

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

**EFEITO DA TEPOXALINA SOBRE AS FUNÇÕES RENAL E  
HEPÁTICA EM GATOS SUBMETIDOS À HIPOTENSÃO  
COM ISOFLUORANO**

**TESE DE DOUTORADO**

**Gabrielle Coelho Freitas**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2012**

**EFEITO DA TEPOXALINA SOBRE AS FUNÇÕES RENAL E  
HEPÁTICA EM GATOS SUBMETIDOS À HIPOTENSÃO  
COM ISOFLUORANO**

**Gabrielle Coelho Freitas**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado 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  
**Doutor em Medicina Veterinária.**

**Orientador: Prof. Dr. Adriano Bonfim Carregaro**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2012**

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

Coelho Freitas, Gabrielle  
Efeito da tepoxalina sobre as funções renal e hepática em gatos submetidos à hipotensão com isofluorano / Gabrielle Coelho Freitas.-2012.  
90 p.; 30cm

Orientador: Adriano Bonfim Carregaro  
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências Rurais, Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, RS, 2012

1. anti-inflamatório não esteroide 2. nefrotoxicidade  
3. hepatotoxicidade 4. anestesia inalatória I. Bonfim Carregaro, Adriano II. Título.

---

© 2012

Todos os direitos autorais reservados a Gabrielle Coelho Freitas. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita com autorização por escrito do autor. Endereço: Rua do Comércio, n. 3000, Bairro Universitário, DEAg – UNIJUÍ, Ijuí - RS, 98700-000. Fone (0xx)55 3332.0420; Endereço Eletrônico: [gcfreitas@yahoo.com.br](mailto:gcfreitas@yahoo.com.br)

---

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

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,  
aprova a Tese de Doutorado

**EFEITO DA TEPOXALINA SOBRE AS FUNÇÕES RENAL E  
HEPÁTICA EM GATOS SUBMETIDOS À HIPOTENSÃO  
COM ISOFLUORANO**

elaborada por  
**Gabrielle Coelho Freitas**

como requisito parcial para obtenção do grau de  
**Doutor em Medicina Veterinária**

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

**Adriano Bonfim Carregaro, Dr.**  
(Presidente/Orientador)

**Sonia Terezinha dos Anjos Lopes, Dr. (UFSM)**

**Anne Santos do Amaral, Dr. (UFSM)**

**Nilson Oleskovicz, Dr. (CAV/UDESC)**

**Júlio César Cambraia Veado, Dr. (UFMG)**

Santa Maria, 13 de dezembro de 2012.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente aos meus pais, Julia e Iguatemi, pelo incentivo, companheirismo e suporte nas minhas escolhas, tanto profissionais quanto pessoais. Vocês fazem muita diferença na minha vida e tiveram papel fundamental no desenvolvimento desse trabalho.

Serei eternamente grata ao meu orientador, Prof. Adriano Bonfim Carregaro, que esteve presente nos momentos profissionais mais importantes da minha vida, e sempre me guiou para o meu crescimento profissional. Agradeço também a amizade, o companheirismo e a paciência nesses anos de convivência. Posso dizer, com muito orgulho, que tive um verdadeiro orientador. Aproveito para agradecer à Valéria Carregaro, por ter me acolhido em sua casa como uma filha, pelas conversas, pelos conselhos e pelos passeios, tornando a minha estadia em Pira city sempre boa.

Às minhas irmãs, Andressa e Rafaella, pelo companheirismo nas mais inusitadas situações e pela confiança depositada em mim, sempre! Amo muito vocês, pirralhas! De quebra agradeço também à minha irmã emprestada, Thaís, que com sua alegria e “polêmicas faz muita diferença nas nossas vidas e principalmente, nos nossos churrascos!

Ao Augusto, pela paciência, principalmente nessas últimas semanas e pelo seu sorriso sempre estampado, conseguindo me manter de bom humor em todas as ocasiões.

Ao pessoal da USP Pira, que sempre me auxiliou nas diversas atividades, principalmente às estagiárias, Shayne, Nathália, Mel e Chumbs, pela ajuda na realização dos experimentos; ao Paulinho, pela realização das amostras laboratoriais; à Dani Passarelli, pelo auxílio com as amostras e pelas “dicas” de sempre, mesmo de longe; e à Prof. Deise, pela realização das amostras de proteinúria, e que mesmo pelo contato somente via e-mail, sempre foi muito atenciosa.

Ao Marco Montoya e à Linda, pela amizade, confiança e companheirismo e por despertarem em mim o amor à Medicina Veterinária.

À Liandra, ao André e à Simone, pelo apoio e por toda a ajuda no início das minhas atividades na anestésio, desde a época da graduação. À Carlize, pela amizade, festas, viagens, experimentos e companheirismo em muitas situações “desânimo”.

Aos amigos que iniciaram as atividades NAVE, principalmente Jennifer, Martielo e Thomas, por toda a convivência, amizade e momentos de aprendizagem sem igual! Muitas saudades de vocês!

Ao pessoal da UNIJUÍ, em especial Cris, Daniel, Daniela, Denise, Cláudia, Ju Comin, Lu Viana, Lu Viero e Maria Andréia, pelo apoio e incentivo, principalmente nas semanas das minhas viagens, e pela nossa amizade.

Às minhas amigas de infância, Camila, Letícia e Liliana, que mesmo tomando rumos e cidades tão direntes, ainda são muito presentes na minha vida. Sou muito feliz por ter amigas verdadeiras como vocês!

À dona Sônia, por me auxiliar com a doação dos animais dos experimentos.

Aos colegas de pós-graduação, principalmente à Bia e à Bianca, pela nossa amizade; um agradecimento especial ao Rafel Lukaserwski, pelo auxílio e apoio psicológico com um experimento nada “prático”; e ao Rogerião, por alegrar os meus dias e me manter sempre atualizada dos acontecimentos do Brasil e do mundo!

Ao “pessoal dos equinos”, especialmente ao Prof. Flávio e ao Kbça, pela confiança, amizade e “momentos de diversão”. Com certeza trabalhar com vocês é sempre muito mais legal!

Aos gatos que participaram desse experimento, em especial Frajola, Félix, Garfield e Cotoco, meu respeito e minha gratidão eternos!

À UFSM, pela oportunidade de realização de mais uma etapa da minha formação.

À CAPES, pelo financiamento da bolsa de doutorado durante o período de realização do mesmo.

“As nuvens mudam sempre de posição,  
mas são sempre nuvens no céu.  
Assim devemos ser todo dia, mutantes,  
porém, leais com o que pensamos e sonhamos;  
lembre-se, tudo se desmancha no ar,  
menos os pensamentos.”

Paulo Baleki

## RESUMO

Tese de doutorado  
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária  
Universidade Federal de Santa Maria

### **EFEITO DA TEPOXALINA SOBRE AS FUNÇÕES RENAL E HEPÁTICA EM GATOS SUBMETIDOS À HIPOTENSÃO COM ISOFLUORANO**

AUTOR: GABRIELLE COELHO FREITAS  
ORIENTADOR: ADRIANO BONFIM CARREGARO  
Data e local de defesa: Santa Maria, 13 de dezembro de 2012.

Este estudo objetivou avaliar a toxicidade renal e hepática, aguda e subaguda, da administração oral da tepoxalina em gatos submetidos à hipotensão com isofluorano. Foram utilizados 18 gatos, machos, adultos, sem raça definida, com peso entre 3 e 5 kg e comprovadamente hígidos. Os animais foram alocados em três grupos, os quais foram anestesiados e submetidos à hipotensão com isofluorano (CON), ou que ainda receberam tepoxalina duas horas antes do procedimento de hipotensão (PRÉ) ou após a recuperação anestésica do procedimento de hipotensão (PÓS). Os animais dos grupos PRÉ e PÓS também receberam as mesmas doses de tepoxalina a cada 24 horas, durante cinco dias pós procedimento. Para a caracterização de um quadro de hipotensão moderada, os animais foram induzidos e mantidos anestesiados com isofluorano em vaporização variável, para a manutenção da pressão arterial média (PAM) entre 45 e 60 mmHg durante 60 minutos. Foram avaliados hemograma e concentrações séricas de alanina amino-transferase (ALT), fosfatase alcalina (FA) e ureia (U) no período basal e 24 horas, 48 horas e 7 dias após a hipotensão. A concentração sérica de creatinina (Cr), a fração de excreção de sódio (FENa) e as concentrações urinárias de Cr, gama-glutamilttransferase (GGT), proteínas totais e albumina foram avaliadas no momento basal e 24 horas, 48 horas e 7 dias após a hipotensão. O modelo escolhido foi eficiente na manutenção do quadro de hipotensão proposto. Não foram observadas alterações fisiológicas no hemograma, bioquímica sérica (ALT, FA, U e Cr), FENa e na GGT urinária. Observou-se elevação estatística na razão proteína-creatinina na urina no CON e no PRÉ em relação ao PÓS às 24 e às 48 horas de avaliação. A razão albumina-creatinina na urina apresentou elevação estatística no CON em relação aos demais à partir das 24 horas de avaliação, mantendo essa elevação até os 7 dias de avaliação. Concluiu-se que a administração de tepoxalina não causou alterações de parâmetros hepáticos, ureia, creatinina, FENa e GGT urinária em gatos submetidos à hipotensão anestésica, entretanto há o risco de ocorrência de injúria renal discreta devido à proteinúria observada no grupo em que a tepoxalina foi administrada antes do procedimento hipotensor.

**Palavras-chave:** anti-inflamatório não esteroide, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, anestesia inalatória



## ABSTRACT

Doctorate Thesis  
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária  
Universidade Federal de Santa Maria

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

AUTHOR: GABRIELLE COELHO FREITAS

ADVISOR: ADRIANO BONFIM CARREGARO

Date and place of defense: Santa Maria, December 13<sup>th</sup>, 2012.

The aim of this study was to evaluate acute and subacute renal and hepatic toxicity of the oral administration of tepoxalin in cats submitted to hypotension with isoflurane. Eighteen adult male mongrel cats were used in this study, weighing between 3 and 5 kg and clinically healthy. The animals were divided into three groups, which were anesthetized and submitted to hypotension with isoflurane (CON), or which, in addition, tepoxalin was administered two hours prior to the hypotension procedure (PRE) or after the hypotension procedure (POS). The animals from groups PRE and POS also received the same doses of tepoxalin every 24 hours, during the five days following the procedure. In order to achieve a condition of moderate hypotension, animals were induced and maintained with isoflurane in variable concentration, for maintenance of mean arterial pressure (MAP) between 45 and 60 mmHg, during 60 minutes. Complete blood count and serum concentrations of alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (FA) and urea (U) were evaluated at baseline and 24 hours, 48 hours and 7 days after hypotension. Serum concentration of creatinine (Cr), fractional excretion of sodium (FENa) and urinary concentrations of Cr, gamma-glutamyl transferase (GGT), proteinuria and albuminuria were evaluated at baseline and 24 hours, 48 hours and 7 days after hypotension. The model chosen was efficient in maintaining the proposed condition of hypotension. No physiological changes were observed in complete blood count, serum biochemistry profile (ALT, FA, U and Cr), FENa and urinary GGT. An increase in urine protein-creatinine ratio was observed in CON and PRE at 24 and 48 hours after hypotension. Urine albumin-creatinine ratio showed increase in CON at 24 hours and maintained elevated values with regard to the other groups until 7 days after hypotension. The authors conclude that administration of tepoxalin does not cause changes in hepatic parameters, urea, creatinine, fractional excretion of sodium and urinary GGT in cats submitted to anesthetic hypotension. However, there is a risk of mild renal injury by administering the drug prior to the hypotensive procedure.

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

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Posicionamento dos manguitos para mensuração das pressões arteriais sistólica, média e diastólica, posicionamento dos eletrodos para avaliação de frequência cardíaca e eletrocardiograma, posicionamento do sensor para mensuração da saturação de oxigênio na hemoglobina e bomba de infusão para administração de fluidoterapia em gatos submetidos à hipotensão com isoflurano (CON) e tratados previamente (PRÉ) ou posteriormente (PÓS) com 25 mg/kg de tepoxalina, durante 5 dias..... 46
- Figura 2 – Avaliação do tempo de sangramento da face interna da orelha em gatos submetidos à hipotensão com isoflurano (CON) e tratados previamente (PRÉ) ou posteriormente (PÓS) com 25 mg/kg de tepoxalina, durante 5 dias..... 47

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores de frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial média (PAM), pressão arterial diastólica (PAD), saturação de oxigênio na hemoglobina (SpO <sub>2</sub> ), concentração de isofluorano ao final da expiração (ETIso) e tempo de sangramento, obtidos em gatos submetidos à hipotensão com isofluorano (CON) e tratados previamente (PRÉ) ou posteriormente (PÓS) com 25 mg/kg de tepoxalina, durante 5 dias.....	51
Tabela 2 – Valores venosos de pH, bicarbonato de sódio (HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ), déficit de base (DB), pressão parcial de dióxido de carbono (P <sub>v</sub> CO <sub>2</sub> ), sódio (Na <sup>+</sup> ), potássio (K <sup>+</sup> ) e cálcio ionizado (iCa <sup>2+</sup> ), obtidos em gatos submetidos à hipotensão com isofluorano (CON) e tratados previamente (PRÉ) ou posteriormente (PÓS) com 25 mg/kg de tepoxalina, durante 5 dias.....	52
Tabela 3 – Valores séricos de alanina amino-transferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), ureia (U), creatinina (Cr), hematócrito (Ht) e hemoglobina (Hb) obtidos em gatos submetidos à hipotensão com isofluorano (CON) e tratados previamente (PRÉ) ou posteriormente (PÓS) com 25 mg/kg de tepoxalina, durante 5 dias.....	54
Tabela 4 – Valores urinários de densidade, creatinina (Cr) e gama-glutamilttransferase (GGT), razão GGT-Cr na urina, fração de excreção de sódio (FENa), razão proteína-creatinina na urina e razão albumina-creatinina na urina obtidos em gatos submetidos à hipotensão com isofluorano (CON) e tratados previamente (PRÉ) ou posteriormente (PÓS) com 25 mg/kg de tepoxalina, durante 5 dias.....	56

## LISTA DE ABREVIATURAS

**5LOX** – 5-lipoxigenase

**AINES** – anti-inflamatórios não-esteroides

**ALT** – alanina amino-transferase

**ANOVA** – análise de variância

**ELISA** – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

**CHCM** – concentração de hemoglobina corpuscular média

**CON** – grupo experimental submetido apenas à hipotensão com isoflurano

**COX** – ciclo-oxigenase

**COX-1** – ciclo-oxigenase-1

**COX-2** – ciclo-oxigenase-2

**COX-3** – ciclo-oxigenase 3

**Cr** – creatinina

**DB** – déficit de base

**ETCO<sub>2</sub>** – concentração de dióxido de carbono expirado

**ETIso** – concentração de isoflurano ao final da expiração

**FA** – fosfatase alcalina

**FC** – frequência cardíaca

**FE** – fração de excreção

**FeLV** – vírus da leucemia felina

**FENa** – fração de excreção de sódio

**FIV** – vírus da imunodeficiência felina

**GGT** – gama-glutamyltransferase

**Hb** – hemoglobina

**HCM** – hemoglobina corpuscular média

**HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** – bicarbonato de sódio

**Ht** – hematócrito

**iCa<sup>2+</sup>** – cálcio ionizado

**K<sup>+</sup>** – potássio

**LOX** – lipoxigenase

**LTB<sub>4</sub>** – leucotrieno B<sub>4</sub>

**NAG** – N-Acetil-β-D-Glucosaminidase

**Na<sup>+</sup>** – sódio

**P** – peso do animal

**PAD** – pressão arterial diastólica

**PAM** – pressão arterial média

**PAS** – pressão arterial sistólica

**P<sub>cr</sub>** – concentração plasmática de creatinina

**P<sub>e</sub>** – concentração plasmática do eletrólito

**P<sub>Na</sub>** – concentração plasmática de sódio

**PÓS** – grupo experimental ao qual foi submetido à hipotensão com isoflurano e logo após os animais recuperarem da anestesia, recebeu tepoxalina pela via oral

