

**FUNÇÃO RENAL DE CÃES HÍGIDOS TRATADOS COM
ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS**

MARINA BORGES

**FUNÇÃO RENAL DE CÃES HÍGIDOS TRATADOS COM
ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS**

MARINA BORGES

Dissertação, apresentada a Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Área de concentração: Fisiopatologia Animal

Orientadora:

Prof^a. Dr^a. Alessandra Melchert

636.089
B732f

Borges, Marina.

Função renal de cães hípidos tratados com antiinflamatórios não-esteroidais / Marina Borges.
- Presidente Prudente, 2011.

48 f.

Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) –
Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE:
Presidente Prudente – SP, 2011.

Bibliografia.

1. Antiinflamatórios não-esteroidais. 2.
COX- 2 seletivos. 3. COX-2 preferenciais. 4.
Cão. 5. função renal. I. Título.

MARINA BORGES

Função renal de cães hípidos tratados com anti-inflamatórios não-esteroidais

Dissertação apresentada a Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Presidente Prudente, 24 de Fevereiro de 2011.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. . Alessandra Melchert
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste,
Presidente Prudente - SP

Prof^a. Dr^a. Silvia Franco Andrade
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste,
Presidente Prudente - SP

Prof^a. Dr^a. Maria Lúcia Gomes Lourenço
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho – UNESP – Botucatu - SP

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus pelo dom da vida e pelas benções concedidas.

Aos meus queridos pais Maria Célia Puia Borges e Nei Pires Borges, pelo exemplo de vida, esforço, trabalho e perseverança.

Ao meu esposo e amigo Rivaldo, sempre presente, apoiando-me incentivando-me, dispensando paciência e compreensão ao longo do curso e pesquisa, por ter acreditado nos meus sonhos, e ainda mais, por ter me ajudado a torná-los realidade.

Esta vitória também lhes pertence!

AGRADECIMENTOS

A professora orientadora, Dra Alessandra Melchert pelo exemplo de profissionalismo e dedicação que, com muito carinho e energia impulsionou a realização deste trabalho.

As alunas da faculdade de Ciências Agrárias, Curso de Medicina Veterinária, Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE, Beatriz Cristina Conceição Porto Alegre e Karine Ramires Silva.

Ao Hospital Veterinário de Clínica Médica de Pequenos Animais, em especial aos funcionários do hospital veterinário, Jair, Marcelo e Evelin.

A Professora Cecília pela dedicação e paciência.

*As pessoas mais felizes não têm as melhores coisas.
Elas sabem fazer o melhor das oportunidades que aparecem em seus caminhos.
A felicidade aparece para aqueles que choram.
Para aqueles que se machucam.
Para aqueles que buscam e tentam sempre...*

Clarice Lispector

RESUMO

Função renal de cães hípidos tratados com anti-inflamatórios não-esteroidais

Os anti-inflamatórios não-esteroidais têm uso extremamente difundido na clínica de pequenos animais, devido às suas propriedades analgésicas e anti-inflamatórias. Entretanto, o uso desses fármacos pode produzir alterações da função renal. O presente estudo teve como objetivo avaliar a função renal de cães saudáveis, submetidos à terapia com anti-inflamatórios não-esteroidais não seletivos, COX-2 preferenciais e COX-2 seletivos. Foram utilizados 30 cães, sem raça definida, adultos, machos e fêmeas, clinicamente sadios, divididos aleatoriamente em 5 grupos (G) de 6 animais cada, que receberam as seguintes terapias: **Gceto** – cetoprofeno, na dose de 2 mg/Kg, por via oral (VO), a cada 24 horas, durante 10 dias; **Gnime** – nimesulida, 5 mg/Kg, VO, a cada 24 horas, durante 10 dias; **Gmelo** - meloxicam, 0,2 mg/Kg no primeiro dia, seguido por 0,1 mg/Kg, VO, a cada 24 horas, por 10 dias; **Geto** – etodolaco, 15 mg/Kg, VO, a cada 24 horas, 10 dias; **Gcele** - celecoxibe, 5 mg/Kg, VO, a cada 12 horas, por 20 dias. O exame físico e a função renal (urinálise; GGT, creatinina e sódio urinários; uréia, creatinina, sódio e potássio séricos; e clearance endógeno de creatinina) foram avaliados antes, aos 5, 10 dias (T0, T5 e T10) de tratamento em todos os grupos, e também aos 20 dias (T20) de tratamento no **Gcele**. Poucas alterações foram observadas na urinálise, apenas com aumento significativo da presença de células renais na urina no T5 e T10 em relação ao T0, no grupo nimesulida. Houve redução significativa da eliminação de sódio na urina, nos animais do grupo nimesulida, no T5. Os valores de clearance foram os mais baixos no grupo Cetoprofeno no T10, e revelaram diminuição significativa no grupo Celecoxibe no T20, em relação ao T5. A enzima GGT urinária não apresentou variação entre grupos ou momentos. Valores de sódio, potássio, uréia e creatinina séricos mantiveram-se dentro da normalidade em todos os momentos nos diferentes grupos. Conclui-se que, em cães hípidos, alterações mínimas da função renal ocorrem aos cinco dias de terapia com o AINE nimesulida, aos dez dias com cetoprofeno, e aos vinte dias de terapia com celecoxibe.

Palavras-chave: Anti-inflamatórios não-esteroidais. COX-2 seletivos. COX-2 preferenciais. Cão. Função renal.

ABSTRACT

Renal function in healthy dogs therapy with anti-inflammatory drugs

The anti-inflammatory nonsteroidal compounds have extremely widespread use in the therapy of small animals, due to their anti-inflammatory and analgesic properties. However, the use of these drugs can produce changes in kidney function. The present study was conducted to assess kidney function in healthy dogs undergoing therapy with anti-inflammatory nonsteroidal compounds. Thirty mongrel dogs, adults, males and females, clinically healthy, were divided randomly into 5 groups (G) of six animals each receiving the following therapies: **Gceto** – ketoprofen, a 2 mg/kg dose (VO), every 24 hours, during 10 days; **Gnime** – nimesulide, 5 mg/Kg, VO, every 24 hours, during 10 days; **Gmelo**- meloxicam, 0.2 mg/Kg on the first day, followed by 0.1 mg/Kg, VO, every 24 hours, 7 days; **Geto** – etodolac, 15 mg/Kg, VO, every 24 hours, 7 days; **Gcele**- celecoxibe, 5 mg/Kg, VO, every 12 hours, for 20 days. The physical examination and renal function (urinalysis, urinary GGT, creatinine and sodium, serum urea, creatinine, potassium and sodium, and endogenous creatinine clearance) were assessed prior to the treatment, on the 5th and 10th days (T0, T5 and T10) into the treatment in all groups, and also on the 20th day (T20) into the treatment in Gcele. Few changes were observed in urinalysis parameters, only with significant increase in the presence of renal cells in the urine in T5, in the nimesulide group. There was a significant reduction in sodium elimination in the animals urine in the nimesulide group. The clearance values showed significant decrease in the celecoxibe group in T20, in relation to T5. The enzyme GGT urinary showed no variation among groups or moments. Values of sodium, potassium, urea and creatinine serum remained within normal ranges in all times, in the different groups. In conclusion, minimal changes of renal function occur 10 days after therapy on set with NSAIDS nimesulide, after 10 days with ketoprofen, on the 20th days of therapy with celecoxibe in health dogs.

Key-words: Nonsteroidal drugs. Selective COX-2. Preferencial COX-2. Dogs. Renal function.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA.....	10
1.1 Processo Inflamatório.....	11
1.2 Anti-inflamatórios não-Esteroidais(AINES).....	12
1.2.1 Mecanismo de ação.....	12
1.2.1.1 Ciclooxigenases	12
1.2.2 Classificação.....	14
1.2.2.1 Inibidores não seletivos da COX	14
1.2.2.2 Inibidores preferenciais COX-2	15
1.2.2.3 Inibidores seletivos da COX-2	16
1.2.3 Efeitos colaterais.....	17
1.2.3.1 Gastrointestinais (GI)	17
1.2.3.2 Cardiovasculares e plaquetários	18
1.2.3.3 Renais	19
2 OBJETIVO.....	22
REFERÊNCIAS.....	23
3 ARTIGO CIENTÍFICO.....	27

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

Os anti-inflamatórios têm sido amplamente utilizados na clínica de pequenos animais, visando proporcionar bem estar à pacientes submetidos a processos dolorosos. Estão divididos em antiinflamatórios não-esteroidais e esteroidais, que diferem entre si pelo modo de ação. Os opiáceos atuam no sistema nervoso central, enquanto os antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) atuam inibindo a síntese de mediadores químicos (PAPICH, 1997), basicamente atuando na inibição da enzima cicloxigenase (COX) (JERICÓ; ANDRADE, 2008).

Os fármacos AINEs são extensamente utilizados nos seres humanos e animais com o propósito de alívio de condições dolorosas e inflamatórias agudas ou crônicas (JERICÓ; ANDRADE, 2008). Várias são as ações terapêuticas dos AINES; estas podem ser de caráter periférico, como no caso das ações antiinflamatórias, analgésicas, antitrombóticas e antiendotóxicas, ou podem atuar sobre o SNC, promovendo ação antipirética e também analgésica (TASAKA, 1999).

Os AINEs estão entre os mais utilizados de todos os agentes terapêuticos. Atualmente, há mais de cinquenta diferentes AINEs no mercado e há, ainda, um fluxo contínuo de novas preparações. O grande número de novas substâncias significa que nenhuma dessas, até o momento, tem sido ideal no controle ou modificação dos sinais da inflamação, sem que haja efeitos deletérios no indivíduo (BUDSBERG, 1999; BOOTHE, 2001).

Na medicina veterinária, em especial na clínica de pequenos animais, há uma carência de protocolos terapêuticos que padronizem o uso clínico de inibidores de COX-2 (ALENCAR et al., 2003), o que enfatiza a importância de estudos que determinem a margem de segurança e os efeitos deletérios sobre os diferentes sistemas do organismo, decorrentes do emprego dos diferentes tipos de compostos AINES disponíveis no mercado.

1.1 Processo Inflamatório

O processo inflamatório consiste na resposta orgânica mais precoce diante de lesão tecidual ou infecção. Este processo fisiológico envolve uma ação coordenada entre o sistema imunológico e o tecido no qual ocorreu a lesão (TILLEY et al., 2001). É mediado através de respostas celulares e liberação de substâncias químicas, tais como histamina, serotonina, bradicinina, prostaglandinas e leucotrienos (JERICÓ; ANDRADE, 2008).

