

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**TOXICIDADE RENAL E HEPÁTICA DA
TEPOXALINA EM CÃES SUBMETIDOS À
HIPOTENSÃO COM ISOFLUORANO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Carlize Lopes

**Santa Maria, RS, Brasil
2011**

TOXICIDADE RENAL E HEPÁTICA DA TEPOXALINA EM CÃES SUBMETIDOS À HIPOTENSÃO COM ISOFLUORANO

Por

Carlize Lopes

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Área de Concentração em Cirurgia Veterinária, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Medicina Veterinária

Orientador: Prof. Dr. Adriano Bonfim Carregaro

Santa Maria, RS, Brasil
2011

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Rurais
Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**TOXICIDADE RENAL E HEPÁTICA DA TEPOXALINA EM CÃES
SUBMETIDOS À HIPOTENSÃO COM ISOFLUORANO**

Elaborada por
Carlize Lopes

Como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Medicina Veterinária

COMISSÃO EXAMINADORA:

Adriano Bonfim Carregaro, Dr.
(Presidente/ Orientador)

Claudete Schmidt, Dr. (UFSM)

Nilson Oleskovicz, Dr. (UDESC)

Santa Maria, 28 de Fevereiro de 2011.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, quero agradecer ao meu orientador, Prof. ADRIANO BONFIM CARREGARO, por ser um exemplo de profissional e por toda atenção e ajuda dedicada desde a graduação. Mesmo tendo ido embora do sul, nunca nos abandonou, estando sempre presente e mostrando-se sempre pronto a ajudar. Foi muito mais que um orientador, mas sim um amigo, parceiro pras junções e companheiro pra todas as horas. Tenho orgulho de dizer que tive um VERDADEIRO ORIENTADOR, o qual muitas vezes perturbou meus finais de semana (e dias de semana também!!!), com seus milhões de “balões-mágicos”, sempre com suas opiniões polêmicas e, muitas vezes agressivas, mas sempre sinceras!!! Tenho certeza que corrigiu cada vírgula e contestou cada argumentou meu, a fim de me ajudar a fazer o melhor de mim!!! Meus mais sinceros agradecimentos!!! “Adiano”: você ficará pra sempre guardado na minha lembrança!!!

À minha FAMÍLIA, pelo apoio, confiança e incentivo. A minha MÃE, para mim, exemplo de força, dedicação e perseverança. Agradeço a esta grande mulher, que fez de tudo para que eu pudesse crescer sem dificuldades e, mais tarde, me formar e realizar meu grande sonho. Ao meu PAI, que apesar da ausência física, continua sempre presente nos meus pensamentos, me dando forças para seguir adiante. Vocês são responsáveis por tudo o que conquistei, pois sempre me apoiaram e me incentivaram nas minhas escolhas. Amo muito vocês!

Ao meu namorado, TIAGO GOULART MARQUES, por todo apoio, incentivo e compreensão. Por estar sempre ao meu lado, sendo além de namorado, um amigo e companheiro pra tudo. Ele que caminhou comigo desde a época de cursinho, passando pela graduação e continuou ao meu lado ao longo mestrado, sempre me dando forças para seguir em frente. Pela paciência, pelo seu amor, pelas muitos finais de semana que me ajudou a limpar o canil e tratar os animais, e por sempre estar disposto a me ajudar em qualquer situação, e principalmente, pelo seu apoio que me conforta e me deixa mais forte para superar meus desafios.

Aos amigos GABRIELLE COELHO FREITAS, RAFAEL LUKARSEWSKI, VANESSA SASSO PADILHA, ANDRÉ VASCONCELOS SOARES e FRANCINE CHIMELO PAIM, pelo apoio incansável e sem os quais não seria possível a realização deste

trabalho. A todos, meus sinceros agradecimentos! Foi muito bom poder contar com a ajuda e, principalmente, com a amizade de vocês durante todo esse tempo. Todos foram fundamentais!!! Agradeço de maneira especial, pela disponibilidade e bom humor que sempre tiveram, principalmente durante as coletas noturnas.

Aos AMIGOS DO NAVE, por todo tempo que convivemos juntos, pela amizade, parceria e aprendizagem. Meus sinceros agradecimentos! E a todos os outros AMIGOS, que de uma forma ou de outra, contribuíram com sua amizade e com sugestões efetivas para a realização deste trabalho. Também agradeço a todos aqueles que contribuíram com uma palavra amiga, nas horas em que o desânimo e o cansaço insistiam em querer tomar conta situação.

Ao amigo MARCO MONTOYA, pela amizade, companheirismo e por ter sido o primeiro a me mostrar o “mundo da Anestesiologia” e à amiga LIANDRA VOGEL, pelos ensinamentos durante a graduação, pela disponibilidade e apoio que sempre me deu ao longo de todo esse tempo.

À dona SÔNIA pelo apoio incansável na busca de donos para os cães do meu experimento. Obrigada pela ajuda!!!

Ao WAGNER, pela limpeza diária dos cães e por ter cuidado deles sempre que precisei viajar, principalmente durante os feriados de final de ano.

Ao ROGÉRIO PASIN, que me ajudou muito fazendo as avaliações laboratoriais quando não foi possível realizá-las no laboratório do hospital veterinário.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, pela bolsa concedida durante os anos do curso.

E por fim, agradeço a TODOS OS ANIMAIS, “vítimas solicitadas pela ciência para o benefício da humanidade, que com os olhos humildes nos falam da sua vontade de viver”. De modo especial, agradeço a TODOS OS CÃES envolvidos neste trabalho, admiráveis integrantes de uma equipe da qual não pediram para participar. Obrigada pelo carinho e afinidade que se criou. A todos eles, o meu eterno respeito e gratidão!!!

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária
Universidade Federal de Santa Maria

TOXICIDADE RENAL E HEPÁTICA DA TEPOXALINA EM CÃES SUBMETIDOS À HIPOTENSÃO COM ISOFLUORANO

AUTORA: CARLIZE LOPES

ORIENTADOR: ADRIANO BONFIM CARREGARO

Data e Local da Defesa: Santa Maria, 28 de Fevereiro de 2011.

Objetivou-se avaliar as possíveis toxicidades renal e hepática, aguda e subaguda, da administração de tepoxalina em cães submetidos à hipotensão com isofluorano. Foram utilizados 12 cães, os quais receberam 10mg kg^{-1} de tepoxalina VO duas horas antes da indução da hipotensão (T) ou somente foram submetidos à hipotensão com isofluorano (C). Para o estudo subagudo, os animais do T foram tratados com tepoxalina, durante cinco dias, seguidos ao procedimento hipotensor. Os cães foram submetidos à hipotensão (PAM = 50-60mmHg) por isofluorano em circuito circular valvular, com F_R ajustada para que o ETCO_2 permanecesse entre 35-45mmHg. A $T^\circ\text{C}$ foi mantida entre 37 e 38°C. Avaliaram-se FC, PAS, PAM, PAD, PVC, ETCO_2 , e ETIso em 0, 10 e a cada 10min até 60min da hipotensão. As avaliações de pH, PaO_2 , PaCO_2 , SaO_2 , HCO_3^- , DB, Na^+ , K^+ e Ca^{2+} e tempo de sangramento foram realizadas antes da hipotensão e aos 30 e 60min da hipotensão. Para a avaliação renal e hepática foram determinados os níveis séricos de U, Cr, ALT, FA, GGT e os níveis urinários de GGT, Cr e a proporção GGT:Cr em 12h, 24h e sete dias após o procedimento. Durante o procedimento anestésico somente a PVC apresentou elevação em relação aos 0min, em ambos os grupos aos 50 e 60min de avaliação. Na mensuração dos gases sanguíneos e eletrólitos, apenas o Na^+ demonstrou níveis menores que o basal aos 60min no T, e este mesmo grupo apresentou valores aumentados em todos os momentos, na comparação entre os grupos. Ainda, o tempo de sangramento foi maior aos 30min de avaliação, nos animais do T, quando comparado aos do C. As variáveis correspondentes à depuração da creatinina, razão GGT:Cr e DU permaneceram estáveis durante as avaliações, porém, os níveis de GGT urinária apresentaram valores aumentados nos animais do C, quando comparados ao T, aos 60min de avaliação. Nesse mesmo momento, os valores de Cr urinária estavam aumentados dentro do T. Os níveis séricos de ALT, FA, U e Cr apresentaram poucas alterações, permanecendo dentro dos limites de referência, porém, a GGT apresentou valores aumentados aos 60min de avaliação, comparando-se com 0min. No sétimo dia de avaliação, observou-se redução do número de leucócitos nos animais do T, quando comparados aos do C. Não foram observados efeitos colaterais em ambos os grupos. A administração prévia de tepoxalina em cães hígidos submetidos à hipotensão, não ocasionou efeitos significativos sobre as funções renal e hepática dos mesmos. Da mesma forma, administrações diárias durante cinco dias, seguidas ao procedimento anestésico, não alteraram as funções dos referidos órgãos. Portanto, a tepoxalina demonstrou ser um AINE seguro para utilização em cães hígidos, submetidos à hipotensão durante anestesia com isofluorano.

Palavras-chave: anti-inflamatório não esteroideal; nefrotoxicidade; hepatotoxicidade; anestesia inalatória.

ABSTRACT

Master's Dissertation
Postgraduate Program in Veterinary Medicine
Universidade Federal de Santa Maria

RENAL AND HEPATIC TOXICITY OF TEPOXALIN IN DOGS SUBMITTED TO HYPOTENSION WITH ISOFLURANE

AUTHOR: CARLIZE LOPES

ADVISER: ADRIANO BONFIM CARREGARO

Defense Place and Date: Santa Maria, 28th February, 2011.

