

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

Bruna Portolan Amaral

**EFEITOS DA TERAPIA ANTI-INFLAMATÓRIA NÃO ESTEROIDAL
SOBRE A FUNÇÃO RENAL DURANTE O PÓS-CIRÚRGICO DE
CANINOS SUBMETIDOS À OVÁRIO-HISTERECTOMIA ELETIVA**

Santa Maria, RS
2016

Bruna Portolan Amaral

**EFEITOS DA TERAPIA ANTI-INFLAMATÓRIA NÃO ESTEROIDAL SOBRE A
FUNÇÃO RENAL DURANTE O PÓS-CIRÚRGICO DE CANINOS SUBMETIDOS À
OVÁRIO-HISTERECTOMIA ELETIVA**

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

Orientador: Alexandre Krause

Santa Maria, RS
2016

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Amaral, Bruna Portolan

Efeitos da terapia anti-inflamatória não esteroidal sobre a função renal durante o pós-cirúrgico de caninos submetidos à ovariário-histerectomia eletiva / Bruna Portolan Amaral.-2016.

45 f.; 30cm

Orientador: Alexandre Krause

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências Rurais, Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, RS, 2016

1. Lesão Renal 2. Meloxicam 3. Cetoprofeno 4. Testes de Função Renal I. Krause, Alexandre II. Título.

© 2016

Todos os direitos autorais reservados a Bruna Portolan Amaral. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte.

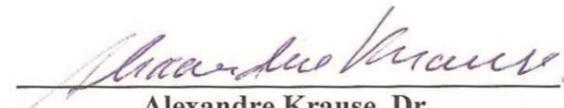
E-mail: brunaportolanamaral@gmail.com

Bruna Portolan Amaral

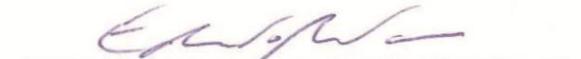
**EFEITOS DA TERAPIA ANTI-INFLAMATÓRIA NÃO ESTEROIDAL SOBRE A
FUNÇÃO RENAL DURANTE O PÓS-CIRÚRGICO DE CANINOS SUBMETIDOS À
OVÁRIO-HISTERECTOMIA ELETIVA**

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

Aprovado em 19 de fevereiro de 2016:



Alexandre Krause, Dr.
(Presidente/Orientador)



Eduardo Kenji Masuda, Dr. (Axys Análises)



Rafael Figuera, Dr. (UFSM)

Santa Maria, RS.
2016.

AGRADECIMENTOS

Ao Jeferson Mainardi de Oliveira pela dedicação, paciência, compreensão e sobretudo pelo auxílio que foi fundamental para realização do mestrado;

Aos meus pais, por todo o apoio e suporte, pois nunca mediram esforços para me proporcionar tudo que era preciso;

A minha irmã e toda minha família pelo incentivo e apoio;

Ao Prof. Dr. Alexandre Krause pela oportunidade e orientação ao longo desses dois anos;

Ao Prof. Dr. Daniel Muller e Dra. Paula Basso pela orientação, incentivo a pesquisa científica e amizade.

A Juliana Felipetto Cargnelutti pela amizade e por estar sempre disponível para ajudar;

A Universidade Federal de Santa Maria e ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária pelo suporte e qualidade de ensino que me foi proporcionado. Em especial a Maria que nunca mediu esforços para ajudar;

A Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (Unijuí) e a toda equipe no Hospital Veterinário que foram fundamentais para a realização do experimento;

A equipe que me auxiliou na execução do projeto, Daniel Muller, Cristiane Beck, Paulo Afonso Hubner, Jordana Dacanal Spier e Bruna Constantin;

Ao Prof. Eduardo Flores e Rudi Weiblen pelos conselhos e incentivo a pesquisa;

A toda equipe do Setor de Virologia da UFSM pela amizade e por tornarem meus dias mais alegres;

A equipe e professores do Hospital Veterinário Universitário da UFSM, em especial a Anne Santos do Amaral;

Aos animais, por terem sido ponto fundamental tanto na escolha da profissão, mas também por terem auxiliado no meu processo de aprendizado.

RESUMO

EFEITOS DA TERAPIA ANTI-INFLAMATÓRIA NÃO ESTEROIDAL SOBRE A FUNÇÃO RENAL DURANTE O PÓS-CIRÚRGICO DE CANINOS SUBMETIDOS À OVARIO-HISTERECTOMIA ELETIVA

AUTORA: Bruna Portolan Amaral
ORIENTADOR: Alexandre Krause

As doenças renais podem ser desencadeadas por várias causas, entre elas, agentes infecciosos, substâncias tóxicas e por isquemia renal. O presente trabalho objetivou avaliar o potencial lesivo dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) meloxicam e cetoprofeno aos rins e verificar a precocidade de detecção destas alterações com testes de função renal em animais submetidos à terapia anti-inflamatória após ovariectomias eletivas. Foram utilizadas 30 cadelas, divididas em três grupos e submetidas à ovariectomia e diferentes protocolos analgésicos e anti-inflamatórios. Os animais do primeiro grupo (GM) receberam meloxicam, os do segundo grupo (GC) receberam cetoprofeno e os animais do terceiro grupo (GT) receberam cloridrato de tramadol. De cada paciente foram realizadas colheitas de urina e sangue nos seguintes momentos: pré-operatório, 24, 48 e 72 horas pós-operatório. As amostras de sangue foram utilizadas para a realização de hemograma completo, determinação bioquímica de ureia e creatinina. Os animais foram avaliados quanto à evolução clínica. Foi realizada urinálise e a determinação bioquímica da concentração proteína, ureia e creatinina urinárias. Foram ainda calculadas a relação proteína urinária/creatinina urinária e a excreção fracionada de creatinina. Não foi observada diferença em relação à evolução clínica entre os grupos, ingestão hídrica e de alimentos, diurese e cicatrização das feridas. Com relação aos valores séricos de ureia e creatinina, no GC observou-se elevação nos três momentos pós-cirúrgicos e decréscimo dos valores observados na urina, indicando redução na taxa de filtração glomerular nesses animais. Na avaliação da relação proteína urinária/creatinina urinária foi observada diferença apenas no GM, onde foi evidenciado um aumento de 207% da excreção proteica do período pré-operatório em relação à mensuração das 24 horas pós-operatório, mantendo-se elevada ao longo das 72 horas de avaliação, indicando aumento da permeabilidade de membrana e consequente proteinúria neste grupo. Os valores observados, entretanto, são considerados marginais na avaliação de proteinúria renal. Os resultados obtidos demonstram que a utilização de cetoprofeno e meloxicam em animais submetidos a eventos cirúrgicos alteram a taxa de filtração glomerular e a excreção proteica, respectivamente e devem ser evitados em animais com risco de desenvolver lesões renais. A avaliação seriada dos níveis séricos e urinários de creatinina e ureia, assim como a relação proteína urinária/creatinina urinária foram métodos efetivos na detecção de alterações da função renal. A evolução clínica semelhante entre os grupos sugere que apenas a terapia analgésica durante o pós-cirúrgico é suficiente em procedimentos em que não haja grande manipulação de tecidos e, dessa forma, menor inflamação, sendo indicada por não induzir alterações na função renal.

Palavras-chave: Lesão Renal. Meloxicam. Cetoprofeno. Testes de Função Renal.

ABSTRACT

EFFECTS OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY THERAPY ON RENAL FUNCTION DURING THE POST-OPERATORY PERIOD IN DOGS SUBMITTED TO ELECTIVE OVARIOHYSTERECTOMY

AUTHOR: Bruna Portolan Amaral

ADVISOR: Alexandre Krause

Renal diseases are important in human and veterinary patients and may have different causes, such as infections, toxic agents and renal ischemia. The present work aimed to evaluate the potential of two nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), meloxicam and ketoprofen, to cause kidney injury and the ability to early detect renal changes by laboratory methods. 30 healthy bitches were divided into three groups and underwent ovariohysterectomy. The groups were treated as follows: meloxicam (group 1, GM), ketoprofen (group 2, GK), and tramadol monohydrate (group 3, GT). Blood and urine samples were collected from each animal before (M0), 24, 48 and 72 hours after surgery. Blood samples were used for complete blood count (CBC) and serum determination of blood ureic nitrogen (BUN) and creatinine concentration. The clinical evolution was also assessed. Urine analysis and ureic nitrogen, creatinine and protein concentrations were also biochemically determined in urine samples. Protein/Creatinine ratios (PCR) and fractionated excretion of creatinine were calculated. No difference was observed in regard to clinical outcome, water or food intake, diuresis and wound healing between the groups. Considering serum creatinine and BUN, there was an increase in all post-operative moments in GK and a decrease in urinary ureic nitrogen and creatinine, indicating a reduction in glomerular filtration rate (GFR). The results of protein excretion showed an increase of 207% in PCR in GM. This increase was seen only in GM and at 24 hours and remained increased until 72 hours. Increased PCR can be related to an increased permeability of the glomerular membrane leading to proteinuria in this group. However, the values observed are defined as borderline when evaluating proteinuria. The obtained results demonstrate that ketoprofen and meloxicam administered to animals submitted to surgery can change GFR and protein renal excretion, respectively and should be avoided in animals with risk of developing renal diseases. Serial evaluation of serum and urinary levels of ureic nitrogen and creatinine, as well as the PCR were effective in detecting alterations in renal function. The similar clinical outcome between the groups suggests that after surgeries with low complexity and minor tissue manipulation, only analgesia may be sufficient, and is indicated in order to avoid further kidney dysfunction.

Keywords: Renal Injury. Meloxicam. Ketoprofen. Renal Function Tests.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Representação gráfica das variações percentuais da concentração sérica da creatinina dos três grupos estudados: grupo meloxicam (GM), grupo cetoprofeno (GC) e grupo cloridrato de tramadol (GT); nos quatro tempos de avaliação: pré-operatório (100%), 24, 48, 72 horas pós-operatório ($P \geq 0,05$). DP=Desvio padrão 27
- Figura 2 - Representação gráfica das variações percentuais da concentração urinária da creatinina dos três grupos estudados: grupo meloxicam (GM), grupo cetoprofeno (GC) e grupo cloridrato de tramadol (GT); nos quatro tempos de avaliação: pré-operatório (100%), 24, 48, 72 horas pós-operatório ($P \geq 0,05$). DP=Desvio padrão 28
- Figura 3 - Representação gráfica das variações percentuais da concentração sérica (A) e urinária (B) de ureia dos três grupos estudados: grupo meloxicam (GM), grupo cetoprofeno (GC) e grupo cloridrato de tramadol (GT); nos quatro tempos de avaliação: pré-operatório (100%), 24, 48, 72 horas pós-operatório ($P \geq 0,05$). DP=Desvio padrão 30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados médios referentes à relação proteína urinária/creatinina urinária.....31

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	FUNÇÃO RENAL.....	11
1.2	ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINES).....	13
1.3	DISFUNÇÕES RENAIIS.....	14
1.4	AVALIAÇÃO LABORATORIAL DO SISTEMA URINÁRIO.....	16
2	CAPÍTULO 1	21
	MANUSCRITO.....	22
	RESUMO.....	22
	ABSTRACT.....	23
	INTRODUÇÃO.....	23
	MATERIAL E MÉTODOS.....	25
	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
	CONCLUSÃO.....	33
	REFERÊNCIAS.....	33
3	CONCLUSÃO	35
	REFERÊNCIAS	36
	ANEXO A – VALORES MÉDIOS DOS EXAMES REALIZADOS DURANTE O EXPERIMENTO.....	39
	ANEXO B – NORMAS DO PERIÓDICO: ARQUIVO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA.....	40

APRESENTAÇÃO

Os resultados que fazem parte desta dissertação são apresentados sob a forma de manuscrito e se encontram no item “Manuscrito”. As seções “Material e Métodos”, “Resultados”, “Discussão” e “Referências” estão contidas no próprio manuscrito que representa este estudo na íntegra. O item “Conclusões”, ao final desta dissertação, refere-se a interpretações gerais sobre o manuscrito contido neste trabalho. As referências correspondem somente às citações que aparecem no item “Introdução” desta dissertação.