A ativação da enzima fosfolipase A₂, em resposta a vários estímulos inflamatórios, hidrolisa os fosfolípidos da membrana, liberando ácido araquidônico no citoplasma. Este, por sua vez, serve de substrato para duas vias enzimáticas: ciclooxigenase (COX) e lipooxigenase (LOX). Pela via da COX é gerada a prostaglandina (PG) H₂, que estimula a formação de vários prostanóides, incluindo diversas prostaglandinas PGI₂, PGD₂, PGE₂ PGF_{2α} -, e tromboxano A₂. Pela via da LOX formam-se leucotrienos, lipoxinas e outros produtos (BATLOUNI, 2010).

Os prostanóides gerados na via da COX alteram as funções renal e plaquetária, além de exercerem efeitos sobre o tônus vascular (QI et al., 2002). As PGs têm ação vasodilatadora, a PGD₂ é liberada de mastócitos ativados por estímulos alérgicos ou outros, e a PGE₂ inibe a ação de linfócitos e outras células que participam das respostas alérgicas ou inflamatórias. Além de promoverem vasodilatação, sensibilizam os nociceptores (hiperalgesia) e estimulam os centros hipotalâmicos de termorregulação (ARDOIN; SUNDY, 2006).

Diante de um trauma tissular, o acúmulo local de PGs, tromboxanos e outros mediadores químicos ocasionam a “sensibilização periférica” da dor, com conseqüente hiperalgia. Os agentes antiinflamaórios não esteroidais (AINEs) reduzem a síntese de PGs, diminuindo a intensidade do processo inflamatório e, conseqüentemente, a nocicepção periférica (KUMMER; COELHO, 2002).

1.2 Antiinflamatórios não-Esteroidais (AINEs)

1.2.1 Mecanismo de ação

O mecanismo de ação dos AINEs consiste basicamente na inibição da atividade da cicloxigenase (COX), que acarretará na diminuição de endoperóxidos cíclicos, tais como, PG, prostaciclina e tromboxano (TX), importantes na mediação da dor e inflamação (JERICÓ; ANDRADE, 2008). Assim, com a redução da síntese de PGs que tais agentes produzem, há diminuição da intensidade do processo inflamatório e, conseqüentemente, da nocicepção periférica (KUMMER; COELHO, 2002).

1.2.1.1 Ciclooxygenases

Foi verificada a existência de pelo menos dois tipos de cicloxigenases (COX), que determinam no organismo diferentes funções fisiológicas: a COX-1 e a COX-2. Os produtos da quebra do ácido aracdônico pela COX-1 levam a formação de prostaglandinas (PGs) relacionadas com reações fisiológicas renais, gastrintestinais e vasculares, enquanto os produtos originados pela cisão através da COX-2 levam a formação de PGs que participam de eventos inflamatórios (TASAKA, 1999; MACPHAIL et al; 1998).

Sendo assim, a enzima COX-1 seria a principal isoforma constitutiva do organismo, encontrada na maioria das células e tecidos normais, ao passo que as citocinas e os mediadores inflamatórios que acompanham a inflamação, induziriam a produção de COX-2 (TASAKA, 1999), identificada em sítios inflamatórios e mitogênicos, sendo associada a estas condições (EMERY, 2001). A premissa inicial era de que havia uma distinção simples: COX-1 seria uma enzima constitutiva, envolvida em processos fisiológicos, como proteção da mucosa GI e vasodilatação renal. Ao contrário, COX-2 seria uma enzima induzida, com expressão aumentada

em processos inflamatórios e de transformação celular (VASCONCELOS et al., 2005).

Estudos posteriores demonstraram, porém, que COX-1 está presente juntamente com COX-2 em sítios de inflamação na membrana sinovial, sua expressão pode também ser regulada e COX-2 pode ser expressa constitutivamente (VASCONCELOS et al., 2005) em certas áreas do rim, cérebro e células endoteliais (FITZGERALD; PATRONO, 2001) para as funções fisiológicas normais, o que demonstra atividade basal desta isoforma nestes locais (FORSYTH et al., 2000 e SUN et al., 2001). Assim, a teoria clássica que distingue COX-1 como uma enzima constitutiva e COX-2 como uma enzima induzida, nem de longe reflete a realidade biológica (VASCONCELOS et al., 2005).

Recentemente, foi descoberta uma variante do gene da COX-1, descrita como COX-3. Esta parece ser expressa em altos níveis no sistema nervoso central e pode ser encontrada também no coração e aorta. Essa enzima é seletivamente inibida por fármacos analgésicos e antipiréticos, como o paracetamol ou acetaminofeno e, possivelmente, a dipirona, e é potencialmente inibida por alguns tradicionais AINEs. Essa inibição, por sua vez, pode representar um mecanismo primário central pelo qual essas substâncias diminuem a dor e, possivelmente, a febre (HARDMAN et al., 1996).

A eficácia dos AINEs decorre da inibição, específica ou não, da atividade das enzimas ciclooxygenases (VANE & BOTTING, 1995). A maioria inibe indiscriminadamente COX-1 e COX-2. Entretanto, os efeitos colaterais são, em sua maioria, decorrentes da inibição da COX-1. AINEs que bloqueiam inespecificamente a COX predispõem ao surgimento de efeitos colaterais, especialmente relacionados com o trato gastrointestinal, renal e circulatório (BOOTHE, 2001).

Deste modo, foram desenvolvidos compostos mais seletivos para a inibição da COX-2 (JERICÓ; ANDRADE, 2008). No entanto, persistem os potenciais efeitos adversos na função renal, moderados sintomas gastrointestinais (dispepsia, náusea) e prováveis conseqüências cardiovasculares e na fertilidade. Tais efeitos colaterais são indistinguíveis dos ocasionados pelos AINEs convencionais (KUMMER; COELHO, 2002).

1.2.2 Classificação

Os AINEs podem ser classificados de acordo com a sua estrutura química ou com sua seletividade. De acordo com a seletividade, são descritos os fármacos inibidores não seletivos COX, inibidores preferenciais COX-2 e inibidores seletivos da COX-2 (JERICÓ; ANDRADE, 2008).

1.2.2.1 Inibidores não seletivos da COX

A maioria dos AINEs age de forma reversível e não seletiva sobre as enzimas COX-1 e COX-2. São exemplos desta classe: ácido acetil salicílico, ácido mefenâmico, diclofenaco sódico, cetoprofeno, dipirona, fenilbutazona, flunexina meglumina, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, paracetamol, piroxicam, tepoxalina e vedaprofeno (JERICÓ; ANDRADE, 2008).

O cetoprofeno, derivado do ácido propiônico, de natureza não-esteroidal, além da inibição da COX-1, é um potente inibidor de COX-2 em cães, inibindo lipoxigenase e a via inflamatória de leucotrienos, com duplo bloqueio do ácido araquidônico (LUNA et al., 2007)

Pode estabilizar as membranas lisossômicas e antagonizar as ações da bradicinina. Cerca de 30% dos pacientes tratados desenvolvem efeitos colaterais (em geral gastro-intestinais (GI) e leves). Inibe em 97,7% a COX-1, enzima responsável pela síntese de TxB_2 (SCHIMID et al., 2009).

O cetoprofeno é excretado na urina e pacientes com comprometimento da função renal o eliminam mais lentamente. Pode causar retenção de líquido e aumento das concentrações plasmáticas de creatinina (JERICÓ; ANDRADE, 2008). Citações sobre nefrotoxicidade na literatura relacionadas ao uso do cetoprofeno são especulativas (FANTONI; MASTROCINQUE, 2004). É aprovado para uso em cães como antiinflamatório, analgésico e antipirético, principalmente no tratamento das osteoartrites. Inibe a COX e a LOX, apesar desta última ação não estar totalmente comprovada. Possui meia-vida em cães em torno de 4 horas e em gatos de 1,1

horas. Em cães a dose indicada está entre 1 a 2 mg/Kg, sendo indicada por no máximo 5 dias (JERICÓ; ANDRADE, 2008).

1.2.2.2 Inibidores preferenciais COX-2

Atuam inibindo preferencialmente a COX-2, mantendo um bloqueio parcial da COX-1. O primeiro antiinflamatório lançado para comercialização a partir desse conceito foi o meloxicam. Outros AINES como o etodolaco e a nimesulida, também se mostraram inibidores preferenciais COX-2, além do carprofeno (MONTEIRO et al., 2008).

O meloxicam é um AINE preferencialmente inibidor da COX 2 (ENGELHARDT, 1996). É derivado do ácido enólico, com alguma seletividade para COX-2, bem tolerado para uso a médio ou longo prazo. Ligam-se às proteínas plasmáticas, e apresentam boa tolerância gastrointestinal (LUNA et al., 2007). Está disponível para administração oral ou injetável, usado em cães na dose de 0,2 mg/kg no primeiro dia, seguida por 0,1 mg/kg, via oral a cada 24 horas. Apresenta alta eficácia e boa tolerabilidade, com poucos relatos de efeitos adversos. Em recentes estudos o meloxicam injetável foi mais eficaz que o butorfanol no controle da dor, sem causar efeitos adversos renais ou hematológicos (DOWLING, 2001).

O etodolaco, outro COX-2 preferencial, é derivado do ácido acético (ácido piranocarboxila) com seletividade para COX-2 *in vitro*. Seu efeito ativa as prostaglandinas PGE₂. A frequência de irritação gástrica associada ao seu uso pode ser menor do que a dos outros AINEs (WARNER et al., 1999). Sua boa tolerabilidade gastrointestinal (GI) permite seu uso em cães por até vinte e oito dias. Liga-se às proteínas plasmáticas e sofre excreção renal. Em uma única dose oral de etodolaco 200 a 400mg, resulta em analgesia pós-operatória que perdura por seis a oito horas. Seus efeitos colaterais são intolerância gástrica, exantemas e efeitos sobre o SNC (LUNA et al., 2007).

A nimesulida, uma sulfonamida, é também inibidora preferencial COX-2, muito utilizada na pediatria humana, e que, recentemente, apresenta-se em formulação veterinária. Aparentemente produz menos efeitos a nível gástrico e renal, no entanto tem sido indicada para uso por apenas três a cinco dias em cães, na

dose de 5 mg/Kg, a cada 24 horas, por via oral (JERICÓ; ANDRADE, 2008). Dentre suas propriedades bioquímicas destacam-se a inibição da fosfodiesterase (PDE) do tipo IV, redução do ânion superóxido, inibição da proteinase, inibidor da alfa-1-proteinase, inibição das histaminas e mastócitos.

1.2.2.3 Inibidores seletivos da COX-2

Com o aparecimento de fármacos que inibem especificamente a COX-2, designados por coxibs (o primeiro fármaco deste grupo foi o celecoxib), foi possível constatar uma quase completa redução dos efeitos colaterais a nível gastrointestinal. Contudo, alguns estudos vieram colocar em causa o fundamento desta abordagem, ao demonstrar que a COX-2 também desempenhava um papel fisiológico protetor importante, tanto no estômago como no rim (BERTOLINI et al., 2001).