This study aimed to evaluate the possible renal and hepatic toxicities, acute and subacute, of the administration of tepoxalin in dogs submitted to hypotension with isoflurane. A total of 12 dogs were used, which received 10 mg kg⁻¹ of tepoxalin PO two hours before induction of hypotension (T) or were only submitted to hypotension with isoflurane (C). For the subacute study, animals in T were treated with tepoxalin during 5 days, following the hypotensive procedure. The dogs were submitted to hypotension (MAP= 50-60mmHg) for isoflurane in a circular circuit valve, with adjusted F_R for the ETCO₂ remained between 35-45mmHg. T°C was maintained between 37 and 38°C. HR, SAP, MAP, DAP, CVP, ETCO₂ and ETIso were evaluated at 0, 10 and every 10 min up to 60min of hipotension. pH, PaO₂, PaCO₂, SaO₂, HCO₃⁻, BD, Na⁺, K⁺, Ca²⁺ and bleeding time evaluations were carried out before hypotension and at 30 and 60min of hipotension. For renal and hepatic evaluation, serum levels of U, Cr, ALT, alkaline phosphatase, GGT and urinary levels of GGT, Cr and GGT:Cr ratio were determined at 12h, 24h and seven days after the procedure. During the anesthetic procedure, only CVP presented elevation in relation to 0min in both groups at 50 and 60min of evaluation. In blood gas and electrolyte measurement, only Na⁺ presented levels below to basal at 60min in T, and this same group showed increased values at all intervals, in comparison between groups. Moreover, bleeding time was shown to be more elevated at 30min of evaluation in animals in T, when compared to the ones in C. The variables corresponding to creatinine depuration, GGT:Cr ratio and UV remained stable during the evaluations; however, urinary GGT levels presented increased values in animals in C when compared to T, at 60min of evaluation. At this same interval, urinary Cr values were elevated in T. Serum levels of ALT, alkaline phosphatase, U and Cr presented minor alterations, remaining within reference values; however, GGT presented increased values at 60min of evaluation, when compared to 0min. On the seventh day of evaluation, a reduction in leukocyte number was observed in animals in T, when compared to C. Side effects were not observed in both groups. The prior administration of tepoxalin in healthy dogs submitted to hypotension did not cause significant effects upon renal and hepatic functions. Moreover, daily administrations during five days, following the anesthetic procedure, did not alter the functions of the organs mentioned. Therefore, tepoxalin showed to be a safe NSAID to be used in healthy dogs, submitted to hypotension during anesthesia with isoflurane.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drug; nephrotoxicity; hepatotoxicity; inhalation anesthesia.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Valores de FC (bpm), PAS, PAM e PAD (mmHg), PVC (cmH ₂ O) e tempo de sangramento (seg), obtidos de cães submetidos à hipotensão com isofluorano (C) e tratados previamente com tepoxalina (T) na dose de 10mg kg ⁻¹ VO. Valores de FC, PAS, PAM, PAD e PVC expressos em média ± DP. Valores de tempo de sangramento expressos em mediana e intervalos interquartil.....	25
TABELA 2 – Valores de pH, PaO ₂ (mmHg), PaCO ₂ (mmHg), HCO ₃ ⁻ (mmol L ⁻¹), SO ₂ (%), Na ⁺ (mmol L ⁻¹), e K ⁺ (mmol L ⁻¹), obtidos de cães submetidos à hipotensão com isofluorano (C) e tratados previamente com tepoxalina (T) na dose de 10mg kg ⁻¹ VO. Valores expressos em média ± DP.....	26
TABELA 3 – Depuração da creatinina (ml kg ⁻¹ min ⁻¹), concentrações urinárias de GGT (UI L ⁻¹) e Cr (mg dL ⁻¹), razão GGT:Cr e débito urinário (DU) (ml kg ⁻¹ h ⁻¹), obtidos de cães submetidos à hipotensão com isofluorano (C) e tratados previamente com tepoxalina (T) na dose de 10mg kg ⁻¹ VO. Valores expressos em média ± DP.....	27
TABELA 4 – Valores individuais de GGT urinária (UI L ⁻¹) obtidos de cães submetidos à hipotensão com isofluorano (C), aos 60min de avaliação.....	28
TABELA 5 – Concentrações séricas de ALT (UI L ⁻¹), FA (UI L ⁻¹), U (mg dL ⁻¹), GGT (UI L ⁻¹) e Cr (mg dL ⁻¹), obtidos de cães submetidos à hipotensão com isofluorano (C) e tratados previamente com tepoxalina (T) na dose de 10mg kg ⁻¹ VO. Valores expressos em média ± DP.....	29
TABELA 6 – Valores de hemácias (x 10 ⁶ µL ⁻¹), hemoglobina (g dL ⁻¹), hematócrito (%), volume corpuscular médio (VCM) (fL), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) (g dL ⁻¹) e proteínas plasmáticas totais (PPT) (µL), de obtidos de cães submetidos à hipotensão com isofluorano (C) e tratados previamente com tepoxalina (T) na dose de 10mg kg ⁻¹ VO. Valores expressos em média ± DP.....	31

TABELA 7 – Número de leucócitos totais (μL), obtidos de cães submetidos à hipotensão com isoflurano (C) e tratados previamente com tepoxalina (T) na dose de 10mg kg^{-1} VO. Valores expressos em média \pm DP..... 32

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	13
3. MATERIAL E MÉTODOS	20
4. RESULTADOS.....	24
5. DISCUSSÃO	33
6. CONCLUSÕES.....	37
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

1. INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) constituem um grupo de fármacos que compartilham ações terapêuticas, incluindo propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas (HUMBER, 1992). Estes medicamentos são muito utilizados em pacientes veterinários, principalmente pela eficácia e duração prolongada (MATHEWS, 2002) e apesar de serem efetivos no tratamento da dor aguda transoperatória, quando utilizados preventivamente (LASCELLES et al., 2005), alguns podem causar efeitos adversos na função digestória, renal, hepática ou plaquetária (KAY-MUGFORD et al., 2004).

Estes fármacos inibem a atividade da enzima ciclo-oxigenase (COX), presente no metabolismo do ácido araquidônico, suprimindo a produção de prostaglandinas (PGs), prostaciclina e tromboxanos (BEICHE et al., 1996). A isoforma COX-1 está presente constitutivamente em todas as células, sintetizando PGs, as quais estão intimamente envolvidas em muitas funções fisiológicas, tais como a regulação da integridade gastrointestinal e do fluxo sanguíneo renal, bem como, possuem papel importante na coagulação sanguínea através da síntese de plaquetas e tromboxano A₂ (VANE et al., 1998; WARNER & MITCHELL, 2004; LASCELLES et al., 2005). Ademais, há evidências de que a COX-1 aumenta a expressão na medula espinhal no período pós-cirúrgico (BEICHE et al., 1996).

A isoforma COX-2 é induzida pelo estímulo inflamatório (LASCELLES et al., 2005) e também, faz parte da função normal dos rins caninos, do cérebro, de tecidos neurais, ovarianos e uterinos, indicando a homeostase das funções renais, do sistema nervoso central (SNC) e reprodutivo (KHAN et al., 1998; LASCELLES et al., 2005). Contudo, foi demonstrado que a COX-2 é induzida também, durante a resolução de uma resposta inflamatória, podendo, portanto, a sua inibição resultar na persistência da inflamação (GILROY et al., 1999; WILLOUGHBY et al., 2000). Além da COX-1 e da COX-2, a COX-3 foi identificada no cérebro de cães sendo, provavelmente, uma variante da COX-1 (CHANDRASEKHARAN et al., 2002; DAVIES et al., 2004).

A flunixinina meglumina, a fenilbutazona e o cetoprofeno são classificados como COX inespecíficos (LEES et al., 2004a; FOX, 2006). O carprofeno, o meloxicam e a nimesulida inibem a COX-2 de forma preferencial, enquanto os coxibes, como o valdecoxibe, rofecoxibe,

lumaricoxibe, etoricoxibe e firocoxibe, atuam de forma seletiva (LEES et al., 2004a; LEES et al., 2004b; CLARK, 2006). Ainda, existem os que interferem nas vias da COX e da lipooxigenase (LOX), como a tepoxalina (CLARK, 2006; FOX, 2006).

O desenvolvimento de compostos inibitórios duplos, pode aumentar os efeitos anti-inflamatórios e, concomitantemente, reduzir os efeitos colaterais (FIORUCCI et al., 2001). A tepoxalina é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE) que inibe a COX-1, a COX-2 e a 5-LOX (KAY-MUGFORD et al., 2004) de maneira simultânea e balanceada (WALLACE et al., 1993) resultando em boa analgesia transoperatória (KAY-MUGFORD et al., 2004). Além disso, esse fármaco possui propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas (GIORGI et al., 2010) e, além de reduzir os efeitos adversos, demonstrou ser mais eficaz no tratamento da dor e inflamação em cães, quando comparada aos AINEs COX-2 seletivos (CLARK, 2006). Como a hipotensão é um evento frequente durante procedimentos anestésicos e a literatura dispõe de poucos artigos relacionados às alterações fisiológicas e renais, bem como os efeitos deletérios decorrentes da administração de diferentes grupos de anti-inflamatórios em animais hipotensos, o estudo proposto se justifica, uma vez que a tepoxalina possui muitas características benéficas, tendo seu uso citado como forma de reduzir os riscos renais associados ao uso de AINEs (GAMBARO & PERAZELLA, 2003).

2. REVISÃO DE LITERATURA

Independente do procedimento cirúrgico realizado, é notório que o mesmo tenha potencial alérgico e que, nesse caso, deva-se administrar medicamentos com propriedades analgésicas de modo preventivo, com intuito de possibilitar melhor qualidade para a analgesia trans e pós-procedimento (HELLYER & GAYNOR, 1998). Essa conduta reduz o consumo e aumenta o tempo de requerimento do primeiro resgate analgésico pós-operatório (JUNOT et al., 2008). Ademais, o tratamento da dor antes do início dos estímulos dolorosos previne a sensibilização central, sendo mais eficaz do que tratar um processo doloroso já estabelecido (BONNIE, 2002). Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são efetivos no tratamento da dor aguda transoperatória, quando utilizados preventivamente (LASCELLES et al., 2005); porém, alguns podem causar efeitos adversos na função digestória, renal, hepática ou plaquetária (KAY-MUGFORD et al., 2004). Em função disso, antes de se iniciar um tratamento com um anti-inflamatório não esteroidal (AINE) é imperativo verificar evidências de doença renal ou hepática, desidratação e hipotensão (GAYNOR, 2008).

Apesar das diferenças em suas estruturas químicas, os AINEs compartilham ações terapêuticas, incluindo propriedades anti-inflamatória, analgésica e antipirética (HUMBER, 1992). Alguns AINEs como a flunixinina meglumina, a fenilbutazona e o cetoprofeno são classificados como ciclo-oxigenases (COX) inespecíficos (LEES et al. 2004a; FOX, 2006). Outros, como o carprofeno, meloxicam e nimesulida inibem a COX-2 de forma preferencial; os coxibes, como o valdecoxibe, rofecoxibe, lumaricoxibe, etoricoxibe e firocoxibe, atuam de forma seletiva (LEES et al., 2004a; LEES et al., 2004b; CLARK, 2006). Por fim, há os que interferem nas vias da COX e lipo-oxigenase (LOX), como é o caso da tepoxalina (CLARK, 2006; FOX, 2006).

Estes fármacos são muito utilizados em pacientes veterinários, principalmente pela eficácia e duração prolongada. Contudo, a seleção prévia do AINE deve ser considerada antes da administração, devido seu potencial em causar efeitos adversos (MATHEWS, 2002). A escolha desses medicamentos depende da resposta clínica e tolerância aos efeitos colaterais (GAYNOR, 2008).