1 INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são a classe de medicamentos mais comumente utilizada na rotina clínica e cirúrgica de animais de companhia. Além de reduzirem a inflamação, possuem propriedades analgésicas e antipiréticas (TASAKA, 2008). No entanto, o mecanismo de ação dos AINEs promove alterações na fisiologia renal, principalmente através das alterações vasculares e na regulação do equilíbrio hidroeletrolítico. Tais alterações podem desencadear processos lesivos aos rins. A lesão renal aguda afeta tanto os glomérulos quanto a porção tubular do néfron e sua detecção precoce facilita a apropriada intervenção e inibe danos mais severos. A determinação bioquímica dos níveis séricos de ureia e creatinina, juntamente com a urinálise são atualmente os parâmetros mais utilizados para a avaliação renal. Tais parâmetros, entretanto, são considerados pouco sensíveis, pois quando ultrapassam os valores de referência é porque já existe extensa perda de função dos néfrons (CLEMO, 1998; FETTMAN; REBAR, 2004).

1.1 FUNÇÃO RENAL

O rim é um importante órgão corporal, pois é responsável por uma série de funções relacionadas à manutenção da homeostasia e do controle da maior parte dos constituintes dos líquidos orgânicos. Dentre as principais funções dos rins estão a excreção de resíduos metabólicos, a regulação do volume e da composição do fluido extracelular, a hidrólise de pequenos peptídeos para a detoxificação e conservação de aminoácidos, e a secreção de hormônios, que participam na produção de hemácias e no metabolismo do cálcio e do fósforo e conseqüentemente do tecido ósseo. A multiplicidade de funções renais explica a grande quantidade de alterações e sinais clínicos associados à disfunção renal (REECE, 2006).

Os rins recebem cerca de 25% do débito cardíaco e são primordiais no processo de excreção do organismo. Qualquer substância presente na circulação sanguínea passará por eles. Quando a excreção de uma droga ocorre pelos rins, altas concentrações na luz dos túbulos renais podem perfeitamente desencadear respostas inflamatórias e comprometer a função renal (MELGAÇO et al., 2010).

Com relação à produção hormonal, o rim sintetiza algumas prostaglandinas (PGI₂, PGE₂ e PGD₂) que são responsáveis pela manutenção do fluxo sanguíneo renal e pela taxa de filtração glomerular (TFG), especialmente em casos em que há redução do volume sanguíneo efetivo e

consequente hipoperfusão do tecido renal. As prostaglandinas (PG) produzidas pelos rins causam vasodilatação, diminuição da resistência vascular e melhora da perfusão renal, com redistribuição do fluxo sanguíneo do córtex para a região justamedular. A PGD_2 causa vasodilatação por deprimir a liberação de norepinefrina. Além da PGE_2 apresentar o mesmo mecanismo de ação da PGD_2 , esta substância antagoniza a ação vasoconstritora da angiotensina II nas arteríolas aferentes. Dessa forma, as PGs possuem um efeito de manutenção da perfusão renal quando os mecanismos compensatórios em resposta à hipovolemia são ativados (LESS, 2004; VONKEMAN et al., 2010).

Nesse sentido é importante entender que as prostaglandinas são produtos originados do ácido araquidônico, o qual é obtido da dieta ou pelo ácido linoleico. As prostaglandinas se encontram em todos os tecidos, onde exercem diversas funções quando são liberadas de fosfolipídios de membranas de células, por ação catalítica da fosfolipase A2. As cicloxigenases (COX-1 e COX-2) e a hidroxiperoxidase catalisam as etapas sequenciais da síntese dos prostanoides (prostaglandinas clássicas e tromboxanos). Dessa forma, as reações mediadas pelas COXs levam à transformação do ácido araquidônico e à produção de PGG_2 , que sob ação de enzimas formam PGH_2 , que são convertidas em prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos (BRENOL et al. 2000).

A COX-1 está presente em todas as células sintetizadoras de PGs, e estão envolvidas em diversas funções fisiológicas, tais como a regulação da integridade gastrointestinal e do fluxo sanguíneo renal e síntese de plaquetas e tromboxanos A2. Já a COX-2 é induzida pelo estímulo inflamatório e participa da regulação das funções renais, do cérebro, tecidos neurais, uterinos e ovarianos (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2012; MASSONE, 2011; MICHELIN et al, 2006). Uma terceira isoforma da enzima COX, a COX-3, foi descrita como uma variante da enzima COX-1, com menor atividade na síntese de prostaglandinas e parece ter atuação no controle central da dor. Essa enzima é inibida pelo paracetamol e pela dipirona e é mais presente em cães do que em pessoas ou animais de laboratório (ARONOFF et al., 2005).

O ácido araquidônico pode ser metabolizado também pelas lipoxigenases (LOX) que são classificadas de acordo com a posição na qual elas oxidam o ácido araquidônico. A 5-LOX é a lipoxigenase mais importante nos mamíferos e é encontrada principalmente em neutrófilos, macrófagos, eosinófilos, mastócitos, monócitos, basófilos e linfócitos B, que participam ativamente das atividades inflamatórias e imunes. Aparentemente, a inibição das demais LOX (12-LOX e 15-LOX) não geram consequências aos sistemas orgânicos, pois os produtos destas enzimas não possuem função biológica relevante (MASSONE, 2011).

1.2 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINEs)

O mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) se dá por inibição específica da COX e assim reduz a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas (BRENOL et al. 2000). Dentre os efeitos colaterais dessa inibição está o impedimento da vasodilatação promovida pela prostaglandina, gerando vasoconstrição renal e redução da TFG. Tal ação causa prejuízo à perfusão renal, podendo evoluir para necrose tubular aguda (LESS; LANDONI; TOUTAIN, 2004).

Alguns AINEs como o cetoprofeno e a flunixin meglumina, são classificados como inespecíficos em relação ao tipo de enzima COX. O meloxicam e o carprofeno são inibidores preferenciais da COX-2, não excluindo certa ação sobre a COX-1. Por sua vez, os coxibes como o firocoxibe, atuam de forma seletiva, inibindo apenas a COX-2. Existe também a tepoxalina, que interfere nas vias da COX e da lipoxigenase (LOX) (LESS; LANDONI; TOUTAIN, 2004; TASAKA, 2011).

Além de propriedades anti-inflamatórias, os AINEs agem como analgésicos e antipiréticos, sendo a classe de medicamentos mais comumente utilizada na rotina clínica e cirúrgica de animais de companhia. Grande parte desses medicamentos pode ser adquirida em farmácias sem que haja a necessidade de prescrição médica (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2012). Os efeitos colaterais relacionados geralmente estão associados a erros de dosagem, ingestão acidental por descuido no armazenamento, tempo de administração prolongado e administração conjunta com outros fármacos ou procedimentos que alterem o equilíbrio hidro-eletrolítico ou causem sobrecarga renal e hepática (TASAKA, 2011).

Os AINES formam um grupo heterogêneo de compostos que consiste em um ou mais anéis aromáticos ligados a um grupamento ácido funcional. Por isso, são considerados ácidos orgânicos fracos que atuam principalmente em tecidos durante processo inflamatório, ligando-se à albumina plasmática. Desta forma, quando administrados em animais com hipoalbuminemia, maiores concentrações séricas da forma ativa são apresentadas. Após administrados, possuem rápida e completa absorção, seja por administração oral ou injetável. Todos os AINES são convertidos em metabólitos inativos pelo fígado e, em sua maioria, excretados pela urina (LESS; LANDONI; TOUTAIN, 2004; PAPICH, 2008).

Dentre os anti-inflamatórios mais utilizados na veterinária estão o meloxicam e o cetoprofeno. O meloxicam é um potente inibidor de tromboxanos e PG, com propriedades antipiréticas e analgésica, sendo usado para o tratamento de afecções musculoesqueléticas e em eventos cirúrgicos. É inibidor preferencial da COX-2 e, em cães, a meia-vida varia de 12 a

36 horas. É excretado predominantemente na forma de metabólitos na urina e menos de 5% da dose diária é excretada de forma inalterada nas fezes, enquanto apenas traços do composto inalterado são excretados na urina (TASAKA, 2011).

Como efeitos adversos do meloxicam, pode-se apontar vômito, diarreia e inapetência. Quando em doses altas ou em utilização por períodos prolongados, relata-se a ocorrência de úlcera duodenal (TASAKA, 2008). É contraindicado para pacientes portadores de distúrbios cardíacos, hepáticos ou renais severos e evita-se a administração em animais desidratados, hipovolêmicos ou hipotensos em razão do risco de toxicidade renal ser potencializado, já que a inibição da COX-2 leva a alterações no equilíbrio hidroeletrólítico (COSTA et al., 2007).

O cetoprofeno é um inibidor de dupla ação, não seletivo, atuando tanto sobre a inibição da COX, quanto sobre a lipoxigenase (LO), levando ao bloqueio das respostas celulares e vasculares. Sendo assim, o cetoprofeno age através da inibição da agregação plaquetária e da síntese de prostaglandinas. É capaz de antagonizar a ação da bradicinina e possui função estabilizadora das membranas, atuando rapidamente na obtenção de analgesia em casos de dor leve a moderada e na redução de edema (CROFFORD, 1994).

O cetoprofeno possui potencial ulcerogênico, sendo que sua utilização não deve ultrapassar cinco dias e é contraindicado em animais com úlcera gastroduodenal, síndrome hemorrágica, insuficiência renal ou hipersensibilidade ao fármaco. Com o objetivo de reduzir seus efeitos colaterais, o cetoprofeno tem sido associado com o óxido nítrico em algumas formulações (TASAKA, 2011).

Os AINEs não lesam diretamente os rins. A lesão renal aguda ocorre somente se mediadores de vasoconstrição forem ativados pela percepção do organismo de depleção de volume. Nessas condições, os AINEs bloqueiam a produção renal de prostaglandinas vasodilatadoras, que mantém o fluxo sanguíneo renal durante a desidratação, resultando principalmente em isquemia renal. Portanto, quando ocorre a administração de AINEs em conjunto com um processo anestésico/cirúrgico ou em animais desidratados ou com algum grau de lesão renal assintomático, as chances de evolução para o quadro de lesão renal e, posteriormente, insuficiência renal aguda (IRA) são maiores (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2012).

1.3 DISFUNÇÕES RENAIAS

A lesão renal aguda (IRA) afeta tanto o glomérulo quanto a porção tubular do néfron, e a sua detecção precoce facilita a apropriada intervenção, atenuando ou inibindo os danos e o

desenvolvimento da lesão (GRAUER, 2010). A IRA é uma síndrome associada ao declínio abrupto da função renal, resultando em desequilíbrio hídrico, eletrolítico e ácido-base, e instabilidade da excreção de compostos nitrogenados resultantes dos processos metabólicos do organismo (SINGRI, AHYA; LEVIN, 2003), ocorrendo quando cerca de três quartos dos néfrons, de ambos os rins, perdem sua função (WHELTON; HAMILTON, 1991).

Os rins podem manter a pressão de perfusão renal adequada por auto regulação à medida que a pressão arterial média for de aproximadamente 60 a 70 mmHg. O fluxo sanguíneo renal e a pressão de perfusão devem ser mantidos para que ocorra a filtração glomerular, entrega de oxigênio e nutrientes para a célula (GRAUER, 2010). O edema celular secundário à diminuição do bombeamento de sódio e potássio é resultado da extração osmótica de água do espaço extracelular, causando diminuição da quantidade de água no plasma. Consequentemente, na vasculatura renal ocorre aglutinação de glóbulos vermelhos, congestão vascular e estase, que podem potencializar e perpetuar a hipoperfusão do glomérulo. O resultado comum do edema ou lesão e morte de células tubulares causadas por isquemia é a disfunção do néfrons, que resulta na diminuição da TFG (GRAUER, 2010; ROSS, 2011).

Os sinais clínicos que o cão com IRA apresenta são frequentemente inespecíficos e incluem letargia, depressão, anorexia, vômito, diarreia e desidratação. Ocasionalmente, podem estar presentes hálito urêmico e úlceras orais. A IRA ocorre dentro de horas ou dias após a exposição ao agente lesivos. Sinais clínico-laboratoriais específicos incluem rins aumentados ou edemaciados, hemoconcentração, sedimento urinário ativo, como, por exemplo, cilindros granulares e células epiteliais renais, além de hipercalemia e acidose metabólica. Os sinais clínicos da IRA tendem a ser mais graves quando comparados com os observados em um animal com insuficiência renal crônica (IRC) e uma magnitude semelhante de azotemia (GRAUER, 2010; ROSS, 2011).

As elevações séricas da ureia e creatinina e de outros compostos nitrogenados são definidas como azotemia. Já a uremia é quando ocorre elevação sérica dos compostos nitrogenados, sendo acompanhada de sinais clínicos, tais como anorexia, depressão, diarreia, vômito, úlceras e hemorragias gastrointestinais, tremores musculares, convulsões, coma e hálito com odor amoniacal (GRAUER, 2010).