**PRÉ** – grupo experimental ao qual recebeu tepoxalina pela via oral 2 horas antes de ser submetido à hipotensão com isoflurano

**P<sub>v</sub>CO<sub>2</sub>** – pressão parcial de dióxido de carbono

**SpO<sub>2</sub>** – saturação de oxigênio na hemoglobina

**Sr<sub>cr</sub>** – concentração urinária de creatinina

**TFG** – taxa de filtração glomerular

**U** – ureia

**U<sub>Cr</sub>** – concentração urinária de creatinina

**U<sub>e</sub>** – concentração urinária do eletrólito

**U<sub>Na</sub>** – concentração urinária de sódio

**V** – volume de urina

**VCM** – volume corpuscular médio

## **LISTA DE ANEXOS**

Anexo A – Valores de referência para exames laboratoriais em gatos.....	86
---	----

## LISTA DE APÊNDICES

Apêndice A –	Valores individuais de FENa, em %, obtidos em gatos submetidos à hipotensão com isoflurano (CON) e tratados previamente (PRÉ) ou posteriormente (PÓS) com 25 mg/kg de tepoxalina, durante 5 dias ...	87
Apêndice B –	Valores individuais da razão proteína-creatinina na urina, obtidos em gatos submetidos à hipotensão com isoflurano (CON) e tratados previamente (PRÉ) ou posteriormente (PÓS) com 25 mg/kg de tepoxalina, durante 5 dias.....	88
Apêndice C –	Valores individuais da razão albumina-creatinina na urina, obtidos em gatos submetidos à hipotensão com isoflurano (CON) e tratados previamente (PRÉ) ou posteriormente (PÓS) com 25 mg/kg de tepoxalina, durante 5 dias.....	89
Apêndice D –	Valores individuais de densidade urinária, obtidos em gatos submetidos à hipotensão com isoflurano (CON) e tratados previamente (PRÉ) ou posteriormente (PÓS) com 25 mg/kg de tepoxalina, durante 5 dias.....	90

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>19</b>
<b>3 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>20</b>
<b>4 CAPÍTULO 1.....</b>	<b>21</b>
<b>Testes de avaliação da função renal em cães e gatos.....</b>	<b>21</b>
Resumo.....	21
Abstract.....	22
Introdução.....	22
Ureia e Creatinina.....	23
Taxa de Filtração Glomerular.....	24
Sedimento Urinário.....	27
Densidade Urinária.....	28
Glicose.....	29
Enzimas Urinárias.....	29
Proteinúria.....	30
Fração de Excreção de Eletrólitos.....	34
Conclusão.....	36
<b>5 CAPÍTULO 2.....</b>	<b>38</b>
<b>Efeito da tepoxalina sobre as funções renal e hepática em gatos submetidos à hipotensão com isoflurano .....</b>	<b>38</b>
Revisão de Literatura.....	38
Material e Métodos.....	43
1. Seleção dos animais.....	43
2. Delineamento experimental.....	44
3. Indução da hipotensão.....	44
4. Avaliações laboratoriais.....	47
5. Análise estatística.....	48
Resultados.....	49
1. Padronização dos grupos experimentais.....	49
2. Modelo de hipotensão.....	49
3. Avaliação hepática e renal.....	53
Discussão.....	57
Conclusão.....	65
<b>6 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>66</b>
<b>7 ANEXOS.....</b>	<b>86</b>
<b>8 APÊNDICE.....</b>	<b>87</b>



# 1 INTRODUÇÃO

A analgesia preventiva pode reduzir o requerimento, a quantidade de analgésicos e a duração do tratamento com estes fármacos durante o período pós-operatório pela redução da sensibilização central e periférica proveniente de estímulos nocivos (McQUAY; CARROLL, 1988; KATZ et al., 1992). A administração de analgésicos na medicação pré-anestésica auxilia na diminuição da resposta à dor e reduz a dose de anestésicos necessários à indução e manutenção anestésica. Ademais, a adequada analgesia trans e pós-operatória aumenta o conforto do paciente e auxilia na recuperação da anestesia (HELLYER et al., 2007).

Apesar dos benefícios da administração de analgésicos serem amplamente difundidos, o tratamento da dor em gatos é historicamente negligenciado (WRIGHT, 2002; JOUBERT, 2006; LASCELLES et al., 2007b). Isso pode ser atribuído à reduzida habilidade dos gatos na biotransformação via glicuronidação hepática, com consequente susceptibilidade à intoxicação por vários fármacos, incluindo-se os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) (WRIGHT, 2002). A administração de opioides é negligenciada devido a essa classe farmacológica ser erroneamente correlacionada à excitação dose-dependente e disforia (ROBERTSON, 2008). Outra causa para esse problema pode ser a dificuldade de reconhecimento e quantificação da intensidade da dor nessa espécie (BRONDANI et al., 2011), uma vez que esses animais não expressam sinais evidentes de dor (WRIGHT, 2002). Os relatos de excitação com o uso de opioides em gatos foram decorrentes do uso de doses excessivas às necessárias para promover analgesia nessa espécie. Apesar disso, ainda com o uso de doses apropriadas desses fármacos, as alterações comportamentais incluem euforia, com ronronar, rolar e movimentar as patas dianteiras (ROBERTSON, 2008).

Os AINES, que atuam primariamente no local de injúria tecidual (SEIBERT et al., 1994), previnem a sensibilização periférica e consequentemente, a sensibilização central. É fundamental o uso de substâncias com ação anti-inflamatória e analgésica que atuem no local de lesão tecidual e que ocasionem mínimas alterações na função cardiopulmonar (BÖSTRON et al., 2002). A literatura descreve as vantagens e a segurança de administração dos AINES em gatos, particularmente os compostos mais atuais (LASCELLES et al., 2007b). Os AINES são analgésicos eficientes nessa espécie para procedimentos de dor com intensidade leve a moderada, e até mesmo para procedimentos que cursem com dor severa, desde que associados a outros analgésicos, como os opioides (MURISON et al., 2010). Os AINES demonstraram

eficácia analgésica em gatos para procedimentos como ovarioossalpingohisterectomia (SLINGSBY; WATERMAN-PEARSON, 2000; AL-GIZAWIY; RUDÉ, 2004; BENITO-DE-LA-VIBORA et al., 2008; BRONDANI et al., 2009), onicectomia (CARROLL et al., 2005), cirurgias ortopédicas (MÖLLENHOFFET al., 2005; MURISON et al., 2010), osteoartrite (LASCELLES et al., 2007a) e em desordens musculoesqueléticas (GIRAUDEL et al., 2010).

Os AINES devem ser administrados com cautela em gatos devido à diminuta capacidade de glicuronidação hepática, uma vez que essa via é o principal mecanismo de biotransformação e excreção desse grupo farmacológico (HIETANEN; VAINIO, 1973; COURT; GREENBLATT, 2000). Além disso, esse grupo também é associado a alterações hemostáticas, renais e gastrointestinais (PAPICH, 2000). Os efeitos adversos são associados à inibição da enzima ciclo-oxigenase (COX) e incluem anorexia, vômito, diarreia, nefrotoxicidade aguda (MATHEWS, 1996) e diminuição da função plaquetária (SCHAFER, 1999).

A tepoxalina é um AINE de formulação veterinária classificada como um composto inibitório duplo, com consequente ação anti-inflamatória potencializada por inibir a ação na via COX e na via 5-lipoxigenase (5-LOX) (KNIGHT et al., 1996; FIORUCCI et al., 2001). Sabe-se que a tepoxalina também promove esse efeito em gatos, mas ainda não há estudos sobre sua segurança e eficácia nessa espécie (LASCELLES et al., 2007b; GOODMAN et al., 2010). Em cães, a tepoxalina é um potente inibidor de COX e de 5-LOX (ARGENTIERI et al., 1994; KNIGHT et al., 1996; AGNELLO et al., 2005). Esse fármaco possui propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas (GIORGI et al., 2010) e, além dos diminutos efeitos adversos (LOPES et al., 2011), demonstrou ser mais eficaz no tratamento da dor e inflamação em cães, quando comparada aos AINEs COX-2 seletivos (CLARK, 2006).

## **2 OBJETIVOS**

### **Geral**

Investigar as possíveis toxicidades renal e hepática, aguda e subaguda, da administração de tepoxalina em gatos submetidos à hipotensão com isoflurano.

### **Específicos**

Submeter os gatos a um modelo de hipotensão mantendo-se a pressão arterial média entre 45 e 60 mmHg através do aumento da vaporização do isoflurano e avaliar as frequências cardíacas e respiratória, saturação de oxigênio na hemoglobina, concentração de dióxido de carbono expirado e análise de gases sanguíneos venosos, eletrólitos e pH durante 60 minutos.

Avaliar o tempo de sangramento da face interna das orelhas durante o período de hipotensão.

Avaliar os efeitos ocasionados sobre a função hepática de gatos submetidos à hipotensão com isoflurano, em decorrência do uso da tepoxalina por via oral, através de análise das enzimas alanina amino-transferase e fosfatase alcalina por até 7 dias após esse procedimento.

Avaliar os efeitos ocasionados sobre a função renal de gatos submetidos à hipotensão com isoflurano, em decorrência do uso da tepoxalina por via oral, através de análise das enzimas séricas ureia e creatinina, enzimas urinárias creatinina e gama-glutamyltransferase, densidade urinária, fração de excreção de sódio, proteinúria e albuminúria, por até 7 dias após esse procedimento.

Avaliar os efeitos sobre a vasculatura renal através de análise da proteinúria e albuminúria, e sobre as células renais, através de análise da GGT urinária, ocasionados pela administração de tepoxalina em gatos hipotensos.

### **3 JUSTIFICATIVA**

Estudos comprovam que a analgesia realizada antes de procedimentos cirúrgicos é benéfica ao paciente por promover melhor conforto e qualidade de recuperação do paciente e por reduzir o requerimento dos fármacos anestésicos e analgésicos.

A tepoxalina torna-se uma opção vantajosa como parte de protocolos de analgesia multimodal pela sua potente ação anti-inflamatória e diminuta incidência de efeitos colaterais, relatados em cães. Entretanto, os efeitos clínicos e laboratoriais do fármaco ainda não foram relatados em gatos. Ademais, devido à possibilidade de ocorrência de hipotensão durante procedimentos anestésicos, torna-se necessária a avaliação da toxicidade renal e hepática da tepoxalina em gatos hipotensos.

## 4 CAPÍTULO 1

### Testes de avaliação de injúria renal precoce em cães e gatos<sup>1</sup>

#### Evaluation tests of early renal injury in dogs and cats

##### Resumo

A identificação de agressões renais é uma medida importante que tem como objetivo evitar a instalação de alterações irreversíveis, tal como a doença renal crônica, problema de incidência elevada em cães e gatos. A presente revisão objetiva descrever os testes laboratoriais que podem ser realizados para a avaliação precoce de injúria renal de cães e gatos. As concentrações séricas de ureia e de creatinina são os parâmetros rotineiramente avaliados, quando se busca a identificação de insuficiência renal. Porém, estes valores só se encontram alterados quando 66 a 75% dos néfrons apresentam incapacidade de função excretora. Em muitas situações, uma agressão desta magnitude pode ser suficiente para causar a morte do animal. Avaliações que identifiquem a agressão, antes mesmo que as funções encontrem-se alteradas, vêm sendo estudadas, mostrando serem importantes avaliadores precoces, sinalizadores prévios de possíveis danos irreversíveis. Nesta linha a quantificação das enzimas urinárias, da proteína urinária, da fração de excreção de eletrólitos, da taxa de filtração glomerular e a observação do sedimento urinário, vêm mostrando grande valor como exames sensíveis de injúria renal. A avaliação da taxa de filtração glomerular é o método mais preciso e direto de avaliação da função glomerular, entretanto, é um exame de difícil execução em situações clínicas, devido à necessidade de colheita do volume urinário durante um período de 24 horas. Devido aos parâmetros rotineiramente avaliados para o diagnóstico de disfunção renal serem considerados marcadores tardios, que se elevam somente com pronunciada redução do número total de néfrons, inclusive com riscos de perdas irreversíveis já neste momento de avaliação, há a necessidade do emprego de testes que auxiliem, não somente na identificação precoce, mas também na determinação da progressão da doença e da eficácia do tratamento.

**Palavras-chave:** injúria renal, diagnóstico precoce, taxa de filtração glomerular, proteinúria

---

<sup>1</sup> Artigo de revisão bibliográfica a ser submetido à Revista Semina: Ciências Agrárias, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil.

## **Abstract**

The identification of kidney aggression is an important measure that aims to prevent the installation of irreversible changes, such as chronic kidney disease, seen most frequently in dogs and cats. The present review aims to describe the laboratory tests that may be performed to evaluate early kidney injury in dogs and cats. Serum urea and creatinine parameters are routinely assessed, when searching renal failure. However, these values are only changed when 66 to 75% of glomerular filtration rate has been lost. In many situations, an attack of this magnitude may be enough to cause the animal's death. Evaluations that identify the aggression, even before the functions themselves are altered, have been studied and shown to be important early evaluators, signaling prior to possible irreversible damage. The quantification of urinary enzymes, urinary protein, fractional excretion of electrolytes, glomerular filtration rate and urinary sediment, have shown great value as sensitive tests of renal injury. The assessment of the glomerular filtration rate is the most accurate and direct assessment of the glomerular function, however, is difficult to perform because of the need of urine collection over a period of 24 hours. Due to the markers routinely assessed for the diagnosis of renal dysfunction rises only with pronounced reduction in glomerular filtration rate, there is the need of the use of tests that assists in early diagnosis and also determines the progression of disease and efficacy of the treatment.

**Key words:** kidney damage, early diagnosis, glomerular filtration rate, proteinuria

## **Introdução**

A prevalência de doenças renais em cães é de 0,5 a 7%, e em gatos é de 1,6 a 20% (LUND et al., 1999; WATSON, 2001). Embora a doença renal crônica ocorra em animais de todas as idades, a taxa de mortalidade usualmente aumenta com o aumento da idade (MIYAGAWA et al., 2010). A doença renal crônica é comumente diagnosticada em gatos geriátricos (LULICH et al., 1992). Acredita-se que 30% dos gatos acima de 15 anos de idade apresentam evidências de disfunção renal (LULICH et al., 1992; ELLIOT; BARBER, 1998). Em estudo retrospectivo com gatos em insuficiência renal aguda, 20% morreram, 36% foram submetidos à eutanásia, 20% sobreviveram, mas progrediram para doença renal crônica, e somente 24% retornaram à função renal normal (WORWAG; LANGSTON, 2004).

É difícil a identificação do potencial que diversas situações podem causar injúria renal, devido ao fato de os indicadores comumente usados para esse propósito não se

mostrarem alterados até que aproximadamente 66% a 75% da função total dos néfrons esteja perdida (FINCO et al., 1995; DIBARTOLA, 2000). Portanto, na análise da bioquímica sérica, o paciente com insuficiência renal intrínseca que demonstra azotemia, geralmente tem a injúria renal presente, antes do início dessas alterações bioquímicas (WATSON et al., 2002).

A lesão renal aguda frequentemente resulta de insultos isquêmicos, tóxicos ou infecciosos, afetando tanto glomérulo quanto a porção tubular do néfron, e a sua detecção precoce facilita a apropriada intervenção para atenuar ou inibir o dano e o desenvolvimento de insuficiência renal aguda. (GRAUER, 2005).

Estratégias para a identificação de injúrias renais que poderiam culminar em insuficiência renal aguda são baseadas na detecção de certas alterações, e envolvem a avaliação de testes no sangue e na urina (LEES, 2004). Os indicadores urinários de injúria renal aguda são oligúria, aumento da turbidez da urina, alterações no sedimento urinário, como aumento do número de leucócitos, eritrócitos e células epiteliais renais, aumento da excreção de sódio ( $\text{Na}^+$ ) e cloro, glicosúria normoglicêmica, taxa de filtração glomerular, enzimúria e proteinúria (BEHREND et al., 1996; GRAUER, 2005; VEADO et al. 2010).