O celecoxibe é uma sulfonamida, um inibidor específico da enzima COX-2, responsável pela síntese de PGI₂. Liga-se amplamente às proteínas plasmáticas, sendo excretado de modo inalterado; a maior parte é excretada como ácidos carboxílicos metabólitos glicurônidos na urina e nas fezes, e na insuficiência renal há uma diminuição modesta na sua excreção (ISHIHARA et al., 2010).

O celecoxibe, em contraste com outros AINEs, apresenta grande especificidade para inibição da COX-2, com efeitos colaterais menos proeminentes que os observados com uso de outros AINEs menos seletivos em relação ao trato gastrointestinal. Entretanto, seus efeitos sobre a função renal de cães ainda não estão estabelecidos (DOWLING, 2001). Para tratamento agudo, o celecoxibe deve ser administrado em jejum, para sua melhor absorção (PAULSON et al., 2001). Dose 2mg/Kg/dia via oral em gatos e 2 a 5 mg/Kg/dia via oral em cães (JERICÓ; ANDRADE, 2008)

Alguns estudos experimentais e clínicos sugeriram uma provável relação entre inibidores da COX-2 e o aumento do risco cardiovascular

Estudos que comparou um inibidore seletivo da COX-2 com placebo, mostraram aumento de duas vezes nos eventos vasculares (BATLOUNI, 2009)

3.2.3 Efeitos Colaterais

A eficácia dos AINEs decorre da inibição, específica ou não, da atividade da COX, fato este que resulta no bloqueio da gênese de PGs e TXs (VANE; BOTTING, 1995). Dessa forma, os AINEs que bloqueiam inespecificamente a COX predisõem ao surgimento de efeitos colaterais, especialmente relacionados com o trato gastrointestinal, renal e circulatório (BOOTHE, 2001).

A administração dos AINEs pode produzir vários efeitos adversos nos cães (FORSYTH et al; 1998). Complicações tipicamente associadas à administração dos AINEs incluem danos à mucosa estomacal e intestinal (principalmente duodeno), danos renais e hepatotoxicidade (carprofeno) (VASSEUR et al., 1995), entretanto, o efeito adverso mais comum associado aos AINEs nos cães é a irritação gastrointestinal (FORSYTH et al., 1998). A inibição de PG é responsável por seus principais efeitos colaterais: gastrite, disfunção plaquetária e comprometimento renal (PAPICH, 2008).

3.2.3.1 Gastrointestinais (GI)

O maior fator limitante do uso de AINEs é sua toxicidade GI, variando desde uma leve dispepsia a complicações graves, tais como úlceras pépticas, sangramentos, perfurações e obstruções (LAINE, 2001). A toxicidade GI dos AINEs parece estar relacionada com a inibição da função citoprotetora da COX-1. Assim, inibidores seletivos da COX-2 foram desenvolvidos com o objetivo de inibir somente a produção de PGs inflamatórias dependentes de COX-2, poupando COX-1 e sua função gastroprotetora (VASCONCELOS et al., 2005).

Por inibirem a COX-1, os AINEs impedem a síntese de PGs gástricas, especialmente PGI₂ e PGE₂, que servem como agentes citoprotetores da mucosa gástrica. Estes eicosanóides agem inibindo a secreção ácida pelo estômago, aumentando o fluxo sangüíneo na mucosa gástrica e promovendo a secreção de muco citoprotetor. A inibição da sua síntese, portanto, acarreta ao estômago uma maior suscetibilidade às lesões (MONTEIRO et al., 2008).

A maioria dos AINEs inibem a COX-1 e a COX-2 de forma não seletiva e assim diminuem a produção de PGs gástricas em pequenas concentrações (<1µM). Os inibidores seletivos da COX-2 preservam a proteção mediada por PGs gástricas; entretanto, em altas doses podem perder sua especificidade e também bloquear a COX-1 no estômago e duodeno, causando danos (MONTEIRO et al., 2008). Para inibidores preferenciais COX-2, como meloxicam e nimesulida, tem sido difícil atribuir relação de “segurança” gastrointestinal quando comparados com os demais AINES convencionais, já que apesar de preferencial inibição COX-2, as doses terapêuticas destas fármacos também resultarão em redução na atividade COX-1 (KUMMER; COELHO, 2002).

É importante ressaltar, que diante de infecções ou úlceras gástricas já formadas, assim como infecção pelo *Helicobacter pylori* no homem, detecta-se maior expressão de COX-2 nas células epiteliais do estômago, induzindo a formação de PGs que contribuem para a cicatrização destas lesões (EMERY, 2001). Logo, tratamento com inibidores específicos da COX-2 podem retardar a cicatrização de úlceras já formadas ou ainda reduzir a capacidade de defesa diante da presença de microorganismos invasores, apesar de provavelmente não iniciarem o dano gástrico como observado com AINES convencionais (KUMMER; COELHO, 2002).

3.2.3.2 Cardiovasculares e plaquetários

Os inibidores seletivos da COX-2, conhecidos como coxibes, vieram ao mercado com o objetivo de aliviar os sinais inflamatórios e diminuir com maior segurança o risco de eventos gastrointestinais indesejáveis. No entanto, alguns estudos clínicos evidenciaram ocorrência elevada de eventos cardiovasculares e tromboembólicos, em usuários crônicos destes novos medicamentos (CHAHADE et al., 2008).

No aparelho cardiovascular se observam altas concentrações de COX-1 em plaquetas e células endoteliais vasculares. Essa enzima é responsável pela produção de TX A₂, resultando em potencial efeito pró-trombótico, promovendo o aumento na agregação e adesão plaquetária, estando ainda associada à vasoconstrição e ao remodelamento vascular (MONTEIRO et al., 2008). Com o uso

de AINES não seletivos, como a aspirina, inibidor irreversível da COX-1 plaquetária, não ocorre formação do TXA₂ e, ao mesmo tempo, não há interferência com a biossíntese basal de PGI₂, o que justifica a eficácia deste composto em reduzir significativamente a incidência de infarto agudo do miocárdio, morte súbita e acidente vascular cerebral em pacientes com alto risco para tais complicações (KUMMER; COELHO, 2002).

A COX-2 resulta na formação de prostaciclina, promovendo efeito antitrombótico, vasodilatação e redução da agregação e adesão de plaquetas. Os inibidores da COX-2, reduzindo a produção de prostaciclina vascular, poderiam afetar o equilíbrio entre TXA₂ e prostaciclina, levando a um aumento de eventos tromboticos e cardiovasculares. Essas alterações da fisiologia da cascata do ácido aracônico teoricamente explicam um aumento na ocorrência de eventos cardiovasculares associados ao uso de coxibes (MONTEIRO et al., 2008).

Grandes estudos clínicos prospectivos e observacionais apontam diferenças entre os coxibes e o risco cardiovascular. Tais diferenças não estão apenas associadas a eventos tromboticos, mas também à retenção de sódio e água, elevação da pressão arterial e ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca, devido a alterações na formação de PGs, alterando as trocas de sódio e água no nível tubular renal (SARAIVA, 2007).

3.2.3.3 Renais

Os AINEs causam efeitos colaterais sobre os rins (HARIRFOROOSH et al., 2006). Podem induzir insuficiência renal aguda (IRA) principalmente devido a mecanismos hemodinamicamente mediados. Esses efeitos estão diretamente relacionados à redução da síntese de PGs induzida pelos AINEs (ROSE, 2007).

As PGs renais são primariamente vasodilatadoras e agem preservando o fluxo sanguíneo renal (FRS) e a taxa de filtração glomerular (TFG), por diminuição da resistência pré-glomerular. Isso é particularmente importante quando existe depleção de volume efetivo, situação em que as PGs antagonizam o efeito vasoconstritor da angiotensina II e da norepinefrina. A administração de AINEs inibe a síntese de PGs, podendo causar redução significativas na TFG (HUERTA et al.,

2005). As PGs são importantes moduladores fisiológicos do tônus vascular e equilíbrio hídrico em rins de mamíferos, incluindo modulação da hemodinâmica glomerular, reabsorção tubular de sódio e água e regulação da secreção de renina (KUMMER; COELHO, 2002).

A medula renal é o local da maior síntese de PGs e apresenta importante expressão de COX-1 e também de COX-2. A COX-1 predomina nos ductos coletores medulares; e a COX-2, em células medulares intersticiais. Desidratação e conseqüente hipertonicidade medular em coelhos resultou em maior indução de COX-2 nesta região (HARRIS; BREYER, 2001).

Os AINEs podem produzir lesões na membrana capilar glomerular, no endotélio capilar (fenestrações), na membrana basal (colágeno e proteoglicanos) ou nas células epiteliais (podócitos), o que pode resultar em IRA. Adicionalmente, provocam inibição da síntese normal de óxido nítrico (que diminui a resistência vascular renal e aumenta a TFG), aumentando a resistência vascular renal e diminuindo a TFG (PAPICH, 2008).

Adicionalmente, as PGs renais vasodilatadoras, presentes no endotélio glomerular e ductos coletores renais, auxiliam o rim na manutenção da TFG durante quaisquer condições de vasoconstrição sistêmica. Na presença de AINEs, a conseqüente inibição destas PGs pode produzir falha neste mecanismo protetor, podendo gerar isquemia e dano renal irreversível (PAPICH, 2008).

Na presença de doença glomerular, o aumento na produção de PGs parece manter a taxa de filtração glomerular na presença de importante redução na permeabilidade do capilar glomerular (HUERTA et al., 2005). A inibição da síntese de PGs por AINEs, nesses pacientes pode levar a uma isquemia renal reversível, um declínio da pressão hidrostática glomerular e IRA (ROSE, 2007).

Os inibidores seletivos da COX-2 também podem precipitar IRA em alguns pacientes. A frequência relativa dessa ocorrência, comparada com os AINEs não seletivos, ainda é desconhecida (BRADEN et al, 2004). Há evidências de que alguns AINEs não-seletivos tenham um menor potencial nefrotóxico que os outros AINEs (ROSE, 2007).

As PGs medulares intersticiais derivadas da COX-2 também podem ter papel crítico na manutenção do fluxo sanguíneo renal medular e excreção de sódio, modulando reabsorção de soluto e água através de efeitos diretos na absorção de sódio pelo ramo ascendente da alça de Henle e ducto coletor. A perda do efeito

inibitório tônico da PGE2 (derivada da COX-2) na reabsorção de sódio em tais segmentos pode contribuir para a retenção deste íon e conseqüente resistência a terapêuticas anti-hipertensivas, visto com o uso de AINEs. Estas observações sugerem que a inibição da COX-2 na medula renal deve aumentar a retenção de sódio, comprometer o fluxo sanguíneo medular, piorando a lesão hipóxica e prejudicando a viabilidade da célula intersticial medular (KUMMER; COELHO, 2002).

Tem sido proposto que o uso diário de AINEs por um período prolongado pode estar associado com risco aumentado de doença renal crônica, provavelmente devido a necrose papilar, um mecanismo semelhante aquele visto com outros analgésicos (ROSE, 2007).