A detecção precoce da IRA e o início do tratamento são vitais para o animal acometido por essa síndrome, já que aproximadamente 50% dos pacientes que desenvolvem a síndrome morrem. Além disso, a IRA pode ser a principal causa de IRC. Os testes de função

renal avaliam a capacidade funcional e medem o fluxo sanguíneo nos rins, filtração glomerular e função tubular (YU et al., 2002).

1.4 AVALIAÇÃO LABORATORIAL DO SISTEMA URINÁRIO

Através dos exames laboratoriais é possível classificar o tipo de lesão renal, como os exames para a avaliação da função excretória dos rins, que refletem a taxa de filtração glomerular (ureia, creatinina, fósforo e potássio); os testes de integridade glomerular (determinação de proteínas na urina, relação proteína/creatinina urinárias (RPC), associado à determinação da proteína sérica); testes de função tubular (densidade urinária, testes de restrição hídrica, glicose e enzimas na urina); e lesões de trato urinário superior a partir do exame do sedimento urinário (cilindros, células renais, hemácias) (MEYER; HARVEY, 2004).

A determinação bioquímica dos níveis séricos de ureia e creatinina, juntamente com o exame comum de urina, são os parâmetros laboratoriais mais corriqueiramente avaliados e indicam a TFG, refletindo a função excretória dos rins (FETTMAN; REBAR, 2004). A TFG é definida como a capacidade de depurar substâncias a partir do sangue e é expressa como o volume do plasma que pode ser completamente depurado em um determinado período de tempo (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011). Sua principal aplicação clínica é a identificação da disfunção renal em cães e gatos. Para a mensuração da TFG, realiza-se a depuração plasmática de uma substância que seja excretada por filtração renal, que pode ser de ocorrência natural (creatinina) ou ser administrada ao organismo (insulina, agentes de contraste ou radioisótopos) (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2012).

Uma substância ideal para a avaliação da TFG deve apresentar metabolismo sistêmico, filtração livre pelos glomérulos e ausência de secreção ou absorção através dos túbulos renais (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2012; KERL; COOK, 2005). A ureia não é utilizada para avaliação da TFG isoladamente, visto que 50% da substância filtrada nos glomérulos é reabsorvida nos túbulos renais e poderá gerar valores subestimados, por isso, deve ser utilizada como auxiliar a outros parâmetros que determinem a TFG (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011; KERL; COOK, 2005).

Em animais que apresentam alterações renais mais brandas, as concentrações séricas de creatinina e ureia são indicadores pouco sensíveis para a detecção de disfunção renal e somente ultrapassam os valores de referência quando já existe extensa perda da função dos néfrons, cerca 66 a 75%. Além disso, os valores de ureia e creatinina não podem distinguir

azotemia pré-renal da renal e não são capazes de detectar alterações tubulares com antecedência suficiente para prevenir o desenvolvimento de necrose tubular aguda (CLEMO, 1998).

A creatinina produzida é filtrada pelos glomérulos e excretada na urina, sem que haja reabsorção pelos túbulos renais sendo formada a partir da condensação e desidratação espontânea da creatina muscular em uma estrutura anelar. Sua produção é constante e não é influenciada por fatores extrarrenais como o que ocorre com a ureia. Acredita-se que a creatinina sérica seja proporcional à massa muscular de cada indivíduo. No entanto, observa-se, principalmente em humanos, que há uma maior relação do sexo e a idade com níveis séricos de creatinina do que com a porcentagem de massa muscular de cada indivíduo (FETTMAN; REBAR, 2004).

Da mesma forma que a creatinina, a ureia é livremente filtrada pelos glomérulos, sendo, entretanto, passivamente absorvida nos túbulos. A ureia difunde-se pelos tecidos mais facilmente que a creatinina e sua concentração sérica eleva-se rapidamente nas alterações pós-renais. A concentração sérica é menos específica e também é influenciada pela taxa de produção hepática de ureia. Em dietas com alto teor proteico, maior quantidade de aminoácidos é absorvida pelo trato gastrointestinal (TGI) e, caso essa quantidade de aminoácidos absorvido exceda a necessidade nutricional do animal, o excesso será desaminado no fígado. A partir daí, o esqueleto de carbono dos aminoácidos é utilizado para gliconeogênese ou lipogênese e as aminas dão origem à ureia (FETTMAN; REBAR, 2004).

Pelo fato da ureia não ser um indicador específico de lesão renal, para determinar se as causas de aumento de ureia são decorrentes de quadros renais ou efeitos metabólicos e circulatórios, a análise das mensurações de ureia e creatinina são realizadas em conjunto, embora sua capacidade de avaliar lesões iniciais seja limitada (KERR, 2003). Indicadores mais precoces de lesões do tecido renal podem ser obtidos a partir da determinação da atividade enzimática urinária de enzimas presentes no epitélio tubular. A principal enzima mensurada na urina é a gama-glutamiltransferase (GGT) que é produzida no epitélio biliar hepático, se acumula na borda em escova das células tubulares renais e sua detecção na urina tem sido apontada como um bom método diagnóstico para lesão ou disfunção tubular renal (KERR, 2003; RIVERS et al., 1996).

A atividade normal da GGT na urina de cães varia entre 13 a 92 UL⁻¹. A atividade urinária da GGT é preservada durante a refrigeração, mas pode se perder, em parte, durante o congelamento a -20°C por longos períodos. Os métodos comerciais disponíveis para determinação da atividade urinária da GGT em humanos podem ser utilizados, sem

modificação, para detectar as concentrações dessa enzima na urina de animais (FETTMAN; REBAR, 2004; RIVERS et al., 1996).

A GGT urinária também é considerada um marcador persistente de lesão renal (GRECO et al., 1985; RIVERS et al., 1996). Melchert et al. (2007) avaliaram cães com nefrotoxicidade induzida por gentamicina e a GGT urinária constituiu o método mais seguro, confiável e precoce de avaliação da função renal. Foi também mais sensível na detecção de lesões tubulares precoces pela gentamicina quando comparada com dosagens de ureia, creatinina e alterações em parâmetros da urinálise. No entanto, Santin et al. (2006) verificaram que em cães com lesão renal induzida por anfotericina B, a GGT não foi eficiente como marcador precoce de injúria renal, sendo que a perda da capacidade de concentração urinária foi a primeira alteração detectada.

Tão importante quanto a determinação bioquímica de compostos nitrogenados no sangue, a urinálise é uma ferramenta importante na triagem para a detecção e acompanhamento de injúrias renais. A urinálise fornece um conjunto de informações laboratoriais e rotineiramente compreende a análise macroscópica, físico-química e microscópica da urina (exame físico, químico e do sedimento) (FETTMAN; REBAR, 2004). A primeira corresponde à avaliação qualitativa de cor, turvação, densidade ou gravidade específica e de componentes químicos utilizando geralmente fitas reagentes. Já na análise microscópica avalia-se o sedimento urinário para a identificação de elementos celulares, micro-organismos, cilindros renais e cristais (OSBORNE, 1995).

O aumento do número das células epiteliais de revestimento do trato urinário no sedimento é o resultado de maior descamação. Isto pode ocorrer como consequência de infecções, inflamação, processos irritativos e tóxicos ou neoplasias em qualquer segmento anatômico do sistema urinário, pelve renal, ureter, bexiga e uretra. A identificação do tipo celular mais abundante no sedimento urinário indica a localização da lesão. Já os cilindros são compostos por mucoproteínas originárias da filtração glomerular quando há alteração de permeabilidade da membrana, ou lesões glomerulares, ou do sistema tubular e que coagulam nos túbulos em presença de pH ácido. Um grande número de cilindros indica doença renal generalizada ativa, geralmente aguda e poucos cilindros são encontrados nas alterações crônicas, quando a densidade urinária e a concentração de proteína por volume de urina não é suficiente para formar os cilindros. Dessa forma, a ausência de cilindros não descarta qualquer doença renal (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2012; FETTMAN; REBAR, 2004).

Os cilindros celulares são compostos por hemácias, leucócitos ou células epiteliais tubulares e são encontrados geralmente em pacientes com doença renal. Os cilindros

leucocitários sugerem pielonefrite, nefrite intersticial aguda ou glomerulonefrite. Já os eritrocitários são raramente observados na urina de cães e gatos por serem estruturas mais frágeis, mas podem ser encontrados após trauma renal, em casos de glomerulonefrite aguda ou após exercício intenso. Os cilindros de hemoglobina são variações dos cilindros eritrocitários e possuem o mesmo significado clínico. No entanto, os eritrócitos perderam sua membrana celular, mas houve persistência da hemoglobina (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2012).

Os cilindros céreos representam o estágio final de degeneração dos cilindros granulosos e estão associados à insuficiência renal crônica avançada. Os cilindros epiteliais renais são mais comuns em pacientes com necrose tubular aguda ou pielonefrite. E os cilindros granulosos representam a degeneração de células em outros cilindros ou a precipitação de proteínas plasmáticas filtradas e a sua presença no sedimento urinário sugere degeneração tubular acelerada (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2012).

A mensuração da densidade urinária evidencia a habilidade dos rins em concentrar a urina e manter a adequada homeostase renal e é o primeiro indicador de disfunção tubular, quando 66% dos néfrons estão acometidos (MEYER; HARVEY, 2004). Este parâmetro apresenta-se aumentado quando ocorre elevação na concentração de solutos, mas pode variar devido ao tipo de soluto. Os valores de densidade urinária variam em relação ao grau de hidratação do paciente e são referidos para cães entre 1008 a 1040. Dependendo do balanço hídrico, animais hígidos podem excretar urina concentrada ou diluída. Dessa forma, não é possível a avaliação da disfunção tubular em animais aparentemente saudáveis avaliando a densidade urinária isoladamente, sem considerar o estado de hidratação (LESS, 2004). Cães desidratados produzirão urina concentrada, com valores acima de 1030 (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2012). Segundo Clemo et al. (1998) com a mensuração da densidade urinária na urinálise, é possível diferenciar a azotemia pré-renal da renal. Porém, os resultados da urinálise não refletem a magnitude da lesão renal e não são específicos para algumas doenças renais.

Através da urinálise também é possível mensurar os níveis de proteína na urina pelas mensurações semi-quantitativas, geralmente expressas por cruces. A mensuração da proteína urinária de maneira quantitativa pode ser realizada através de kits comerciais, onde o vermelho de pirogalol reage com o molibdato de sódio formando um complexo que, quando combinado com a proteína em meio ácido, desenvolve um cromóforo de cor azul, com o máximo de absorção em 600 nm, mensurado através de fotômetro. O método mais confiável para a determinação da proteína urinária é a quantificação da excreção de proteínas através de

colheita de urina por 24 horas, no entanto, em cães e gatos é um método de difícil execução. Sendo assim, a razão entre proteína e creatinina urinária tem mostrado boa correlação com a excreção diária de proteínas e é um importante parâmetro para avaliar a função glomerular (LESS et al., 2004).

A excreção de proteínas urinárias em cães e gatos é de 10 a 30 mg/kg durante 24 horas e a razão proteína:creatinina urinária é menor ou igual a 0,2. Em cães, valores entre 0,2 a 0,5 são considerados marginais e acima de 0,5, consistentes com insuficiência renal crônica glomerular ou tubulointersticial, sendo que razões acima de 2,0 sugerem doença glomerular (FETTMAN; REBAR, 2004). Dessa forma, condições que aumentem a quantidade de proteínas no filtrado glomerular ou diminuam a reabsorção levam à proteinúria. Quando ocorre a identificação de proteinúria, é importante identificar a origem, podendo ser por causas fisiológicas, que ocorre em situações de febre, convulsão, exercícios físicos intensos, exposição a calor e frio intensos e até mesmo devido ao estresse, sendo geralmente transitória e de baixa magnitude. Para a utilização da RPC urinária também é necessário descartar proteinúria de origem pós-renal (CHEW; DIBARTOLA; SCHENK, 2012).

Conforme Sodré et al., (2007) a proteinúria não fisiológica de origem renal pode ser dividida em dois padrões, o glomerular e o tubular. O padrão glomerular é caracterizado pela perda de albumina juntamente com outras proteínas de tamanho semelhante. Mensurando essas proteínas, principalmente a albumina, é possível detectar o grau do dano glomerular, tendo em vista que quanto mais baixo o peso molecular mais livremente elas são filtradas e não são reabsorvidas nos túbulos. Então, quanto maior a mensuração na urina de proteínas de maior peso molecular, maior será o grau de lesão glomerular. A proteinúria glomerular crônica leva à hipoalbuminemia, característica das doenças glomerulares crônicas. Já o padrão tubular é caracterizado pela perda proteica, em geral inferior a 1g/dia, e não está associado à hipoproteinemia.