A ativação da fosfolipase A₂, em resposta a vários estímulos, libera ácido araquidônico, o qual está presente abundantemente nas membranas celulares fosfolipídicas e

pode ser metabolizado por duas grandes vias enzimáticas: a COX e a 5-LOX, culminando na formação de mediadores inflamatórios prostanóides e leucotrienos, respectivamente (CHARLIER & MICHAUX, 2003).

A COX-1 é constitutivamente expressada na maioria das células, resultando na produção de prostaglandinas (PGs) as quais, por sua vez, estão intimamente envolvidas em diversas funções fisiológicas. Entre elas estão as regulações da integridade gastrointestinal e do fluxo sanguíneo renal, bem como, possuem papel na coagulação sanguínea por meio da síntese de plaquetas e tromboxano A₂ (TXA₂) (VANE et al., 1998; WARNER & MITCHELL, 2004). Ainda, exercem efeitos sobre as células fetais e amnióticas, podendo contribuir para a manutenção de uma gestação saudável (TRAUTMAN, 1996).

A COX-2 primariamente é uma enzima induzível, encontrada predominantemente em células inflamatórias, nervos periféricos e no sistema nervoso central (SNC) (BEICHE et al., 1996). As PGs produzidas pelas COX-2 têm papel importante nas reações inflamatórias e são responsáveis pelos sintomas característicos da inflamação, rubor, dor, edema, febre e perda da função (SMITH et al., 1996). Como a COX-2 é induzida por estímulos inflamatórios e pelas citocinas, sugere-se que as ações anti-inflamatórias dos AINEs são devido à inibição desta enzima, enquanto que os efeitos colaterais indesejáveis, tais como lesão gástrica e da mucosa intestinal, bem como toxicidade renal, são devidos à inibição da COX-1 (BERTOLINI et al., 2001). Porém, foi demonstrado que a COX-2 é induzida durante a resolução de uma resposta inflamatória, produzindo PGs anti-inflamatórias, tais como a PGD₂ e a PGF_{2α} e, portanto, a inibição da COX-2 pode resultar na persistência da inflamação (GILROY et al., 1999; WILLOUGHBY et al., 2000), bem como, retardar a cicatrização de úlceras gástricas (SCHMASSMANN et al., 1998).

Além da COX-1 e da COX-2, a COX-3 foi identificada no cérebro de cães sendo, provavelmente, uma variante da COX-1 (CHANDRASEKHARAN et al., 2002; DAVIES et al., 2004). Existem evidências que sugerem que esta enzima esteja presente no SNC de cães, podendo constituir um alvo central de ação para alguns AINEs, como por exemplo, o acetaminofeno (CHANDRASEKHARAN et al., 2002). Porém, ressalta-se que a COX-3 pode ser mais proeminente em cães do que em pessoas ou animais de laboratório (ARONOFF et al., 2005).

Além da via da COX, o ácido araquidônico pode ser metabolizado por meio da via da LOX, sendo que as LOX são classificadas de acordo com a posição na qual elas oxidam o ácido araquidônico (KUHN, 2000). Embora existam três lipo-oxigenases mamíferas (5-LOX, 12-LOX e 15-LOX), a biologicamente mais importante é a 5-LOX, a qual é encontrada principalmente em células de origem mielóide, tais como leucócitos polimorfonucleares, macrófagos, eosinófilos, mastócitos, monócitos, basófilos e linfócitos B, os quais estão envolvidos em reações inflamatórias e imunes. As possíveis inibições da 12-LOX e 15-LOX não devem produzir nenhuma preocupação em particular, uma vez que os produtos destas enzimas não têm função fisiológica (BERTOLINI et al., 2001).

A atividade da 5-LOX é dependente de Ca^{+2} e ATP (RADMARK, 2000) e é ela quem catalisa a fase inicial na biossíntese de leucotrienos (LTs), os quais são potentes mediadores da inflamação, responsáveis pela quimiotaxia de neutrófilos, eosinófilos, linfócitos e monócitos, além da agregação de neutrófilos e eosinófilos, indução da desgranulação de neutrófilos e liberação da enzima lisossomal. Eles ainda induzem a modulação da dor produzida por reações inflamatórias e modulam algumas respostas imunes (BERTOLINI et al., 2001). O LTB_4 frequentemente está presente em lesões inflamatórias na mucosa do cólon e do intestino delgado. Por outro lado, os cisteinil-leucotrienos (LTC_4 , LTD_4 e LTE_4) possuem potentes ações espasmogênicas, especialmente no músculo liso das vias aéreas e na vasculatura, sendo liberados durante ataques asmáticos, na inflamação, artrite reumatóide e reações de hipersensibilidade (BERTOLINI et al., 2001). Além disso, o LTC_4 diminui o fluxo sanguíneo da mucosa gástrica, devido a sua ação vasoconstritora e o LTB_4 aumenta o dano, por estimular a infiltração de leucócitos (PARENTE, 2001).

Ao inibirem a COX, os AINEs ocasionam redução na síntese de PGs vasodilatadoras e gastroprotetoras, desviando a metabolização do ácido araquidônico para a via da 5-LOX, e dessa forma, aumentando a formação de LTs e cisteinil-leucotrienos (RAINSFORD, 1993). Em função disso, o desenvolvimento de compostos inibitórios duplos, pode aumentar os efeitos anti-inflamatórios e reduzir os efeitos colaterais indesejáveis associados ao uso dos AINEs, especialmente no trato gastrointestinal (FIORUCCI et al., 2001). Esses medicamentos foram criados com a finalidade de manter a atividade dos AINEs clássicos, evitando sua principal desvantagem, que é a diminuição da produção de PGs gastroprotetoras, e ainda, concomitantemente, diminuem a produção de LTs que produzem danos gástricos e são broncoconstritores (BERTOLINI et al., 2001).

A tepoxalina é um AINE que inibe de maneira simultânea e balanceada, as vias COX e 5-LOX (WALLACE et al., 1993), tendo seu uso citado como forma de reduzir os riscos de efeitos colaterais renais associados ao uso dos AINEs (GAMBARO & PERAZELLA, 2003). Esse fármaco possui propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas (GIORGI et al., 2010) e, além de reduzir os efeitos adversos, demonstrou ser mais eficaz no tratamento da dor e inflamação em cães, quando comparado aos AINEs COX-2 seletivos (CLARK, 2006). Ao reduzir a produção de LTB₄, a tepoxalina pode oferecer uma nova abordagem tanto para a preservação da integridade da mucosa gastrointestinal, bem como para reduzir a broncoconstrição (WALLACE et al., 1993; BERTOLINI et al., 2001). Esse fármaco tem demonstrado ser efetivo e seguro em cães após administração única (HOMER et al., 2005) ou contínua (KNIGHT et al., 1996), sendo sua administração, recomendada na dose de 10 a 20mg kg⁻¹ no primeiro dia de tratamento, seguida de 10mg kg⁻¹, uma vez ao dia (CLARK, 2006). Ainda, a administração oral em dose única desse fármaco, duas horas antes do procedimento cirúrgico, de cães jovens e saudáveis submetidos à anestesia com propofol (5,5mg kg⁻¹ IV) e mantida com isoflurano durante 30 minutos, não ocasionou efeitos significativos nos índices de hemostasia, função renal ou hepática (KAY-MUGFORD et al., 2004). De forma semelhante, não foram encontradas diferenças significativas entre a administração de tepoxalina e placebo em cães, tanto no período pré-anestésico, ou mesmo 24h após o procedimento, com relação à completa contagem sanguínea, variáveis bioquímicas ou urinálise (MATTHEWS et al., 2007).

Os AINEs podem causar isquemia renal, especialmente em pacientes com diminuição da perfusão periférica, devido à inibição da produção local de PGs, uma vez que elas auxiliam na manutenção da perfusão renal em estados de fluxo diminuído (PERKOWSKI & WETMORE, 2006). Quando há um quadro de hipovolemia, a COX-1 e a COX-2 são reguladas em resposta às mudanças no volume intravascular, a fim de auxiliar na manutenção da perfusão renal (KHAN et al., 1998; CHENGE & HARRIS, 2005). Essa autorregulação constitui um mecanismo de retroalimentação que mantém a taxa de filtração glomerular (TFG) diante das variações na pressão sanguínea (FORSYTH et al., 2000). Destaca-se que a autorregulação renal só é eficaz em situações de pressão arterial sistólica igual ou superior a 70mmHg (NAVAR, 1978) e que a causa mais comum de redução na TFG é a redução da pressão arterial, secundária à hipotensão ou à depleção de volume circulante (DZAU, 1987).

Animais geriátricos, desidratados ou hipotensos enquadram-se no grupo de risco para os efeitos colaterais renais com o uso de AINEs (LASCELLES et al., 2005), uma vez que

estes fármacos podem afetar negativamente a função renal devido a habilidade em suprimir as PGs homeostáticas presentes nos rins (MATHEWS, 2000). Pacientes que apresentam riscos de desenvolvimento de efeitos adversos renais raramente são incluídos em estudos clínicos com AINEs (BREYER & HARRIS, 2001) e, nesses casos, preconiza-se uma monitoração cuidadosa, a fim de avaliar a presença de edemas, hipertensão, hipercalemia e insuficiência renal (GAMBARO & PERAZELLA, 2003). Como o uso de AINEs pode ocasionar retenção de sódio e água, esses fármacos devem ser evitados em pacientes com falência cardíaca congestiva (PERKOWSKI & WETMORE, 2006). Em função disso, recomenda-se que a administração de AINEs no período pré-operatório seja restrita a pacientes que estejam bem hidratados, com pressão arterial adequada e que tenham as funções renal, hepática e hemostática íntegras, sem evidências de ulcerações gástricas e não estejam recebendo corticóides (MATHEWS, 2002). Quando esses fármacos forem utilizados no período transoperatório, alguns cuidados devem ser tomados, a fim de garantir a perfusão renal adequada, incluindo a administração de fluidos e a monitoração da pressão arterial (PERKOWSKI & WETMORE, 2006). Muitos profissionais preferem administrar esses fármacos no período pós-operatório, uma vez que alguns AINEs podem contribuir para o aumento no tempo de sangramento (BONNIE, 2002).

Embora os AINEs sejam primariamente biotransformados pelo fígado, a hepatotoxicidade associada ao seu uso não é amplamente descrita em cães (KAY-MUGFORD et al., 2004); porém, em administrações crônicas, recomenda-se a monitoração das enzimas renais e hepáticas antes do início do tratamento, bem como um mês após, seguida de avaliações anuais, ao passo que a administração deve ser interrompida caso ocorram aumentos significativos dessas enzimas (PERKOWSKI & WETMORE, 2006).