2 OBJETIVO

Apesar da grande quantidade de AINEs disponíveis no mercado, e do emprego extenso desta classe de fármacos na clínica de pequenos animais, ainda há dúvidas quanto ao esquema de tratamento mais adequado a ser adotado, com baixo risco de lesão renal. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo avaliar a função cardiovascular de cães submetidos à terapia com diferentes AINEs não-seletivos (cetoprofeno), COX-2 preferenciais (meloxicam, nimesulida) e COX-2 seletivos (celecoxibe) em cães hígidos, visando determinar, nesta espécie animal, a margem de segurança relacionada aos aspectos da função cardiovascular.

REFERÊNCIAS

ALENCAR, M. M. A. et al. Margem de segurança do meloxicam em cães: efeitos deletérios nas células sanguíneas e trato gastrointestinal. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 33, n. 3, p. 525-532, 2003. doi: 10.1590/S0103-84782003000300021.

ARDOIN, S. P.; SUNDY, J. S. Update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Current Opinion Rheumatology**, Istanbul, v. 18, n. 3, p. 221-6, May, 2006. doi: 10.1097/01.bor.0000218940.04613.

BATLOUNI, M. Anti-inflamatórios não esteróides: efeitos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 94, n. 4, p. 556-563, Apr., 2010. doi: 10.1590/S0066-782X2010000400019

BERTOLINI, A. et al. Dual acting anti-inflammatory drugs: a reappraisal. **Pharmacological Research**, London, v. 44, n. 6, p. 437-450, Dec., 2001. doi: 10.1006/phrs.2001.0872

BOOTHE, D. M. Anti-inflammatory drugs. In: BOOTHE, D. M. **Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics**. Philadelphia: Saunders, 2001. Cap. 16, p. 281-311.

BRADEN, G. L. et al. Acute renal failure and hyperkalaemia associated with cyclooxygenase-2 inhibitors. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Oxford, v. 19, n. 5, p. 1149-1153, 2004. Doi: 10.1093/ndt/gfg622

BUDSBERG, S. C. Tendencias actuales y futuras en el uso de los AINEs para el tratamiento de la osteoartritis en los perros. **Waltham Focus**, v. 9, p. 26-31, 1999.

CHAHADE, W. H. et al. Antiinflamatórios não hormonais. **Einstein**, São Paulo, v. 6, Supl. 1, p. 166-74, 2008.

DOWLING, P. Managing Chronic Pain: The NSAIDs. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY WORLD CONGRESS PROCEEDING, 26., 2001, Vancouver, **Anais eletrônico...** Disponível em: <<http://www.vin.com/proceedings/proceedings.plx>>. Acesso em: 17 nov. 2008.

EMERY, P. Cyclooxygenase-2: A major therapeutic advance? **The American Journal of Medicine**, Tucson, Arizona, v. 110, p. 42-45, 2001.

ENGELHARDT, G. Pharmacology of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug with an improved safety profile through preferential inhibition of COX-2. **British Journal of Rheumatology**, London, v. 3, suppl. 1, p. 4-12, 1996.

FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Analgesia preemptiva: mito ou fato? **Revista Clínica Veterinária**, São Paulo, n. 49, p. 24-30, 2004.

FITZGERALD, G. A.; PATRONO, C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 345, p. 433-442, 2001.

FORSYTH, S. F. et al. Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, Malden, v. 39, p. 421-424, 1998.

FORSYTH, S. F. et al. Effects of AINES administration on creatinine clearance in health dogs undergoing anaesthesia and surgery. **Journal of Small Animal Practice**, v. 41, p. 547-550, 2000.

HARDMAN, J. G. et al. **Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 9.ed. New York: Mc Graw-Hill, 1996.

HARIRFOROOSH, S.; AGHAZADEH-HABASHI, A.; JAMALI, F. Extent of renal effect of cyclo-oxygenase-2-selective inhibitors is pharmacokinetic dependent. **Clinical and Experimental Pharmacology Physiology**, v. 33, n. 10, p. 917-24, 2006.

HARRIS, R. C., BREYER, M. D. Physiological regulation of cyclooxygenase- 2 in the kidney. **American Journal of Physiology Renal Physiology**, London, v. 281, n.1, F1-F11, 2001.

HUERTA, C. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. **American Journal of Kidney Diseases**, Amsterdân, v. 45, n. 3, p. 531-9, 2005.

ISHIHARA, T. et al. Protective effect of rebamipide against celecoxib-induced gastric mucosal cell apoptosis. **Biochemical Pharmacology**, Amsterdân, v. 79, p. 1622-33, 2010.

JERICÓ, M. M.; ANDRADE, S. F. Antiinflamatórios. In: ANDRADE, S. F. **Manual de Terapêutica Veterinária**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2008. Cap. 7, p. 115-140.

KUMMER, C. L.; COELHO, T. C. R. B. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 52, n. 4, 2002.

LAINÉ, L. Approaches to NSAID use in the high-risk patient. **Gastroenterology**, Amsterdã, v. 120, p. 594-606, 2001.

LUNA, S. P. L. et al. Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin, eglumine, ketoprofen and meloxicam in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 3, p. 258-264, Liverpool, UK, Mar., 2007.

MACPHAIL, C. M. et al. Hepatocellular Toxicosis Associated With Administration of Carprofen in 21 Dogs. **Journal of the American Veterinary Association**, v. 212, n. 12, p. 1895-1901, 1998.

MONTEIRO, E. C. A. et al. Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). **Temas de Reumatologia Clínica**, São Paulo, v. 9, n. 2, p. 53-63, 2008.

PAPICH, M. G. Principles of analgesic drug therapy. **Seminars in Veterinary Medicine & Surgery**, New Jersey, v. 12, p. 80-93, 1997.

PAPICH, M. G. An update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in small animals. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, Raleigh - USA, v. 38, p. 1243-66, 2008.

PAULSON, S. K. et al. Pharmacokinetics of celecoxib after oral administration in dogs and humans: effect of food and site of absorption. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Baltimore, v. 297, n. 2, p. 638-45, 2001.

QI, Z. et al. Opposite effects of cyclooxygenase-1 and -2 activity on the pressor response to angiotensin II. **The Journal of Clinical Investigation**, Nashville, v. 110, n. 1, p. 61-9, 2002.

ROSE, B. D. NSAIDs: Acute renal failure and nephrotic syndrome. UpToDate [Internet]. Junho 2007. Disponível em: <<http://www.uptodateonline.com/online/content/search>>. Acesso em 28 jul 2008.

SARAIVA, J. F. K. COX-2 Risco Cardiovascular: efeito molécula ou classe dependente? **Phaenix Comunicação Integrada**, p. 1-5, 2007.

SCHMID, V. B. et al. In vitro and ex vivo inhibition of COX isoforms by robenacoxib in the cat: a comparative study. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Switzerland, v. 33, p. 444–52, 2009.

SUN, L. K. et al. Hyaluranin-induces cyclooxygenase-2 expression promotes thromboxane A₂ production by renal cells. **Kidney International**, New York, v. 59, p. 190-196, 2001

TASAKA, A. C. Antiinflamatórios não esteroidais. In: SPINOSA, H.S. et al. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. Cap. 21, p. 212-226.

TILLEY, S. L.; COFFMAN, T. M.; KOLLER, B. H. Mixed messages modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 108, p. 15-23, 2001.

VANE, J. R.; BOTTING, R. M. New insights into the model of action of anti-inflammatory drugs. **Inflammation Research**, New York, v. 44, p. 1-10, 1995.

VASCONCELOS, J. T. S.; GAMOSA, A. C. A.; RODRIGUES, V. C. B. R. Inibidores Seletivos da COX—2 e Segurança Cardiovascular: Onde estamos em 2005? **Jornal da LIRNNE**, v. 1, n. 2, 2005.

VASSEUR, P. B. et al. Randomized, controlled trial of the efficacy of carprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in the treatment of osteoarthritis in dogs. **Journal of the American Veterinary Association**, New York, v. 206, n. 6, p.807-811, 1995.

WARNER, T. D. et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, London, v. 96, p. 7563–8, 1999.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

1

2

3

Função renal de cães hígidos tratados com antiinflamatórios não-esteroidais

4

Renal function in healthy dogs with therapy anti-inflammatory drugs

5

Marina Borges^I; Rivaldo Marini Filho^I; Marina Platzeck Chaves^{II}; Beatriz Cristina Conceição

6

Porto Alegre^{II}; Karine Ramires Silva^{II}; Cecília Braga Laposy^{III}; Alessandra Melchert^{III}

7

8

RESUMO

9

Os antiinflamatórios não-esteroidais têm uso extensamente difundido na clínica de pequenos

10

animais, devido às suas propriedades analgésicas e anti-inflamatórias. Entretanto, o uso desses

11

fármacos pode produzir alterações da função renal. O presente estudo teve como objetivo

12

avaliar a função renal de cães saudáveis, submetidos à terapia com antiinflamatórios não-

13

esteroidais não seletivos, COX-2 preferenciais e COX-2 seletivos. Foram utilizados 30 cães,

14

sem raça definida, adultos, machos e fêmeas, clinicamente sadios, divididos aleatoriamente

15

em 5 grupos (G) de 6 animais cada que receberam as seguintes terapias: **Gceto** – cetoprofeno,

16

na dose de 2 mg/Kg, por via oral (VO), a cada 24 horas, durante 10 dias; **Gnime** – nimesulida,

17

5 mg/Kg, VO, a cada 24 horas, durante 10 dias; **Gmelo** - meloxicam, 0,2 mg/Kg no primeiro

18

dia, seguido por 0,1 mg/Kg, VO, a cada 24 horas, por 10 dias; **Geto** – etodolaco, 15 mg/Kg,

19

VO, a cada 24 horas, 10 dias; **Gcele** - celecoxibe, 5 mg/Kg, VO, a cada 12 horas, por 20 dias.

I. Discente, Curso de Mestrado em Ciência Animal, Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE, Presidente Prudente, SP.

II. Discente, Faculdade de Ciências Agrárias, Curso de Medicina Veterinária, Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE, Presidente Prudente, SP.