Observa-se que a doença renal pode permanecer não identificada, já que muitos casos podem evoluir inicialmente sem manifestações clínicas ou mesmo laboratoriais. Isso culmina em um prognóstico desfavorável, uma vez que várias medidas preventivas ante a progressão da perda da função renal deixam de ser adotadas. A presente revisão objetiva descrever os testes laboratoriais que podem ser realizados para a avaliação precoce de lesão renal de gatos.

## **Ureia e Creatinina**

Os exames séricos primários apropriados para o diagnóstico inicial de insuficiência renal são ureia e creatinina. Entretanto, suas concentrações séricas mantêm-se na faixa de normalidade até que mais de 66% dos néfrons passem a ficar afuncionais, ou seja, trata-se de um marcador específico, mas de baixa sensibilidade para o diagnóstico de lesão renal aguda, caracterizando-se como um marcador tardio (FINCO et al., 1995; DiBARTOLA, 2000; KERR, 2003; FORTERRE et al., 2004).

A creatinina é uma substância proveniente da degradação da creatina fosforilada (ou fosfocreatina). Toda vez que um músculo é contraído tem-se a quebra de creatina produzindo

creatinina, que é posteriormente lançada na corrente sanguínea e eliminada através da urina. (BRAUN et al., 2003). É filtrada pelos glomérulos e excretada na urina, sem ser reabsorvida ou reexcretada pelos túbulos renais (FINCO; BARSANTI, 1982). A concentração plasmática de creatinina sofre alteração de fatores extrarrenais, como peso corporal e raça em cães (FEEMAN et al., 2003; MÉDAILLE et al., 2004).

Nos rins, a ureia é livremente filtrada pelos glomérulos e passivamente reabsorvida nos túbulos, o que confere um valor sempre significativo de suas concentrações séricas (BUSH, 2004). A ureia não é um indicador inteiramente específico de lesão renal, além de estar elevada no sangue devido a efeitos pré-renais. Para permitir que o aumento da concentração de ureia pré-renal seja diferenciado dos quadros renais e efeitos metabólicos e circulatórios, usualmente as mensurações de ureia e de creatinina são analisadas em conjunto (KERR, 2003). A concentração plasmática de ureia pode estar elevada em condições que aumentem o catabolismo protéico, como alta ingestão de proteínas ou aumento do consumo de alimento, diminuição do volume de sangue circulante, jejum e sepse (EVANS, 1987; DAVENPORT et al., 1994; PRAUSE; GRAUER, 1998). Há redução da concentração plasmática de ureia pela insuficiência hepática, desvio portossistêmico e má nutrição (DIAL, 1995).

### **Taxa de Filtração Glomerular**

A mensuração desse parâmetro é útil devido a taxa de filtração glomerular (TFG) estar diretamente relacionada à massa funcional renal. Na prática clínica, a principal aplicação para a mensuração da TFG é a identificação da disfunção renal em cães ou gatos que apresentem isostenúria, sem a ocorrência de azotemia. A mensuração da TFG é um método preciso e direto de avaliação da função glomerular que é mais sensível na detecção da diminuição da função renal antes da ocorrência de insuficiência ou doença renal crônica (DIBARTOLA, 2000). A avaliação da TFG também pode ser usada para ajustar doses de fármacos em pacientes que apresentam doença renal, a fim de evitar sobredose de medicamentos que são excretados pelos rins ou como alternativa para permitir detecção precoce de nefrotoxicidade (VON HENDY- WILLSON; PRESSLER, 2011).

Para a mensuração da TFG, realiza-se a depuração plasmática de uma substância que seja excretada somente por filtração renal. Essa substância pode ser de ocorrência natural



(creatinina) ou ser administrada ao organismo (inulina, agentes de contraste ou radioisótopos). As características de uma substância ideal para essa avaliação incluem ausência de metabolismo sistêmico, filtração livre pelos glomérulos e ausência de secreção ou absorção através dos túbulos renais (KERL; COOK, 2005; VON HENDY-WILLSON; PRESSLER, 2011). O desaparecimento no plasma e o aparecimento dessas substâncias na urina é medido durante um período de tempo por vários métodos. Alguns métodos requerem a quantificação da urina durante um determinado período, ao passo que outros utilizam mensuração sanguínea ou estudos radiográficos para a determinação de alterações da substância excretada pelo sistema renal. Substâncias como a ureia não são usadas para avaliação da TFG visto que 50% da substância filtrada nos glomérulos é reabsorvida nos túbulos renais (KERL; COOK, 2005).

Quando se avalia uma substância excretada somente por filtração renal, o desaparecimento dessa substância após um período de tempo é a taxa de filtração glomerular, representada matematicamente pela seguinte fórmula:  $TFG \times 1440 \times S_{Cr} \times P = U_{Cr} \times V$ , em que TFG é a taxa de filtração glomerular, 1440 é o número de minutos por dia,  $S_{Cr}$  equivale à concentração sérica da creatinina, P é o peso do animal,  $U_{Cr}$  representa a concentração urinária de creatinina, e V representa o volume de urina, em mL, produzido em 24 horas (DIBARTOLA, 2000). Por convenção, a TFG é representada em mL/min/kg. Em pacientes muito pequenos e de grande superfície de área, para a TFG não ser superestimada, é representada em mL/min/m<sup>2</sup> (HALLER et al., 1998).

O principal marcador utilizado para avaliar a TFG é a administração de inulina exógena. A inulina não se liga às proteínas plasmáticas, é excretada somente via filtração glomerular e não há interferência dos túbulos renais em seu processo de excreção (HALLER et al., 1998; KUKANICH et al., 2007). Em um dos métodos de avaliação descrito na literatura, a inulina foi administrada em infusão contínua, com posteriores colheitas de sangue e urina em tempos definidos (ROSS; FINCO, 1981), o que torna esse método tecnicamente difícil de ser executado em medicina veterinária. Outra opção é a administração de uma dose única de inulina, com posteriores colheitas de sangue. A comparação da dose com a área sob a curva de excreção da inulina fornece os valores de TFG (KERL; COOK, 2005).

Devido a produção da creatinina ser estável e a sua excreção ocorrer via filtração glomerular, estudos de depuração da creatinina têm sido utilizados na avaliação da TFG (FINCO et al., 1991; WATSON et al., 2002). Em cães, uma pequena quantidade de creatinina é ativamente secretada nos túbulos proximais (BUSH, 2004). A taxa de depuração da

creatinina representa a TFG em gatos (FINCO; BARSANTI, 1982). A depuração da creatinina endógena é mensurada por meio da colheita de urina durante 24 horas e mensuração sérica de creatinina no período médio desse intervalo (FINCO et al., 1991). A principal vantagem desse método é a sua realização sem a administração de substâncias exógenas e não haver a necessidade do emprego de equipamentos específicos. A desvantagem é que toda a urina produzida deve ser colhida, e falhas no procedimento de colheita podem resultar em resultados duvidosos. A urina pode ser colhida com o uso de gaiolas metabólicas ou por meio de cateterização uretral. Com o uso de cateteres uretrais, pode haver o vazamento de urina e o risco de infecção urinária iatrogênica (SMARICK et al., 2004).

A depuração da creatinina exógena envolve a administração sistêmica de creatinina, seguida por colheitas urinárias em períodos definidos (ROGERS et al., 1991; TOTO, 1995). Devido ao aumento da creatinina sérica, essa técnica não deve ser usada em animais com uremia ou azotemia moderada (FINCO et al., 1991; FINCO et al., 2001; WATSON et al., 2002; BRAUN et al., 2003). As desvantagens desse método incluem a falta de uma preparação comercial de creatinina para administração e a necessidade de colheita de urina em tempos precisos, havendo ainda a necessidade de contenção do animal para a manutenção do cateter uretral (ROSS; FINCO, 1981; FINCO et al., 1991; KRAWIEC, 1994; WATSON et al., 2002). Esse método ainda não foi relatado em gatos (KERL; COOK, 2005).

Embora as determinações das taxas de depuração de creatinina e inulina sejam consideradas os melhores métodos para a avaliação da TFG em animais e em humanos, esses métodos são de difícil execução em situações clínicas devido a necessidade de manutenção de um cateter urinário, o qual está associado ao risco de desenvolvimento de infecções do trato urinário ou lesões uretrais, colheita completa de toda a amostra de urina produzida e infusão contínua de um marcador (MIYAMOTO, 2001; MIYAGAWA et al., 2010).

Como alternativa ao uso da inulina ou creatinina para a mensuração da TFG de gatos, pode-se avaliar a depuração plasmática de um contraste radiográfico, como o iohexol (VON HENDY-WILLSON; PRESSLER, 2011). O iohexol tem propriedades semelhantes à inulina: é filtrado livremente pelos glomérulos e não é secretado nem reabsorvido pelos túbulos renais. Além disso, amostras plasmáticas podem ser analisadas com cromatografia líquida de alta performance (HPLC). Entretanto, esse teste é viável apenas em animais com insuficiência renal crônica (BAILEY et al., 2009). O iohexol pode agravar a lesão renal em humanos devido a sua alta osmolaridade (ASPELIN et al., 2003). O contraste radiográfico iodixanol é

isotônico e rapidamente excretado na urina sem degradação metabólica, e com meia-vida menor que a do iohexol (SVALAND et al., 1992; JACOBSEN et al., 1995). O método de depuração plasmática com esse contraste em gatos demonstrou ser vantajoso devido a administração de uma única dose intravenosa e a necessidade de colheita de apenas uma amostra (KATAYAMA et al., 2012).

Outra possibilidade para avaliação da taxa de filtração glomerular em gatos é o uso da depuração plasmática do ácido dietileno-triamino-pentacético ( $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA) e cintilografia renal, para a determinação da porcentagem de filtração glomerular de cada rim. O uso da tomografia computadorizada tem as vantagens de não necessitar da administração de radioisótopos e de permitir o cálculo da TFG de cada rim (SCHMIDT et al., 2012).

### **Sedimento Urinário**

Células de transição são células epiteliais que revestem a mucosa da pelve renal, ureter, bexiga e uretra. Existem também células epiteliais associadas à próstata, vagina e útero. O aumento do número dessas células na urina pode estar associado à infecção, inflamação, irritação e neoplasia (REINE; LANGSTON, 2005).

Os cilindros são estruturas moldadas no formato dos túbulos e compostos por mucoproteína, que é secretada na alça de Henle, no túbulo distal e no ducto coletor. Cilindros grandes geralmente se originam nos ductos coletores e, em grande número, geralmente indicam doença grave, como insuficiência renal crônica; mas também podem estar presentes durante a recuperação da insuficiência renal aguda. Com base na sua composição, os cilindros podem ser hialinos ou celulares. Os cilindros celulares são compostos por hemácias, leucócitos ou células epiteliais tubulares e são frequentemente encontrados na doença renal. (REINE; LANGSTON, 2005).

Um grande número de cilindros indica doença renal generalizada ativa, geralmente aguda; e poucos cilindros são encontrados nas alterações crônicas. A ausência de cilindros não descarta qualquer doença renal. Os cilindros podem ser dissolvidos e, subsequentemente, desaparecem na urina alcalina, podendo ser quebrados por centrifugação em alta velocidade (BUSH, 2004). A presença dos cilindros também não diferencia doenças tubulares, intersticiais ou glomerulares (REINE; LANGSTON, 2005).

## Densidade Urinária

A densidade específica da urina é definida como a razão entre o peso de um volume de urina e o peso do mesmo volume de água destilada, na mesma temperatura. Esse parâmetro aumenta com o aumento da concentração de solutos, mas varia com o tipo de soluto presente. Para a maioria dos propósitos clínicos, a densidade pode ser satisfatoriamente estimada com o uso de um refratômetro e reflete a habilidade dos rins em concentrar ou diluir a urina (WATSON, 1998). Os valores de referência para gatos estão entre 1,035 e 1,060 (OSBORNE et al., 1995), podendo haver variação conforme o consumo de água, dieta e atividade. Aceita-se que gatos com função renal normal tenham valores acima de 1,035, o que evidencia a adequada habilidade dos rins em concentrar urina para manter a adequada homeostase renal (LEES, 2004; REINE; LANGSTON, 2005).

Hipostenúria é definida como valores de densidade urinária abaixo de 1,008 e reflete a menor osmolaridade da urina em relação ao plasma. Para a diluição da urina, os túbulos contorcidos distais devem estar intactos. Essa alteração pode ser causada por *diabetes insipidus* e por *diabetes insipidus* nefrogênica (síndrome de Cushing, hipercalcemia, piometra, prostatite). Pacientes com insuficiência renal não são capazes de diluir a urina abaixo de 1,008 (REINE; LANGSTON, 2005).

A isostenúria é definida como valores de densidade urinária entre 1,008 a 1,012 e reflete que a osmolaridade da urina e do plasma são iguais. A presença dessa alteração é sugestiva de insuficiência renal primária, embora pacientes com outras causas de poliúria e polidipsia também apresentem densidade urinária nessa mesma variação. Entretanto, a isostenúria ocorre quando há lesão renal acima de 66% do total de néfrons (REINE; LANGSTON, 2005).

É importante interpretar os valores de densidade urinária em relação ao grau de hidratação do paciente. Dependendo do seu balanço hídrico, animais saudáveis com rins normais podem excretar urina pouco concentrada ou urina diluída. Por essa razão, não é possível a avaliação de disfunção renal em animais aparentemente saudáveis por meio do uso apenas da densidade específica da urina (LEES, 2004).

## **Glicose**

Toda glicose é reabsorvida nos túbulos proximais por co-transporte de glicose com sódio. Quando a concentração sanguínea excede a capacidade de reabsorção dos túbulos proximais (180mg/dL para cães e 300mg/dL para gatos), a glicose é excretada na urina (DIBARTOLA, 2000). Alterações dos túbulos proximais, como necrose tubular aguda, pielonefrite, síndrome de Fanconi ou glicosúria renal primária podem levar à glicosúria normoglicêmica (REINE; LANGSTON, 2005).

## **Enzimas Urinárias**

Devido às diferentes porções do néfron conterem enzimas características, as enzimas urinárias podem ser utilizadas para a localização da lesão renal. As enzimas urinárias também podem ser usadas para avaliar o grau de lesão renal através do aumento da sua excreção (CLEMO, 1998). Em cães, as enzimas urinárias têm sido primariamente utilizadas na avaliação de nefrotoxicidade aguda por serem testes sensíveis e não invasivos de lesão tubular renal. O aumento na atividade de enzimas urinárias foi observado em nefropatias induzidas pela gentamicina, mesmo quando os testes de função renal são normais, sugerindo que as enzimas urinárias podem ser úteis na detecção de lesões renais precoces (UECHI et al., 1994; VAN DER HARST et al., 2005; VEADO et al. 2010).

A enzima gama-glutamyltransferase (GGT) se localiza da borda em escova dos túbulos proximais e é muito grande para ser filtrada normalmente pelos glomérulos. Quando presente na urina indica injúria, usualmente associada à lesão epitelial tubular ou necrose. A enzima N-Acetil- $\beta$ -D-Glucosaminidase (NAG) está presente primariamente nas células epiteliais dos túbulos contorcidos proximais e quando há maior excreção de proteínas nos túbulos renais, há aumento da atividade lisossomal e consequente excreção da NAG (BORBOUSE et al., 1984; GRECO et al., 1985; RIVERS et al. 1996; WALDROP, 2008). A mensuração da atividade urinária das enzimas NAG e GGT foi superior na detecção precoce de lesão renal em gatos com glomerulonefrite experimental (BISHOP et al., 1991).

