, 2024.

MAREMONTI, F., et al. Mechanisms and models of kidney tubular necrosis and nephron loss. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.33, n.3, p.472-486, 2022.

MIRANDA, J. V. et al. Estudo sobre o desenvolvimento de fibrose em rins de cães e gatos com necrose tubular aguda. **Peer Review**, v.6, n.17, p.327-342, 2024.

OSTERMANN, M, et al.; Correlation between the AKI classification and outcome. **Critical Care**, v.12 n.6, p.144, 2008.

PONTES, L. D. B. et al. Prevalência de insuficiência renal em pacientes idosos com câncer em um centro de tratamento oncológico. **Einstein** (São Paulo), v.12, p.300-303, 2014.

RIMER, D. et al. Acute kidney injury in dogs: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and outcome. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.36, n.2, p.609-618, mar. 2022.

ROSS, L. Acute kidney injury in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v.41, n.1, p.1-14, 2011.

RUFATO, F. H. F. Insuficiência renal em cães e gatos. **Revista Eletrônica Interdisciplinar**, v.2, p.167-173, 2011.

SAPIN, C. F. et al. Análise anatomopatológica e epidemiológica das lesões do trato urinário em cães. **Ciência Rural**, v. 46, p.1443-1449, 2016.

SEGEV, G. Biomarcadores da doença renal: utilidades potenciais. **Escola de Medicina Veterinária Koret**, Universidade Hebraica de Jerusalém, Israel. 2018. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/education/renal_biomarkers.html>, acessado em: 14 de dezembro de 2024.

SCHIFFL, H. Renal recovery from acute tubular necrosis requiring renal replacement therapy: a prospective study in critically ill patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.21, n.5, p.1248-1252, 2006.

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

TAVARES, M. B. Insuficiência renal aguda em pacientes com doença glomerular: aspectos histológicos e papel da necrose tubular aguda. 2011. 61f. **Dissertação** (Mestrado em Patologia Humana) - Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2011.

TOGNI, M. et al. Causas de morte e razões para eutanásia em gatos na Região Central do Rio Grande do Sul (1964-2013). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [S.l.], v.38, n.4, p. 741-750, 2018.

WEN, Y.; YANG, C.; MENEZ, S. P.; ROSENBERG, A. Z.; PARIKH, C. R. A systematic review of clinical characteristics and histologic descriptions of acute tubular injury. **Kidney International Reports**, v.5, n.11, p.1993-2001, 2020.

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

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

YANG, L, et.al. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury, **Nature Medicine**, v.16, n.5, p.535-43, 2010.

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