III. Professor, Faculdade de Ciências Agrárias, Curso de Medicina Veterinária, Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE, Rodovia Raposo Taveres, km 572, CEP 19067-175, Bairro Limoeiro, Presidente Prudente, SP, Brasil

20 O exame físico e a função renal (urinálise; GGT, creatinina e sódio urinários; uréia,
21 creatinina, sódio e potássio séricos; e clearance endógeno de creatinina) foram avaliados
22 antes, aos 5, 10 dias (T0, T5 e T10) de tratamento em todos os grupos, e também aos 20 dias
23 (T20) de tratamento no **Gcele**. Foram observadas alterações na urinálise, apenas com aumento
24 significativo da presença de células renais na urina no T5 e T10 em relação ao T0, no grupo
25 nimesulida. Houve redução significativa da eliminação de sódio, na urina, nos animais do
26 grupo nimesulida, no T5. Os valores de clearance foram os mais baixos no grupo cetoprofeno
27 no T10, e revelaram diminuição significativa no grupo celecoxibe no T20, em relação ao T5.
28 A enzima GGT urinária não apresentou variação entre grupos ou momentos. Valores de sódio,
29 potássio, uréia e creatinina séricos mantiveram-se dentro da normalidade em todos os
30 momentos nos diferentes grupos. Conclui-se que, em cães hígidos, alterações mínimas da
31 função renal ocorrem cinco dias de terapia com o AINE nimesulida, aos dez dias com
32 cetoprofeno, e aos vinte dias de terapia com celecoxibe.

33 **Palavras-chave:** antiinflamatórios não-esteroidais; COX-2 seletivos; COX-2 preferenciais;
34 cão; função renal.

35

36

ABSTRACT

37 The nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have extremely widespread use in the
38 therapy of small animals, due to their anti-inflammatory and analgesic properties. However,
39 the use of these drugs can produce changes in renal function. The present study was
40 conducted to assess kidney function in healthy dogs undergoing therapy with anti-
41 inflammatory nonsteroidal compounds. Thirty mongrel dogs, adults, males and females,
42 clinically healthy, were divided randomly into 5 groups (G) of six animals each receiving the
43 following therapies: **Gceto** – ketoprofen, a 2 mg/kg dose orally (VO), every 24 hours, during
44 10 days; **Gnime** – nimesulide, 5 mg/Kg, VO, every 24 hours, during 10 days; **Gmelo-**

45 meloxicam, 0.2 mg/Kg on the first day, followed by 0.1 mg/Kg, VO, every 24 hours, 7 days;
46 **Geto** – etodolac, 15 mg/Kg, VO, every 24 hours, during 10 days; **Gnime** – nimesulide, 5
47 mg/Kg, VO, every 24 hours, during 10 days; **Gmelo**- meloxicam, 0.2 mg/Kg on the first day,
48 followed by 0.1 mg/Kg, VO, every 24 hours, 7 days; **Geto** – etodolac, 15 mg/Kg, VO, every
49 24 hours, 7 days; **Gcele**- celecoxibe, 5 mg/Kg, VO, every 12 hours, for 20 days. The physical
50 examination and renal function (urinalysis, urinary GGT, creatinine and sodium, serum urea,
51 creatinine, potassium and sodium, and endogenous creatinine clearance) were assessed prior
52 to the treatment, on the 5th and 10th days (T0, T5 and T10) into the treatment in all groups,
53 and also on the 20th day (T20) into the treatment in Gcele. Few changes were observed in
54 urinalysis parameters, only with significant increase in the presence of renal cells in the urine
55 in T5, in the nimesulide group. There was a significant reduction in sodium elimination in the
56 animals urine in the nimesulide group. The clearance values showed significant decrease in
57 the celecoxibe group in T20, in relation to T5. The enzyme GGT urinary showed no variation
58 among groups or moments. Values of sodium, potassium, urea and creatinine serum remained
59 within normal ranges in all times, in the different groups. In conclusion, minimal changes of
60 renal function occur 10 days after therapy on set with NSAIDs nimesulide, after 10 days with
61 ketoprofen, on the 20th days with celecoxibe in health dogs.

62 **Key-words:** nonsteroidal drugs; selective COX-2; preferencial COX-2; dogs; renal function.

63

64 **INTRODUÇÃO**

65 Os antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) são extensamente utilizados nos seres
66 humanos e animais com o propósito de alívio de condições dolorosas e inflamatórias agudas
67 ou crônicas (JERICÓ & ANDRADE, 2008). Estão entre os mais utilizados dentre todos os
68 agentes terapêuticos. Atualmente, há mais de cinquenta diferentes AINEs no mercado e há,
69 ainda, um fluxo contínuo de novas preparações. O grande número de novas substâncias indica

70 que nenhuma tem sido ideal no controle ou modificação dos sinais da inflamação, sem que
71 haja efeitos deletérios no indivíduo (BUDSBERG, 1999; BOOTHE, 2001).

72 O mecanismo de ação dos AINEs consiste basicamente na inibição da ciclooxigenase
73 (COX), que acarretará na diminuição de endoperóxidos cíclicos, tais como prostaglandinas
74 (PGs), prostaciclina e tromboxanos, importantes na mediação da dor e inflamação (JERICÓ
75 & ANDRADE, 2008).

76 Existem pelo menos dois tipos de ciclooxigenases, que determinam, no organismo,
77 diferentes funções fisiológicas: a COX-1 e a COX-2. Os produtos da quebra do ácido
78 araquidônico pela COX-1 levam a formação de PGs relacionadas com reações fisiológicas
79 renais, gastrintestinais, vasculares (TASAKA, 1999), plaquetárias (HARRIS, 2002), como
80 também induzida em alguns, e processos inflamatórios (JERICÓ & ANDRADE, 2008). A
81 COX-1 é a principal responsável pela produção de prostaglandina em um rim normal (WOLF
82 et al., 2000).

83 Os produtos originados pela cisão através da COX-2 levam a formação de PGs que
84 participam de eventos inflamatórios (TASAKA, 1999; MACPHAIL et al; 1998). Entretanto,
85 apesar de ser ativada principalmente na inflamação, a COX-2 apresenta também ação
86 constituinte no cérebro e nos rins, no que se refere à formação de PGs, para as funções
87 fisiológicas normais (FORSYTH et al., 2000 e SUN et al., 2001).

88 Foi descoberta uma variante do gene da COX-1, descrita como COX-3, que parece ser
89 expressa em altos níveis no sistema nervoso central, sendo encontrada também no coração e
90 aorta. Essa enzima é seletivamente inibida por fármacos analgésicos e antipiréticos, como o
91 paracetamol ou acetaminofeno e é potencialmente inibida por alguns tradicionais AINEs
92 (HARDMAN et al., 1996).

93 A eficácia dos AINES decorre da inibição, específica ou não, da atividade das enzimas
94 ciclooxigenases (VANE & BOTTING, 1995). A maioria inibe indiscriminadamente a COX-1

95 e a COX-2. Entretanto, os efeitos colaterais são, em sua maioria, decorrentes da inibição da
96 COX-1. AINES que bloqueiam inespecificamente as ciclooxigenases predispõem ao
97 surgimento de efeitos colaterais, especialmente relacionados com o trato gastrintestinal, renal
98 e circulatório (BOOTHE, 2001). Por isso, foram desenvolvidos compostos mais seletivos para
99 a inibição da COX-2, sendo o meloxicam a primeira geração dessa classe. Os diferentes
100 AINEs podem apresentar maior ou menor grau de seletividade COX-2, sendo portanto
101 classificados como inibidores não seletivos da COX-2 (cetoprofeno, aspirina, naproxeno,
102 flunixin meglumine, entre outros), COX-2 preferenciais (meloxicam, etodolaco, nimesulida,
103 por exemplo) ou seletivos (Coxibes: celecoxibe, etoricoxibe, lumiracoxibe, firocoxibe)
104 (JERICÓ & ANDRADE, 2008).

105 Alterações da função renal são descritas (HARIRFOROOSH et al., 2006) dentre os
106 diversos efeitos adversos que os AINES podem produzir (FORSYTH et al.; 1998). Esses
107 efeitos estão diretamente relacionados à redução da síntese de prostaglandinas (PGs) induzida
108 pelos AINEs (ROSE, 2007). As PGs renais são, primeiramente, vasodilatadoras e agem
109 preservando o fluxo renal sanguíneo e a filtração glomerular, por diminuição da resistência
110 pré-glomerular (HUERTA et al., 2005).

111 Na medicina veterinária, em especial na clínica de pequenos animais, há uma carência
112 de protocolos terapêuticos que padronizem o uso clínico de inibidores de COX-2 (ALENCAR
113 et al., 2003). Sendo assim, o presente teve como objetivo avaliar a função renal de cães
114 submetidos à terapia com diferentes AINEs não seletivos, COX-2 preferenciais e COX-2
115 seletivos.

116

117 **MATERIAL E MÉTODOS**

118 Foram utilizados 30 cães, sem raça definida (SRD), adultos, machos e fêmeas, com
119 peso corporal entre seis e quinze Kg, previamente selecionados por meio da normalidade dos

120 exames físico (McCURNING & POFFENBARGER, 1991) e laboratorial (KANEKO et al,
121 1997; JAIN, 1998), provenientes do canil da Instituição de origem. Durante o experimento, os
122 animais foram mantidos em jaulas individuais de alvenaria, recebendo água e ração comercial
123 “ad libitum”, retornando ao canil ao final do experimento.

124 Os cães foram divididos em cinco grupos de seis animais e então submetidos à terapia,
125 com anti-inflamatórios não-esteroidais:

126 - **G Ceto** – submetidos à administração de cetoprofeno, na dose de 2 mg/Kg, por via oral
127 (VO), a cada 24 horas, durante 10 dias;

128 - **G Nime** – administração de nimesulida, 5 mg/Kg, VO, a cada 24 horas, 10 dias;

129 - **G Melo** - administração de meloxicam, na dose de 0,2 mg/Kg, no primeiro dia, seguido por
130 0,1 mg/Kg, VO, a cada 24 horas, durante 09 dias, totalizando 10 dias;

131 - **G Eto** – administração de etodolaco, 15 mg/Kg, VO, a cada 24 horas, 10 dias;

132 - **G Cele** - administração de celecoxibe, 5 mg/Kg, VO, a cada 12 horas, por 20 dias.

133 O exame físico (avaliação das mucosas, temperatura retal (T), frequências cardíaca
134 (FC) e respiratória (*f*), estado de hidratação e teste de sensibilidade renal), peso corporal e a
135 função renal (urinálise; creatinina, GGT e sódio urinários; uréia, creatinina, sódio e potássio
136 séricos; e clearance endógeno de creatinina) foram avaliados antes, aos cinco, dez dias (T0,
137 T5 e T10) de tratamento em todos os grupos e também aos vinte dias (T20) de tratamento no
138 grupo celecoxibe. O estado geral dos animais e a tolerância gastrointestinal (ingestão de
139 alimentos, ocorrência de vômitos ou diarreia e características macroscópicas das fezes) aos
140 AINEs foram avaliados diariamente.

141 Para as determinações bioquímicas sanguíneas, foi coletado sangue por venopunção
142 jugular. A uréia foi determinada pelo método urease ponto final (Bioclin, Química básica,
143 Brasil) e a creatinina pelo método do picrato alcalino (Bioclin, Química básica, Brasil). O

144 sódio e potássio séricos e sódio urinário foram mensurados em analisador de eletrólitos (AVL
145 9180 – Roche) e determinados pelo método de íon seletivo (ISE).