Com base nessas informações, o trabalho aqui apresentado teve por objetivo investigar o potencial lesivo de dois AINEs, sobre os rins durante o período pós-operatório de cadelas saudáveis submetidas à ovário-histerectomia eletiva. Comparou-se os efeitos renais dos princípios ativos cetoprofeno, meloxicam e cloridrato de tramadol em três grupos de 10 animais. Verificou-se também a precocidade de detecção de alterações pelos testes de função renal realizados durante o experimento. Os resultados estão apresentados a seguir e redigidos no formato exigido pelo periódico *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, ao qual será submetido como artigos científico.

2 CAPÍTULO I

MANUSCRITO

Os resultados desta dissertação são apresentados na forma de artigo científico, com sua formatação de acordo com as orientações da revista a que será submetido:

Anti-inflamatórios não esteroidais meloxicam e cetoprofeno alteram a função renal de pacientes submetidos à ovário-histerectomia.

Autores: Bruna Portolan Amaral, Alexandre Krause

De acordo com normas para publicação em: Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.

1 **Anti-inflamatórios não esteroidais meloxicam e cetoprofeno alteram a função renal**
2 **de pacientes submetidos à ovário-histerectomia.**

3 Nonsteroidals anti-inflammatorys meloxicam and ketoprofen alter renal function in
4 patients undergoing ovariohysterectomy.

5 Autores: Bruna Portolan Amaral^{1*}, Alexandre Krause¹.

6 ¹Universidade Federal de Santa Maria – UFSM, RS

7 *brunaportolanamaral@gmail.com

8 **RESUMO**

9 Além de propriedades anti-inflamatórias os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)
10 agem como analgésicos e antipirético, sendo a classe de medicamentos mais comumente
11 utilizada na rotina clínica e cirúrgica de animais de companhia. Esses fármacos possuem
12 seletividade variável às cicloxigenases e são variavelmente lesivos aos rins. Para
13 verificar o potencial lesivo dos AINEs meloxicam e cetoprofeno, foram utilizadas 30
14 cadelas, divididas em três grupos e, após ovário-histerectomia, foram tratadas com
15 meloxicam (GM), cetoprofeno (GC) ou cloridrato de tramadol (GT). Para a realização
16 da urinálise e determinação da concentração sérica e urinária de ureia e creatinina e
17 proteínas urinárias foram colhidas amostras de sangue e urina no pré-operatório, 24, 48
18 e 72 horas (hs) pós-operatório. Os valores séricos de ureia e creatinina apresentaram
19 aumento apenas no GC, indicando redução na TFG. A relação proteína/creatinina
20 urinária variou significativamente apenas no GM, em 270% às 24 hs e permaneceu até
21 às 72 hs, indicando proteinúria neste grupo. Os AINEs, cetoprofeno e meloxicam
22 causam alterações da função renal quando utilizados no pós-operatório de cadelas
23 submetidas à ovário-histerectomias eletivas. A avaliação percentual dos níveis séricos e
24 urinários de creatinina e ureia e a relação proteína/creatinina urinária foram os métodos
25 efetivos na detecção das alterações da função renal.

26 **PALAVRAS-CHAVE:** lesão renal, AINEs, cicloxigenases, testes de função renal.

1 ABSTRACT

2 In addition to antiinflammatory properties the Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
3 (NSAIDs) act as analgesics and antipyretics , are the class of drugs more commonly
4 used in clinical and surgical routine small animals. These drugs have varying
5 selectivity for cyclooxygenase, and thus are variably harmful to the kidneys. In order to
6 verify this effects, 30 bitches were divided into three groups and underwent
7 ovariohysterectomy and were treated with tramadol monohydrate only (GT), ketoprofen
8 (GK) and meloxicam (GM). In order to perform the complete blood count, urinalysis,
9 determine serum and urinary concentration of ureic nitrogen and creatinine and urinary
10 protein, blood and urine samples were collected before and at 24, 48 and 72 hours after
11 surgery. There was no difference regarding clinical outcome between the groups. Serum
12 creatinine and ureic nitrogen concentration were increased only in at 24, 48 and 72 hs,
13 indicating a glomerular filtration rate (GFR) reduction. Protein/Creatinine ratio (PCR)
14 varied significantly in GM, and the increase seen was of 270% at 24 hs and the values
15 remained high until 72 hs. The NSAIDs, ketoprofen and meloxicam cause changes in
16 renal function when used for postoperative bitches submitted to elective
17 ovariohysterectomy. The percentage evaluation of serum and urinary levels of
18 creatinine and urea , as well as urinary protein / urine creatinine were the effective
19 methods in the detection of abnormal renal function.

20 **KEYWORDS:** renal injury, NSAIDs , cyclooxygenase , renal function tests.

21 INTRODUÇÃO

22 A lesão renal aguda geralmente é resultado de insultos isquêmicos, tóxicos ou
23 infecciosos, que afetam tanto a porção glomerular quanto a tubular do néfrons e sua
24 detecção precoce facilita a apropriada intervenção para atenuar ou inibir o dano e o
25 desenvolvimento da insuficiência renal aguda (Grauer, 2010). Dentre os fatores que
26 podem ocasionar lesões renais está a utilização de anti-inflamatórios não esteroidais
27 (AINEs), pois estes estão relacionados a insultos isquêmicos e regulação da homeostasia
28 devido ao seu mecanismo de ação (Chew *et al.*, 2012).

29 Os AINEs agem através da inibição específica de ciclooxigenases (COX) e assim
30 ocorre a redução da conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas (Brenol *et al.*,
31 2000). Um dos efeitos dessa inibição é o impedimento do efeito vasodilatador das
32 prostaglandinas, levando à vasoconstrição renal e redução da taxa de filtração

1 glomerular (TFG) e prejuízo à perfusão renal que potencialmente evolui para necrose
2 tubular aguda (Tasaka, 2011).

3 Os anti-inflamatórios que agem de maneira seletiva e inibem preferencialmente a
4 COX-2 tendem a afetar menos os indivíduos com função renal normal e afetam de
5 modo semelhante pacientes com doenças renais prévias. A função da COX-2 nos rins
6 está associada à manutenção da homeostase hidroeletrolítica, enquanto a COX-1 parece
7 estar relacionada a manutenção da filtração glomerular. Dentre os anti-inflamatórios
8 mais utilizados na rotina veterinária estão o cetoprofeno (não seletivo) e o meloxicam
9 (inibidor preferencial de COX-2) (Michelin *et al.*, 2006; Chew *et al.*, 2012).

10 Os testes de função renal avaliam a capacidade funcional dos rins e medem seu
11 fluxo sanguíneo, filtração glomerular e função tubular. Estes testes podem ser realizados
12 tanto em amostras de sangue como de urina. No entanto, esta detecção torna-se difícil,
13 uma vez que os marcadores biológicos comumente utilizados para este propósito não
14 apresentam alterações até que aproximadamente de 66 a 75% da função dos néfrons já
15 estejam comprometidas, como é o caso da mensuração sérica da ureia e da creatinina.
16 Alguns testes laboratoriais realizados a partir da urina podem auxiliar na detecção da
17 lesão renal com maior precocidade evitando complicações, como ocorre na mensuração
18 de proteínas urinárias (Clemo, 1998).

19 Os indicadores urinários de injúria são oligúria, aumento da turbidez, alterações
20 no sedimento urinário com aumento do número de leucócitos, eritrócitos e células
21 epiteliais renais, glicosúria normoglicêmica, enzimúria e proteinúria. No entanto,
22 mesmo não sendo tão sensível, as concentrações séricas de ureia e creatinina são os
23 indicadores mais específicos para testar a função renal (Strasinger, 2000; Grauer, 2010;
24 Veado *et al.*, 2010).

25 A doença renal pode permanecer não identificada já que, em muitos casos,
26 evolui sem que haja manifestações clínicas, o que ocasiona um prognóstico
27 desfavorável para os cães acometidos pelo diagnóstico tardio. Portanto, é essencial a
28 padronização de testes de função renal com maior sensibilidade para detecção de injúria
29 renal (Freitas *et al.*, 2014). O presente trabalho objetivou avaliar o potencial lesivo dos
30 AINEs meloxicam e cetoprofeno aos rins e verificar a precocidade de detecção destas
31 alterações com testes de função renal em animais submetidos à terapia anti-inflamatória
32 após ovariectomias eletivas.

1 MATERIAL E MÉTODOS

2 Os métodos utilizados no presente trabalho foram aprovados pela Comissão de
3 Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Santa Maria – UFSM,
4 Santa Maria, RS, Brasil de acordo com o Conselho Nacional de Controle de
5 Experimentação Animal (CONCEA) sob o número de protocolo 3161290715. Foram
6 utilizadas 30 cadelas, divididas em três grupos de dez animais cada, sem raça definida e
7 idades variadas, com peso médio de 12 ± 7 kg. Estes animais foram submetidos à
8 avaliação clínica e laboratorial, para constatação da higidez e inclusão no estudo. Foram
9 mantidas em gaiolas individuais, com água *ad libitum* e ração comercial oferecida duas
10 vezes ao dia. Permaneceram internadas por cinco dias, com três passeios diários durante
11 todo o período.

12 Os grupos foram divididos de acordo com o AINE ou analgésico utilizado: o
13 primeiro grupo (GM) recebeu terapia anti-inflamatória com meloxicam na dose de 0,2
14 mg/kg, por via subcutânea (SC), SID 30 minutos antes da cirurgia e na dose 0,1 mg/kg,
15 SID (uma vez ao dia) durante 2 dias após a cirurgia. No segundo grupo (GC), foi
16 administrado cetoprofeno na dose de 1,1 mg/kg, SC, SID, sendo também a primeira
17 aplicação 30 minutos antes da cirurgia e por mais dois dias no período pós operatório. O
18 terceiro grupo (GT), recebeu terapia analgésica com cloridrato de tramadol, na dose de
19 4 mg/kg, SC, QID (quatro vezes ao dia), repetindo o mesmo esquema de administração.

20 Para os procedimentos de ovário-histerectomia, o protocolo anestésico foi
21 padronizado em medicação pré anestésica com sulfato de morfina (0,5 mg/kg, via
22 intramuscular - IM) associada a acepromazina (0,05mg/kg, IM); indução com propofol
23 (6mg/kg, via intravenosa - IV); manutenção anestésica através de isoflurano por via
24 inalatória, além de bloqueio epidural com cloridrato de lidocaína 2% (1ml para cada 4kg
25 de peso do animal) associado ao sulfato de morfina (0,1 mg/kg). A antibioticoprofilaxia
26 foi efetuada com cefazolina sódica (30mg/kg, IV) em dose única, 20 minutos antes do
27 procedimento cirúrgico.

28 As ovário-histerectomias foram padronizadas conforme técnica descrita por
29 Hedlund (2008), que utiliza três pinças nos pedículos ovarianos e corpo do útero, e
30 todos são seccionados e ligados com fio absorvível sintético monofilamentar. O período
31 cirúrgico variou de 18 a 23 minutos, sendo realizado sempre pelo mesmo cirurgião,
32 assim como os procedimentos anestésicos pelo mesmo anestesista. Após a cirurgia, os

1 animais eram mantidos em observação e sob fluidoterapia de ringer lactato até que
2 houvesse completa recuperação anestésica.

3 Em todos os animais foram realizadas colheitas de urina por micção natural (10
4 ml) e sangue através da veia jugular externa (3 ml), nos seguintes momentos: pré-
5 operatório, 24, 48 e 72 horas pós operatório. Com o intuito de avaliar a ação do
6 procedimento cirúrgico juntamente com a administração de AINEs ou analgésicos sobre
7 a função renal, com as amostras coletadas foram realizados urinálise e a determinação
8 da concentração de proteínas urinárias, ureia sérica, urinária, creatinina sérica e urinária.

9 A urinálise foi realizada com urina recém-colhida através da observação dos
10 parâmetros físicos e também através de fita reagente, após, foi centrifugada em tubo
11 cônico a 875 g por cinco minutos. Após a centrifugação da urina, o sobrenadante foi
12 separado do sedimento e utilizado VET para a realização dos exames bioquímicos da
13 urina, ureia, creatinina e proteínas, todos com kits comerciais (Uriquest Plus[®],
14 Labtest[®]). O sedimento urinário ressuspendido em um volume de 0,5 ml de urina, uma
15 gota foi transferida para uma lâmina de microscopia e coberta com lamínula para a
16 observação em microscópio óptico em aumento de 100 e 400 vezes.