Os exames séricos primários apropriados para o diagnóstico inicial de uma disfunção renal são uréia e creatinina (KERR, 2003; FORTERRE et al., 2004) todavia, a uréia não é um indicador inteiramente específico de lesão renal, além de estar elevada no sangue devido a efeitos pré-renais. Entretanto, essas substâncias geralmente não sofrem alteração até que mais de 60% dos néfrons estejam afuncionais, ou seja, trata-se de um marcador específico, mas de baixa sensibilidade (KERR, 2003; FORTERRE et al., 2004). Para permitir que o aumento da concentração de uréia pré-renal seja diferenciado dos quadros renais e efeitos metabólicos e circulatórios, usualmente as mensurações desses dois metabólitos são realizadas em conjunto (KERR, 2003).

A análise da γ -glutamilttransferase (GGT) urinária pode ser útil na identificação de nefrotoxicidade aguda, uma vez que ela pode informar sobre a progressão da lesão, devido à variação de sua atividade no curso da doença renal (CLEMO, 1998). Em cães saudáveis, a atividade urinária da GGT varia entre 13 e 92 UL^{-1} (DE SCHEPPER et al., 1989), sendo que ela está presente na borda em escova dos túbulos contorcidos proximais renais e sua detecção na urina tem sido apontada como um bom método diagnóstico para lesão ou disfunção tubular renal (RIVERS et al., 1996). Também são encontradas pequenas concentrações dessa enzima em outros órgãos como o fígado, pâncreas, baço, pulmões, intestino delgado, placenta, SNC, próstata e miocárdio (SHAW et al. 1976; SALGÓ & SZABÓ, 1982; RUDOLPH & COVARLAN, 1992).

A avaliação da TFG pode ser usada para ajustar doses de fármacos em pacientes que apresentem doença renal, a fim de evitar sobredose de medicações que são excretadas pelos rins ou como alternativa para permitir detecção precoce de nefrotoxicidade (VON HENDY-WILLSON & PRESSLER, 2010). Ressalta-se que os marcadores adequados para mensurar a TFG não devem ser reabsorvidos tampouco secretados pelos túbulos renais. Ademais, não devem ser tóxicos, nem devem alterar a TFG (VON HENDY-WILLSON & PRESSLER, 2010). O principal marcador utilizado para avaliar a TFG é a inulina (HALLER et al., 1998; KUKANICH et al., 2007), porém, seu uso é limitado, devido ao seu preço elevado e limitada disponibilidade comercial (TOTO, 1995). Por outro lado, a creatinina também pode ser utilizada para avaliar a TFG, uma vez que ela é livremente filtrada pelos glomérulos e não se liga às proteínas plasmáticas (BOOVE & JOICE, 1979). A depuração da creatinina endógena avalia a TFG mensurando as concentrações de creatinina no sangue e na urina (VON HENDY-WILLSON & PRESSLER, 2010). Para isso, avalia-se a quantidade de creatinina excretada na urina durante um período de tempo, que pode variar de 20 minutos a 24 horas, dependendo do método utilizado, associada à mensuração da concentração plasmática da mesma (BRAUN et al., 2003).

Como a hipotensão é um evento frequente durante procedimentos anestésicos e a literatura dispõe de poucos artigos relacionados às alterações fisiológicas e renais, bem como os efeitos deletérios decorrentes da administração de diferentes anti-inflamatórios em animais hipotensos, o estudo proposto se justifica, em função das características benéficas da tepoxalina, geradas em decorrência do seu mecanismo de ação diferenciado, uma vez que esse fármaco inibe a COX-1, a COX,2 e a 5-LOX (KAY-MUGFORD et al., 2004) de maneira simultânea e balanceada (WALLACE et al., 1993), resultando em boa analgesia

transoperatória (KAY-MUGFORD et al., 2004) e tendo seu uso citado como forma de reduzir os riscos renais associados ao uso de AINEs (GAMBARO & PERAZELLA, 2003).

3. MATERIAL E MÉTODOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Bem Estar Animal da Universidade Federal de Santa Maria, sob o protocolo de número 090/2009.

Foram utilizados 12 cães, machos ou fêmeas, adultos, sem raça definida e comprovadamente hígidos, com peso de $19,5 \pm 3,1$ kg. Os animais foram alojados em gaiolas individuais, com espaço mínimo de 1m^3 , por um período de 15 dias para adaptação ao local. Além disso, receberam alimentação a base de ração comercial e água *ad libitum*, bem como foram desverminados com medicação apropriada. A comprovação da higidez foi realizada por meio de exame físico e laboratorial, com hemograma e perfil bioquímico renal e hepático, além da avaliação da TFG, obtida por meio da depuração da creatinina, a qual foi realizada sete dias antes do procedimento.

Para a mensuração da depuração da creatinina, os animais foram submetidos à anestesia com 5mg kg^{-1} de propofol¹ IV, para facilitar a realização de sondagem vesical. Os animais foram mantidos sondados por um período de 24h para que fosse colhido o volume total de urina e avaliado a concentração de creatinina urinária. Ademais, foram colhidas amostras de sangue, 12h após a colocação da sonda urinária, para quantificação do nível sérico de creatinina. A depuração da creatinina foi obtida utilizando-se a fórmula a seguir (KAY-MUGFORD et al., 2004):

$$\text{Depuração da creatinina} = \frac{[\text{Creatinina na urina}] \times \text{Volume de urina}}{[\text{Creatinina no soro}] \times \text{peso (kg)} \times \text{tempo (min)}}$$

Após comprovação da higidez dos pacientes, eles foram alocados em dois grupos (n=6), os quais receberam 10mg kg^{-1} de tepoxalina² VO duas horas antes do procedimento anestésico (T) ou apenas foram anestesiados e submetidos à hipotensão com isoflurano³,

¹ Diprivan PSF1%®, Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda, Itapira, SP, Brasil.

² Zubrin®, Intervet Schering-Plough Animal Health, Cruzeiro, SP, Brasil.

³ Forane®, Abbott Laboratórios do Brasil LTDA, São Paulo, SP.

constituindo o grupo controle (C). Para o estudo subagudo, os animais de T também receberam doses de tepoxalina administradas a cada 24h, durante cinco dias pós-procedimento.

Após jejum hídrico e alimentar de 12h, os animais foram submetidos à anestesia com 5mg kg^{-1} de propofol IV, intubados com sonda endotraqueal de diâmetro adequado, conectados a um sistema anestésico com reinalação parcial de gases e mantidos em anestesia geral inalatória com isofluorano 1,3V%, diluído em 100% de oxigênio, aferido através de analisador de gases⁴. Imediatamente após a adaptação da sonda endotraqueal ao sistema anestésico, realizou-se venopunção cefálica com cateter 22G, para administração de $5\text{ml kg}^{-1}\text{h}^{-1}$ de solução fisiológica via bomba de infusão⁵ e punção da artéria podal dorsal, com auxílio de um cateter 22G, o qual fora acoplado a um transdutor de pressão, posicionado na altura do manúbrio e conectado a um monitor multiparamétrico⁶, para mensuração das pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) e para colheita de sangue para análise de pH, gases sanguíneos e eletrólitos. Ainda, realizou-se venopunção jugular com cateter 20G conectado a um transdutor de pressão para mensuração da pressão venosa central (PVC). Os valores resultantes foram convertidos de acordo com estudos de AGUIAR et al. (2004), subtraindo-se $0,51\text{cm H}_2\text{O}$ dos valores obtidos com o cateter 20G, a fim de conseguirmos o valor correspondente ao que seria obtido pela aferição com um cateter venoso central.

Ainda, realizou-se sondagem vesical para posterior avaliação da depuração da creatinina e do débito urinário (DU). Além disso, os animais receberam $0,3\text{mg kg}^{-1}$ de vecurônio⁷ IV, para instauração de ventilação mecânica, ciclada à pressão ($15\text{cm/H}_2\text{O}$; I/E 1/2). A frequência respiratória fora ajustada para que a concentração de dióxido de carbono expirado (ETCO_2) permanecesse entre $35\text{-}45\text{mmHg}$, mensurado através de analisador de gases. A frequência cardíaca (FC) e ritmo cardíaco foram monitorados por meio de monitor multiparamétrico, com derivação II e a temperatura dos animais foi mantida entre 37 e 38°C , por meio de colchão térmico. Todos os cães receberam ampicilina sódica⁸ na dose de 20mg

⁴ Analisador de gases Poet IQ2-Criticare System, modelo 8500Q.

⁵ Bomba de infusão por seringa B. Braun CC, modelo 8714827, Laboratórios B. Braun. S.A., São Gonçalo, RJ, Brasil.

⁶ Monitor multiparamétrico, modelo PM 9000, marca Mindray®.

⁷ Vecuron®, Cristália Prod. Quím. Farm. LTDA, Itapira, SP, Brasil.

⁸ Amplatil®, Novafarma Indústria Farmacêutica Ltda, Anápolis, GO, Brasil.

kg⁻¹ IV, como antibiótico profilático e o período de preparação e estabilização do paciente foi padronizado em 30 minutos.

Transcorrido o período supracitado avaliou-se FC, PAS, PAM, PAD, PVC, ETCO₂ e a concentração de isoflurano ao final da expiração (ETIso) e esses dados foram considerados basais, considerando que a vaporização do isoflurano ainda permanecia em 1,3V%. Em seguida, a vaporização do anestésico inalatório fora aumentada 0,25V% a cada 3min, até que a PAM atingisse valores entre 50-60mmHg, a fim de caracterizar um quadro de hipotensão moderada. Caso a PAM reduzisse mais que o estabelecido, a vaporização do isoflurano era reduzida na mesma proporção. Após a obtenção do quadro descrito, cerca de 15min após o início do aumento da vaporização, os parâmetros foram avaliados aos 0, 10 e a cada 10min até 60min. Para avaliação dos gases sanguíneos, eletrólitos e pH, foi colhido 1ml de sangue arterial antes da indução da hipotensão, aos 30 e 60min, utilizando-se seringa de 1ml previamente heparinizada e de forma anaeróbica. Sequencialmente, a amostra foi processada⁹ obtendo-se valores de pressão parcial de oxigênio (PaO₂) e de dióxido de carbono (PaCO₂), em mmHg, bicarbonato de sódio (HCO₃⁻), déficit de base (DB), sódio (Na⁺), potássio (K⁺) e cálcio (Ca²⁺), ambos em mmol/L, saturação de oxigênio nas hemoglobinas (SaO₂) e pH. Também foi avaliado o tempo de sangramento antes da hipotensão e aos 30 e 60min, por meio de perfuração da face interna da orelha, com auxílio de uma lanceta e após adequada antisepsia. Ao final do procedimento, todos os animais receberam neostigmina¹⁰ (0,05mg kg⁻¹) e atropina¹¹ (0,05mg kg⁻¹), ambos IV, a fim de reverter o bloqueio anestésico.