146 Amostras de urina foram colhidas através de sondagem uretral, segundo a técnica
147 descrita por OSBORNE & FINCO, (1995). Para realização da urinálise, a densidade urinária
148 foi determinada por refratometria (Refratômetro Atago). O pH urinário e os outros parâmetros
149 químicos foram mensurados por meio de tiras reagentes (COMBUR¹⁰ TEST UX[®]– Roche
150 Diagnostics). O exame do sedimento urinário foi realizado após centrifugação da urina, em
151 microscopia óptica, em aumento de 400x.

152 A enzima GGT urinária foi determinada pelo método cinético UV (Gama GT
153 Liquiform, Labtest, Brasil). O sódio urinário pelo método de eletrodo íon seletivo (ISE).

154 O clearance endógeno de creatinina, que estima a taxa de filtração glomerular (TFG),
155 foi realizado em dois períodos subsequentes de vinte minutos, realizado de acordo com
156 OSBORNE & FINCO, (1995), calculado multiplicando-se a concentração de creatinina
157 urinária pelo volume urinário produzido em mililitros (mL) por minuto (min), utilizando-se a
158 fórmula: $TFG \text{ (mL/min)} = (\text{Urina cr [mg/dL]} \times \text{Volume de urina [mL/min]}) / \text{Soro cr (mg/dL)}$
159 (GRAUER, 2001). O resultado é então dividido pelo peso do animal, obtendo-se então a
160 estimativa da TFG em mL/min/Kg.

161

162 ANÁLISE ESTATÍSTICA

163 Para análise estatística foi utilizado o método multivariado de perfil para amostras
164 dependentes (MORRISON, 1990) para avaliação dos diferentes momentos em cada grupo.
165 Nas variáveis onde não foram identificadas condições de normalidade e/ou igualdade de
166 variâncias, foi utilizado o modelo de análise estatística não paramétrica, com aplicação do
167 teste de Friedman, para comparação dos momentos de avaliação (amostras dependentes). Já
168 para verificar se existiam diferenças significativas entre os grupos (amostras independentes),

169 utilizou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis seguido do teste “t” não pareado. Para
170 todas as avaliações foi considerado nível de 5% de significância (ZAR, 1996).

171

172 **RESULTADOS e DISCUSSÃO**

173 **Parâmetros Clínicos.**

174 Não foram observadas alterações, nos parâmetros avaliados no exame físico, em
175 nenhum dos cães tratados com os diferentes AINEs nesse estudo. Em todos os momentos
176 avaliados, nenhum dos animais apresentou evidências de dor ao teste de sensibilidade renal.
177 Alterações do estado geral, na ingestão de alimentos ou nas fezes também não foram
178 observadas. Todos os animais apresentaram estado de hidratação adequado e mucosas
179 normocoradas, nos diferentes momentos avaliados.

180 O peso corporal manteve-se constante durante todo o período de tratamento, em todos
181 os grupos estudados. Os valores de médias e desvios-padrão da FC, *f*, T e Peso corporal estão
182 expressos na Tabela 1, não sendo observadas diferenças estatisticamente significantes em
183 nenhum dos parâmetros avaliados, entre os diferentes momentos avaliados em cada grupo,
184 bem como entre os diferentes grupos de tratamento.

185 Os AINEs tradicionais mais comumente disponíveis agem inibindo a síntese de
186 prostaglandinas. Supõe-se que a inibição simultânea da cicloxigenase 2 (COX-2) medeia as
187 ações antipirética, analgésica e anti-inflamatório dos AINEs, ao passo que a inibição
188 simultânea da cicloxigenase 1 (COX-1) responde em grande parte, mas não exclusivamente,
189 pelos efeitos adversos indesejáveis (BRUNTON, 2010), principalmente os gastrintestinais
190 (KUMMER & COELHO, 2002).

191 O uso dos AINEs não seletivos, seletivos e preferenciais COX-2 estudados não
192 promoveu alterações nos parâmetros do exame físico ou associadas ao trato digestório.
193 Mesmo nos animais do grupo celecoxibe, que receberam terapia por vinte dias, não foram

194 observadas alterações no apetite, vômitos, diarreia ou presença de sangue oculto nas fezes.
195 Isso indica a favorável tolerabilidade gastrointestinal (GI) desses fármacos. Apesar de sua
196 eficácia, o maior fator limitante do uso de AINEs é sua toxicidade GI, variando desde uma
197 leve dispepsia a complicações graves, tais como úlceras pépticas, sangramentos, perfurações e
198 obstruções (LAINE, 2001).

199 A toxicidade GI dos AINEs parece estar relacionada com a inibição da função
200 citoprotetora da COX-1. Assim, inibidores seletivos da COX-2 foram desenvolvidos com o
201 objetivo de inibir somente a produção de PGs inflamatórias dependentes de COX-2,
202 poupando COX-1 e sua função gastroprotetora (VASCONCELOS et al., 2005), fatos
203 corroborados por este estudo. Mesmo no grupo de animais tratados com cetoprofeno, houve
204 boa tolerabilidade GI durante os 10 dias de tratamento, indicando que, em curto prazo, o
205 fármaco foi bem tolerado pelos cães. Entretanto, deve-se considerar que uma avaliação mais
206 acurada do trato GI, como a endoscópica, não foi realizada, o que não descarta a possibilidade
207 da ocorrência de lesões GI ocultas.

208 **Urinálise, Creatinina e GGT urinárias**

209 Apesar dos inibidores seletivos da COX-2 apresentarem potente atividade anti-
210 inflamatório *in vivo* e promover efeitos colaterais GI mínimos (KURUMBAIL et al. 1996),
211 tem sido demonstrado que podem produzir tantos efeitos colaterais sobre os rins quanto
212 outros AINES (KHAN et al., 1998). Eventos adversos renais e renovasculares têm sido
213 associados ao uso de AINES tradicionais (não seletivos) e aos inibidores da COX-2 (CHENG
214 & HARRIS, 2004). Os efeitos sobre o fluxo sanguíneo renal podem promover insuficiência
215 renal reversível (terapias curtas) ou até mesmo irreversível, naqueles pacientes com nefropatia
216 associada a analgésicos usados continuamente em doses altas (BRUNTON, 2010).

217 Os inibidores seletivos da COX-2 podem precipitar lesão renal em alguns pacientes. A
218 frequência relativa dessa ocorrência, comparada com os AINES não-seletivos, ainda é

219 desconhecida (BRADEN et al., 2004). Há evidências de que alguns AINEs não-seletivos
220 tenham um menor potencial nefrotóxico que os outros AINEs (ROSE, 2007), o que sugere a
221 importância de estudos que confrontem a avaliação da função renal sob regime de terapia com
222 diferentes AINEs, COX-2 ou não seletivos.

223 Neste estudo, alterações foram observadas na urinálise, apenas com aumento
224 significativo da presença de células renais na urina no T5 e T10, em relação ao T0, no grupo
225 nimesulida. Os demais parâmetros da urinálise apresentaram-se dentro da normalidade para a
226 espécie e não revelaram diferenças entre os momentos de avaliação em cada grupo ou entre os
227 diferentes grupos. A creatinina e a enzima GGT urinárias não apresentaram variação entre
228 grupos ou momentos.

229 A COX-2 é encontrada em várias seções do rim, e a administração de drogas seletivas
230 para COX-2 pode afetar adversamente o órgão em condições como desidratação, diminuição
231 da perfusão ou doença renal. O rim depende da COX-1 e COX-2 para a síntese de
232 prostaglandina, metabolismo de autorregulação de água e funções tubulares (PAPICH, 2008).

233 Entretanto, mesmo na condição de hígidez dos cães, observou-se discretas alterações
234 precoces (cinco dias) da função renal, decorrentes do uso de nimesulida. JERICÓ &
235 ANDRADE (2008) indicam o uso da nimesulida por no máximo cinco dias, em concordância
236 com este estudo. Efeitos similares foram observados em ratos, uma vez que, apesar da terapia
237 com nimesulida isolada durante cinco dias não produzir qualquer alteração da função renal,
238 essa agravou a toxicidade renal produzida pela cisplatina quando usada em terapia combinada
239 (SULEIMANI et al., 2010).

240 **Eletrólitos urinários e séricos**

241 A excreção urinária de sódio revelou aumento significativo no grupo cetoprofeno no
242 T10, em relação ao T0, e redução significativa no grupo nimesulida em T5, em relação ao T0
243 e T10 (tabela 2). A retenção de sódio não é efeito colateral raro dos AINEs, porém

244 habitualmente é autolimitada e de pequena monta. Uma vez que as PGs renais são
245 vasodilatadoras e natriuréticas, os mecanismos associados ao uso de AINEs incluem redução
246 do fluxo sanguíneo renal acompanhado de reabsorção tubular aumentada de sódio (DELFINO
247 & MOCELIN, 1995), ocasionando retenção de sal e água (PAPICH, 2008).

248 A idéia inicial de que os AINEs inibidores seletivos da COX-2 não apresentariam
249 efeitos lesivos para o tecido renal vem sendo questionada. Estudos clínicos têm mostrado que
250 o papel funcional intrarenal da COX-2 está predominantemente associado à manutenção da
251 homeostase hidroeletrolítica (MICHELIN et al., 2006), fatos corroborados por este estudo,
252 uma vez que a nimesulida, fármaco preferencial COX-2, foi capaz de alterar e excreção de
253 sódio.

254 Não foram observadas diferenças estatísticas entre grupos ou momentos, dentro de
255 cada grupo, na avaliação de sódio e potássio séricos (tabela 3), que se mantiveram dentro da
256 normalidade, em todos os momentos avaliados. No grupo Nimesulida, cuja eliminação
257 urinária de sódio apresentou diminuição temporária em T5, poderia ser esperado aumento dos
258 níveis de potássio sérico, uma vez que os AINEs promovem reabsorção de potássio em
259 consequência da disponibilidade reduzida de sódio nas porções distais dos túbulos e da
260 supressão da secreção de renina induzidas pelas PGs (PAPICH, 2008).

261 Os AINEs têm pouco efeito sobre a função renal ou pressão arterial em seres humanos
262 hígidos. Entretanto, na vigência de insuficiência cardíaca, doença renal crônica e hipovolemia,
263 a formação de PGs torna-se crucial, tanto em sistemas-modelo quanto no homem (PATRONO
264 & DUNN, 1987). Estes fatos alertam para a importância da escolha do AINE a ser usado em
265 pacientes portadores de doenças que predispõem à hipertensão, onde a retenção de sódio pode
266 ser deletéria.

267 Conforme o exposto, o único fármaco estudado que produziu eliminação de sódio
268 renal, neste estudo, foi a nimesulida. Entretanto, os níveis de sódio sérico mantiveram-se

269 inalterados nos cães deste grupo, bem como nos demais. Poderia ser esperado aumento do
270 sódio sérico, induzido pela retenção urinária que o inibidor COX-2 causou. Deve-se ressaltar,
271 que os cães estudados eram hígidos. Portanto, deve-se ter cautela ao fazer uso da nimesulida
272 em pacientes já portadores de condições edematosas, tais como cirrose hepática, insuficiência
273 renal crônica e insuficiência cardíaca congestiva, o que poderá acarretar no agravamento de
274 edemas (SCHLONDORFF, 1993).