17 O sangue colhido nos quatro diferentes períodos foi centrifugado a 1715 g
18 durante cinco minutos para a separação do soro, que foi utilizado na determinação da
19 ureia e da creatinina. A determinação dos valores séricos da ureia e creatinina eram
20 obtidos a partir de kits comerciais, sendo que a leitura foi realiza em aparelho analisador
21 bioquímico semi-automático (Bioplus Bio2000[®]).

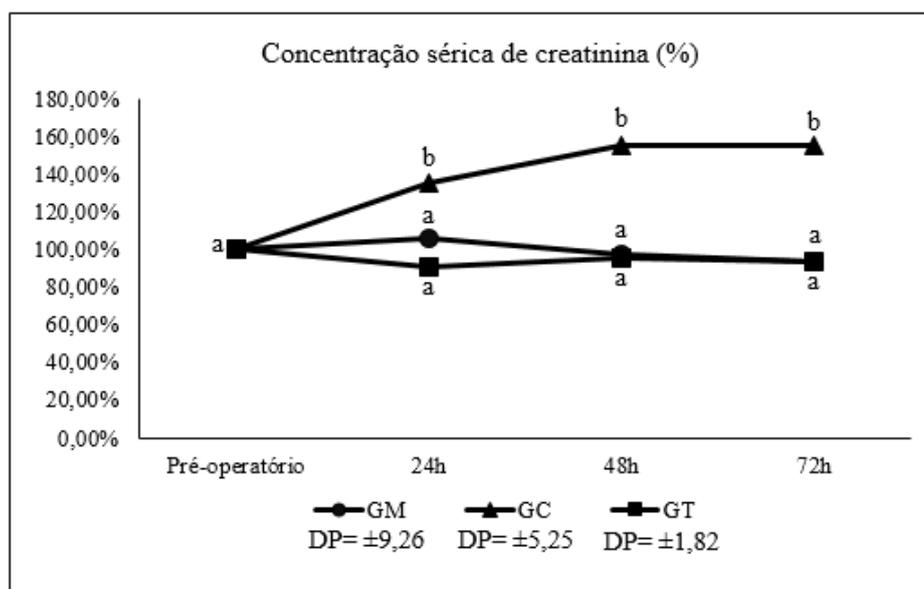
22 Para a obtenção da relação proteínas urinarias (PU)/creatinina urinária (CrU)
23 dividiu-se o valor da proteína urinária pelo valor da creatinina urinária em cada animal
24 ($X = PU/CrU$). Para a obtenção dos valores da excreção fracionada de creatinina,
25 dividiu-se o valor da creatinina sérica pelo valor da creatinina urinária ($X = Cr \text{ sérica}/Cr$
26 urinária).

27 Os dados foram testados quanto à normalidade de distribuição pelo teste
28 Kolmogorov-Smirnov. As análises estatísticas foram realizadas comparando-se os
29 dados dentro de cada grupo e também entre os grupos respeitando os diferentes
30 momentos de avaliação. Foram realizados testes de análise de variância (ANOVA) e
31 quando conferida diferença estatística o teste de médias utilizado foi Tukey e calculada

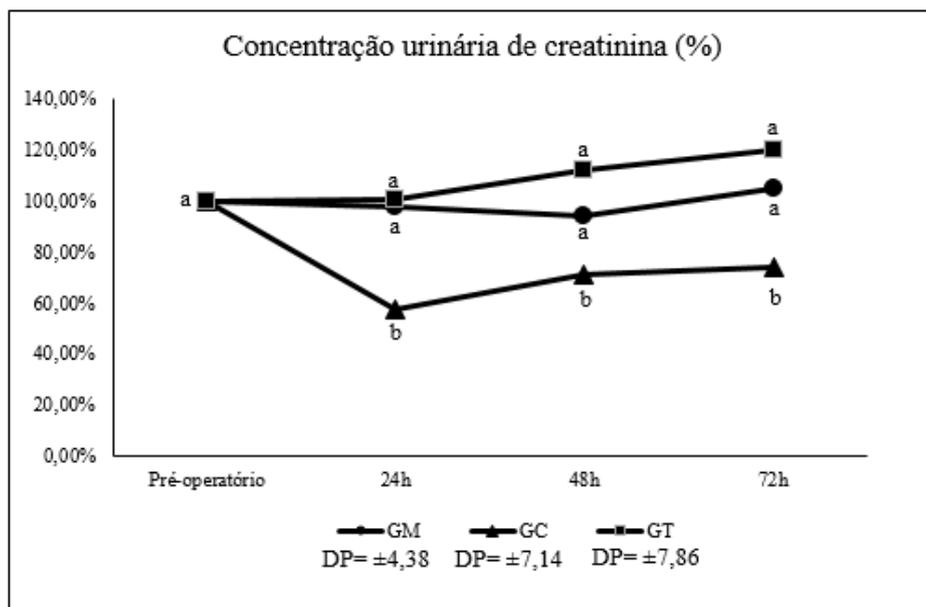
1 a diferença percentual de aumento ou redução dos parâmetros. Os resultados foram
2 considerados significativos quando o valor de $P \leq 0.05$.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4 Os valores mensurados de ureia e creatinina, sérica e urinária, variaram entre os
5 três grupos e também ao longo das 72 horas no GC. Nesse grupo, a concentração sérica
6 média de creatinina, comparada com os valores basais, aumentou 35,71% e 55,35% nos
7 períodos 24 e 48 pós-operatórios, respectivamente, mantendo-se neste patamar até a
8 última avaliação (Fig. 1-A). A excreção urinária reduziu 42,47% em 24 horas após a
9 administração do cetoprofeno (Fig.1-B). No GC também houve diferença estatística na
10 comparação percentual da excreção fracionada de creatinina. Nos grupos GM e GT, as
11 concentrações sérica e urinária de creatinina não distinguiram-se estatisticamente, tanto
12 entres os grupos, quanto ao longo das 72 horas.



13 Figura 1. Representação gráfica das variações percentuais da concentração sérica
14 da creatinina dos três grupos estudados: grupo meloxicam (GM), grupo
15 cetoprofeno (GC) e grupo cloridrato de tramadol (GT); nos quatro tempos de
16 avaliação: pré-operatório (100%), 24, 48, 72 horas pós-operatório ($P \geq 0,05$). DP=
17 Desvio padrão.



1 Figura 2. Representação gráfica das variações percentuais da concentração
 2 urinária da creatinina dos três grupos estudados: grupo meloxicam (GM), grupo
 3 cetoprofeno (GC) e grupo cloridrato de tramadol (GT); nos quatro tempos de
 4 avaliação: pré-operatório (100%), 24, 48, 72 horas pós-operatório ($P \geq 0,05$). DP=
 5 Desvio padrão.
 6

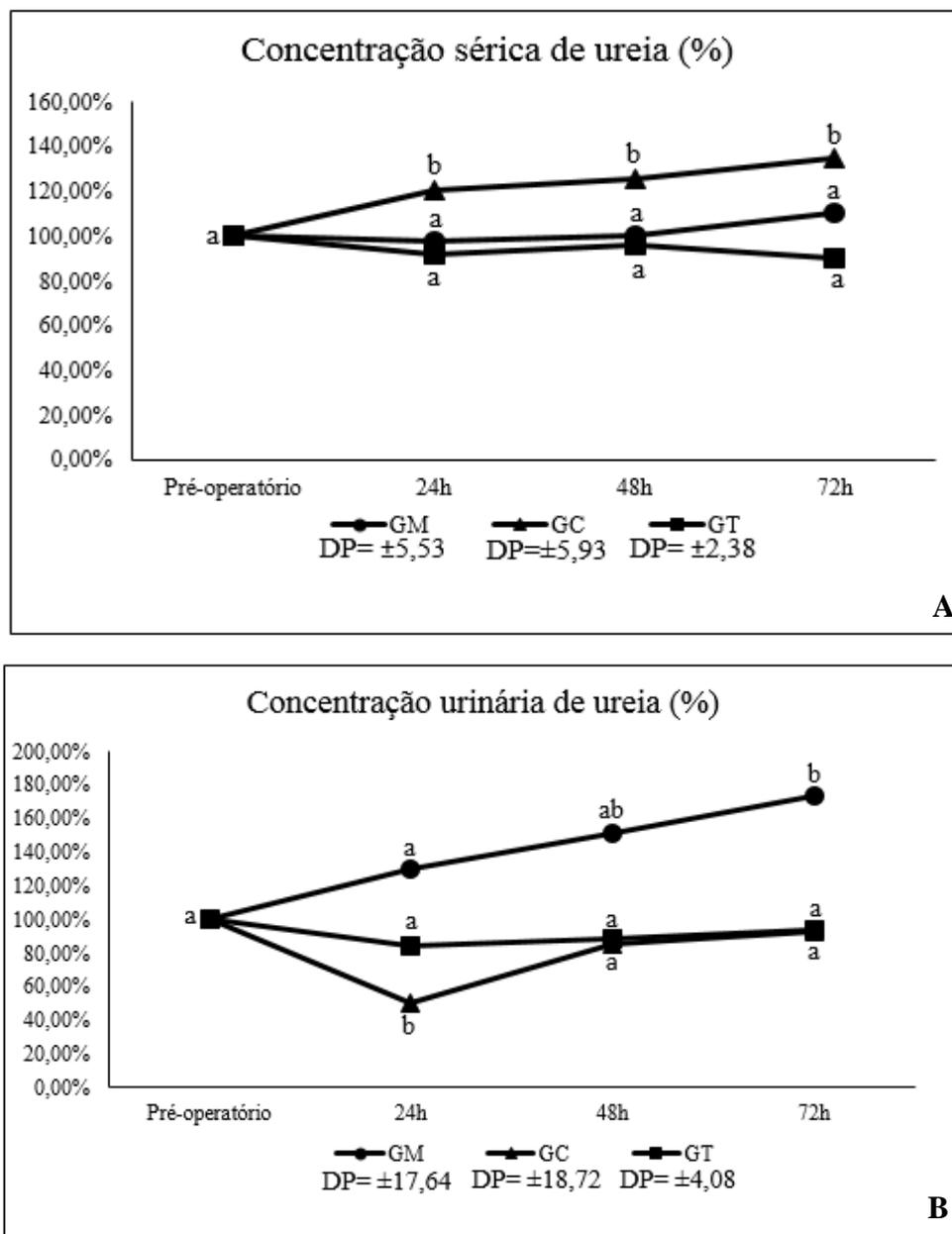
7 A partir dos resultados obtidos na mensuração creatinina é possível observar
 8 relação direta entre o aumento da concentração sérica e a redução da concentração
 9 urinária no grupo que recebeu cetoprofeno, sendo possível inferir uma redução da
 10 filtração glomerular nesse grupo, embora os valores séricos permaneçam dentro dos
 11 valores de referência para a espécie. A filtração glomerular (FG) é definida como a
 12 capacidade de depurar substâncias a partir do sangue e é expressa como o volume do
 13 plasma que pode ser completamente depurado em um determinado período de tempo. A
 14 TFG pode diminuir devido à redução do número de néfrons, como acontece na doença
 15 renal crônica, ou pela redução global do fluxo renal, que ocorre nas alterações
 16 fisiológicas e farmacológicas da hemodinâmica glomerular (causas extra renais de
 17 redução da TFG) (Bastos e Kirsztajn, 2011).

18 O cetoprofeno é um inibidor de dupla ação, não seletivo, atuando tanto sobre a
 19 inibição da COX, quanto sobre a lipoxigenase (LO), levando ao bloqueio das respostas
 20 celulares e vasculares. Por não ser um AINE seletivo acaba ocasionando a inibição da
 21 COX-1 que é um dos fatores responsáveis pela manutenção da filtração glomerular.
 22 Portanto o cetoprofeno reduz a capacidade de filtração glomerular devido à inibição da
 23 COX-1 (Michelin *et al.*, 2006; Chew *et al.*, 2012).

1 Os métodos considerados padrão ouro para avaliação da TFG baseiam-se na
2 depuração de substâncias exógenas tais como inulina e iohexol. Estas substâncias
3 preenchem os pré-requisitos de um marcador ideal da TFG, pois são completamente
4 filtrados e não são reabsorvidos, secretados ou metabolizados pelos túbulos renais. No
5 entanto estes métodos possuem alto custo e demandam infusão venosa constante e
6 colheita de urina por um período determinado, por isso, na rotina clínica faz-se análise
7 das concentrações de substâncias endógenas (Bastos e Kirsztajn, 2011).