A GGT urinária em cães é considerada não só um marcador precoce de lesão renal, mas também um marcador persistente da mesma (GRECCO et al., 1985; RIVERS et al., 1996). Em cães com nefrotoxicidade induzida por gentamicina, a elevação da atividade da GGT urinária antecedeu o aparecimento de proteinúria e glicosúria (HENNEMANN et al.,

1997) e elevações de ureia e creatinina (VEADO et al., 2010). Já em cães com lesão renal induzida por anfotericina B a GGT urinária não teve eficiência como marcador de injúria precoce (SANTIN et al., 2006). Embora a determinação da atividade das enzimas urinárias durante 24 horas forneça mensurações mais precisas da lesão tubular, a avaliação da razão entre a GGT urinária e a creatinina urinária é tecnicamente mais simples e é correlacionada à atividade enzimática da urina em 24 horas (RIVERS et al., 1996). A GGT urinária de cão apresenta atividade estável por até 10 dias após a colheita, se a amostra for acondicionada em temperaturas entre 2 e 8 °C e 15 e 30 °C (VEADO et al., 2003).

A enzima NAG foi considerada um indicador de lesão tubular em estágio inicial em gatos. Ademais, gatos com insuficiência renal crônica demonstraram elevação dessa enzima antes da elevação das concentrações séricas de ureia e creatinina (SATO et al., 2002). Essa enzima também pode ser uma ferramenta interessante na monitoração da lesão renal progressiva durante a terapia de gatos com hipertireoidismo (LAPOINTE et al., 2008). Não existem kits laboratoriais no Brasil disponíveis para a realização deste exame.

### **Proteinúria**

A perda urinária de proteínas plasmáticas, mais especificamente albumina, é um dos defeitos funcionais iniciais ocasionado pela glomerulonefrite e pela hipertensão glomerular (LEES et al., 2005) e, associada à avaliação da taxa de filtração renal, são a base para avaliação da doença renal crônica. A proteinúria identifica um subgrupo de pacientes com elevado risco de dano progressivo renal (RUGGENTI et al., 1998) e aumento da morbidade cardiovascular (KEANE; EKNOYAN, 1999; BRANTSMA et al., 2008). A proteinúria também é um fator de risco associado ao desenvolvimento de crise urêmica e óbito relacionado ao sistema renal em cães com doença renal crônica (JACOB et al., 2005). Ademais, o aumento da excreção de proteínas tem valor diagnóstico ou prognóstico na detecção inicial e confirmação de doença renal; e pode ter valor considerável na avaliação da eficácia terapêutica e da progressão da doença renal (FORTERRE et al., 2004; PRICE et al., 2005; ROSSI et al., 2012).

A presença de proteínas na urina é um forte indicador de que o paciente terá uma progressiva redução da função renal. Mesmo na presença da TFG normal, o paciente proteinúrico tem elevada chance de demonstrar perda progressiva da TFG (BRANTSMA et

al., 2008). A proteinúria acelera a progressão da doença renal por múltiplos mecanismos, incluindo a indução da expressão de quimiocinas tubulares e ativação do sistema complemento, que leva à infiltração de células inflamatórias no interstício e fibrogênese sustentada (ABBATE et al., 2006). A proteinúria também pode demonstrar a melhora da função renal: quanto maior a sua redução, menores as chances de perda da função renal (ROSSING et al., 1994; APPERLOO et al., 1994).

O método mais confiável para a determinação da proteinúria é a quantificação da excreção de proteínas urinárias por meio de colheita da urina produzida durante 24 horas, o que a torna um método de difícil execução em medicina veterinária. Como alternativa, a razão proteína-creatinina urinária de uma amostra se correlaciona bem à excreção diária de proteínas e pode ser avaliada em uma amostra aleatória de urina (MOORE et al., 1991; LEES et al., 2005; SYME, 2009). Diversos estudos demonstraram que a razão proteína-creatinina em uma amostra de urina é semelhante aos resultados obtidos por amostras colhidas durante 24 horas (WHITE et al., 1984; OSBORNE et al., 1995; ADAMS et al., 1992). Essa razão é um método para ajuste do volume e da concentração de urina que é produzida durante o dia: se o volume é elevado, a concentração de creatinina será baixa e vice-versa (LEES, 2004; SYME, 2009). Além disso, somente alterações moderadas na excreção de creatinina durante 24 horas foram relatadas em cães (UECHI et al., 1997). Na rotina clínica, a razão proteína-creatinina urinária não deve ser avaliada em cães com piúria, hematúria ou bacteriúria devido à chance de aumento da albuminúria na amostra a ser avaliada (VADEN et al., 2004).

Outro método para mensuração de proteinúria é o teste de precipitação em ácido sulfossalicílico. Entretanto, trata-se de um método específico, mas não sensível, não sendo útil na clínica, mesmo como teste de triagem (WELLES et al., 2006; SYME, 2009). As tiras reagentes para urinálise fornecem informações rápidas e semi quantitativas de proteinúria, além de serem de fácil execução. Essas tiras são mais sensíveis à albumina. Elas podem ser usadas para identificar pacientes com proteinúria suficientemente severa (gatos com mensuração de três cruces ou mais) que resulte em hipoalbuminemia sistêmica severa (SYME, 2009; GRAUER, 2011).

As tiras reagentes não podem ser usadas com confiabilidade para identificar proteinúria menos severa em felinos devido à ocorrência de um elevado número de amostras falso-positivas (SYME, 2009; LYON et al., 2010), principalmente em situações de baixa albuminúria. Isso pode ocorrer devido as tiras reagentes não considerarem o quão concentrada

ou diluída está a amostra de urina (SYME, 2009; GRAUER, 2011). Por isso, a detecção de albuminúria em felinos deve ser sempre realizada com um teste de alta qualidade, como ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) (LYON et al., 2010; GRAUER, 2011). Comparado ao ELISA, a especificidade e sensibilidade do teste convencional de fitas reagente para a detecção de albuminúria foi de 11% e 90,1%, respectivamente (LYON et al., 2010).

A excreção de proteínas urinárias em cães e gatos é de 10 a 30 mg/kg durante 24 horas e a razão proteinúria-creatinina urinária é menor ou igual a 0,2. A razão entre 0,2 a 0,5 em cães e 0,2 a 0,4 em gatos é considerada limite. Proteinúria persistente que resulta em razão acima de 0,4 em gatos e acima de 0,5 em cães, são consistentes com doença renal crônica tubulointersticial ou glomerular, enquanto que a razão acima de 2,0 é sugestiva de doença glomerular (LEES et al., 2005; GRAUER, 2007).

Evidências que ligam a proteinúria à progressão da doença renal são demonstradas em cães e gatos. O risco relativo de crise urêmica ou mortalidade em cães com doença renal crônica foi três vezes maior nos animais com a razão proteinúria-creatinina urinária acima de 1,0 (JACOB et al., 2005). Em gatos com doença renal crônica, a proteinúria intermediária (razão proteinúria-creatinina urinária acima de 0,4) foi um fator negativo de sobrevivência. Esse aumento foi associado às elevações da concentração sérica de creatinina e da pressão arterial sistólica (SYME et al., 2006).

Os tipos de proteínas excretadas pela urina dependem da etiologia da doença renal: a excreção de albumina é mais frequente em diabéticos e em doenças renais hipertensivas e glomerulares; a presença de proteínas de baixo peso molecular é mais frequente nas lesões de origem tubulointersticial (VASSALOTTI et al., 2007). Isso explica a preferência da mensuração da albumina urinária em *diabetes mellitus*, hipertensão glomerular e doenças glomerulares, e de proteínas totais urinárias em doenças tubulointersticiais (GORRIZ; MARTINEZ-CASTELAO, 2012). A nefropatia diabética é definida como uma síndrome clínica caracterizada por albuminúria persistente e declínio da taxa de filtração glomerular em pacientes com *diabetes mellitus* (GROSS et al., 2005). A prevalência de microalbuminúria em gatos diabéticos foi de 70% (AL-GHAZLAT et al., 2011). Em gatos com insuficiência renal crônica, a mensuração da razão albuminúria-creatinina na urina tem o mesmo significado clínico que a mensuração da razão proteinúria-creatinina na urina (SYME et al., 2006).

Devido a albumina ser a proteína predominante em urina normal, muitos dos testes empregados clinicamente para a quantificação de proteinúria são mais sensíveis para a



albumina. Por isso, há forte correlação entre as razões albumina-creatinina urinária e proteína-creatinina urinária nesses testes (SYME, 2009). A albumina que passa pelos glomérulos é reabsorvida pelas células dos túbulos proximais, e a albuminúria resultante reflete um discreto excesso que é eliminado pela urina. A disfunção de ambos os processos resulta em aumento da excreção de albumina, e a lesão glomerular e o dano tubular são os eventos atribuídos à proteinúria (GORRIZ; MARTINEZ-CASTELAO, 2012).

Baixas concentrações de albumina na urina podem ser quantificadas por vários tipos de imunoensaios. A maioria dos anticorpos empregados nesses ensaios não apresenta reação cruzada entre as espécies, o que significa que ensaios caninos e humanos não podem ser generalizados para uso em amostras de urina felina. O termo microalbuminúria é usado para descrever a detecção de quantidades anormais de albumina na urina em quantidade insuficiente para ser detectada por tiras reagentes convencionais (abaixo de 30mg/dL). A prevalência de microalbuminúria em gatos aparentemente saudáveis foi de aproximadamente 15%, e está correlacionada ao aumento da idade (GRAUER, 2005).

Outro estudo demonstrou que a microalbuminúria é o teste que tem maior sensibilidade e especificidade em prever a presença de doenças sistêmicas em gatos (WHITTEMORE et al., 2007). Cães e gatos com microalbuminúria persistente apresentam grande risco de desenvolver doenças sistêmicas, que podem ter efeitos adversos nos rins, ou doença renal crônica (GRAUER, 2005). Além da elevada especificidade de testes de microalbuminúria, há também menor influência da inflamação e da hematúria oriundas da porção inferior do trato urinário (VADEN et al., 2004).

Quando a proteinúria e a albuminúria são detectadas, é importante identificar a sua origem. A proteinúria pode ser causada por condições fisiológicas ou não fisiológicas. A proteinúria fisiológica ocorre em situações de exercício intenso, convulsões, febre, exposição a calor ou frio intensos e estresse. É geralmente transitória, de baixa magnitude, e diminui quando a causa é corrigida. O mecanismo desse tipo de proteinúria não é completamente esclarecido, mas envolve vasoconstrição renal transitória, isquemia e ou congestão. A redução da atividade física aumenta a excreção de proteínas em cães (McCAW et al., 1985).

A proteinúria não fisiológica pode ser de origem renal ou não renal. A proteinúria não renal ocorre em associação à inflamação ou hemorragia do trato urinário inferior. A proteinúria de origem renal ocorre devido a alterações da permeabilidade do capilar glomerular, comum na hipertensão glomerular e nas glomerulonefrites. A proteinúria renal

também pode ser causada por redução da reabsorção das proteínas plasmáticas filtradas devido à alterações tubulointersticiais. Em alguns casos, a proteinúria intersticial é acompanhada por glicosúria normoglicêmica e aumento da excreção de eletrólitos. As lesões glomerulares resultam em proteinúria mais severa do que a associada à lesões tubulointersticiais. A proteinúria renal também pode ser causada por desordens inflamatórias ou infiltrativas dos rins, como pielonefrite, leptospirose e neoplasias, que são frequentemente acompanhadas por sedimento urinário ativo e alterações ultrassonográficas renais (GRAUER, 2011).

Em humanos hipertensos, a albuminúria foi considerada um marcador de disfunção endotelial mais sensível que a proteinúria (BIGAZZI et al., 1992; PONTREMOLI et al., 1995). Em gatos hipertensos, o aumento da razão albumina-creatinina na urina indica hipertensão glomerular e capacidade reabsortiva tubular prejudicada (JEPSON et al., 2009). Um estudo revelou a associação entre a razão albumina-creatinina na urina e hipertensão e azotemia (SYME et al., 2006).

São necessárias múltiplas mensurações da razão proteína-creatinina urinária para que se obtenha dados confiáveis dessa variável, pois a mesma sofre variações aleatórias que não estão relacionadas a progressão da doença ou resposta à terapia em animais com proteinúria estável (LEES et al., 2005; NABITY et al., 2007). Um estudo demonstrou que uma mensuração é adequada para estimar a razão proteína-creatinina urinária quando a mesma for menor que 4,0, e duas a cinco determinações são necessárias em razões proteinúria-creatinina urinária mais elevadas (NABITY et al., 2007). Uma opção economicamente viável e confiável é a mensuração da razão proteína-creatinina urinária em uma amostra combinada, contendo volumes iguais de várias amostras diferentes. Entretanto, esse método não deve ser aplicado em animais com proteína funcional ou com doença aguda, em que a razão proteinúria-creatinina urinária se altera rapidamente, refletindo alterações fundamentais na severidade da doença, e não variações biológicas aleatórias. Nessa situação, as alterações de proteinúria observadas fornecem informações importantes sobre o prognóstico da doença (LEVINE et al., 2010).

### **Fração de Excreção de Eletrólitos**

Devido aos túbulos renais estarem envolvidos na reabsorção e secreção de muitos componentes hidrossolúveis, especialmente os eletrólitos, a avaliação desses componentes renais, aliada às suas concentrações plasmáticas, é de interesse para a investigação da função dos túbulos renais (LEFEBVRE et al., 2008).

As mensurações de fração de excreção (FE) de eletrólitos são raramente usadas como exames de rotina em medicina veterinária, provavelmente devido à grande variabilidade individual, que acaba limitando o seu potencial de uso para a identificação de anormalidades tubulares. A elevada variabilidade individual dos valores de FE resulta de que a excreção de qualquer eletrólito é adaptada aos requerimentos corporais, para manter a sua concentração plasmática dentro de valores fisiológicos. Essa dependência da FE nas necessidades corporais explica porque as alterações na FE são, por vezes, sem relevância clínica e somente indicam que o túbulo tem que reabsorver o eletrólito, mais ou menos eficientemente para assegurar a homeostase de eletrólitos (LEFEBVRE et al., 2008).

Para um dado eletrólito, a FE pode ser calculada de acordo com a seguinte equação:  $FE = (U_e \times P_{Cr}) / (P_e \times U_{Cr}) \times 100$ , em que  $U_e$  é a concentração do eletrólito na urina,  $P_{Cr}$  é a concentração plasmática de creatinina,  $P_e$  é concentração plasmática do eletrólito e  $U_{Cr}$  é a concentração urinária de creatinina (WALDROP, 2008).

Deve-se padronizar as condições de colheita das amostras para garantir uma interpretação clínica válida. Assim, para a realização do procedimento às 11 horas, o animal deve estar em jejum alimentar desde as 17 horas do dia anterior e a bexiga deve ser esvaziada às 8 horas do mesmo dia (FINCO et al., 1995). Quando testes de FE são comparados no mesmo animal, as condições ambientais devem ser mantidas o mais similares possível para evitar alterações no volume de urina produzido (LEFEBVRE et al., 2008).

A concentração de eletrólitos na urina é de difícil interpretação devido à dependência do volume de urina produzida. A quantidade total de eletrólitos excretados na urina durante um determinado período de tempo é mais relevante, mas é dependente da quantidade de eletrólitos filtrados pelo glomérulo. Por essas razões, a FE é considerada o melhor marcador para a avaliação renal de eletrólitos. Nesse caso, podem ser mensuradas as FEs de  $Na^+$ , potássio, cloro, fósforo, cálcio e magnésio. A FE do bicarbonato é documentada com menor frequência (LEFEBVRE et al., 2008).

A maioria do  $\text{Na}^+$  extracelular é reabsorvido ativamente pelos rins nos túbulos contorcidos proximais, resultando em reabsorção passiva de água. Reabsorção adicional de  $\text{Na}^+$  ocorre nos túbulos contorcidos distais, secundária à reabsorção ativa de íons cloro, e nos ductos coletores, controlada pela aldosterona (RIVERS et al., 1996).

A elevação dos valores de FE de  $\text{Na}^+$  (FENa) acima de 1% é indicativa de disfunção tubular aguda (WALDROP, 2008) e abaixo de 0,02% é um indicador que o corpo está conservando  $\text{Na}^+$ . Somente o aumento da FENa é de real valor diagnóstico (GROSSMAN et al., 1982; MORRIS et al., 1984). Esse aumento pode ser resultado de excesso de ingestão na dieta; doença de Addison, como resultado da redução da produção de aldosterona ou redução do número ou sensibilidade de receptores nos túbulos distais; desidratação; e insuficiência tubular renal, resultante da perda de  $\text{Na}^+$  filtrado na urina, pois os rins falham na reabsorção de  $\text{Na}^+$  nos túbulos distais (GARRY et al., 1990; LAROUTE et al., 2005).