275 **Uréia e Creatinina séricas**

276 Observou-se aumento significativo da uréia no T5 em relação ao T0 no grupo
277 etodolaco ($p<0,05$), enquanto no grupo celecoxibe, a creatinina revelou diminuição
278 significativa no T5 ($p<0,01$) e T20 ($p<0,001$) em relação ao T0. Entretanto, os valores de
279 uréia e creatinina sérica mantiveram-se dentro da normalidade para cães (KANEKO et al.,
280 1997), em todos os momentos, nos diferentes grupos (tabela 3), não havendo significado
281 clínico para o achado (MORINI et al., 2008).

282 Embora a uréia e creatinina sejam usadas para avaliar a função dos rins, elas são
283 marcadores insensíveis de alterações renais, pois se elevam apenas quando o dano renal é
284 severo, não sendo consideradas confiáveis para diagnóstico precoce de falência renal
285 (RAEKALLIO et al., 2006). Entretanto, são de fácil mensuração clínica. Ademais, uma vez
286 que os AINES podem induzir à insuficiência renal (IR), com alterações desses parâmetros
287 (LUNA et al., 2007), justifica-se a avaliação neste estudo experimental.

288 **Clearance endógeno de creatinina**

289 Os valores de clearance revelaram diminuição significativa no T20, no grupo
290 Celecoxibe, em relação ao T0 ($p<0,05$) e ao T5 ($p<0,01$) (tabela 4). Para uma melhor
291 avaliação da função renal, testes que avaliem a taxa de filtração glomerular (TFG) devem ser
292 usados, pois representam um bom marcador da progressão da insuficiência renal ou
293 nefropatia, mesmo em estágios iniciais (RAEKALLIO et al., 2006).

294 No momento T20 do grupo celecoxibe, foi constatada redução significativa desse
295 parâmetro, o que demonstra que o uso prolongado do fármaco interfere na TFG, reduzindo-a e
296 prejudicando a função renal. O celecoxibe inibe a vasodilatação da arteríola aferente, por
297 inibição da PG do endotélio vascular, causando a redução da TFG pela inibição da ação da
298 COX-2, por injúria do glomérulo. Esta inibição da COX-2 tecido renal pode causar síndrome
299 nefrótica, levando à nefrite e consequente proteinúria (AUDIA, et al., 2008). Deve-se ter
300 cautela ao fazer uso de terapias prolongadas com celecoxibe naqueles pacientes que
301 apresentem fatores de risco para doença renal.

302 Deve-se considerar ainda, que no grupo cetoprofeno, os mais baixos valores médios de
303 clearance foram obtidos no T10 ($1,9\pm 0,4$) (tabela 4), apesar de diferenças significativas entre
304 os grupos e o momento não terem sido constatadas, confirmando a afirmação de que a COX-1
305 é importante na manutenção da função de filtração glomerular (MICHELIN et al., 2006).

306 **Visão geral da Função renal sob influência dos diferentes AINEs**

307 A toxicidade renal associada com AINEs é caracterizada pela diminuição da perfusão
308 renal, retenção de sódio, fluido e função tubular diminuída (PAPICH, 2008). Experimento
309 em camundongos, que atribuiu a geração de PGs renais vasodilatadoras à COX-2, levantou a
310 possibilidade de que a incidência de complicações hipertensivas, induzidas pelos AINEs em
311 pacientes, pode correlacionar-se com o grau de inibição da COX-2 no rim e com a
312 seletividade com que essa inibição é obtida (QI et al., 2002).

313 A diminuição de PGs induzidas pelos AINEs pode provocar vasoconstrição do fluxo
314 sanguíneo renal, consequentemente diminuindo a TFG, levando a uma insuficiência renal que
315 pode ser reversível ou irreversível, dependendo da susceptibilidade de cada indivíduo, o
316 tempo de uso ou a extensão da lesão, pois as PGs têm a função de manter uma ação
317 vasodilatadora, mantendo, desse modo, a pressão hidrostática glomerular.

318 Em pacientes com doença glomerular, a inibição da síntese de PGs por AINES pode
319 levar a uma isquemia renal reversível, um declínio da pressão hidrostática glomerular e IRA
320 (ROSE, 2007), uma vez que nesses pacientes, o aumento na produção de PGs parece manter a
321 taxa de filtração glomerular na presença de importante redução na permeabilidade do capilar
322 glomerular (HUERTA et al., 2005). Desse modo, deve-se ter máxima cautela ao fazer uso dos
323 AINES cetoprofeno, nimesulida e celecoxibe, em pacientes com doenças renais pré-
324 existentes.

325 Neste estudo, não foram observadas alterações relevantes em relação aos marcadores
326 renais. Entretanto alterações mínimas da função renal foram observada nos grupos
327 cetoprofeno, nimesulida e celecoxibe, a despeito das condições de normalidade clínica dos
328 cães estudados, e do curto tempo de terapia (vinte dias para celecoxibe e dez dias para os
329 demais fármacos estudados).

330 É importante enfatizar que ainda não se obteve uma molécula ideal de AINE, que não
331 cause algum efeito deletério no indivíduo. Todos os AINEs têm o potencial para a produção
332 de lesão renal. Isto dependerá da susceptibilidade de cada indivíduo a ser propenso ou não,
333 para gerar as lesões renais (BRUNTON, 2010). Sendo assim, é importante uma adequada
334 avaliação clínica do paciente, antes da prescrição de um AINE COX-2 seletivo ou não.

335

336 **CONCLUSÃO**

337 Conclui-se que, em relação à função renal de cães hípidos, meloxicam e etodolaco
338 mostraram-se mais seguros para terapia de curto prazo (10 dias), enquanto o celecoxibe foi
339 seguro para a curta terapia de 10 dias, mas não quando usado durante períodos mais
340 prolongados, como vinte dias. Constatou-se a ocorrência de alterações da função renal aos
341 cinco dias de terapia com o AINE nimesulida, aos dez dias com o cetoprofeno, e aos vinte
342 dias de terapia com celecoxibe.

343 **APROVAÇÃO ÉTICA**

344 A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição de origem,
345 protocolada sob o número 056/09.

346

347 **REFERÊNCIAS**

348 ALENCAR, M. M. A. et al. Margem de segurança do meloxicam em cães: efeitos deletérios
349 nas células sanguíneas e trato gastrointestinal. **Ciência Rural**, Santa Maria v. 33, n. 3, p. 525-
350 532, 2003. doi: 10.1590/S0103-84782003000300021.

351

352 AUDIA, P. et al. Metformina induzida acidose láctica e pancreatite aguda precipitada pelo
353 celecoxib, diurético, e candesartan associado a disfunção renal aguda. **Clinical Toxicology**,
354 New York, v. 46, n. 2, p. 164-166, 2008. (doi: 10.1080/15563650701355314) Disponível em:
355 <<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/15563650701355314?select23=Choose>

356

357 BOOTHE, D. M. Anti-inflammatory drugs. In: BOOTHE, D.M. **Small animal clinical**
358 **pharmacology and therapeutics**. Philadelphia: Saunders, 2001. Cap. 16, p.281-311.

359

360 BRADEN, G. L. et al. Acute renal failure and hyperkalaemia associated with
361 cyclooxygenase-2 inhibitors. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 19, n. 5, p. 1149-
362 1153, 2004. Doi: 10.1093/ndt/gfg622

363

364 BRUNTON, L. (Ed.). **Goodman e Gilman: bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed.
365 Porto Alegre: AMGH, 2010. 1844 p.

366

367 BUDSBERG, S. C. Tendencias actuales y futuras en el uso de los AINEs para el tratamiento
368 de la osteoartritis en los perros. **Waltham Focus**, v. 9, p. 26-31, 1999.

369

370 CHENG, H. F.; HARRIS, R.C. Cyclooxygenases, the Kidney, and hypertension.
371 **Hypertension**, Dallas, v. 43, n. 3, p. 525-530, Mar., 2004.

372

373 DELFINO, V. D.; MOCELIN, A. J. Loss of renal allograft function caused by hidtoplasma
374 capsulatum. Translatation proceedings, New York, v. 27, n. 2, p. 1817-1818, Apr., 1995.

375

376 FORSYTH, S. F. et al. Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofen, meloxicam
377 and ketoprofen administration in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, Malden, v. 39,
378 p. 421-424, 1998.

379

380 FORSYTH, S. F. et al. Effects of AINES administration on creatinine clearance in health
381 dogs undergoing anaesthesia and surgery. **Journal of Small Animal Practice**, Malden, v. 41,
382 p. 547-550, 2000.

383

384 HARDMAN, J. G. et al. **Goodman and Gilman's the pharmacological basis of**
385 **therapeutics**. 9th ed. New York: Mc Graw-Hill; 1996.

- 386 HARIRFOROOSH, S. et al. Extent of renal effect of cyclo-oxygenase-2-selective inhibitors
387 is pharmacokinetic dependent. **Clinical and Experimental Pharmacology and**
388 **Physiology**, v. 33, n. 10, p. 917-24, 2006.
- 389
390 HARRIS, R. C. Cyclooxygenase – 2 and the kidney: functional and pathophysiological
391 implications. *Journal of Hypertension*, London, v. 20, n. 6, p. S3 – 9, sep. 2002. Supplement.
- 392
393 HUERTA, C. et al. Nonsteroidal anti-infl ammatory drugs and risk of ARF in the general
394 population. **American Journal of Kidney Diseases**, Amsterdam, v. 45, n. 3, p. 531-9, 2005.
- 395
396 JAIN, N. C. **Essentials of Veterinary Hematology**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1998. 417
397 p.
- 398
399 JERICÓ, M. M.; ANDRADE, S. F. Antiinflamatórios. In: ANDRADE, S.F. **Manual de**
400 **Terapêutica Veterinária**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008. Cap. 7, p. 115-140.
- 401
402 KANEKO, J. J. et al. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5. ed. San Diego:
403 Academic Press, 1997. 932 p.
- 404
405 KHAN, K. N. Interspecies differences in renal localization of cyclooxygenase isoforms:
406 implications in nonsteroidal anti-inflammatory drug-related nephrotoxicity. **Toxicologic**
407 **pathology**, Thousand Oaks, Califórnia, v. 26, n. 5, p. 612-20, Sep./Oct., 1998.
- 408
409 KUMMER, C. L.; COELHO, T. C. Cyclooxygenase -2 inhibitors nonsteroid anti-
410 inflammatory drugs: current issues}. **Revista brasileira de anestesiologia**. Rio de Janeiro. v.
411 52, n. 4, p. 498-512, Jul., 2002.
- 412
413 KURUMBAIL, R. G. et al. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase – 2 by
414 anti-inflammatory agents. **Nature**, Paris, v. 384, p. 644-648, Dec., 1996. doi:
415 10.1038/384644a0
- 416
417 LAINE, L. Approaches to NSAID use in the high-risk patient. **Gastroenterology**,
418 Amsterdam, v. 120, p. 594-606, 2001.
- 419
420 LUNA, S. P. L. et al. Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of
421 carprofen, etodolac, flunixin ,eglumine, ketoprofen and meloxicam in dogs. **American**
422 **Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 3, p.258-64, 2007.
- 423
424 McCURNING, D. M.; POFFENBARGER, E. M. **Small animal physical diagnosis and**
425 **clinical procedures**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1991. 222p.
- 426
427 MACPHAIL, C. M. et al. Hepatocellular Toxicosis Associated With Administration of
428 Carprofen in 21 Dogs. **Journal of the American Veterinary Association**, v. 212, n. 12, p.
429 1895-1901, 1998.
- 430
431
432 MICHELIN, A. F. et al. Toxicidade renal de inibidores seletivos da ciclooxigenase-2:
433 celecoxib e rofecoxib. **Revista de Ciências Médicas**., v. 15, n. 4, p. 321-332, 2006.
- 434