8 Quanto à análise da ureia, o GC mostrou comportamento similar ao apresentado
9 no parâmetro creatinina, ou seja, os níveis séricos aumentaram enquanto a excreção
10 urinária reduziu (Fig. 2 – A e B). A queda mais brusca ocorreu nas primeiras 24 horas
11 de avaliação, quando a eliminação da ureia caiu para 49,95% (Fig. 2 B). A ureia não é
12 utilizada para avaliação da TFG isoladamente, visto que 50% da substância filtrada nos
13 glomérulos é reabsorvida nos túbulos renais e poderá gerar valores subestimados. No
14 entanto quando analisada em conjunto com outro indicador de FG, como é o caso da
15 creatinina, se torna uma ferramenta interessante no diagnóstico e monitoramento de
16 doenças renais (Kerl e Cook, 2005; Bastos e Kirsztajn, 2011). Portanto os resultados
17 obtidos na avaliação das concentrações de ureia sérica e urinária, juntamente com os
18 resultados obtidos na creatinina, indicam, a redução na TFG no GC.

19 No GM não houve diferença estatística nos valores séricos da ureia ao longo das
20 72 horas de avaliação (Fig.2-A). Entretanto, a excreção aumentou gradativamente,
21 atingindo um valor 91,79% maior que o basal, após 72 horas de pós-operatório. Esse
22 evento é esperado após a utilização de AINES, assim como outros fármacos que
23 promovam alterações renais e hepáticas, como os anestésicos (Chew *et al.*, 2012). No
24 GT não ocorreram diferenças estatísticas entre os tempos de avaliação, tanto da
25 concentração sérica de ureia, quanto da urinária (Fig.2-A e B).



1 Figura 3. Representação gráfica das variações percentuais da concentração sérica (A) e urinária
 2 (B) de ureia dos três grupos estudados: grupo meloxicam (GM), grupo cetoprofeno (GC) e
 3 grupo cloridrato de tramadol (GT); nos quatro tempos de avaliação: pré-operatório (100%), 24,
 4 48, 72 horas pós-operatório ($P \geq 0,05$). DP= Desvio padrão.

5
 6 Na comparação entre os valores da RPC urinária observou-se diferença
 7 significativa no GM entre o período pré operatório e 24 horas pós-operatórias, sendo
 8 que nos demais tempos de avaliação, os valores mantiveram-se similares. Comparando
 9 os grupos na relação RPC urinária pré operatória, não há diferença entre os grupos,
 10 porém nos tempos de estudo pós-operatório, o GM difere dos demais, conforme
 11 observado na tab. 1. O método de eleição para a determinação da proteína urinária é a
 12 quantificação da excreção através de colheita de urina por 24 horas. No entanto, com a

1 dificuldade de realização em cães e gatos, a razão entre proteína e creatinina urinária
2 tem mostrado boa correlação com a excreção diária de proteínas (Less *et al.*, 2004).

3 Tabela 1. Resultados Médios referentes à relação proteína
4 urinária/creatinina urinária.

Grupo	Pré-operatório	24 h pós-operatório	48 h pós-operatório	72 h pós-operatório
GM	0,07±0,03 Ab	0,26±0,10 Aa	0,25±0,13 Aa	0,24 ±0,11Aa
GC	0,08±0,05 Aa	0,13±0,08 Ba	0,09±0,03 Ba	0,07±0,03Ba
GT	0,08±0,02 Aa	0,1±0,06 Ba	0,09±0,02 Ba	0,16±0,06 Ba

5 *médias seguidas da mesma letra maiúscula não diferem estatisticamente na comparação
6 entre os grupos (coluna); médias seguidas da mesma letra minúscula, não diferem
7 estatisticamente dentro de cada grupo (linha) em nível de significância de 5%. GM- grupo
8 meloxicam, GC-grupo cetoprofeno, GT-grupo cloridrato de tramadol.
9

10 A excreção de proteínas urinárias em cães e gatos é de 10 a 30 mg/kg durante 24
11 horas e a razão proteinúria – creatinina urinária é menor ou igual a 0,2. Considera-se
12 limite para cães, a razão entre 0,2 a 0,5. A proteinúria persistente acima de 0,5 em cães é
13 consistente com doença renal crônica glomerular ou tubulointersticial e razões acima de
14 2,0, sugerem doença glomerular (Fettman e Rebar, 2004). Ainda que todos os valores
15 encontrados no experimento tenham se mantido no limite dos valores de referência, o
16 aumento observado na RPC no grupo GM, demonstra que o fármaco influência de
17 forma significativa a excreção proteica renal.

18 A proteinúria de origem renal ocorre por diversas causas, dentre elas, as
19 alterações no equilíbrio hidroeletrólítico, na permeabilidade do capilar glomerular, na
20 hipertensão glomerular, na glomerulonefrite e pela redução da reabsorção de proteínas
21 plasmáticas por alterações tubulointersticiais (Grauer, 2010). O mecanismo de ação do
22 meloxicam envolve preferencialmente a inibição da COX-2, que atua principalmente na
23 manutenção da homeostase hidroeletrólítica. No entanto sabe-se que o meloxicam pode
24 causar inibição da COX-1, e mesmo que com menor expressividade, desencadear
25 alterações na manutenção da filtração glomerular (Michelin *et al.*, 2006; Chew *et al.*,
26 2012). Nesse caso, seria esperada uma redução do fluxo renal e conseqüente redução da
27 pressão de filtração. Dessa forma, é possível que outro mecanismo ainda não elucidado
28 seja o responsável pela maior excreção proteica renal observada nos animais deste
29 grupo.

30 Os AINEs não lesam diretamente os rins, a lesão renal aguda ocorre somente se
31 mediadores de vasoconstrição tiverem sido ativados pela percepção de depleção de

1 volume. Os AINEs bloqueiam a produção renal de prostaglandinas vasodilatadoras, que
2 mantém o fluxo sanguíneo renal durante a desidratação, resultando principalmente em
3 isquemia renal. Portanto quando ocorre a administração de um AINE em conjunto com
4 um processo anestésico/cirúrgico ou em animais desidratados a chance de evolução para
5 um quadro de lesão renal e posteriormente insuficiência renal aguda são maiores (Chew
6 *et al.*, 2012).

7 Na urinálise, não foram detectadas alterações referentes aos aspectos físicos e
8 químicos, bem como ocorrência significativa de sedimento. A urinálise fornece um
9 conjunto de informações laboratoriais e rotineiramente compreende a análise
10 macroscópica, físico-química e microscópica da urina (exame físico, químico e do
11 sedimento). Indicadores urinários de injúria são oligúria, aumento da turbidez,
12 alterações no sedimento urinário com aumento do número de leucócitos, eritrócitos e
13 células epiteliais renais e glicosúria. Porém os resultados da urinálise não refletem a
14 magnitude da doença e não são específicos para alguma doença renal (Fettman e Rebar,
15 2004).

16 Além do mais, não foram observadas diferenças significativas nos valores de
17 densidade urinária dentro de cada grupo e nem entre os grupos. A avaliação da
18 densidade específica, que realizada através da urinálise, os valores de densidade urinária
19 variam em relação ao grau de hidratação do paciente, dessa forma, não é possível a
20 avaliação da disfunção renal em animais aparentemente saudáveis apenas avaliando a
21 densidade específica da urina (Less, 2004).

22 A utilização do cloridrato de tramadol isoladamente, ocorreu pelo seu
23 mecanismo de ação analgésica ser distinto dos AINEs. É um fraco antagonista dos
24 receptores μ e possui ações de captação de norepinefrina e liberação de serotonina das
25 vesículas de terminação nervosa, o que conferem o efeito analgésico deste fármaco.
26 Pode ser utilizado com segurança com outros analgésicos e com AINEs em protocolos
27 de analgesia multimodal (Massone, 2011).

28 O grupo que recebeu cloridrato tramadol foi o que apresentou menores variações
29 nos exames realizados, e não foram observados processos inflamatórios ou alterações de
30 comportamento em comparação com os animais dos outros grupos. O cloridrato de
31 tramadol é um analgésico alternativo à utilização de opioides e é recomendado para
32 animais com dor moderada. Sua vantagem é a pouca probabilidade de retenção urinária

1 ou fecal. Apesar de mais de 90% da sua excreção ser através da urina, o cloridrato de
2 tramadol não gera alterações à fisiologia renal (Papich, 2008; Massone, 2011), fato que
3 permitiu comparar os grupos sob a utilização de AINEs com um grupo sem essa
4 utilização, porém com analgesia e conforto pós-operatório.

5 O tempo médio dos procedimentos cirúrgicos foi de 20 ± 3 minutos, o que
6 possibilitou um menor período sob anestesia e conseqüentemente menor período sob
7 hipotensão. O tempo de recuperação anestésica foi de 2 ± 2 horas, em que todos os cães
8 obtiveram recuperação plena. A retirada de pontos foi padronizada no sétimo dia pós
9 cirurgia. Nenhuma das cadelas apresentaram infecção no local da ferida cirúrgica. Na
10 observação macroscópica verificou-se leve eritema e edema nos dois primeiros dias
11 pós-operatório, nos três grupos avaliados. Nenhum dos cães apresentou anorexia ou
12 redução da alimentação no período pós-operatório.

13 **CONCLUSÃO**

14 Os AINEs avaliados neste experimento, cetoprofeno e meloxicam causam
15 alterações da função renal quando utilizados no pós-operatório de cadelas submetidas à
16 ovariectomias eletivas, apesar da utilização da posologia indicada;

17 A avaliação simultânea da variação percentual dos níveis séricos e urinários
18 assim como a relação proteína urinária/creatinina urinária foram métodos efetivos na
19 detecção de alterações da função renal.

20 **REFERÊNCIAS**

- 21 BASTOS, M.G.; KIRSZTAJN, G.M. Chronic kidney disease: importance of early
22 diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve
23 outcomes in patients not yet on dialysis. *J. Bras. Nefrol*, 2011. Disponível em:
24 <http://www.scielo.br/pdf/jbn/v33n1/en_v33n1a13.pdf>. Acessado em: 16 nov. 2015.
- 25 BRENOL, J.C.T.; XAVIER, R.M; MARASCA, J. Anti-inflamatórios não hormonais
26 convencionais. *Rev. Bras. Med.*, v.57, p.33-40, 2000.
- 27 CHEW, D.J.; DIBARTOLA, S.P.; SCHENCK, P.A. Urologia e nefrologia do cão e do
28 gato. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 524p.
- 29 CLEMO, F.A. Urinary enzyme evaluation of nephrotoxicity in the dog. *Toxicol. pathol.*
30 v.26, n.1, p.29-32, 1998.

- 1 FETTMAN, M. J.; REBAR, A. Laboratory evaluation of renal function. In: THRALL,
2 M. A. et al. Veterinary hematology and clinical chemistry. Philadelphia: Lippincott
3 Willians & Wilkins, cap.21, 2004. p.301-314.
- 4 FREITAS, G.C.; CARREGARO, B.C.; BISETTO, S.P. et al. Tepoxalin on renal
5 function and liver enzymes in cats exposed to hypotension with isoflurane. *Cienc.*
6 *Rural*, v.44, n.6, p.1073-1081, 2014.
- 7 GRAUER, G.F. Distúrbios do trato urinário. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G.
8 Medicina interna de pequenos animais. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 609-696.
- 9 HEDLUND, C.S. Cirurgia do trato genital feminino. In: FOSSUM, T.W. Cirurgia de
10 pequenos animais. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2007. p.702-712.
- 11 KERL, M. E.; COOK, C. R. Glomerular filtration rate and renal scintigraphy. *Clin.*
12 *Tech. Small An. P.*, v.20, n.1, p.31-38, 2005.
- 13 LEES, G.E. Early diagnosis of renal disease and renal failure. *Vet. Clin. North Am.*
14 *Small Anim. Pract.*, v. 34, n. 4, p. 867-885, 2004.
- 15 LUND, E.M.; ARMSTRONG, P.J.; KIRK, C.A. et al. Health status and population
16 characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United
17 States. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.214, n.9, p. 1336-1341, 1999.
- 18 MASSONE, F. Anestesiologia Veterinária – Farmacologia e Técnica. 6. ed. Rio de
19 Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 571p.
- 20 MICHELIN, A.F.; FERREIRA, A.A.P.; BITAR; V.G.; LOPES, L.C. Toxicidade renal
21 de inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 inhibitors: Celecoxib e rofecoxib. *Rev.*
22 *Ciênc. Méd.*, v.15, p.321-32, 2006.
- 23 PAPICH, M.G. An update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in small
24 animals, *Vet. Clin. N. Am.-Small.*, v.38, n.6, p.1243-1266, 2008.
- 25 TASAKA, A.C. Anti-inflamatórios não esteroidais. In: SPINOSA, H.S.; GORNIK,
26 S.L.; BERNARDI, M.M. Farmacologia aplicada à medicina veterinária. 5.ed. Rio de
27 Janeiro: Guanabara-Koogan, 2011. p.245-271.
- 28 STRASINGER, S.K. Uroanálise & fluidos biológicos. São Paulo: Premier, 2000. 233p.
- 29 VEADO, J.C.C. et al. γ -glutamyltransferase urinária, proteína urinária e fósforo sérico
30 no diagnóstico precoce da insuficiência renal aguda induzida em cães. In:
31 CONFERÊNCIA SUL-AMERICANA DE MEDICINA VETERINÁRIA, 10., 2010,
32 Rio de Janeiro. *Anais...*Belo Horizonte: CSAMV, 2010. CD ROOM

3 CONCLUSÃO

Os AINEs avaliados neste experimento, cetoprofeno e meloxicam causam alterações da função renal quando utilizados no pós-operatório de cadelas submetidas à ovariectomias eletivas, apesar da utilização da posologia indicada.