A FE do cloro acrescenta pouca informação em relação à fornecida pela FENa. A avaliação das concentrações urinárias de  $\text{Na}^+$  e cloro auxiliam na diferenciação de azotemia pré-renal e disfunção tubular renal em pacientes que apresentam azotemia. A monitoração das concentrações urinárias de  $\text{Na}^+$  e cloro são úteis nas situações de intoxicação por anti-inflamatórios não esteroides, monitoração da nefrotoxicidade por aminoglicosídeos e após episódios de severa hipotensão, em que essas variáveis apresentam alteração antes da ocorrência de alterações na bioquímica plasmática (WALDROP, 2008).

A FE do potássio e a concentração urinária desse eletrólito são alterados pela aldosterona e variam conforme a ingestão de potássio. A aplicação clínica mais útil desses parâmetros é no auxílio do diagnóstico de uroabdome (SCHMEIDT et al., 2001).

## **Conclusão**

Devido ao fato dos exames utilizados na rotina, para a avaliação de funções renais serem considerados marcadores tardios, que se elevam somente quando a perda de néfrons excede a 66% de seu total, há a necessidade do emprego de testes que auxiliam na identificação de injúrias, em uma identificação mais precoce permitindo que o clínico possa tomar ações que impeçam a instalação de uma injúria renal, ou ações no controle de doença renal crônica já instalada. Salienta-se que o diagnóstico não deve ser baseado na avaliação de um único parâmetro, o que torna fundamental a avaliação combinada entre resultados

laboratoriais, histórico, exame físico e em algumas situações, exames de imagem.

## **5 CAPÍTULO 2**

### **Efeito da tepoxalina sobre as funções renal e hepática em gatos submetidos à hipotensão com isofluorano**

#### **Revisão de Literatura**

Independente do procedimento cirúrgico realizado, é notório que o mesmo é um potencial agente álgico e que, nesse caso, deve-se utilizar fármacos analgésicos, principalmente 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). A administração de anti-inflamatórios não esteroides (AINES) antes da cirurgia irá inibir a COX antes da lesão tecidual, ocasionando o bloqueio da síntese de prostaglandinas e a redução da dor pós-operatória (SOUTER et al., 1994).

Os AINES podem ser prescritos em pequenos animais como analgésicos perioperatórios para a dor associada a procedimentos cirúrgicos, no tratamento sintomático de osteoartrite, de lesões musculoesqueléticas agudas, e na prevenção e tratamento de tromboembolismo arterial sistêmico associado a cardiomiopatia (LASCELLES et al., 2007b). Os AINES têm sido objeto de estudo no controle da dor aguda em gatos, especialmente a dor perioperatória (SLINGSBY; WATERMAN-PEARSON, 2000; CARROLL et al., 2005; TAYLOR et al., 2007; BENITO-DE-LA-VIBORA et al., 2008; STEAGALL et al., 2009). Entretanto, ainda há relutância para o tratamento da dor nessa espécie, quando comparada aos cães (JOUBERT, 2006). Essa atitude pode ser o resultado das dificuldades no reconhecimento da dor, falta de conhecimento do uso de analgésicos disponíveis e receio sobre os efeitos colaterais que possam ocorrer em gatos (LASCELLES et al., 1999; HUGONNARD et al., 2004).

Os gatos compreendem uma das espécies mais susceptíveis aos efeitos adversos dos AINES, uma vez que essa espécie tem deficiência na atividade da enzima

glicuroniltransferase e consequente inabilidade de biotransformação desse grupo farmacológico (GILFORD; STROMBECK, 1996). Os cães toleram melhor os AINES, quando comparados aos gatos, mas também são susceptíveis aos seus efeitos colaterais (JONES et al., 1992). Os efeitos tóxicos dos salicilatos em gatos são bem documentados, e essa espécie é susceptível à intoxicação devido à baixa taxa de depuração e excreção dose-dependente. Os gatos também são propensos à intoxicação por paracetamol devido à sua deficiência de biotransformação (LASCELLES et al., 2007b) e existem relatos de toxicidade gastroduodenal com a administração de carprofeno (PAPICH, 2008). Apesar da sensibilidade dos gatos a alguns AINES, ainda existem fármacos desse grupo que podem ser usados com relativa segurança, desde que respeitada a adequada posologia (PAPICH, 2008).

Os AINES compartilham ações terapêuticas, incluindo as propriedades anti-inflamatória, analgésica e antipirética (HUMBER, 1992). Alguns AINES, como a flunixin meglumina, a fenilbutazona e o cetoprofeno são classificados como inespecíficos a enzima ciclo-oxigenase (COX) (LEES et al. 2004a). Outros, como o carprofeno, meloxicam e nimesulida inibem a enzima ciclo-oxigenase 2 (COX-2) de forma preferencial; os coxibes, como o valdecoxibe, rofecoxibe, lumiracoxibe, 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 lipoxigenase (LOX), como é o caso da tepoxalina (AGNELLO et al., 2005; CLARK, 2006).

A ativação da fosfolipase A<sub>2</sub>, em resposta a vários estímulos, libera ácido araquidônico, o qual está presente em abundância nas membranas celulares fosfolipídicas e pode ser metabolizado por duas importantes vias enzimáticas: a COX e a 5 lipoxigenase (5-LOX), culminando na formação de mediadores inflamatórios prostanoídes e leucotrienos, respectivamente. Tanto os efeitos terapêuticos quanto os efeitos tóxicos dos AINES são causados pela inibição dessas vias enzimáticas e subsequente interferência na síntese dos mediadores inflamatórios (CHARLIER; MICHAUX, 2003).

A ciclo-oxigenase 1 (COX-1) e a COX-2 foram identificadas como duas isoformas distintas da enzima COX, e são as responsáveis pela produção de prostaglandinas. A COX-1 é considerada a isoforma constitutiva da enzima COX e é responsável pela produção das prostaglandinas basais da homeostase normal de vários tecidos, incluindo estômago, rins, plaquetas e trato reprodutivo. Nesses locais, a COX-1 cataliza a síntese de prostaglandinas envolvidas em funções homeostáticas diárias (CROFFORD et al., 1994). Destacam-se as

prostaglandinas que regulam o fluxo sanguíneo renal, a integridade gastrointestinal, e as que possuem papel na coagulação sanguínea por meio da síntese de plaquetas e tromboxano A<sub>2</sub> (JONES; BUDSBERG, 2000). A COX-2 é a isoforma induzível da enzima COX, e localiza-se primariamente em locais de inflamação, embora também seja expressa constitutivamente no cérebro e rins de algumas espécies. Várias interleucinas e fator de necrose tumoral- $\alpha$  induzem a formação da COX-2 (SMITH, 1998).

O fluxo sanguíneo renal é mantido por uma complexa interação entre vários fatores, incluindo o sistema nervoso simpático, vários hormônios e sistemas renais locais de controle interno (GUYTON; HALL, 2000). A atividade das prostaglandinas nos rins inclui a autorregulação do fluxo sanguíneo renal e filtração glomerular, modulação da liberação de renina, transporte de íons tubulares e equilíbrio hídrico (CLIVE; STOFF, 1984; KORE, 1990). Na hipotensão causada por hemorragia, depleção de sal ou anestesia, a autorregulação do fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular são dependentes das prostaglandinas (CLIVE; STOFF, 1984; KORE, 1990). As prostaglandinas contribuem para a função renal principalmente na ocorrência de condições adversas e a sua inibição, concomitante à alterações hemodinâmicas, pode resultar em efeitos deletérios ao órgão (CLIVE; STOFF, 1984; KORE, 1990; GAMBARO; PERAZELLA, 2003). Também há evidências de que as prostaglandinas são importantes na manutenção da função renal durante as primeiras 24 horas pós-cirurgia (POWER et al., 1992).

As alterações gastrointestinais são os principais efeitos adversos relacionados à administração de AINES em cães (HAMPSHIRE et al., 2004; LUNA et al., 2007). As prostaglandinas estão envolvidas em numerosas funções do trato gastrointestinal, incluindo motilidade, secreção, regulação do fluxo sanguíneo e citoproteção da mucosa gástrica (JONES; BUDSBERG, 2000). Os AINES podem induzir úlceras gástricas pelo comprometimento da citoproteção mediado pelas prostaglandinas (VONDERHAAR; SALISBURY, 1993) e a COX-1 é a principal isoforma responsável pela produção das prostaglandinas basais da mucosa gástrica (JONES; BUDSBERG, 2000). A toxicidade gastrointestinal também pode ser causada pela irritação direta do fármaco à mucosa e ocorre devido aos AINES serem ácidos que se tornam mais lipofílicos no ambiente estomacal, difundindo-se na mucosa gástrica, onde podem causar a injúria (WHITTLE, 2004).

A interferência com a função plaquetária pode ser o resultado da administração de alguns AINES via inibição da COX-1, que cataliza o primeiro passo na formação do



tromboxano A<sub>2</sub> para iniciar a agregação plaquetária (JONES et al., 2002). Devido a analgesia preventiva ser uma parte importante do manejo cirúrgico, é importante assegurar que a administração de um AINE não afetará adversamente a função plaquetária ou comprometerá o status renal ou hepático do paciente (KAY-MUGFORD et al., 2004).

Uma terceira isoforma da enzima COX também foi identificada, inicialmente conhecida como ciclo-oxigenase 3 (COX-3), e agora descrita como uma variante da enzima COX-1, com menor atividade na síntese de prostaglandinas e que parece ter atuação no controle central da dor. Essa enzima é inibida pelo paracetamol e pela dipirona (CHANDRASEKHARAN et al., 2002). A COX-3 parece ser mais numerosa em cães do que em pessoas ou animais de laboratório (ARONOFF et al., 2005).

Sugere-se que a ação anti-inflamatória dos AINES ocorra devido à inibição da enzima COX-2, 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). Por isso, os AINES têm sido desenvolvidos com maior especificidade de inibição à enzima COX-2. Quanto maior a especificidade para a COX-2, menores os efeitos colaterais de ulceração gástrica e insuficiência renal (PAPICH, 1997; MATHEWS, 1997).

Entretanto, estudos demonstram que a COX-1 também produz prostaglandinas que contribuem para a inflamação (GILRON et al., 2003), e que a COX-2 também é expressa em condições normais nos rins, cérebro e trato reprodutivo (CARROL; SIMONSON, 2005). Ademais, foi demonstrado que a COX-2 é induzida durante a resolução de uma resposta inflamatória, produzindo prostaglandinas anti-inflamatórias, tais como a PGD<sub>2</sub> e a PGF<sub>2</sub>α e portanto, a inibição da COX-2 pode resultar na persistência da inflamação (GILROY et al., 1999; WILLOUGHBY et al., 2000) e também pode retardar a cicatrização de úlceras gástricas (SCHMASSMANN et al., 1998).

Também há indícios de que a inibição da COX-1 não é o único mecanismo responsável pelas lesões gastrointestinais associadas à administração dos AINES. O aumento da síntese de leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) gástrico foi relatado durante a terapia com AINES (HUDSON et al., 1993) e estimula a quimiotaxia, adesão e degranulação dos neutrófilos, resultando em lesão da mucosa (PARENTE, 2001). Ademais, foi documentado que os AINES aumentam a adesão de neutrófilos e a sua migração nas vênulas mesentéricas, um fenômeno não observado com o uso da tepoxalina (KIRCHNER et al., 1997). Essa análise sugere que a inibição da 5-LOX pode ser benéfica na proteção da mucosa gastrointestinal contra os danos

atribuídos à inibição da enzima COX (RAINSFORD, 1993; AGNELLO et al., 2005). Devido aos produtos da via 5-LOX terem importante papel na mediação da inflamação (HELLER et al., 1998), a inibição dessa via também oferece outro método para o bloqueio da cascata inflamatória (AGNELLO et al., 2005).

As enzimas LOX são classificadas de acordo com a posição na qual elas oxidam o ácido araquidônico (KUHN, 2000). Embora existam três LOX em mamíferos (5-LOX, 12-LOX e 15-LOX), a biologicamente mais importante é a 5-LOX, a qual é encontrada principalmente em células de origem mieloide, tais como leucócitos polimorfonucleares, macrófagos, eosinófilos, mastócitos, monócitos, basófilos e linfócitos B, os quais estão envolvidos em reações inflamatórias e imunes (BERTOLINI et al., 2001).

É a 5-LOX que 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<sub>4</sub> frequentemente está presente em lesões inflamatórias na mucosa do cólon e do intestino delgado. O LTC<sub>4</sub> diminui o fluxo sanguíneo da mucosa gástrica, devido a sua ação vasoconstritora e o LTB<sub>4</sub> aumenta o dano por estimular a infiltração de leucócitos (PARENTE, 2001).

Os anti-inflamatórios de ação dupla atuam por meio da inibição das enzimas COX e 5-LOX. Esses fármacos proporcionam um espectro mais amplo de inibição dos mediadores inflamatórios, resultando em boa analgesia transoperatória em humanos, além de promoverem menor incidência de efeitos adversos no trato gastrointestinal (KIRCHNER et al., 1997). Estudos *in vitro* e *in vivo* em cães demonstraram a ação inibitória da tepoxalina em COX-1 e em COX-2 no sangue e na mucosa gastroduodenal, além da ação inibidora da 5-LOX, consistente com o propósito de ação do fármaco (AGNELLO et al., 2005; PUNKE et al., 2008). Em decorrência disso, apesar da tepoxalina ser um inibidor preferencial de COX-1, ela tem um perfil de segurança gastrointestinal que supera os inibidores mais seletivos à COX-2 (PAPICH, 2008).

Em gatos, há apenas um estudo (GOODMAN et al., 2010) que demonstra os efeitos da tepoxalina na produção de eicosanoides. O fármaco foi administrado na dose de 5 mg/kg a cada 12 horas durante 8 dias, e a sua administração resultou na inibição de COX-1 e 5-LOX.

Não houve inibição da enzima COX-2, como demonstrado em cães (AGNELLO et al., 2005), o que pode ter sido consequência da dose administrada e das diferenças farmacodinâmicas entre as espécies (GOODMAN et al., 2010). Há o interesse na aplicabilidade de inibidores da 5-LOX, como a tepoxalina, para o possível uso como tratamento de gatos com carcinoma de células escamosas (WAKSHLAG et al., 2011).

Em cães, a tepoxalina apresenta elevada margem de segurança. A tepoxalina foi avaliada em cães hípidos, anestesiados, normotensos e normovolêmicos na dose de 10 mg/kg por meio de cintilografia renal e não foram observados efeitos adversos na função renal (KAY-MUGFORD et al., 2004). Em cães submetidos à hipotensão anestésica, também não foram observadas alterações hepáticas ou renais (LOPES et al., 2011). A administração de doses diárias de 30 vezes a dose recomendada por períodos prolongados em cães foi associada apenas a efeitos adversos gastrointestinais moderados, sem alterações nos índices bioquímicos de função hepática e renal (KNIGHT et al., 1996).

A seleção prévia do AINE deve ser considerada antes da administração, devido seu potencial em causar efeitos adversos (MATHEWS, 2002). A escolha desses medicamentos também depende da resposta clínica e da tolerância aos efeitos colaterais (GAYNOR, 2008). Em função disso, antes de se iniciar um tratamento com um AINE, é imperativo verificar evidências de doença renal ou hepática, desidratação e hipotensão (GAYNOR, 2008). Em animais conscientes, hípidos e normovolêmicos, o fluxo sanguíneo renal não é prejudicado pela redução da síntese de prostaglandinas causada pelos AINES (BLACK et al., 1998). Entretanto, anestésicos e outras medicações prejudicam a regulação da pressão sanguínea e durante a cirurgia, a hipovolemia pode agravar esse quadro. Nessas condições, a supressão dos AINES na síntese das prostaglandinas leva à isquemia e lesão renal (ELWOOD et al., 1992; MCNEIL, 1992). Portanto, a principal restrição da administração dos AINES em animais saudáveis no período perioperatório é a potencial nefrotoxicidade associada à hipotensão e/ou hipovolemia (MATHEWS, 2000).