Foram colhidas amostras de sangue venoso sete dias antes do procedimento para avaliação da higidez, aos 60min de hipotensão, 12h, 24h e sete dias pós-hipotensão. Com isso, avaliaram-se os níveis séricos de uréia (U), creatinina (Cr), alanina amino transferase (ALT), fosfatase alcalina (FA) e γ -glutamyltransferase (GGT). Ainda, foram colhidas amostras de urina (5ml) sete dias antes do procedimento para avaliação da higidez, aos 60min de hipotensão, 12h, 24h, dois dias e sete dias pós-hipotensão, para avaliação dos níveis urinários de GGT, Cr e a razão GGT:Cr na urina. A depuração de creatinina foi novamente avaliada no dia seguinte à realização do procedimento anestésico e no sétimo dia pós-anestesia, a fim de analisar possíveis alterações na TFG, indicando lesão renal. A sonda urinária foi retirada após a avaliação da depuração da creatinina do segundo dia e posteriormente, foi recolocada para

⁹ Aparelho de hemogasometria, marca Roche OMNI C.

¹⁰ Prostigmine®, Valeant Farmacêutica do Brasil Ltda, Campinas, SP, Brasil.

¹¹ Atropion®, Ariston Indústrias Químicas e Farmacêuticas Ltda, São Paulo, SP, Brasil.

avaliação de sétimo dia, sendo que os animais novamente foram anestesiados com propofol (5mg kg^{-1} IV), para posterior sondagem vesical. Por fim, foram observados possíveis efeitos colaterais como anorexia, êmese ou sangramento gastrointestinal, em qualquer fase de avaliação. Ao final do estudo, todos os animais foram castrados e doados.

A análise estatística¹² foi realizada utilizando-se análise de variância (ANOVA) para amostras repetidas com posterior teste de Dunnett para comparações dentro de cada grupo em relação ao momento 0min (transanestésico) ou pré (bioquímicos) para todos os parâmetros, exceto efeitos colaterais, tempo de sangramento e leucócitos. Para os mesmos parâmetros, nas comparações entre os grupos em cada momento, utilizou-se teste t não pareado ou teste t com correção de Welch, quando houvesse variabilidade nos desvios-padrão. A análise para o tempo de sangramento e leucócitos foi realizada utilizando-se o teste de Friedman com posterior teste de Dunn para as comparações dentro de cada grupo em relação ao basal e teste de Mann-Whitney para as comparações entre os grupos, em cada momento. As diferenças foram consideradas significativas quando $P < 0,05$.

¹² GraphPad Prism, GraphPad Software Inc, San Diego, California, USA.

4. RESULTADOS

O modelo proposto foi eficiente para avaliação das funções renal e hepática dos animais. Durante o procedimento anestésico, após a instauração do quadro hipotensivo, FC, PAS, PAM e PAD não apresentaram alterações significativas, tanto na comparação com o momento 0min, como entre grupos (Tabela 1). Na análise da PVC, observou-se elevação em relação ao 0min em ambos os grupos aos 50 e 60min (Tabela 1). Ainda, ressalta-se que o tempo de sangramento foi maior nos animais do T, apresentando valores elevados aos 30min de avaliação quando comparado aos animais do C (Tabela 1).

A maioria dos parâmetros relativos aos gases sanguíneos e eletrólitos permaneceram estáveis e dentro da faixa de normalidade para a espécie (DiBARTOLA, 2007) (Tabela 2). Porém, apenas o Na^+ apresentou alteração, observando-se valor menor que o basal aos 60min no T, e este mesmo grupo, apresentou valores maiores em todos os momentos, na comparação entre os grupos (Tabela 2).

As variáveis correspondentes à depuração da creatinina, razão GGT:Cr e DU permaneceram estáveis durante as avaliações (Tabela 3). Entretanto, os níveis de GGT urinária apresentaram valores maiores nos animais do C, quando comparados ao T, aos 60min de avaliação (Tabela 3). Destaca-se que tal aumento ocorreu em função de três animais do C, os quais apresentaram valores de GGT acentuadamente maiores do que os demais, no referido momento (Tabela 4). Ainda, nesse mesmo momento, os valores de Cr urinária estavam aumentados no T, em relação aos 0min (Tabela 3).

Os níveis séricos de ALT, FA, U e Cr apresentaram-se alterados em poucos momentos, permanecendo dentro dos limites de referência para a espécie na maioria das avaliações (ALT: 21 a 102 UI L⁻¹; FA: 20 a 156 UI L⁻¹; U: 21,4 a 59,92 mg dL⁻¹; GGT: 1,2 a 6,4 UI L⁻¹; Cr: 0,5 a 1,5 mg dL⁻¹) (Tabela 5). A GGT sérica apresentou valores maiores que os de referência aos 60min de hipotensão em ambos os grupos e 24h após o procedimento, dentro do grupo T. Ressalta-se que o único momento que apresentou diferença significativa foi aos 60min de hipotensão, dentro do grupo C (Tabela 5).

TABELA 1 – Valores de FC (bpm), PAS, PAM e PAD (mmHg), PVC (cmH₂O) e tempo de sangramento (seg), obtidos de cães submetidos à hipotensão com isoflurano (C) e tratados previamente com tepoxalina (T) na dose de 10mg kg⁻¹ VO. Valores de FC, PAS, PAM, PAD e PVC expressos em média ± DP. Valores de tempo de sangramento expressos em mediana e intervalos interquartil.

Grupo	Basal	Minutos						
		0	10	20	30	40	50	60
FC								
C	106 ± 19,9	113 ± 20,1	108 ± 22,1	109 ± 20,8	111 ± 18,3	110 ± 19,2	109 ± 17,8	111 ± 16,6
T	97 ± 15,7	98 ± 8,0	101 ± 14,0	99 ± 12,2	101 ± 10,5	104 ± 9,3	102 ± 7,4	106 ± 9,9
PAS								
C	102 ± 12,5	76 ± 2,1	70 ± 1,5	75 ± 6,6	71 ± 3,9	70 ± 9,5	65 ± 3,6	73 ± 13,7
T	105 ± 9,3	81 ± 1,6	76 ± 5,0	74 ± 7,3	74 ± 7,2	74 ± 3,8	75 ± 7,5	73 ± 5,3
PAM								
C	70 ± 6,0	55 ± 2,7	53 ± 3,4	56 ± 3,3	55 ± 3,3	54 ± 3,2	52 ± 4,1	55 ± 5,1
T	74 ± 3,4	57 ± 1,6	55 ± 3,7	56 ± 3,1	55 ± 5,7	55 ± 3,9	55 ± 5,0	54 ± 3,3
PAD								
C	54 ± 5,6	44 ± 4,1	44 ± 4,6	47 ± 4,0	47 ± 5,6	46 ± 4,5	44 ± 3,8	47 ± 4,0
T	59 ± 4,3	44 ± 2,3	45 ± 3,1	47 ± 3,1	46 ± 5,2	45 ± 3,7	46 ± 4,0	44 ± 2,6
PVC								
C	5,0 ± 1,6	5,5 ± 1,6	6,9 ± 2,8	6,9 ± 2,5	7,5 ± 3,0	8,1 ± 3,0	9,9 ± 5,4*	10,1 ± 5,2*
T	2,9 ± 3,4	3,5 ± 3,8	4,2 ± 4,2	4,5 ± 4,3	4,7 ± 4,1	4,7 ± 4,1	5,0 ± 4,4*	5,5 ± 4,4*
Tempo de sangramento								
C	90[60;180]	NA	NA	NA	105[30;150]	NA	NA	165[90;210]
T	135[120;420]	NA	NA	NA	180[120;210]†	NA	NA	210[120;300]

NA= não avaliado.

* Diferença significativa em relação ao 0min, dentro de cada grupo (P<0,05). † Diferença significativa entre os grupos, em cada momento (P<0,05).

TABELA 2 – Valores de pH, PaO₂ (mmHg), PaCO₂ (mmHg), HCO₃⁻ (mmol L⁻¹), SO₂ (%), Na⁺ (mmol L⁻¹), e K⁺ (mmol L⁻¹), obtidos de cães submetidos à hipotensão com isoflurano (C) e tratados previamente com tepoxalina (T) na dose de 10mg kg⁻¹ VO. Valores expressos em média ± DP.

Grupo	Momentos		
	Pré	30min	60min
		pH	
C	7,26 ± 0,03	7,27 ± 0,05	7,24 ± 0,06
T	7,28 ± 0,08	7,28 ± 0,04	7,27 ± 0,05
		PaO₂	
C	369 ± 56,3	372 ± 32,9	373 ± 22,2
T	365 ± 59,3	376 ± 66,1	367 ± 72,5
		PaCO₂	
C	51 ± 6,9	48 ± 5,2	52 ± 6,4
T	49 ± 9,6	48 ± 4,9	50 ± 4,9
		HCO₃⁻	
C	22,5 ± 2,5	21,7 ± 1,4	21,4 ± 0,8
T	22,9 ± 1,3	22,2 ± 1,6	22,3 ± 1,7
		SO₂	
C	99,9 ± 0,06	99,9 ± 0,04	99,9 ± 0,06
T	99,9 ± 0,09	99,9 ± 0,09	99,9 ± 0,08
		Na⁺	
C	144,8 ± 0,5	143,9 ± 1,5	144,2 ± 1,4
T	148,5 ± 1,4†	147,7 ± 1,4†	147,1 ± 1,4*†
		K⁺	
C	4,24 ± 0,4	4,70 ± 1,2	4,81 ± 1,5
T	4,45 ± 0,4	4,57 ± 0,6	4,87 ± 0,9

* Diferença significativa em relação ao 0min, dentro de cada grupo (P<0,05). † Diferença significativa entre os grupos, em cada momento (P<0,05).

TABELA 3 – Depuração da creatinina ($\text{ml kg}^{-1} \text{min}^{-1}$), concentrações urinárias de GGT (UI L^{-1}) e Cr (mg dL^{-1}), razão GGT:Cr e débito urinário (DU) ($\text{ml kg}^{-1} \text{h}^{-1}$), obtidos de cães submetidos à hipotensão com isoflurano (C) e tratados previamente com tepoxalina (T) na dose de $10\text{mg kg}^{-1} \text{VO}$. Valores expressos em média \pm DP.