A avaliação simultânea da variação percentual dos níveis séricos e urinários assim como a relação proteína urinária/creatinina urinária foram métodos efetivos na detecção de alterações da função renal.

REFERÊNCIAS

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.

BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbn/v33n1/en_v33n1a13.pdf>. Acessado em: 16 nov. 2015.

BRENOL, J. C. T.; XAVIER, R. M.; MARASCA, J. Anti-inflamatórios não hormonais convencionais. **Rev. Bras. Med.** São Paulo, v. 57, n. 5, mai. 2000. ISSN 0034-7264.

CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P.; SCHENCK, P. A. **Urologia e nefrologia do cão e do gato**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 524p.

CLEMO, F. A. Urinary enzyme evaluation of nephrotoxicity in the dog. **Toxicol. Pathol.**, Mullica Hill, v. 26, n. 1, p. 29-32, jan./fev. 1998. ISSN: 0192-6233

COSTA, P. R. S. et al. Endoscopia gastroduodenal após administração de nimesulida, monofenilbutazona e meloxicam em cães. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, Belo Horizonte, v. 59, n. 4 p. 903-904. ago. 2007. ISSN 0102-0935.

CROFFORD, L. J. et al. Cyclooxygenase-1 and -2 expression in rheumatoid synovial tissues. Effects of interleukin-1 beta, phorbol ester, and corticosteroids. **J. Clin. Invest.**, Durham, v. 93, n. 3, p. 1095-2101, mar. 1994. ISSN 0021-9738.

FETTMAN, M. J.; REBAR, A. Laboratory evaluation of renal function. In: THRALL, M. A. et al. **Veterinary hematology and clinical chemistry**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, cap. 21, 2004. p. 301-314.

GRAUER, G. F. Distúrbios do trato urinário. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 609-696.

GRECO, D. S. et al. Urinary gamma-glutamyl transpeptidase activity in dogs with gentamicin induced nephrotoxicity. **Am. J. Vet. Res.**, Schaumburg, v. 46, n. 11, p. 2332-2335, Nov. 1985. ISSN 0002-9645.

KERR, M. G. **Exames laboratoriais em medicina veterinária: bioquímica clínica e hematologia**. São Paulo: Roca, 2003. 436 p.

LEES, G. E. Early diagnosis of renal disease and renal failure. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.**, Philadelphia, v. 34, n. 4, p. 867-885, jul. 2004. ISSN 0195-5616.

LEES, P.; LANDONI, M. F.; TOUTAIN, P. L. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in veterinary species. **J. Vet. Pharmacol. Ther.**, Oxford, v. 27, n. 6, p. 479-490, dez. 2004. ISSN 0140-7783.

MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária – Farmacologia e Técnica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 571p.

MELCHERT, A. et al. Gama-glutamyltranspeptidase urinária como indicador de insuficiência renal aguda induzida por gentamicina em cães. **Arq. Ciênc. Vet. Zoo Unipar**, Umuarama, v. 10, n. 2, p. 111-116, jul./dez. 2007. ISSN 1426-8167.

MELGAÇO, S. S. C. et al. Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais. **Medicina (Ribeirão Preto)**, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 382-390, jun. 2010. Disponível em: <[http://www.fmrp.usp.br/revista/2010/vol43n4/REV_Nefrotoxicidade %20dos%20 anti-inflamat%F3rios%20n%E3o%20esteroidais.pdf](http://www.fmrp.usp.br/revista/2010/vol43n4/REV_Nefrotoxicidade%20dos%20anti-inflamat%F3rios%20n%E3o%20esteroidais.pdf)> Acesso em: 01 de out. 2014. ISSN 2176-7262.

MEYER, D. J.; HARVEY, J. W. Evolution of renal function and urine. In: MEYER, D. J.; HARVEY, J. W. **Veterinary Laboratory Medicine - Interpretation and diagnosis**. 3. ed. Missouri: Saunders, 2004. p. 225-236.

MICHELIN, A. F. et al. Renal toxicity of the selective cyclooxygenase-2 inhibitors: celecoxib and rofecoxib. **Rev. Ciênc. Méd.**, Campinas, v. 15, n. 4, p. 321-332, jul./ago. 2006. ISSN 1415-5796.

OSBORNE, C. A. et al. A clinician's analysis of urinalysis. In: OSBORNE, C. A.; FINCO, D. R. **Canine and Feline Nephrology and Urology**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995. p. 136-205.

PAPICH, M. G. An update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in small animals. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract**, Philadelphia, v. 38, n. 6, p. 1243-1266, nov. 2008. ISSN 0195-5616.

REECE, W. O. Funções renal e respiratória e equilíbrio ácido-básico. In: REECE, W. O. **Dukes/Fisiologia dos animais domésticos**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p. 68-96.

RIVERS, B. J. et al. Evaluation of urine gamma-glutamyltranspeptidase - 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.**, Lakewood, v. 32, n. 4, p. 323-336, jul./ago. 1996. ISSN 0587-2871.

ROSS, L. Acute Kidney Injury in Dogs and Cats. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.**, Philadelphia, v. 41, n. 1, p. 1-14, jan. 2011. ISSN 0195-5616.

SANTIN, F. et al. Acompanhamento laboratorial da função renal de cães sadios tratados experimentalmente com doses terapêuticas de anfotericina B. **Cienc. Rural**, Santa Maria, v. 36, n. 6, p. 1816-1823. nov./dez. 2006. ISSN 1678-4596.

SINGRI, N.; AHYA, S. N.; LEVIN, M. L. Acute renal failure. **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.**, Lakewood, v. 289, n. 6, p. 747-751, fev. 2003. ISSN 0587-2871.

SODRE, F. L.; COSTA, J. C. B.; LIMA, J. C. C. Avaliação da função e da lesão renal, um desafio laboratorial. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 5, p. 329-337, out. 2007. ISSN 1676-2444.

TASAKA, A. C. Anti-inflamatórios não esteroidais. In: SPINOSA, H. S.; GORNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2011. p. 245-271.

VONKEMAN H. E.; VAN DE LAAR, M. A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: adverse effects and their prevention. **Semin. Arthritis. Rheum.**, New York, v. 39, n. 4, p. 294-312, fev. 2010. ISSN 0049-0172.

WHELTON, A.; HAMILTON, C. W. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. **J. Clin. Pharmacol.**, Stamford, v. 31, n. 7, p. 588-598, jul. 1991.

YU, L. et al. Insuficiência renal aguda: diretriz da Sociedade Brasileira de Nefrologia. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 37-39, 2002. ISSN 0101-2800.

ANEXO A – VALORES MÉDIOS DOS EXAMES REALIZADOS DURANTE O EXPERIMENTO

Quadro 1. Valores médios dos exames realizados durante o experimento.

Exame	Grupo	Pré-op.	24h pós-op.	48h pós-op.	72h pós-op.
Creatinina sérica (mg/dL)	G1	0,95	1,01	0,93	0,89
Ureia sérica (mg/dL)	G1	34	33,3	34	37,6
Creatinina urinária (mg/dL)	G1	260	254,25	244,5	272,75
Ureia urinária (mg/dL)	G1	3045	3965	4760	5840
Proteínas urinárias (mg/dL)	G1	18,28	54,56	61,61	65,09
Densidade urinária	G1	1015	1020	1020	1020
Excreção Frac. Cr (Cr sér/Cr Urin.)	G1	0,004	0,004	0,004	0,003
Relação prot./creatinina urinária	G1	0,070	0,215	0,252	0,239
Creatinina sérica (mg/dL)	G2	1,12	1,52	1,74	1,74
Ureia sérica (mg/dL)	G2	42,2	50,9	53,4	58,2
Creatinina urinária (mg/dL)	G2	228,11	131,25	161,25	169
Ureia urinária (mg/dL)	G2	4805	2400	3240	3505,3
Proteínas urinárias (mg/dL)	G2	20,03	17,04	14,53	12,26
Densidade urinária	G2	1015	1015	1018	1020
Excreção Frac. Cr (Cr sér/Cr Urin.)	G2	0,005	0,012	0,011	0,010
Relação prot./creatinina urinária	G2	0,088	0,130	0,090	0,073
Creatinina sérica (mg/dL)	G3	1,13	1,03	1,8	1,96
Ureia sérica (mg/dL)	G3	26,9	24,6	25,7	24,3
Creatinina urinária (mg/dL)	G3	211,75	203,25	237,5	253,75
Ureia urinária (mg/dL)	G3	4220	3555	3735	3550
Proteínas urinárias (mg/dL)	G3	18,48	21,49	22,72	41,38
Densidade urinária	G3	1015	1015	1018	1020
Excreção Frac. Cr (Cr sér/Cr Urin.)	G3	0,005	0,005	0,008	0,008
Relação prot./creatinina urinária	G3	0,087	0,106	0,096	0,163

ANEXO B – NORMAS DO PERIÓDICO: ARQUIVO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia (*Brazilian Journal of Veterinary and Animal Sciences*)

Política Editorial

O periódico *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia (Brazilian Journal of Veterinary and Animal Science)*, ISSN 0102-0935 (impresso) e 1678-4162 (on-line), é editado pela FEPMVZ Editora, CNPJ: 16.629.388/0001-24, e destina-se à publicação de artigos científicos sobre temas de medicina veterinária, zootecnia, tecnologia e inspeção de produtos de origem animal, aquacultura e áreas afins.

Os artigos encaminhados para publicação são submetidos à aprovação do Corpo Editorial, com assessoria de especialistas da área (relatores). Os artigos cujos textos necessitarem de revisões ou correções serão devolvidos aos autores. Os aceitos para publicação tornam-se propriedade do Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia (ABMVZ) citado como *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* Os autores são responsáveis pelos conceitos e informações neles contidos. São imprescindíveis originalidade, ineditismo e destinação exclusiva ao ABMVZ.

Reprodução de artigos publicados

A reprodução de qualquer artigo publicado é permitida desde que seja corretamente referenciado. Não é permitido o uso comercial dos resultados.

A submissão e tramitação dos artigos é feita exclusivamente on-line, no endereço eletrônico <www.abmvz.org.br>.

Não serão fornecidas separatas. Os artigos encontram-se disponíveis nos endereços www.scielo.br/abmvz ou www.abmvz.org.br.

Orientação para tramitação de artigos

- Toda a tramitação dos artigos é feita exclusivamente pelo Sistema de publicação on-line do ABMVZ no endereço www.abmvz.org.br.
- Apenas o autor responsável pelo artigo deverá preencher a ficha de submissão, sendo necessário o cadastro do mesmo no Sistema.
- Toda comunicação entre os diversos atores do processo de avaliação e publicação (autores, revisores e editores) será feita exclusivamente de forma eletrônica pelo Sistema, sendo o autor responsável pelo artigo informado, automaticamente, por e-mail, sobre qualquer mudança de status do artigo.
- A submissão só se completa quando anexado o texto do artigo em Word e em pdf no campo apropriado.
- Fotografias, desenhos e gravuras devem ser inseridas no texto e também enviadas, em separado, em arquivo com extensão jpg em alta qualidade (mínimo 300dpi), zipado, inserido no campo próprio.
- Tabelas e gráficos não se enquadram no campo de arquivo zipado, devendo ser inseridas no corpo do artigo.
- É de exclusiva responsabilidade de quem submete o artigo certificar-se de que cada um dos autores tenha conhecimento e concorde com a inclusão de seu nome no mesmo submetido.
- O ABMVZ comunicará, via eletrônica, a cada autor, a sua participação no artigo. Caso pelo menos um dos autores não concorde com sua participação como autor, o artigo será considerado como desistência de um dos autores e sua tramitação encerrada.