## **Material e Métodos**

### **1. Seleção dos Animais**

Foram utilizados 18 gatos, machos, adultos, sem raça definida, com peso entre 3 e 5 kg e comprovadamente hípidos. A comprovação da hígidez foi realizada por meio de exame físico e laboratorial, avaliando-se hemograma, dosagens séricas de alanina amino-transferase

(ALT), fosfatase alcalina (FA), ureia (U) e creatinina (Cr), concentrações urinárias de Cr, gama-glutamyltransferase (GGT), proteínas totais e albumina, densidade urinária, fração de excreção de sódio (FENa) e teste para vírus da imunodeficiência felina (FIV) e vírus da leucemia felina (FeLV). Os animais foram alojados em um gatil com solário e gaiolas individuais, por um período mínimo de 15 dias para adaptação ao local e receberam alimentação com ração comercial e água *ad libitum*.

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.

## 2. Delineamento Experimental

Após a comprovação da higidez, os animais foram alocados em três grupos ( $n = 6$ ), os quais foram somente anestesiados e submetidos à hipotensão com isoflurano<sup>2</sup> (CON), ou que ainda receberam tepoxalina<sup>3</sup> pela via oral duas horas antes do procedimento de hipotensão (PRÉ) ou após o procedimento de hipotensão (PÓS).

Devido à formulação comercial da tepoxalina ser disponibilizada em comprimidos de 50, 100 e 200 mg, objetivou-se a administração de uma dose próxima a 25 mg/kg para que o comprimido não fosse fracionado, o que correspondeu à administração de um comprimido de 100 mg para cada animal. Ademais, para o estudo subagudo, os animais dos grupos PRÉ e PÓS também receberam as mesmas doses de tepoxalina administradas a cada 24 horas, durante cinco dias pós procedimento.

## 3. Indução da Hipotensão

Para a realização da hipotensão, os animais foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas, e posteriormente, anestesiados com isoflurano diluído em oxigênio ( $F_i = 0,6$ ) administrado ao efeito por meio de máscara anestésica. Posteriormente os animais foram intubados com sonda endotraqueal de diâmetro adequado, conectados a um sistema avalvular tipo Bain e mantidos em anestesia geral inalatória<sup>4</sup>. Os animais foram mantidos em ventilação mecânica ciclada à pressão de 10 cmH<sub>2</sub>O (I/E 1:2). A frequência respiratória foi ajustada para

---

<sup>2</sup> Forane® - Abbott Laboratórios do Brasil LTDA, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Zubrin® - Intervet Schering-Plough Animal Health, Cruzeiro, SP, Brasil.

<sup>4</sup> Aparelho de anestesia HB Conquest 3.000 - HB Hospitalar Indústria e Comércio LTDA, São Paulo, SP, Brasil.

que a concentração de dióxido de carbono expirado (ETCO<sub>2</sub>) permanecesse entre 35 e 45 mmHg, mensurado por meio de analisador de gases<sup>5</sup>.

Realizou-se venopunção cefálica com cateter 22G, para administração de 3 mL/kg/hora de solução fisiológica<sup>6</sup> via bomba de infusão<sup>7</sup> e venopunção jugular com cateter 22G para colheita de sangue para análise de pH, gases sanguíneos e eletrólitos. Um manguito conectado a um monitor multiparamétrico<sup>5</sup> foi posicionado sobre a artéria podal dorsal, para mensuração das pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD). Adicionalmente, a PAS também foi mensurada no membro contra-lateral, por meio de doppler ultrassônico<sup>8</sup>. Frequência cardíaca (FC) e ritmo cardíaco foram monitorados por meio de monitor multiparamétrico, com derivação II. A saturação de oxigênio na hemoglobina (SpO<sub>2</sub>) foi monitorada por meio de monitor multiparamétrico com o sensor posicionado na língua e a temperatura dos animais foi mantida entre 37 e 38 °C, com auxílio de colchão térmico<sup>9</sup>. A instrumentação dos animais está caracterizada na Figura 1. O período de preparação e estabilização do paciente foi padronizado em 30 minutos.

Transcorrido o período de preparação e estabilização, avaliou-se FC, PAS, PAM, PAD, ETCO<sub>2</sub>, concentração de isoflurano ao final da expiração (ETIso), e SpO<sub>2</sub> (momento basal). Posteriormente, ETIso foi elevado em 0,25% a cada 3 minutos até que a PAM atingisse valores entre 45 - 60 mmHg, a fim de caracterizar um quadro de hipotensão moderada. Caso a PAM reduzisse mais que o estabelecido, reduzia-se o ETIso. Após a obtenção do quadro descrito, cerca de 15 minutos após o início do processo, os parâmetros foram novamente avaliados (0 minuto) e a cada 10 minutos, totalizando 60 minutos de hipotensão.

Para a avaliação dos gases sanguíneos, eletrólitos e pH, foi colhido 0,3 mL de sangue venoso antes da indução da hipotensão, aos 30 e aos 60 minutos, utilizando-se seringa de 1 mL previamente heparinizada e colheita de forma anaeróbica. Sequencialmente, a amostra foi processada<sup>10</sup> obtendo-se valores de pH, pressão parcial de dióxido de carbono (P<sub>v</sub>CO<sub>2</sub>), em mmHg, e bicarbonato de sódio (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), déficit de base (DB), sódio (Na<sup>+</sup>), potássio (K<sup>+</sup>) e cálcio ionizado (iCa<sup>2+</sup>), em mmol/L.

Também foi avaliado o tempo de sangramento antes da hipotensão e aos 30 e aos 60

---

<sup>5</sup> LifeWindow™ 6000V - Digicare Biomedical Technology, Boynton Beach, Florida, E.U.A.

<sup>6</sup> Solução de NaCl 0,9% - JP Indústria Farmacêutica SA, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

<sup>7</sup> Digipump SR8X - Digicare Biomedical Technology, Boynton Beach, Florida, E.U.A.

<sup>8</sup> Pocket Doppler model 841 - A, Parks Medical Electronics, Aloha, Oregon, E.U.A.

<sup>9</sup> Colchão Térmico – Ortovet – Ortopedia Veterinária Comercial Ltda., São Paulo, SP, Brasil.

<sup>10</sup> i-STAT® - Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, EUA.

minutos, por meio de perfuração da face interna da orelha, com auxílio de uma lanceta, após adequada antissepsia, conforme demonstrado na Figura 2.

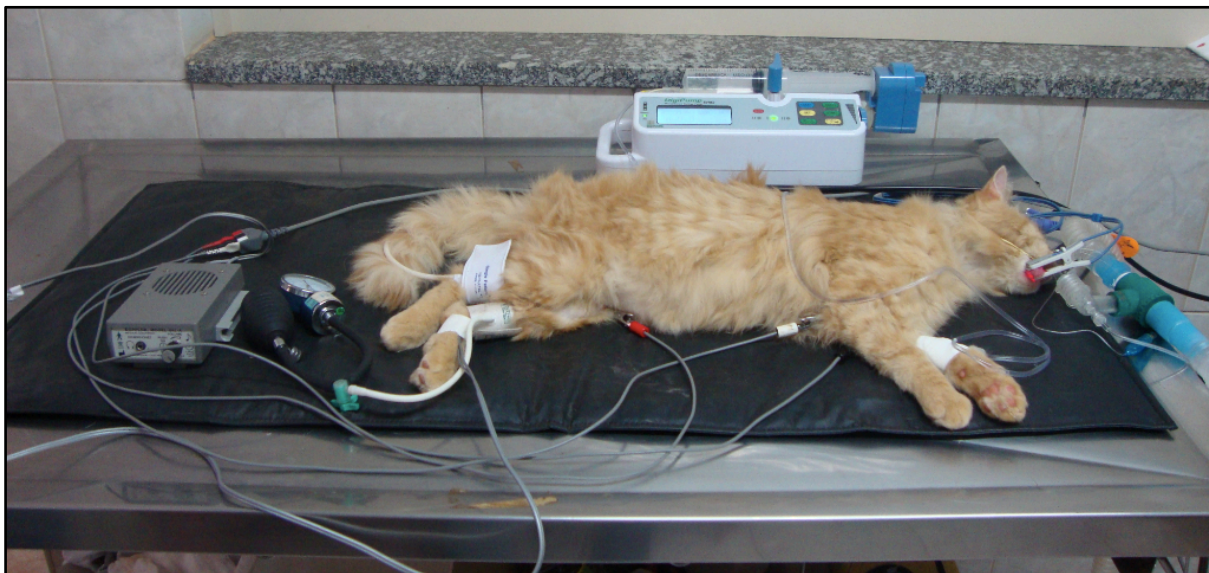


Figura 1 – Posicionamento dos manguitos para mensuração das pressões arteriais sistólica, média e diastólica, posicionamento dos eletrodos para avaliação de frequência cardíaca e eletrocardiograma, posicionamento do sensor para mensuração da saturação de oxigênio na hemoglobina e bomba de infusão para administração de fluidoterapia em gatos submetidos à hipotensão com isoflurano (CON) e tratados previamente (PRÉ) ou posteriormente (PÓS) com 25 mg/kg de tepoxalina, durante 5 dias.



Figura 2 – Avaliação do tempo de sangramento da face interna da orelha em gatos submetidos à hipotensão com isoflurano (CON) e tratados previamente (PRÉ) ou posteriormente (PÓS) com 25 mg/kg de tepoxalina, durante 5 dias.

#### 4. Avaliações laboratoriais

Por meio de colheita de sangue via venopunção jugular, foram colhidas amostras para determinação de ALT, FA e U antes do procedimento para avaliação da higidez (basal) e 24 horas e 7 dias pós-hipotensão. Também foram avaliados Cr e Na<sup>+</sup> nos tempos descritos e em 48 horas pós-hipotensão.

Por meio de cistocentese com agulha 24G, foi colhido 5 mL de urina no momento basal e 24 horas, 48 horas e 7 dias pós-hipotensão para mensuração de Cr, GGT, densidade, proteína, albumina e Na<sup>+</sup>. Os testes séricos de ALT, FA, U e Cr e urinários de Cr e GGT foram avaliados por meio de kits comerciais específicos<sup>11</sup>.

A densidade urinária foi avaliada pela técnica de refratometria<sup>12</sup>. As urinas com densidade até 1,040 não foram diluídas, e as urinas com densidade superior a esse valor foram diluídas em 1:2 (20 µL de urina e 20 µL de água deionizada).

Para o cálculo da GGT urinária, utilizou-se a densidade de 1,025 como fator de correção para o fluxo urinário, através da equação  $X = Y \times 25 / Z$ , em que X é a concentração

<sup>11</sup> Labtest Diagnóstica SA, Lagoa Santa, MG, Brasil.

<sup>12</sup> Refratômetro de mão para urina modelo Q767-5 - Quimis aparelhos científicos Ltda, Diadema, SP, Brasil.

de GGT urinária calculada; Y é a concentração de GGT urinária da amostra e Z refere-se aos últimos dois dígitos da densidade urinária da amostra (DeCHEPPER et al., 1989).

O  $\text{Na}^+$  foi determinado pelo método de íon eletrodo seletivo<sup>13</sup>. A mensuração das concentrações de  $\text{Na}^+$  no soro e na urina, aliada às mensurações de Cr, permitiram o cálculo da fração de excreção de  $\text{Na}^+$  (FENa) (WALDROP, 2008) através da equação  $\text{FENa} = (\text{U}_{\text{Na}} \times \text{P}_{\text{Cr}}) / (\text{P}_{\text{Na}} \times \text{U}_{\text{Cr}}) \times 100$ , em que  $\text{U}_{\text{Na}}$  é a concentração de  $\text{Na}^+$  na urina,  $\text{P}_{\text{Cr}}$  é a concentração plasmática de creatinina,  $\text{P}_{\text{Na}}$  é concentração plasmática de  $\text{Na}^+$  e  $\text{U}_{\text{Cr}}$  é a concentração urinária de creatinina.

Proteínas totais e albumina na urina foram mensuradas por métodos enzimáticos colorimétricos por meio de kits comerciais<sup>14</sup>, com leitura da absorbância no ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) e curva padrão com 6 pontos. Todas as amostras foram feitas em duplicata, considerando-se como resultado final a média aritmética entre os valores obtidos. Para a correção dos resultados obtidos com o volume de urina produzida, considerou-se as razões entre proteinúria e creatinina na urina e entre albuminúria e creatinina na urina.

O hemograma foi realizado por meio de colheita de sangue via venopunção jugular antes do procedimento para avaliação da higidez (basal) e 48 horas e 7 dias pós-hipotensão. Foram avaliados leucócitos totais, hemácias, hematócrito (Ht), hemoglobina (Hb), volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM).

Por fim, foram observados possíveis efeitos colaterais como anorexia, êmese ou sangramento gastrointestinal, durante os 7 dias de avaliação. Ao final do estudo, todos os animais foram castrados e doados.

## 5. Análise estatística

A análise estatística<sup>15</sup> foi realizada por análise de variância (ANOVA) para amostras repetidas seguido de teste de Dunnett para as comparações dentro de cada grupo, em relação ao tempo 0 min (transanestésico) ou basal (bioquímicos) para todos os parâmetros, exceto efeitos colaterais, tempo de sangramento, densidade urinária, GGT, razão GGT-creatinina na

<sup>13</sup> AVL 9180 electrolyte analyzer® - Roche Diagnostics, New York, EUA.

<sup>14</sup> Protal colorimétrico® e Albumina colorimétrico® - Laborlab Prod. Lab. Ltda, Guarulhos, SP, Brasil.

<sup>15</sup> GraphPad Prism 5.0 GraphPad Prism, GraphPad Software Inc, San Diego, California, USA.



urina, razão proteína-Cr na urina e razão albumina-Cr na urina. Ainda, para aqueles parâmetros, nas comparações entre os grupos em cada momento, foi utilizado teste de Tukey ou teste t não pareado seguido de correção de Welch quando houvesse variabilidade entre os desvios padrão. A análise dos dados não paramétricos tempo de sangramento, densidade urinária, GGT, razão GGT-Cr na urina, razão proteína-Cr na urina e razão albumina-Cr na urina foi realizada por teste de Friedman seguido de 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 significantes quando o  $P < 0,05$ .

## Resultados

### 1. Padronização dos grupos experimentais

As médias de peso corporal foram  $3,8 \pm 0,62$  kg,  $3,98 \pm 0,78$  kg e  $4,13 \pm 0,31$  kg, para os grupos CON, PRÉ e PÓS, respectivamente, o que correspondeu à administração de 25,12 mg/kg de tepoxalina ao grupo PRÉ e 24,21 mg/kg ao grupo PÓS.

### 2. Modelo de hipotensão

O procedimento anestésico foi eficiente na manutenção do modelo de hipotensão proposto, como pode ser observado na Tabela 1. Durante o procedimento anestésico, após a instauração do quadro hipotensivo, pôde-se observar que os parâmetros avaliados permaneceram estáveis e dentro da variação fisiológica para a espécie, com exceção da pressão arterial, devido aos animais terem sido submetidos à hipotensão com isoflurano. Na análise estatística, o CON apresentou valores de FC elevados quando comparado ao PÓS entre 40 e 60 minutos de hipotensão; e também apresentou valores elevados na PAS e na PAD, quando comparado aos demais grupos aos 40 minutos de avaliação. Também foi observado que o tempo de sangramento não apresentou alterações estatísticas em nenhum momento de avaliação (Tabela 1).