- 435 MORINI, A. C. et al. Efeitos da ciclosporina a sobre a função renal de cães da raça Golden
436 Retriever normais ou afetados pela distrofia muscular. **Brazilian Journal of Veterinary**
437 **Research and Animal Science.**, São Paulo, v. 45, n. 5, p. 371-378, 2008.
438
- 439 MORRISON, D. F. **Multivariate Statistical Methods.** São Paulo: Mc Graw-Hill, 1990. p.
440 450,
441
- 442 OSBORNE, C. A.; FINCO, D. R. **Canine and feline nephrology and urology.** Baltimore:
443 Lea & Febiger, 1995. 960 p.
444
- 445 PAPICH, M. G. AN update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) in small
446 animals. **Veterinary Clinics of North America Samll Animall Pratict,** v. 38, p. 1243-66,
447 2008.
448
- 449 PATRONO, C.; DUNN, M. J. The Clinical significance of inhibition of renal prostaglandin
450 synthesis. **Kidney international,** New York, v. 32, n. 1, p. 1-12, Jul., 1987.
451
- 452 QI, Z. et al. Opposite effects of cyclooxygenase-1 and -2 activity on the pressor response to
453 angiotensin II. **The Journal of Clinical Investigation,** Nashville, v. 110, n. 1, p. 61-9, 2002.
454
- 455 RAEKALLIO, M. R. et al. Evaluation of adverse effects of long-term orally administered
456 carprofen in dogs. **Journal American Veterinary Medecin Associon,** v. 228, p. 876–880,
457 2006.
458
- 459 ROSE, B. D. NSAIDs: Acute renal failure and nephrotic syndrome. UpToDate [Internet].
460 Junho 2007. Disponível em: <http://www.uptodateonline.com/online/content/search.do> Acesso
461 em 28 jul 2008.
462
- 463 SCHLONDORFF, D. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Kidney**
464 **International.**, v. 44, p. 643-653, 1993.
465
- 466 SULEIMANI, Y. M. Interaction of nimesulide, a cyclooxygenase-2 inhibitor, with cisplatin
467 in normotensive and spontaneously hypertensive rats. **Food and Chemical toxicology,** v. 48,
468 p. 139-144, 2010.
469
- 470 SUN, L. K. et al. Hyalurinan-induces cyclooxygenase-2 expression promotes thromboxane A₂
471 production by renal cells. **Kidney International,** New York, v. 59, p. 190-196, 2001
472
- 473 TASAKA, A. C. Antiinflamatórios não esteroidais. In: SPINOSA, H.S. et al. **Farmacologia**
474 **Aplicada à Medicina Veterinária.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. Cap. 21, p.
475 212-226.
476
- 477 VANE, J. R.; BOTTING, R. M. New insights into the model of action of anti-inflammatory
478 drugs. **Inflammation Research.**, New York, v. 44, p. 1-10, 1995.
479
- 480 VASCONCELOS, J. T. S. et al. Inibidores Seletivos da COX—2 e Segurança Cardiovascular:
481 Onde estamos em 2005? **Jornal da LIRNNE,** v. 1, n. 2, 2005.
482
- 483 WOLF, G. et al. Acute renal failure associated with rofecoxib. **Annals of internal medicine,**
484 Philadelphia, v. 133, n. 5, p. 394, sep. 2000.

485 ZAR, J. H. **Biostatistical Analysis**. New Jersey: Prentice-Hall, 1996, 718p.
486

487 TABELA 1- Médias e desvios-padrão dos parâmetros frequência cardíaca (FC), frequência
 488 respiratória (*f*), temperatura retal (T) e peso corporal dos animais em cada um dos grupos de
 489 tratamento, nos diferentes momentos avaliados
 490

	FC (bpm)	FR (mpm)	T (°C)	Peso (Kg)
Cetoprofeno				
Antes	111,3±15,7	48,7±13,5	38,8±0,6	13,6±3,3
5 dias	112,0±7,6	49,3±12,1	38,8±0,4	13,5±3,2
10 dias	106,0±12,6	47,0±21,4	38,8±0,4	13,5±3,1
Nimesulida				
Antes	101,2±16,3	62,0±21,4	38,9±20,1	9,8±4,1
5 dias	109,7±23,8	61,3±71,6	38,6±0,4	9,7±1,8
10 dias	111,3±25,3	49,3±54,4	38,6±0,4	9,5±1,5
Meloxicam				
Antes	98,7±17,8	62,3±26,7	39,1±0,3	11,9±3,5
5 dias	105,3±26,0	76,3±38,7	39,0±0,2	11,9±3,4
10 dias	105,7±14,1	71,3±38,7	39,0±0,3	12,0±3,5
Etodolaco				
Antes	110,0±19,1	56,0±46,4	38,9±0,3	7,7±2,3
5 dias	93,3±25,9	42,0±57,6	39,2±0,3	7,7±2,4
10 dias	100,0±14,1	72,0±54,8	38,7±0,5	7,6±2,2
Celecoxibe				
Antes	95,2±28,2	36,7±27,1	38,0±0,3	8,9±4,6
5 dias	102,0±27,7	44,7±20,0	38,5±0,5	8,8±2,3
10 dias	103,3±16,3	40,7±21,7	38,5±0,4	9,1±2,7
20 dias	90,0±28,6	62,3±20,7	38,7±0,3	9,2±2,6

491 Frequência cardíaca (FC), Frequência respiratória (FR), Temperatura retal (T) e Peso corporal

492

493 TABELA 2- Médias e desvios-padrão da concentração de sódio urinário (mEq/L) dos animais
 494 em cada um dos grupos de tratamento, nos diferentes momentos avaliados

495

	Antes	5 dias	10 dias	20 dias
Cetoprofeno	82,0±14,8	112,0±31,4	130,7±41,5*	-
Nimesulida	116,7±33,7	45,7±14,8**	128,0±56,4	-
Meloxicam	99,2±14,1	93,0±64,1	127,5±74	-
Etodolaco	84,5±44,2	111,3±40	90,3±62,1	-
Celecoxibe	70,2±28,9	117,8±53,2	93,2±87,5	127,3±94,9

496 * $p < 0,05$ X Antes; ** $p < 0,05$ X Antes e $p < 0,01$ X 10 dias.

497 Parâmetros normais:

498 Sódio urinário (mEq/L)

499

500 TABELA 3- Médias e desvios-padrão dos parâmetros uréia (mg/dL), creatinina (mg/dL),
 501 sódio (mEq/L) e potássio (mEq/L) séricos dos animais em cada um dos grupos de tratamento
 502 com diferentes AINES, antes, aos 5, 10 e 20 dias de terapia

503

	Uréia	Creatinina	Sódio	Potássio
Cetoprofeno				
Antes	35,3±6,9	1,0±0,2	142,0±7,7	4,4±0,4
5 dias	32,5±8,4	1,1±0,1	142,8±6,7	4,1±0,4
10 dias	38,3±8,2	0,9±0,1	143,8±5,6	4,4±0,2
Nimesulida				
Antes	41,5±9,2	1,0±0,1	144,3±4,7	4,5±0,3
5 dias	42,4±9,8	1,0±0,1	142,2±3,5	4,3±0,4
10 dias	47,1±11,9	1,0±0,1	143,0±5,4	4,4±0,4
Meloxicam				
Antes	36,5±6,6	1,0±0,1	144,0±3,0	4,4±0,3
5 dias	40,9±11,6	1,1±0,1	145,8±3,5	4,4±0,7
10 dias	41,7±11	1,1±0,2	143,0±3,3	4,1±0,2
Etodolaco				
Antes	34,0±5,5	1,0±0,1	146,0±8,6	4,3±0,4
5 dias	41,3±4,3*	1,1±0,3	143,5±2,7	4,4±0,3
10 dias	38,0±4,4	0,9±0,1	146,5±2,0	4,6±0,2
Celecoxibe				
Antes	39,9±11,4	1,0±0,1**	145,0±2,8	4,4±0,2
5 dias	39,3±10,8	0,9±0,1	145,3±2,0	4,4±0,2
10 dias	40,6±9,3	0,9±0,1	145,3±1,9	4,5±0,3
20 dias	35,9±6,1	0,9±0,1	145,7±1,4	4,6±0,1

504 * (p<0,05) X Antes; ** (p<0,01) X 5 dias e (p<0,001) X 20 dias

505 Parâmetros normais:

506 Uréia 21 à 60 (mg/dL), Creatinina 0,5 à 1,6 (mg/dL)

507 (KANECO, 2008)

508 Sódio 145 à 158 (mEq/L) e Potássio 4,1 à 5,5 (mEq/L) séricos

509 (THRALL, 2007)

510

511 TABELA 4- Médias e desvios-padrão do clearance endógeno de creatinina (mL/min/Kg) dos
 512 animais em cada um dos grupos de tratamento, nos diferentes momentos avaliados

	Antes	5 dias	10 dias	20 dias
Cetoprofeno	2,7±0,9	2,4±0,9	1,9±0,4	-
Nimesulida	2,3±0,7	2,9±1,0	2,7±0,7	-
Meloxicam	2,8±1,0	2,4±0,7	3,0±0,6	-
Etodolaco	2,5±0,8	2,8±0,6	3,2±1,2	-
Celecoxibe	3,2±1,0	3,4±0,6	2,6±0,7	2,0±0,8*

513 * p < 0,05 X Antes e p<0,01 X 5 dias

514 Parâmetros normais:

515 Clearance endógeno de creatinina 2,66 ± 0,14 (mL/min/Kg) (OSBORNE & FINCO, 1995)