Comitê de Ética

É indispensável anexar cópia do Certificado de aprovação do projeto da pesquisa que originou o artigo, expedido pelo CEUA (Comitê de Ética no Uso de Animais) de sua Instituição, em atendimento à Lei 11794/2008. Esclarecemos que o referido documento deve constar como sendo a primeira página do texto em Word (não incluir no texto em pdf), além da menção, em Material e Métodos, do número do Certificado de aprovação do projeto.

Tipos de artigos aceitos para publicação:

▪ **Artigo científico**

É o relato completo de um trabalho experimental. Baseia-se na premissa de que os resultados são posteriores ao planejamento da pesquisa.

Seções do texto: Título (português e inglês), Autores e Filiação, Resumo, Abstract, Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão (ou Resultados e Discussão), Conclusões, Agradecimentos (quando houver) e Referências.

O número de páginas não deve exceder a 15, incluindo tabelas e figuras.

O número de Referências não deve exceder a 30.

▪ **Relato de caso**

Contempla principalmente as áreas médicas, em que o resultado é anterior ao interesse de sua divulgação ou a ocorrência dos resultados não é planejada.

Seções do texto: Título (português e inglês), Autores e Filiação, Resumo, Abstract, Introdução, Casuística, Discussão e Conclusões (quando pertinentes), Agradecimentos (quando houver) e Referências.

O número de páginas não deve exceder a 10, incluindo tabelas e figuras.

O número de Referências não deve exceder a 12.

▪ **Comunicação**

É o relato sucinto de resultados parciais de um trabalho experimental, dignos de publicação, embora insuficientes ou inconsistentes para constituírem um artigo científico.

O texto, com título em português e em inglês, Autores e Filiação deve ser compacto, sem distinção das seções do texto especificadas para “Artigo científico”, embora seguindo aquela ordem. Quando a Comunicação for redigida em português deve conter um “Abstract” e quando redigida em inglês deve conter um “Resumo”.

O número de páginas não deve exceder a 8, incluindo tabelas e figuras.

O número de Referências não deve exceder a 12.

Preparação dos textos para publicação

Os artigos devem ser redigidos em português ou inglês, na forma impessoal. Para ortografia em inglês recomenda-se o *Webster's Third New International Dictionary*. Para ortografia em português adota-se o *Vocabulário Ortográfico da Língua Portuguesa*, da Academia Brasileira de Letras.

Formatação do texto

- O texto **NÃO** deve conter subitens em qualquer das seções do artigo e deve ser apresentado em Microsoft Word, em formato A4, com margem 3cm (superior, inferior, direita e esquerda), em fonte Times New Roman tamanho 12 e em espaçamento entrelinhas 1,5, em todas as páginas e seções do artigo (do título às referências), com linhas numeradas.
- Não usar rodapé. Referências a empresas e produtos, por exemplo, devem vir, obrigatoriamente, entre parêntesis no corpo do texto na seguinte ordem: nome do produto, substância, empresa e país.

Seções de um artigo

- **Título.** Em português e em inglês. Deve contemplar a essência do artigo e não ultrapassar 150 dígitos.
- **Autores e Filiação.** Os nomes dos autores são colocados abaixo do título, com identificação da instituição a que pertencem. O autor para correspondência e seu e-mail devem ser indicados com asterisco.

Nota:

1. o texto do artigo em Word deve conter o nome dos autores e filiação.
2. o texto do artigo em pdf **NÃO** deve conter o nome dos autores e filiação.
 - **Resumo e Abstract.** Deve ser o mesmo apresentado no cadastro contendo até 2000 dígitos incluindo os espaços, em um só parágrafo. Não repetir o título e não acrescentar revisão de literatura. Incluir os principais resultados numéricos, citando-os sem explicá-los, quando for o caso. Cada frase deve conter uma informação. Atenção especial às conclusões.
 - **Palavras-chave e Keywords.** No máximo cinco.
 - **Introdução.** Explanação concisa, na qual são estabelecidos brevemente o problema, sua pertinência e relevância e os objetivos do trabalho. Deve conter poucas referências, suficientes para balizá-la.
 - **Material e Métodos.** Citar o desenho experimental, o material envolvido, a descrição dos métodos usados ou referenciar corretamente os métodos já publicados.

Nos trabalhos que envolvam animais e/ou organismos geneticamente modificados deverá constar, obrigatoriamente, o número do Certificado de aprovação do CEUA. (verificar o Item Comitê de Ética).

- **Resultados.** Apresentar clara e objetivamente os resultados encontrados.
- ✓ **Tabela.** Conjunto de dados alfanuméricos ordenados em linhas e colunas. Usar linhas horizontais na separação dos cabeçalhos e no final da tabela. O título da tabela recebe inicialmente

a palavra Tabela, seguida pelo número de ordem em algarismo arábico e ponto (ex.: Tabela 1.). No texto a tabela deve ser referida como Tab seguida de ponto e do número de ordem (ex.: Tab. 1), mesmo quando se referir a várias tabelas (ex.: Tab. 1, 2 e 3). Pode ser apresentada em espaçamento simples e fonte de tamanho menor que 12 (o menor tamanho aceito é 8). A legenda da Tabela deve conter apenas o indispensável para o seu entendimento. As tabelas devem ser, obrigatoriamente, inseridas no corpo do texto preferencialmente após a sua primeira citação.

✓ *Figura.* Compreende qualquer ilustração que apresente linhas e pontos: desenho, fotografia, gráfico, fluxograma, esquema, etc. A legenda recebe inicialmente a palavra Figura, seguida do número de ordem em algarismo arábico e ponto (ex.: Figura 1.) e é referida no texto como Fig seguida de ponto e do número de ordem (ex.: Fig.1), mesmo se referir a mais de uma figura (ex.: Fig. 1, 2 e 3). Além de inseridas no corpo do texto, fotografias e desenhos devem também ser enviadas no formato jpg com alta qualidade, em um arquivo zipado, anexado no campo próprio de submissão na tela de registro do artigo. As figuras devem ser, obrigatoriamente, inseridas no corpo do texto preferencialmente após a sua primeira citação.

Nota:

✓ Toda tabela e/ou figura que já tenha sido publicada deve conter, abaixo da legenda, informação sobre a fonte (autor, autorização de uso, data) e a correspondente referência deve figurar nas Referências.

- **Discussão.** Discutir somente os resultados obtidos no trabalho. (Obs.: As seções Resultados e Discussão poderão ser apresentadas em conjunto a juízo do autor, sem prejudicar qualquer das partes e sem subitens).
- **Conclusões.** As conclusões devem apoiar-se nos resultados da pesquisa executada e serem apresentadas de forma objetiva, **SEM** revisão de literatura, discussão, repetição de resultados e especulações.
- **Agradecimentos.** Não obrigatório. Devem ser concisamente expressados.
- **Referências.** As referências devem ser relacionadas em ordem alfabética, dando-se preferência a artigos publicados em revistas nacionais e internacionais, indexadas. Livros e teses devem ser referenciados o mínimo possível, portanto, somente quando indispensáveis. São adotadas as normas gerais ABNT, **adaptadas** para o ABMVZ conforme exemplos:

Como referenciar:

1. Citações no texto

- A indicação da fonte entre parênteses sucede à citação para evitar interrupção na sequência do texto, conforme exemplos:
 - ✓ autoria única: (Silva, 1971) ou Silva (1971); (Anuário..., 1987/88) ou Anuário... (1987/88)
 - ✓ dois autores: (Lopes e Moreno, 1974) ou Lopes e Moreno (1974)
 - ✓ mais de dois autores: (Ferguson *et al.*, 1979) ou Ferguson *et al.* (1979)
 - ✓ mais de um artigo citado: Dunne (1967); Silva (1971); Ferguson *et al.* (1979) ou (Dunne, 1967; Silva, 1971; Ferguson *et al.*, 1979), sempre em ordem cronológica ascendente e alfabética de autores para artigos do mesmo ano.
- *Citação de citação.* Todo esforço deve ser empreendido para se consultar o documento original. Em situações excepcionais pode-se reproduzir a informação já citada por outros autores. No texto, citar o sobrenome do autor do documento não consultado com o ano de publicação, seguido da expressão **citado por** e o sobrenome do autor e ano do documento consultado. Nas Referências, deve-se incluir apenas a fonte consultada.
- *Comunicação pessoal.* Não fazem parte das Referências. Na citação coloca-se o sobrenome do autor, a data da comunicação, nome da Instituição à qual o autor é vinculado.

2. Periódicos (até 4 autores, citar todos. Acima de 4 autores citar 3 autores *et al.*):

ANUÁRIO ESTATÍSTICO DO BRASIL. v.48, p.351, 1987-88.

FERGUSON, J.A.; REEVES, W.C.; HARDY, J.L. Studies on immunity to alphaviruses in foals. *Am. J. Vet. Res.*, v.40, p.5-10, 1979.

HOLENWEGER, J.A.; TAGLE, R.; WASERMAN, A. et al. Anestesia general del canino. *Not. Med. Vet.*, n.1, p.13-20, 1984.

3. Publicação avulsa (até 4 autores, citar todos. Acima de 4 autores citar 3 autores *et al.*):

DUNNE, H.W. (Ed). Enfermedades del cerdo. México: UTEHA, 1967. 981p.

LOPES, C.A.M.; MORENO, G. Aspectos bacteriológicos de ostras, mariscos e mexilhões. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA, 14., 1974, São Paulo. *Anais...* São Paulo: [s.n.] 1974. p.97. (Resumo).

MORRIL, C.C. Infecciones por clostridios. In: DUNNE, H.W. (Ed). Enfermedades del cerdo. México: UTEHA, 1967. p.400-415.

NUTRIENT requirements of swine. 6.ed. National Academy of Sciences, 1968. 69p.

SOUZA, C.F.A. *Produtividade, qualidade e rendimentos de carcaça e de carne em bovinos de corte.* 1999. 44f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

4. Documentos eletrônicos (até 4 autores, citar todos. Acima de 4 autores citar 3 autores *et al.*):

QUALITY food from animals for a global market. Washington: Association of American Veterinary Medical College, 1995. Disponível em: <<http://www.org/critca16.htm>>. Acessado em: 27 abr. 2000.

JONHNSON, T. Indigenous people are now more combative, organized. Miami Herald, 1994. Disponível em: <<http://www.summit.fiu.edu/MiamiHerld-Summit-RelatedArticles/>>. Acessado em: 5 dez. 1994.

Nota:

- Artigos que não estejam rigorosamente dentro das normas acima não serão aceitos para avaliação.
- O Sistema reconhece, automaticamente, como “Desistência do Autor” artigos em diligência e/ou “Aguardando liberação do autor”, que não tenha sido respondido no prazo dado pelo Sistema.

Taxas de submissão e de publicação:

- **Taxa de submissão.** A taxa de submissão de R\$50,00 deverá ser paga por meio de boleto bancário emitido pelo sistema eletrônico de submissão de artigos. Ao solicitar o boleto bancário, o autor informará os dados para emissão da nota fiscal. Somente artigos com taxa paga de submissão serão avaliados. Caso a taxa não seja quitada em até 30 dias será considerado como desistência do autor.
- **Taxa de publicação.** A taxa de publicação de R\$150,00, por página, por ocasião da prova final do artigo. A taxa de publicação deverá ser paga por meio de boleto bancário emitido pelo sistema eletrônico de submissão de artigos. Ao solicitar o boleto bancário, o autor informará os dados para emissão da nota fiscal.

Recursos e diligências:

- No caso de o autor encaminhar resposta a diligências solicitadas pelo ABMVZ, ou documento de recurso, o mesmo deverá constar como a(s) primeira(s) página(s) do texto do artigo somente na versão em Word.
- No caso de artigo não aceito, se o autor julgar pertinente encaminhar recurso, o mesmo deve ser feito pelo e-mail abmvz.artigo@abmvz.org.br.