Durante o procedimento anestésico também observou-se estabilidade em relação ao equilíbrio ácido-base e eletrolítico dos animais (Tabela 2), e os parâmetros avaliados permaneceram dentro dos valores de referência para a espécie (LEE; DROBATZ, 2003), com exceção do  $iCa^{2+}$ , em que pode ser observado redução desse em todos os momentos de

avaliação, inclusive no momento basal, nos três grupos avaliados. Na análise estatística, houve redução do pH no PRÉ em relação ao momento basal aos 30 e aos 60 minutos de avaliação. Houve elevação estatística do DB no CON em relação ao PÓS no momento basal; e para esse mesmo parâmetro, quando comparados ao seu momento basal, o PRÉ demonstrou elevação estatística aos 60 minutos, e o PÓS demonstrou essa elevação aos 30 e aos 60 minutos de avaliação.

Tabela 1 – Valores de frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial média (PAM), pressão arterial diastólica (PAD), saturação de oxigênio na hemoglobina (SpO<sub>2</sub>), concentração de isoflurano ao final da expiração (ETIso) e tempo de sangramento, obtidos em gatos submetidos à hipotensão com isoflurano (CON) e tratados previamente (PRÉ) ou posteriormente (PÓS) com 25 mg/kg de tepoxalina, durante 5 dias. Valores de FC, PAS, PAM, PAD, SpO<sub>2</sub> e ETIso expressos em média ± DP. Valores de tempo de sangramento expressos em mediana e intervalos interquartil. P < 0,05.

Grupo	Basal	0	10	Momentos (minutos)				
				20	30	40	50	60
				<b>FC (bpm)</b>				
CON	154 ± 9	154 ± 14	142 ± 10	137 ± 12	151 ± 20	154 ± 10 <sup>A</sup>	145 ± 9 <sup>A</sup>	149 ± 13 <sup>A</sup>
PRÉ	148 ± 25	146 ± 23	137 ± 12	136 ± 14	136 ± 14	142 ± 10 <sup>AB</sup>	140 ± 9 <sup>AB</sup>	139 ± 8 <sup>AB</sup>
PÓS	148 ± 27	145 ± 22	144 ± 26	134 ± 18	132 ± 18	128 ± 16 <sup>B</sup>	126 ± 16 <sup>B</sup>	132 ± 7 <sup>B</sup>
				<b>PAS (mmHg)</b>				
CON	90 ± 7	74 ± 14	76 ± 10	76 ± 11	86 ± 21	91 ± 4 <sup>A</sup>	82 ± 12	85 ± 8
PRÉ	111 ± 13	77 ± 12	75 ± 8	76 ± 6	74 ± 13	76 ± 7 <sup>B</sup>	75 ± 6	76 ± 9
PÓS	99 ± 18	76 ± 8	79 ± 9	75 ± 5	77 ± 8	78 ± 3 <sup>B</sup>	76 ± 11	88 ± 15
				<b>PAM (mmHg)</b>				
CON	63 ± 3	50 ± 7	46 ± 7	45 ± 11	57 ± 20	55 ± 4	50 ± 13	52 ± 8
PRÉ	72 ± 18	50 ± 8	46 ± 10	44 ± 6	48 ± 9	44 ± 8	47 ± 8	47 ± 8
PÓS	71 ± 13	45 ± 5	50 ± 7	46 ± 5	49 ± 3	47 ± 2	48 ± 8	57 ± 12
				<b>PAD (mmHg)</b>				
CON	43 ± 4	30 ± 11	28 ± 6	28 ± 6	39 ± 20	38 ± 2 <sup>A</sup>	30 ± 13	33 ± 9
PRÉ	52 ± 12	25 ± 10	25 ± 8	28 ± 7	27 ± 12	26 ± 10 <sup>B</sup>	28 ± 8	32 ± 10
PÓS	44 ± 17	26 ± 3	29 ± 8	25 ± 3	31 ± 7	29 ± 2 <sup>B</sup>	30 ± 13	36 ± 10
				<b>SpO<sub>2</sub> (%)</b>				
CON	96 ± 4	98 ± 1	98 ± 2	97 ± 2	97 ± 3	96 ± 2	98 ± 1	98 ± 1
PRÉ	98 ± 1	98 ± 2	97 ± 2	98 ± 1	99 ± 1	99 ± 1	97 ± 1	98 ± 2
PÓS	98 ± 1	98 ± 1	98 ± 1	98 ± 1	99 ± 1	98 ± 1	98 ± 2	97 ± 2
				<b>ETIso (V%)</b>				
CON	1,3 ± 1,0	1,7 ± 0,6	1,6 ± 0,7	1,6 ± 0,4	1,6 ± 0,4	1,7 ± 0,2	1,9 ± 0,3	1,8 ± 0,4
PRÉ	2,0 ± 0,4	2,5 ± 0,6	2,4 ± 0,6	2,3 ± 0,5	2,3 ± 0,6	2,4 ± 0,5	2,4 ± 0,6	2,2 ± 0,8
PÓS	2,2 ± 0,7	2,1 ± 0,5	2,3 ± 0,5	2,3 ± 0,5	2,3 ± 0,5	2,2 ± 0,4	2,1 ± 0,3	2,1 ± 0,3
				<b>Tempo de sangramento (seg)</b>				
CON	105[60;120]	NA	NA	NA	90[60;120]	NA	NA	90[60;120]
PRÉ	90[45;150]	NA	NA	NA	75[60;180]	NA	NA	75[60;120]
PÓS	120[30;120]	NA	NA	NA	75[30;150]	NA	NA	75[30;120]

Médias seguidas de letras iguais não diferem entre si.

NA = não avaliado.

Tabela 2 – Valores venosos de pH, bicarbonato de sódio ( $\text{HCO}_3^-$ ), déficit de base (DB), pressão parcial de dióxido de carbono ( $\text{P}_v\text{CO}_2$ ), sódio ( $\text{Na}^+$ ), potássio ( $\text{K}^+$ ) e cálcio ionizado ( $\text{iCa}^{2+}$ ), obtidos em gatos submetidos à hipotensão com isoflurano (CON) e tratados previamente (PRÉ) ou posteriormente (PÓS) com 25 mg/kg de tepoxalina, durante 5 dias. Valores expressos em média  $\pm$  DP.  $P < 0,05$ .

Grupo	Momentos (minutos)		
	Basal	30	60
	<b>pH</b>		
CON	7,26 $\pm$ 0,07	7,34 $\pm$ 0,05	7,34 $\pm$ 0,02
PRÉ	7,33 $\pm$ 0,05	7,32 $\pm$ 0,04*	7,32 $\pm$ 0,05*
PÓS	7,26 $\pm$ 0,05	7,34 $\pm$ 0,08	7,34 $\pm$ 0,06
	<b><math>\text{HCO}_3^-</math> (mmol/L)</b>		
CON	19,2 $\pm$ 2,1	19,7 $\pm$ 2,9	19,1 $\pm$ 1,4
PRÉ	17,7 $\pm$ 2,2	17,6 $\pm$ 2,6	19,9 $\pm$ 3,1
PÓS	16,7 $\pm$ 1,2	17,6 $\pm$ 1,4	17,7 $\pm$ 1,3
	<b>DB (mmol/L)</b>		
CON	-6,5 $\pm$ 1,76 <sup>A</sup>	-5,83 $\pm$ 2,93	-6,67 $\pm$ 1,63
PRÉ	-8,17 $\pm$ 2,23 <sup>AB</sup>	-8,33 $\pm$ 3,08	-6,00 $\pm$ 3,63*
PÓS	-10,17 $\pm$ 1,17 <sup>B</sup>	-7,83 $\pm$ 2,04*	-7,83 $\pm$ 1,83*
	<b><math>\text{P}_v\text{CO}_2</math> (mmHg)</b>		
CON	38,1 $\pm$ 8,6	37,0 $\pm$ 7,9	35,6 $\pm$ 3,1
PRÉ	34,0 $\pm$ 6,5	34,6 $\pm$ 2,8	38,6 $\pm$ 6,3
PÓS	38,3 $\pm$ 5,9	33,0 $\pm$ 6,0	33,6 $\pm$ 4,2
	<b><math>\text{Na}^+</math> (mmol/L)</b>		
CON	151 $\pm$ 2	151 $\pm$ 2	150 $\pm$ 2
PRÉ	151 $\pm$ 1	150 $\pm$ 2	150 $\pm$ 2
PÓS	150 $\pm$ 2	153 $\pm$ 2	152 $\pm$ 4
	<b><math>\text{K}^+</math> (mmol/L)</b>		
CON	3,7 $\pm$ 0,4	3,7 $\pm$ 0,3	3,6 $\pm$ 0,5
PRÉ	3,1 $\pm$ 0,3	3,2 $\pm$ 0,4	3,6 $\pm$ 0,1
PÓS	3,0 $\pm$ 0,5	3,4 $\pm$ 0,4	3,4 $\pm$ 0,3
	<b><math>\text{iCa}^{2+}</math> (mmol/L)</b>		
CON	0,86 $\pm$ 0,26 <sup>A</sup>	0,91 $\pm$ 0,25	0,88 $\pm$ 0,28
PRÉ	0,82 $\pm$ 0,16 <sup>A</sup>	0,73 $\pm$ 0,2	0,91 $\pm$ 0,05
PÓS	0,56 $\pm$ 0,1 <sup>B</sup>	0,72 $\pm$ 0,2	0,68 $\pm$ 0,17

\*Diferença significativa em relação ao momento basal.

Médias seguidas de letras iguais não diferem entre si.

### 3. Avaliação hepática e renal

Não foram observadas alterações nas análises séricas de ALT, FA, U e Cr, tanto nas comparações intragrupo, quanto entre os grupos em cada momento (Tabela 3). Os parâmetros avaliados no hemograma permaneceram dentro da variação fisiológica para a espécie (KANEKO et al., 1997) em todos os momentos de avaliação. Entretanto, houve redução estatística do Ht e da Hb no CON em relação ao momento basal aos 7 dias de avaliação. Nesse mesmo momento o CON apresentou valores reduzidos de Hb em relação aos grupos tratados com tepoxalina (Tabela 3).

Tabela 3 – Valores séricos de alanina amino-transferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), ureia (U), creatinina (Cr), hematócrito (Ht) e hemoglobina (Hb) obtidos em gatos submetidos à hipotensão com isoflurano (CON) e tratados previamente (PRÉ) ou posteriormente (PÓS) com 25 mg/kg de tepoxalina, durante 5 dias. Valores expressos em média  $\pm$  DP.  $P < 0,05$ .

Grupo	Basal	Momentos		
		24 horas	48 horas	7 dias
		<b>ALT (UI/L)</b>		
CON	52 $\pm$ 27	57 $\pm$ 31	NA	47 $\pm$ 21
PRÉ	44 $\pm$ 11	46 $\pm$ 13	NA	45 $\pm$ 11
PÓS	68 $\pm$ 25	78 $\pm$ 21	NA	54 $\pm$ 16
		<b>FA (UI/L)</b>		
CON	36 $\pm$ 11	41 $\pm$ 7	NA	41 $\pm$ 13
PRÉ	56 $\pm$ 21	56 $\pm$ 21	NA	53 $\pm$ 29
PÓS	38 $\pm$ 13	49 $\pm$ 25	NA	35 $\pm$ 8
		<b>U (mg/dL)</b>		
CON	46 $\pm$ 8	47 $\pm$ 10	NA	52 $\pm$ 12
PRÉ	58 $\pm$ 14	58 $\pm$ 17	NA	60 $\pm$ 10
PÓS	53 $\pm$ 9	49 $\pm$ 14	NA	59 $\pm$ 5
		<b>Cr (mg/dL)</b>		
CON	1,23 $\pm$ 0,19	1,22 $\pm$ 0,17	1,27 $\pm$ 0,21	1,30 $\pm$ 0,23
PRÉ	1,22 $\pm$ 0,12	1,10 $\pm$ 0,09	1,08 $\pm$ 0,12	1,20 $\pm$ 0,17
PÓS	1,32 $\pm$ 0,18	1,20 $\pm$ 0,13	1,13 $\pm$ 0,18	1,17 $\pm$ 0,10
		<b>Ht (%)</b>		
CON	42,4 $\pm$ 3,5	NA	37,8 $\pm$ 7,2	31,3 $\pm$ 9,6*
PRÉ	42,3 $\pm$ 4,5	NA	41,2 $\pm$ 8,3	42,9 $\pm$ 9,4
PÓS	43,9 $\pm$ 2,9	NA	44,6 $\pm$ 7,8	43,3 $\pm$ 7,3
		<b>Hb (g/dL)</b>		
CON	13,3 $\pm$ 1,0	NA	12,1 $\pm$ 2,5	9,6 $\pm$ 3,1 <sup>A</sup>
PRÉ	13,7 $\pm$ 1,6	NA	12,9 $\pm$ 2,4	13,6 $\pm$ 2,9 <sup>B</sup>
PÓS	14,2 $\pm$ 1,1	NA	14,3 $\pm$ 2,65	13,7 $\pm$ 2,4 <sup>B</sup>

\*Diferença significativa em relação ao momento basal.

Médias seguidas de letras iguais não diferem entre si.

NA = não avaliado.

Na análise urinária (Tabela 4), observou-se elevação estatística da densidade em ambos os grupos tratados com tepoxalina, quando comparados ao CON, desde o momento basal até 48 horas de avaliação. Aos 7 dias, apenas o PRÉ demonstrou elevação estatística em relação ao CON; e o PÓS manteve-se estatisticamente igual ao CON e ao PRÉ.

Não foi observada alteração estatística referente à avaliação de Cr (Tabela 4). Na avaliação da GGT urinária, observou-se elevação estatística no CON no momento basal e às 24 horas de avaliação, quando comparado ao PRÉ e ao PÓS; e aos 7 dias de avaliação o CON apresentou valores elevados apenas em relação ao PRÉ (Tabela 4). Na avaliação da razão GGT-creatinina na urina, o CON apresentou valores elevados em todos os momentos de avaliação, quando comparado aos grupos tratados com tepoxalina (Tabela 4).

Na avaliação da FENa, observou-se elevação estatística dos valores do PRÉ em relação ao CON às 48 horas e aos 7 dias. Ademais, aos 7 dias de avaliação o PRÉ também demonstrou elevação em relação ao momento basal (Tabela 4).

Na avaliação da razão proteína-creatinina na urina, foi possível observar alterações estatísticas somente às 24 e às 48 horas pós-hipotensão, em que o CON e o PRÉ apresentaram valores elevados em relação ao PÓS (Tabela 4). Foi observado elevação estatística da razão albumina-creatinina na urina no CON em relação aos grupos tratados com tepoxalina às 24 e às 48 horas de avaliação. Aos 7 dias de avaliação, o CON apresentou elevação apenas em relação ao PRÉ, ao passo que o PÓS demonstrou valores iguais ao CON e ao PRÉ (Tabela 4).

Não foram observados efeitos colaterais e nem alterações comportamentais durante os sete dias de avaliação pós-hipotensão.

Tabela 4 – Valores urinários de densidade, creatinina (Cr) e gama-glutamyltransferase (GGT), razão GGT-Cr na urina, fração de excreção de sódio (FENa), razão proteína-creatinina na urina e razão albumina-creatinina na urina obtidos em gatos submetidos à hipotensão com isoflurano (CON) e tratados previamente (PRÉ) ou posteriormente (PÓS) com 25 mg/kg de tepoxalina, durante 5 dias. Valores de Cr na urina e FENa expressos em média ± DP. Valores de densidade, GGT na urina, razão GGT-Cr na urina, razão proteína-creatinina na urina e razão albumina-creatinina na urina expressos em mediana ± intervalo interquartil. P < 0,05.