Grupo	Pré	Momentos				
		60min	12h	24h	2 dias	7 dias
Depuração da creatinina						
C	2,59 \pm 0,6	NA	NA	NA	2,38 \pm 0,9	1,89 \pm 1,5
T	2,80 \pm 0,9	NA	NA	NA	2,73 \pm 1,3	2,29 \pm 0,7
GGT urinária						
C	58,80 \pm 20,8	122,07 \pm 88,0†	68,33 \pm 42,9	70,75 \pm 44,6	41,55 \pm 7,0	47,24 \pm 36,5
T	30,82 \pm 23,2	48,89 \pm 23,1	35,08 \pm 15,9	33,76 \pm 7,5	36,30 \pm 9,3	25,12 \pm 15,4
Cr urinária						
C	176,78 \pm 115,5	230,08 \pm 47,4	167,12 \pm 21,8	218,54 \pm 114,1	208,33 \pm 76,5	164,95 \pm 92,0
T	160,83 \pm 77,8	270,16 \pm 98,5*	142,45 \pm 88,8	145,37 \pm 42,6	201,79 \pm 64,7	182,87 \pm 49,6
GGT:Cr						
C	0,46 \pm 0,3	0,51 \pm 0,3	0,40 \pm 0,3	0,42 \pm 0,3	0,22 \pm 0,1	0,48 \pm 0,5
T	0,33 \pm 0,5	0,18 \pm 0,1	0,42 \pm 0,4	0,24 \pm 0,1	0,18 \pm 0,1	0,15 \pm 0,1
DU						
C	0,90 \pm 0,5	NA	NA	NA	0,60 \pm 0,2	0,70 \pm 0,3
T	1,19 \pm 1,1	NA	NA	NA	0,61 \pm 0,2	0,75 \pm 0,4

NA= não avaliado

* Diferença significativa em relação ao 0min, dentro de cada grupo ($P < 0,05$). † Diferença significativa entre os grupos, em cada momento ($P < 0,05$).

TABELA 4 – Valores individuais de GGT urinária (UI L⁻¹) obtidos de cães submetidos à hipotensão com isofluorano (C), aos 60min de avaliação.

GRUPO C	60min
CÃO 1	43,13
CÃO 2	144,00
CÃO 3	231,00
CÃO 4	218,00
CÃO 5	46,87
CÃO 6	49,43

TABELA 5 – Concentrações séricas de ALT (UI L⁻¹), FA (UI L⁻¹), U (mg dL⁻¹), GGT (UI L⁻¹) e Cr (mg dL⁻¹), obtidos de cães submetidos à hipotensão com isofluorano (C) e tratados previamente com tepoxalina (T) na dose de 10mg kg⁻¹ VO. Valores expressos em média ± DP.

Grupo	Pré	Momentos			
		60min	12h	24h	7 dias
ALT					
C	36,0 ± 11,2	33,0 ± 18,1	39,0 ± 19,6	37,0 ± 17,1	42,0 ± 20,8
T	38,0 ± 12,4	26,0 ± 4,9*	32,0 ± 6,0	28,0 ± 9,2	30,0 ± 12,3
FA					
C	61,0 ± 17,6	53,0 ± 21,6	63,0 ± 28,4	60,0 ± 26,8	77,0 ± 35,7
T	51,0 ± 55,0	32,0 ± 19,4	43,0 ± 22,2	44,0 ± 17,3	37,0 ± 10,4
U					
C	34,0 ± 10,2	30,0 ± 7,9	31,0 ± 5,8	28,0 ± 4,7	28,0 ± 9,7
T	39,0 ± 23,3	44,0 ± 29,0	41,0 ± 18,2	36,0 ± 15,5	33,0 ± 13,9
GGT					
C	2,9 ± 1,9	8,0 ± 2,3*	5,7 ± 3,0	5,7 ± 2,5	5,5 ± 2,0
T	4,9 ± 2,4	6,6 ± 3,0	4,4 ± 3,0	6,5 ± 3,0	3,4 ± 1,6
Cr					
C	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,2*	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,2
T	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,4	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,2

* Diferença significativa em relação ao Pré, dentro de cada grupo (P<0,05).

A tabela 6 apresenta os valores de hemograma, os quais permaneceram estáveis e dentro dos limites de referência em todos os momentos mensurados (hemácias: $5,5$ a $8,5 \times 10^6 \mu\text{L}^{-1}$; hemoglobina: $12,0$ a $18,0 \text{ g dL}^{-1}$; hematócrito: 37 a 55% ; volume corpuscular médio (VCM): 60 a 77fL ; concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM): 32 a 36% e proteínas plasmáticas totais (PPT): $6,0$ a $8,0 \text{ g dL}^{-1}$) (Tabela 6), não apresentando diferenças significativas em nenhuma avaliação. Ainda, na avaliação de sétimo dia após a hipotensão, observou-se redução do número de leucócitos nos animais do T, quando comparados aos do C (Tabela 7); porém, os valores permaneceram dentro dos limites de referência para a espécie (leucócitos totais: 6000 a $17000 \mu\text{L}^{-1}$). Não foram observados efeitos colaterais em ambos os grupos.

TABELA 6 – Valores de hemácias ($\times 10^6 \mu\text{L}^{-1}$), hemoglobina (g dL^{-1}), hematócrito (%), volume corpuscular médio (VCM) (fL), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) (g dL^{-1}) e proteínas plasmáticas totais (PPT) (μL), de obtidos de cães submetidos à hipotensão com isoflurano (C) e tratados previamente com tepoxalina (T) na dose de 10mg kg^{-1} VO. Valores expressos em média \pm DP.

Grupos	Momentos		
	Pré	24h	7 dias
		Hemácias	
C	$5,6 \pm 0,4$	$5,8 \pm 0,4$	$5,5 \pm 0,6$
T	$6,0 \pm 0,8$	$6,4 \pm 0,6$	$5,9 \pm 0,6$
		Hemoglobina	
C	$13,2 \pm 1,4$	$13,8 \pm 1,4$	$13,3 \pm 1,3$
T	$14,4 \pm 2,4$	$15,0 \pm 1,8$	$13,8 \pm 0,9$
		Hematócrito	
C	$41,0 \pm 3,1$	$41,0 \pm 2,4$	$40,0 \pm 2,7$
T	$44,0 \pm 6,5$	$45,0 \pm 4,3$	$42,0 \pm 2,8$
		VCM	
C	$73,0 \pm 3,6$	$72,0 \pm 3,4$	$71,0 \pm 1,9$
T	$73,0 \pm 2,3$	$71,0 \pm 4,6$	$72,0 \pm 3,6$
		CHCM	
C	$32,0 \pm 1,2$	$33,0 \pm 2,1$	$33,0 \pm 1,3$
T	$32,0 \pm 0,9$	$33,0 \pm 1,8$	$33,0 \pm 0,7$
		PPT	
C	$7,7 \pm 0,4$	$7,6 \pm 0,7$	$7,6 \pm 0,4$
T	$7,8 \pm 0,4$	$7,8 \pm 0,4$	$7,6 \pm 0,4$

TABELA 7 – Número de leucócitos totais (μL), obtidos de cães submetidos à hipotensão com isoflurano (C) e tratados previamente com tepoxalina (T) na dose de 10mg kg^{-1} VO. Valores expressos em média \pm DP.

Grupos	Momentos		
	Pré	24h	7 dias
Leucócitos totais			
C	11033 \pm 2936,4	15317 \pm 3849,9	13017 \pm 2307,7
T	9967 \pm 1975,5	12883 \pm 1981,3	9950 \pm 2169,6†

† Diferença significativa entre os grupos, em cada momento ($P < 0.05$).

5. DISCUSSÃO

A hipotensão arterial é uma das complicações mais comuns observadas durante a anestesia de pequenos animais e, de acordo com os dados do Colégio Veterinário de Ontário (1998-2001), 36% de todos os cães ASA II submetidos à anestesia, apresentaram-se hipotensos em algum momento do período anestésico (CHEN et al., 2007). Tal situação prejudica o uso de AINEs no período pré-operatório em decorrência do risco de ocasionar isquemia renal, por meio da inibição das PGs (PERKOWSKI & WETMORE, 2006). Porém, o desenvolvimento de compostos inibitórios duplos, como a tepoxalina, pode aumentar os efeitos anti-inflamatórios e reduzir os efeitos colaterais indesejáveis (FIORUCCI et al., 2001), tornando-se uma alternativa para uso nessas situações. Esse fármaco é um AINE que inibe de maneira simultânea e balanceada as vias COX e 5-LOX (WALLACE et al., 1993), possui propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas (GIORGI et al., 2010) e além de reduzir os efeitos adversos, demonstrou ser mais eficaz no tratamento da dor e inflamação em cães, quando comparado aos AINEs COX-2 seletivos (CLARK, 2006).

No estudo proposto, optou-se em manter um quadro de hipotensão moderada, com valores de PAM entre 50 a 60mmHg, mantidos dentro desses limites, por meio da variação da vaporização de isoflurano, uma vez que este anestésico promove hipotensão dose-dependente, atribuída principalmente à diminuição da resistência vascular sistêmica (BERNARD et al., 1990). Ressalta-se que os animais receberam 5mg kg^{-1} IV de propofol, para indução da anestesia, o que pode ter potencializado ainda mais os efeitos hipotensivos, uma vez que esse fármaco deprime as funções cardíacas, reduz a pressão sanguínea e diminui a resistência vascular sistêmica (WOUTERS et al., 1995; ROYSE et al., 2008).

Em relação à taxa de fluidoterapia, e apesar de alguns estudos semelhantes não administrarem fluidos durante o procedimento anestésico (BOSTRÖM et al., 2006; JUNOT et al., 2008), optou-se em mantê-la em $5\text{ml kg}^{-1} \text{h}^{-1}$, conforme taxa de administração basal de fluidos recomendada (DiBARTOLA & BATEMAN, 2007), a fim de não interferir nos valores de PAM. Ainda, optou-se em utilizar o vecurônio como bloqueador neuromuscular, uma vez que este fármaco além de não liberar histamina, não possui qualquer ação a nível ganglionar, simpático ou de bloqueio vagal (JONES, 1992) e desta forma, suas ações no sistema

cardiovascular são mínimas. Logo, o uso desse fármaco não interferiu nos parâmetros avaliados durante o estudo.

Os valores de referência da PVC em cães variam conforme os autores consultados, situando-se entre 0 e 10cm H₂O (HENDRIX & RAFFE,1998), entre 0 e 5cm H₂O (HAUPTAMAN & CHAUDRY, 1998) ou ainda, entre -2 e 4cm H₂O (RAISER, 1998). Se considerarmos o primeiro autor citado, os valores de PVC deste estudo permaneceram, na sua maioria, dentro dos valores de referência. Porém, nos momentos 50min e 60min de hipotensão, esse parâmetro mostrou-se elevado em ambos os grupos, provavelmente em decorrência do aumento do fluxo sanguíneo coronariano, ocasionado pelo isofluorano (BERNARD et al., 1990). Ressalta-se que, neste estudo, a venopunção jugular foi realizada com auxílio de um cateter periférico 20G, conectado a um transdutor de pressão para mensuração da PVC e, em função disso, os valores foram convertidos, a fim de obtermos o valor correspondente aos alcançados com um cateter venoso central. Para isso, subtraiu-se 0,51cm H₂O dos valores mensurados com o cateter 20G, obtendo-se assim, os valores correspondentes aos que seriam obtidos com o cateter venoso central (AGUIAR et al., 2004).

Um dos possíveis efeitos colaterais ocorridos após a administração de AINEs é a diminuição da função plaquetária (PERKOWSKI & WETMORE, 2006), pois esses fármacos podem prejudicar a produção de tromboxano A₂ (TXA₂), através da inibição da COX (BOSTRÖM et al., 2006). Apesar do tempo de sangramento não ter diferido significativamente em cães tratados com tepoxalina ou placebo, no período pré-operatório (KAY-MUGFORD et al., 2004), sabe-se que a tepoxalina é um potente inibidor da agregação plaquetária em humanos (WALDMAN et al., 1996), podendo, portanto, ter sido responsável pelo aumento no tempo de sangramento observado neste estudo, nos animais do T.

A creatinina é produzida pelo metabolismo da fosfocreatina e excretada por filtração glomerular. Em função disso, a depuração da creatinina pode ser usada para estimar a TFG, que é considerada um indicador mais sensível da função renal do que os parâmetros bioquímicos séricos (HEIENE & MOE, 1998). No presente estudo, o modelo proposto para avaliação das funções renal e hepática dos animais foi eficiente, sendo que a depuração da creatinina manteve-se estável, não havendo diferenças entre as aferições em todos os momentos avaliados, em ambos os grupos. Esses achados diferem do que tem sido relatado previamente para outros AINEs, como o carprofeno e cetoprofeno (FORSYTH et al., 2000), demonstrando que a tepoxalina não alterou a TFG, mesmo após 60min de hipotensão.

A GGT é uma glicoproteína que se origina nas microvilosidades do túbulo proximal e concentrações elevadas em amostras de urina indicam agressões das células tubulares, refletindo tanto maior liberação, quanto incapacidade de reabsorção da glicoproteína. Desta forma, o aumento nos níveis urinários de GGT indica precocemente agressões do parênquima renal, já que muitas vezes as elevações das concentrações da GGT estão presentes sem que as concentrações de uréia e creatinina estejam alteradas (UECHI et al., 1994; PALÁCIO et al., 1997). A atividade da GGT urinária pode estar temporariamente elevada em cães após anestesia (KNIGHT et al., 1996), justificando o aumento observado em três animais do C ao final da hipotensão. Possivelmente ocorreu um dano renal em função da má perfusão; porém esse dano foi reversível, pois os níveis de GGT urinária reduziram gradativamente com o passar dos dias, apresentando valores menores que os basais, no sétimo dia de avaliação. Tal fato se justifica, uma vez que as lesões tubulares podem ser reversíveis se a membrana basal estiver intacta e estiverem presentes células epiteliais viáveis, podendo haver regeneração (SPANGLER et al., 1980). No presente estudo, observou-se ainda, aumento nos níveis de Cr urinária dentro do T, ao final da hipotensão. Tal aumento ocorreu em função de um animal deste grupo, o qual apresentou valor de Cr acentuadamente maior que os demais. Porém, mesmo com esse aumento, a razão GGT:Cr urinária permaneceu estável durante todos os tempos avaliados.

Apesar dos AINEs serem primariamente biotransformados pelo fígado, casos de hepatotoxicidade comumente não estão associados ao seu uso em cães (KNIGHT et al., 1996). A diferença significativamente observada dentro do grupo C ao final da hipotensão, bem como os outros momentos em que a GGT sérica mostrou-se elevada podem ser um indicativo de lesão hepática aguda, uma vez que essas situações podem provocar aumento imediato da atividade sérica dessa glicoproteína, possivelmente devido à liberação de fragmentos de membranas que contém GGT (THRALL, 2007). Possivelmente ocorreu dano hepático em função da má perfusão ocasionada pela hipotensão; porém, esse dano foi reversível, uma vez que os níveis de GGT sérica apresentaram-se reduzidos e dentro da faixa de referência para a espécie, já na avaliação de 12h, nos animais do C. Nos animais do T, os níveis de GGT sérica apresentaram-se levemente maiores que os de referência na avaliação de 60min e 24h; porém, sem apresentar diferenças significativas.

A autorregulação renal constitui um mecanismo de retroalimentação que mantém a TFG diante das variações na pressão sanguínea (FORSYTH et al., 2000). Porém, esse

processo pode apresentar falhas quanto a manutenção da TFG, com PAM abaixo de 80mmHg (KIRCHHEIM et al., 1987). Todos os cães desse estudo apresentaram PAM com valores abaixo do limite inferior supostamente necessário para que ocorra a autorregulação renal, e por isso, todos os animais apresentaram riscos de danos renais; porém, provavelmente as PGs vasodilatadoras foram responsáveis pela manutenção da pressão de perfusão glomerular durante a hipotensão, uma vez que elas modulam os efeitos vasoconstritores da angiotensina II, nas arteríolas aferentes em casos de hipovolemia e/ou hipotensão (BOSTRÖM et al., 2006).

Apesar da tepoxalina não ter ocasionado efeitos significativos sobre as funções renal e hepática, quando administrada no período pré-operatório de cães jovens e saudáveis (KAY-MUGFORD et al., 2004), até o momento esse AINE não havia sido testado em cães hipotensos. Esse fármaco inibe a COX-1, a COX-2 e a 5-LOX (KAY-MUGFORD et al., 2004) de maneira simultânea e balanceada (WALLACE et al., 1993), tendo seu uso citado como forma de reduzir os riscos de efeitos colaterais renais associados ao uso de AINEs (GAMBARO & PERAZELLA, 2003). A tepoxalina demonstrou ser mais eficaz no tratamento da dor e inflamação em cães, quando comparado aos AINEs COX-2 seletivos (CLARK, 2006) e, como neste estudo não foram observadas alterações significativas após a administração desse fármaco, sugere-se que, possivelmente, a tepoxalina não iniba de forma significativa a COX-1 renal e, posteriormente, os efeitos protetores das PGs renais sejam mantidos durante a anestesia (FORSYTH et al., 2000).

Por fim, o único parâmetro sanguíneo que demonstrou diferenças significativas foi o número de leucócitos. Estes apresentaram-se diminuídos nos animais do T, quando comparado ao C, na avaliação do sétimo dia. Possivelmente isso se deve ao fato da tepoxalina ser um inibidor da via da 5-LOX e, como a 5-LOX é encontrada principalmente em células de origem mielóide, tais como leucócitos polimorfonucleares, macrófagos, eosinófilos, mastócitos, monócitos, basófilos e linfócitos B (BERTOLINI et al., 2001), sua inibição acarreta consequente diminuição no número dessas células.

6. CONCLUSÕES

A administração prévia de tepoxalina em cães hípidos submetidos à hipotensão, não ocasionou efeitos significativos sobre as funções renal e hepática dos mesmos. Da mesma forma, administrações diárias durante cinco dias, seguidas ao procedimento anestésico, não alteraram as funções dos referidos órgãos. Portanto, a tepoxalina demonstrou ser um AINE seguro para utilização em cães hípidos, submetidos à hipotensão durante anestesia com propofol, seguido de aumento da vaporização do isofluorano.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, E.S.V. et al. Mensuração de pressão venosa central por meio de cateteres venosos central e periférico: comparação entre os valores obtidos em cães e elaboração de índice de correção. **Cienc Rural**, v.34, n.6, p.1827-1831, Nov-dez, 2004.

ARONOFF, D.M. et al. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. **Clin Pharmacol Ther**, v.79, p.9-19, 2005.

BEICHE, F. et al. Up-regulation of cyclooxygenase-2 mRNA in the rat spinal cord following peripheral inflammation. **FEBS Lett**, v.390, p.165-169, 1996.

BERNARD, J.M. et al. Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. **Anesthesiology**, v.72, n.4, p.659-662, 1990.

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

BONNIE, D.W. Clinical pain management techniques for cats. **Clin Tech Small An P**, v.17, n.4, november, p.151-157, 2002.

BOOVE, K.C.; JOYCE, T. Clinical evaluation for glomerular function: 24-hour creatinine clearance in dogs. **J Am Vet Med Assoc**, v.174, p.488-491, 1979.

BOSTRÖM, I.M. et al. Effects of meloxicam on renal function in dogs with hypotension during anaesthesia. **Vet Anaesth Analg**, v.33, p.62-69, 2006. doi: 10.1111/j.1467-2995.2005.00208.x.

BRAUN, J.P. et al. Creatinine in the dog: a review. **Vet Clin Path**, v.32, n.4, p.162-179, 2003.

BREYER, M.D.; HARRIS, R.C. Cyclooxygenase 2 and the kidney. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, v.10, p.89-98, 2001.

CHANDRASEKHARAN, N.V. et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. **Proc Natl Acad Sci USA**, v.99, p.13926-13931, 2002.

CHARLIER, C.; MICHAUX, C. Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Eur J Med Chem**, v.38, p.645-659, 2003. doi:10.1016/S0223-5234(03)00115-6.

CHEN, H.C. et al. Use of ephedrine and dopamine in dogs for the management of hypotension in routine clinical cases under isoflurane anesthesia. **Vet Anaesth Analg**, v.34, p.301-311, 2007.

CHENGE, H.F.; HARRIS, R.C. Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase 2 inhibitors. **Curr Pharm Des**, v.11, p.1795-1804, 2005.

CLARK, T.P. The clinical pharmacology of cyclooxygenase-2 selective and dual inhibitors. **Vet Clin Small Anim**, v.36, p.1061-1085, 2006. doi:10.1016/j.cvsm.2006.07.001.

CLEMO, F.A. Urinary enzyme evaluation of nephrotoxicity in the dog. **Toxicol Pathol**, v.26, n.1, p.29-32, 1998. doi: 10.1177/019262339802600104.

DAVIES, N.M. et al. Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splice error? – not as easy as 1, 2, 3. **J Pharm Sci**, v.7, n.2, p.217,226, 2004.

DE SCHEPPER, J. et al. Urinary gamma glutamil transferase and the degree of renal dysfunction in 75 bitches with pyometra. **Res Vet Sci**, v.46, p.396-400, 1989.

DiBARTOLA, S.P. Distúrbios de sódio e água: hiper e hiponatremia. In: DiBARTOLA, S.P. **Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais**. São Paulo : Roca, 2007, Cap.3, p.45-76.

DiBARTOLA, S.P.; BATEMAN, S. Introdução à fluidoterapia. In: DiBARTOLA, S.P. **Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais**. São Paulo : Roca, 2007, Cap.14, p.309-328.

DZAU, V.J. Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure. **Kidney Int**, v.31, p.1402-1415, 1987.

FIORUCCI, S. et al. Dual inhibitors of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase. A new avenue in anti-inflammatory therapy? **Biochem Pharmacol**, v.62, p.1433-1438, 2001.

FORSYTH, S.F. et al. Effect of NSAID administration on creatinine clearance in healthy dogs undergoing anaesthesia and surgery. **J Small Anim Pract**, v.41, n.12, p.547–550, 2000.

FORTERRE, S. et al. Protein profiling of urine from dogs with renal disease using ProteinChip analysis. **J Vet Diagn Invest**, v.16, p. 271-277, 2004.

FOX, D.B. Current treatment strategies of canine and feline osteoarthritis. In: NAVC, Orlando, Florida. **Proceedings...**, v.20, p.90-94, 2006.

GAMBARO, G., PERAZELLA, M.A. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. **J Intern Med**, v.253, p.643-652, 2003. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01146.x. PMID: 12755960.

GAYNOR, J.S. Control of cancer pain. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v.38, n.6, p.1429-1448, 2008.

GILROY, D.V. et al. Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties. **Nat Med**, v.5, p.698-671, 1999.

GIORGI, M. et al. Oral administration of tepoxalin in the horse: a PK/PD study. **Vet J**, article in press, 2010. doi:10.1016/j.tvjl.2010.09.013.

HALLER, M. et al. Single-injection inulin clearance-a simple method for measuring glomerular filtration rate in dogs. **Res Vet Sci**, v.64, p.151-156, 1998.

HAUPTMAN, J.; CHAUDRY, I.H. Choque: fisioterapia e tratamento da hipovolemia e infecção/septicemia. In: SLATTER, D. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. São Paulo : Manole, 1998, Cap.1, p.1-12.

HEIENE, R.; MOE, L. Pharmacokinetics aspects of measurement of glomerular filtration rate in the dog: a review. **J Vet Intern Med**, v.12, p.401-414, 1998.

HELLYER, P.W.; GAYNOR, J.S. Acute postsurgical pain in dogs and cats. **Comp Cont Educ Pract**, v.20, n.2, p.140-153, 1998.

HENDRIX, P.K.; RAFFE, M.R. Distúrbios dos líquidos, eletrólitos e ácido básicos. In: BOJRAB, M.J. **Mecanismos da moléstia na cirurgia dos pequenos animais**. 2.ed. São Paulo : Manole, 1998, Cap.5, p.26-38.

HOMER, L.M. et al. Effect of dietary fat on oral bioavailability of tepoxalina in dogs. **J Vet Pharmacol Ther**, v.28, p.287-291, 2005.

HUMBER, L.G. On the classification of NSAIDs. **Drug News Perspect**, p.102-103,1992.

JONES, R.S. Muscle relaxants in canine anaesthesia 2: clinical application. **J Small Anim Pract**, v.33, p.423-429, 1992.

JUNOT S. et al. Renal effect of meloxicam versus ketoprofen in anaesthetized pseudo normovolaemic piglets. **Can J Physiol Pharmacol**, v.86, p.55-63, 2008.

KAY-MUGFORD, P.A. et al. Effect of preoperative administration of tepoxalin on hemostasis and hepatic and renal function in dogs. **Vet Ther**, v.5, n.2, p.120-127, 2004.

KERR, M.G. **Exames laboratoriais em medicina veterinária: bioquímica clínica e hematologia**. Editora Roca, São Paulo, p.87-128, 2003.

KHAN, K.N. et al. Interspecies differences in renal localization of cyclooxygenase isoforms: implications in nonsteroidal antinflammatory drug-related nephrotoxicity. **Toxicol Pathol**, v.26, p.612-620, 1998.

KIRCHHEIM, H.R. et al. Autoregulation of renal blood flow, glomerular filtration rate and rennin release in conscious dogs. **Pflügers Arch**, v.410, p.441-449, 1987.

KNIGHT, E.V. et al. Preclinical toxicity evaluation of tepoxalina, a dual inhibitor of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase, in Sprague-Dawley rats and beagle dogs. **Fundam Appl Toxicol**, v.33, n.1, p.38-48, 1996.

KUHN, H. Structural basis for the positional specificity of lipoxygenases. **Prostag Oth Lipid M**, v.62, n.3, p.255-270, 2000.

KUKANICH, B. et al. Comparative distribution of pharmacologic markers for cytochrome P-450 mediated metabolism, glomerular filtration rate, and extracellular and total body fluid volume of greyhound and beagle dogs. **J Vet Pharmacol Therap**, v.30, p.314-319, 2007.

LASCELLES, B.D.X. et al. Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs. **Vet Ther**, v.6, n.3, p.237-251, 2005.

LEES, P. et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in veterinary species. **J Vet Pharmacol Therap**, v.27, p.479-490, 2004a.

LEES, P. et al. PK-PD integration and PK-PD modelling of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: principles and applications in veterinary pharmacology. **J Vet Pharmacol Therap**, v.27, p.491-502, 2004b.

MATHEWS, K.A. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics: indications and contraindications for pain management in dogs and cats. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v.30, p.783-804, 2000.

MATHEWS, K.A. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics: a review of current practice. **J Vet Emerg Crit Care**, v.12, n.2, p.89-97, 2002.

MATTHEWS, N.S. et al. Effect of preoperative administration of tepoxalin on induction dose of injectable anesthetics in dogs. **Vet Ther**, v.8, n.1, p.5-17, 2007.

NAVAR, L.G. Renal autoregulation: perspectives from whole kidney and single nephron studies. **A J Physiol**, 234, F357-F370, 1978.

PALÁCIO, J. et al. Enzymuria as an index of renal damage in canine leishmaniasis. **Vet Rec**, v.140, p.477-480, 1997.

PARENTE, L. Pros and cons of selective inhibition of cyclooxygenase-2 versus dual lipoyxygenase/cyclooxygenase inhibition: is two better than one? **J Rheumatol**, v.28, n.11, p.2375-2382, 2001.

PERKOWSKI, S.Z.; WETMORE, L.A. The science and art of analgesia. In: **Recent advances in veterinary anesthesia and analgesia: companion animals**, GLEED, R.D.; LUDDERS, J.W. (Eds.). **IVIS**, Ithaca NY (www.ivis.org), Last updated: 23-Oct-2006; A1405.1006 – dados coletados em 17 de setembro de 2009.

RADMARK, O.P. The molecular biology and regulation of 5-lipoyxygenase. **Am J Respir Crit Care Med**, v.161, n.2,, p.S11-S15, 2000.

RAINSFORD, K.D. Leukotrienes in the pathogenesis of NSAID-induced gastric and intestinal mucosal damage. **Agents Actions**, v.39, p.C24-26, 1993.

RAISER, A.G. Choque. In: _____. **Patologia cirúrgica veterinária**. Santa Maria : UFSM, 1998, Cap.3, p.31-76.

RIVERS, B.J. et al. Evaluation of urine gamma-glutamyl transpeptidase-to-creatinine ratio as a diagnostic tool in an experimental model of aminoglycoside-induced acute renal failure in the dog. **J Am Anim Hosp Assoc**, v.32, p.323-336, 1996.

ROYSE, C.F et al. Persistent depression of contractility and vasodilation with propofol but not with sevoflurane or desflurane in rabbits. **Anesthesiology**, v.108, p.87-93, 2008.

RUDOLPH, W.G.; CORVALAN, E.O. Urinary and serum gamma glutamyl transpeptidase in relation to urinary pH and proteinuria in healthy thoroughbred horses in training. **Equine Vet J**, v.24, n.4, p.316-317, 1992.

SALGÓ, L.; SZABÓ, A. Gamma glutamyl transpeptidase activity in human urine. **Clin Chimica Acta**, v.126, n.1, p.9-16, 1982.

SCHMASSMANN, A. et al. Effect of inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase-2 in chronic gastrointestinal ulcer model in rats. **Br J Pharmacol**, v.128, p.795-804, 1998.

SHAW, F.D. The effect of mercuric chloride intoxication on urinary gamma glutamyl transpeptidase excretion in the sheep. **Res Vet Sci**, v.20, p.226-228, 1976.

SMITH, W.L. et al. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and 2. **J Biol Chem**, v.271, n.52, p.33157-33160, 1996. doi: 10.1074/jbc.271.52.33157.

SPANGLER, W.L. et al. Gentamicin nephrotoxicity in the dog: sequential light and electron microscopy. **Vet Pathol**, v.17, p.206-217, 1980.

THRALL, M. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**, Roca: São Paulo, p.335-354, 2007.

TOTO, R.D. Conventional measurement of renal function utilizing serum creatinina, creatinina clearance, inulin and para-aminohippuric acid clearance. **Curr Opin Nephrol Hy**, v.4, p.505-509, 1995.

TRAUTMAN, M.S. et al. Prostaglandin H synthase-2 in human gestational tissues: regulation in amnion. **Placenta**, v.17, p.239-245, 1996.

UECHI, M. et al. Evaluation of urinary enzymes in dogs with early renal disorder. **J Vet Med Sci**, v.56, n.3, p.555-556, 1994.

VANE, J.R., et al. Cyclooxygenases 1 and 2. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**, v.38, p.97-120 1998. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.38.1.97. PMID:9597150.

VON HENDY-WILLSON, V.E., PRESSLER, B.M. An overview of glomerular filtration rate testing in dogs and cats. **Vet J**, article in press, 2010. doi: 10.1016/j.tvjl.2010.05.006.

WALDMAN, S.A. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tepoxalina after single oral dose administration to healthy volunteers. **J Clin Pharmacol**, v.36, n.5, p.462-468, 1996.

WALLACE, J.L. et al. Tissue-selective inhibition of prostaglandin synthesis in rat by tepoxalina: anti-inflammatory without gastropathy? **Gastroenterology**, v.105, p.1630-1636, 1993.

WARNER, T.D., MITCHELL, J.A. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. **FASEB J**. 18:790-804, 2004. doi: 10.1096/fj.03-0645rev. PMID: 15117884.

WILLOUGHBY, D.A. et al. COX-1, COX-2 and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. **Lancet**, v.355, p.646-648, 2000.

WOUTERS, P.F. et al. Hemodynamic changes during induction of anesthesia with etanolone and propofol in dogs. **Anesth Analg**, v.81, p.125-131, 1995.