Grupo	Momentos			
	Basal	24 horas	48 horas	7 dias
<b>Densidade</b>				
CON	1,024 ± 0,004 <sup>A</sup>	1,024 ± 0,005 <sup>A</sup>	1,029 ± 0,013 <sup>A</sup>	1,030 ± 0,008 <sup>A</sup>
PRÉ	1,071 ± 0,017 <sup>B</sup>	1,066 ± 0,017 <sup>B</sup>	1,065 ± 0,008 <sup>B</sup>	1,072 ± 0,011 <sup>B</sup>
PÓS	1,060 ± 0,013 <sup>B</sup>	1,075 ± 0,006 <sup>B</sup>	1,066 ± 0,008 <sup>B</sup>	1,059 ± 0,010 <sup>AB</sup>
<b>Cr na urina (UI/L)</b>				
CON	239 ± 71	222 ± 69	232 ± 116	256 ± 55
PRÉ	276 ± 56	233 ± 32	241 ± 26	264 ± 67
PÓS	297 ± 94	274 ± 29	293 ± 80	221 ± 63
<b>GGT na urina (UI/L)</b>				
CON	53 ± 30 <sup>A</sup>	44 ± 14 <sup>A</sup>	59 ± 53	60 ± 33 <sup>A</sup>
PRÉ	22 ± 7,0 <sup>B</sup>	20 ± 8,0 <sup>B</sup>	18 ± 8,0	16 ± 1,0 <sup>B</sup>
PÓS	25 ± 6,0 <sup>B</sup>	15 ± 3,0 <sup>B</sup>	28 ± 15	16 ± 14 <sup>AB</sup>
<b>Razão GGT-Cr na urina</b>				
CON	0,226 ± 0,10 <sup>A</sup>	0,210 ± 0,07 <sup>A</sup>	0,226 ± 0,12 <sup>A</sup>	0,229 ± 0,11 <sup>A</sup>
PRÉ	0,080 ± 0,02 <sup>B</sup>	0,093 ± 0,05 <sup>B</sup>	0,075 ± 0,03 <sup>B</sup>	0,064 ± 0,02 <sup>B</sup>
PÓS	0,098 ± 0,05 <sup>B</sup>	0,055 ± 0,01 <sup>B</sup>	0,094 ± 0,43 <sup>B</sup>	0,097 ± 0,02 <sup>B</sup>
<b>FENa (%)</b>				
CON	0,51 ± 0,32	0,63 ± 0,36	0,29 ± 0,12 <sup>A</sup>	0,38 ± 0,14 <sup>A</sup>
PRÉ	0,55 ± 0,13	0,66 ± 0,06	0,85 ± 0,20 <sup>B</sup>	0,94 ± 0,45 <sup>*B</sup>
PÓS	0,60 ± 0,15	0,65 ± 0,15	0,52 ± 0,39 <sup>AB</sup>	0,79 ± 0,24 <sup>AB</sup>
<b>Razão proteína-creatinina na urina</b>				
CON	2,08[0;3,48]	2,44[0;5,52] <sup>A</sup>	3,79[0,28;7,95] <sup>A</sup>	2,99[0;4,56]
PRÉ	0,14[0;2,39]	1,79[0;2,02] <sup>A</sup>	1,92[0;2,23] <sup>A</sup>	1,61[0;1,91]
PÓS	0,241[0;0,59]	0,297[0;0,73] <sup>B</sup>	1,146[0;3,07] <sup>B</sup>	2,0[0;5,1]
<b>Razão albumina-creatinina na urina</b>				
CON	0,134[0;0,7]	0,537[0;2,37] <sup>A</sup>	1,252[0,08;3,64] <sup>A</sup>	0,595[0;1,83] <sup>A</sup>
PRÉ	0[0;0,03]	0[0;0] <sup>B</sup>	0[0;0,1] <sup>B</sup>	0[0;0] <sup>B</sup>
PÓS	0[0;0]	0[0;0] <sup>B</sup>	0,063[0;0,28] <sup>B</sup>	0,061[0;3,58] <sup>AB</sup>

\*Diferença significativa em relação ao momento basal.

Médias seguidas de letras iguais não diferem entre si.



## Discussão

Optou-se pela execução do modelo de hipotensão com a administração de isofluorano devido ao fármaco produzir redução da pressão arterial média de maneira dose-dependente em gatos (POTERACK et al., 1991). Ressalta-se que os anestésicos inalatórios promovem considerável depressão cardiovascular em gatos anestesiados, podendo até mesmo serem considerados uma das principais causas de mortalidade durante a anestesia (PASCOE et al., 2006). O isofluorano é comumente usado em protocolos anestésicos nessa espécie (PYPENDOP et al., 2011; ESCOBAR et al., 2012; WIESE et al., 2012), e a hipotensão pode ser deletéria em animais medicados concomitantemente com AINES em decorrência do risco de ocasionar isquemia renal, por meio da inibição das prostaglandinas (POWER et al., 1992; PERKOWSKI; WETMORE, 2006).

Durante o período de hipotensão, pôde ser constatado elevação estatística da frequência cardíaca à partir dos 40 minutos no CON, quando comparado ao PRÉ, assim como elevação da PAS e da PAD aos 40 minutos de avaliação, às quais podem ser atribuídas à menor vaporização do anestésico nesse momento, apesar dos animais terem sido mantidos na variação desejada da PAM para a manutenção do quadro hipotensivo. Ademais, os animais permaneceram com os parâmetros fisiológicos dentro da variação adequada para a espécie, com exceção, obviamente, da pressão arterial. Além disso, pôde-se observar redução de todos os valores de  $iCa^{2+}$  em decorrência das amostras sanguíneas terem sido colhidas com seringa previamente heparinizada.

Optou-se pela administração da tepoxalina nos gatos do presente estudo devido ao fármaco ainda não ter seus efeitos clínicos testados em gatos; e pela sua apresentação comercial, na forma de comprimidos liofilizados, os quais se desintegram em contato com a umidade bucal, o que torna a sua administração facilitada nessa espécie. Ademais, sabe-se do elevado risco de hipotensão transanestésica, e por isso testou-se a aplicabilidade da tepoxalina tanto antes quanto logo após a procedimentos cursem com hipotensão em gatos.

Devido à analgesia preventiva ser de suma importância no procedimento cirúrgico, é importante assegurar que a administração de um AINE não causará efeitos adversos na função plaquetária ou comprometimento renal e hepático (KAY-MUGFORD et al., 2004). A tepoxalina inibe a COX-1, a COX-2 e a 5-LOX, podendo ocasionar boa analgesia transoperatória (KIRCHNER et al., 1997). Entretanto, as prostaglandinas produzidas pelas enzimas COX-1 e COX-2 contribuem para a manutenção da perfusão renal, através da

vasodilatação local, para a citoproteção gástrica e também para a agregação plaquetária. A supressão dessas prostaglandinas pode causar efeitos adversos principalmente no sistema renal, mas também alterações gastrointestinais e plaquetárias (CLIVE; STOFF, 1984; KORE, 1990; JONES; BUDSBERG, 2000; GAMBARRO; PERAZELLA, 2003).

Também há evidências de que as prostaglandinas derivadas da atividade da enzima COX-2 estão envolvidas na liberação de renina da mácula densa dos rins de cães, e modulam a vasoconstrição causada pela angiotensina II e norepinefrina (GERBER et al., 1981; VENTURINI et al., 1998; LLINÁS et al., 2001). O uso de fármacos com seletividade para COX-2, portanto, pode ser menos vantajoso para o uso pré-operatório em cães, ou em outras situações em que a hipovolemia exista (BOSTRÖM et al., 2006). Por isso, estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos estabeleceram o uso de uma concentração correspondente de AINE que iniba 80% da COX-2, para a produção de um efeito terapêutico, e somente 20% da COX-1, para evitar efeitos adversos (LEES et al., 2004b; GIRAUDEL et al., 2005a; GIRAUDEL et al., 2005b). Através desse modelo, foram estabelecidas doses seguras para a administração de meloxicam em gatos.

Em cães, a tepoxalina atua como inibidor da 5-LOX de meia-vida sérica de 2 a 4 horas, e passa rapidamente por conversão hepática para um inibidor ativo de COX com meia-vida sérica de 12 horas (ARGENTIERI et al., 1994). A administração da tepoxalina em gatos não promoveu efeito na concentração de PGE<sub>2</sub> plasmática, indicando a falta de atividade inibitória na enzima COX-2 (GOODMAN et al., 2010). Devido ao fármaco ter sido administrado em doses de 5 mg/kg duas vezes ao dia, naquele estudo, não foi concluído se a inatividade na enzima COX-2 ocorreu pela baixa posologia de administração ou pelas diferenças farmacodinâmicas entre as espécies.

A redução significativa nas concentrações séricas de tromboxano B<sub>2</sub> e na síntese de PGE<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub> da mucosa duodenal confirmam a ação inibitória da tepoxalina na COX-1 de gatos (GOODMAN et al., 2010). Nesse estudo, o fármaco também apresentou atividade inibitória na 5-LOX, sugerida pela diminuição significativa de LTB<sub>4</sub> na mucosa pilórica dos animais. O LTB<sub>4</sub> é um potente agente quimiotático associado à inflamação. Essa substância atua no recrutamento, ativação e prolongamento da ação dos neutrófilos e outras células inflamatórias que regulam a produção de citocinas, resultando na lesão da mucosa (RAINSFORD, 1993; BERTOLINI et al., 2001).

No presente estudo, não foram constatadas alterações clínicas compatíveis com toxicidade gastrointestinal durante o período de administração da tepoxalina. Entretanto, exames de imagem proporcionariam informações mais acuradas a esse respeito. As alterações gastrointestinais são os principais efeitos adversos relacionados à administração de AINES em cães (HAMPSHIRE et al., 2004; LUNA et al., 2007), e ocorrem devido à inibição da enzima COX-1 (JONES; BUDSBERG, 2000) e à irritação direta dos fármacos na mucosa (WHITTLE, 2004). Não há relatos sobre o papel da enzima COX-2 na mucosa gástrica ou duodenal de felinos, e existem poucas informações acerca dos possíveis fatores de risco de ulceração gástrica associada à administração de AINES nessa espécie (LASCELLES et al., 2007b). Sabe-se que a administração de uma única dose de carprofeno não causou alterações gástricas em gatos (PARTON et al., 2000).

A redução de LTB<sub>4</sub> é relatada como uma das vantagens da administração da tepoxalina em relação aos AINES com ação apenas na via COX e, em razão disso, há maior segurança em relação aos efeitos adversos que podem envolver o sistema gastrointestinal (KIRCHNER et al., 1997; AGNELLO et al., 2005). Estudos sugerem que as lesões da mucosa gastrointestinal produzidas pelos AINES podem ser prevenidas pela administração concomitante de fármacos com ação inibitória na via 5-LOX (RAINSFORD, 1993).

O tempo de sangramento da mucosa bucal é recomendado para a avaliação da função plaquetária e pode ser considerado o melhor indicador desse parâmetro *in vivo* (JOHNSTONE, 1988). No presente estudo, optou-se pela mensuração do tempo de sangramento da face interna da orelha durante o período anestésico, avaliando-se dessa maneira a possível interferência da tepoxalina com a função plaquetária, uma vez que a sua administração acarreta em inibição da enzima COX-1 em gatos (GOODMAN et al., 2010). Entretanto, não foram observadas alterações nos grupos tratados com esse fármaco durante o período de hipotensão. O aumento do tempo de sangramento é um possível efeito deletério atribuído a administração de AINES que inibem a enzima COX-1 (JONES et al., 2002) e em cães que receberam tepoxalina pré-operatória, esse parâmetro também não apresentou alterações (KAY-MUGFORD et al., 2004; LOPES et al., 2011). Entretanto, em humanos, a tepoxalina é um potente inibidor da agregação e secreção plaquetária (WALDMAN et al., 1996). Isso demonstra que nem sempre a relação COX1/COX2 é seguida em todas as espécies.

Não são relatados, comumente, casos de hepatotoxicidade em gatos decorrentes do uso de AINES, possivelmente refletindo o menor número de gatos tratados com esses fármacos, se comparados aos cães (LASCELLES et al., 2007b). A hepatotoxicidade pode ocorrer devido a liberação de metabólitos conjugados com o ácido glicurônico, que podem promover uma resposta imunológica hepática (BAILEY; DICKINSON, 2003). Ademais, a reduzida glicuronidação hepática dos AINES em gatos pode minimizar esse mecanismo de formação de metabólitos (LASCELLES et al., 2007b). Embora os AINES sejam biotransformados pelo fígado, doenças hepáticas pré-existentes não predispoem à hepatotoxicidade induzida por esses fármacos (PAPICH, 2008).

No presente estudo, não foram observadas alterações hepáticas, uma vez que não ocorreram alterações nas enzimas ALT e FA, mesmo após a administração de tepoxalina por dias consecutivos. ALT e FA mantiveram-se dentro dos parâmetros fisiológicos para a espécie e não ocorreram variações entre os grupos. A ALT é o melhor teste para detecção de lesão hepática e o aumento de sua atividade sérica indica dano dos hepatócitos, com consequente liberação da enzima para a circulação (BUSH, 2004). Elevação sérica de FA é um indicativo mais sensível de procesos colestáticos, e também pode ser observado em casos de necrose e inflamação hepática e geralmente são lesões induzidas por fármacos como barbitúricos e anticonvulsivantes (BUSH, 2004).

Na avaliação sérica de creatinina e de ureia do presente estudo, os valores permaneceram dentro dos parâmetros fisiológicos (KANEKO et al., 1997) e sem alterações estatísticas entre os grupos. Esses são os exames primários indicados para o diagnóstico de disfunção renal, mas devido ao fato de não sofrerem alteração até que mais de 66% dos néfrons estejam afuncionais (FINCO et al., 1995; DiBARTOLA, 2000; KERR, 2003; FORTERRE et al., 2004), a sua aplicabilidade no presente estudo é restrita, uma vez que preconiza-se o diagnóstico inicial de uma possível agressão renal em decorrência da administração da tepoxalina.

As enzimas urinárias podem ser usadas para avaliar o grau de lesão renal por meio da elevação da excreção, e que normalmente é correlacionado à severidade da lesão renal (CLEMO, 1998). A GGT é uma glicoproteína que se encontra nas microvilosidades do túbulo proximal e concentrações elevadas em amostras de urina indicam agressões nas células tubulares (RIVERS et al., 1996). O aumento da atividade da GGT urinaria indica precocemente agressões dos túbulos renais, já que muitas vezes as elevações das

concentrações da GGT estão presentes sem que as concentrações de ureia e creatinina estejam alteradas (RIVERS et al., 1996; VEADO et al., 2010). Em cães submetidos à isquemia de reperfusão, a atividade da GGT urinária apresentou maior sensibilidade na detecção de lesão tubular aguda, quando comparada à urinálise de rotina (MENEZES et al., 2010), e pode ser considerada um parâmetro diagnóstico em cães com insuficiência renal aguda (VEADO et al., 2010).

Além da elevação da GGT urinária, o aumento da razão GGT-creatinina urinária também é considerado indicador precoce de nefrotoxicidade (RIVERS et al., 1996). O CON apresentou valores elevados de GGT urinária em relação aos grupos tratados com tepoxalina desde a avaliação basal até as 24 horas pós-hipotensão; e aos 7 dias em relação ao PRÉ. Na avaliação da razão GGT-creatinina na urina, o CON manteve-se em todos os momentos com elevação estatística quando comparado aos demais. Não há dados de valores de referência para a atividade dessa enzima na urina de gatos. Em cães, são considerados valores referência de 13 a 92 UI/L (DeSCHEPPER et al., 1989), e extrapolando essa informação para os gatos do estudo, estes se mantiveram dentro da variação de referência.

Salienta-se que a GGT urinária e a sua razão com a creatinina urinária permaneceram dentro da variação fisiológica no presente estudo, mesmo após a administração da tepoxalina em doses elevadas, se comparada a dose administrada nos gatos com a dose indicada para cães, que é de 20 mg/kg no primeiro dia e 10 mg/kg diários nos dias posteriores de administração (KAY-MUGFORD et al., 2004; AGNELLO et al., 2005), assim como após a indução de hipotensão, indicando a ausência de agressão aos túbulos renais nos gatos do presente estudo. Acredita-se que embora sem relevância fisiológica, os animais do CON permaneceram com elevação estatística nas avaliações de GGT urinária devido aos mesmos já apresentarem elevação desses parâmetros no momento basal.

Não foram observadas alterações na taxa de depuração de creatinina e na razão GGT-creatinina na urina em cães que receberam tepoxalina (KAY-MUGFORD et al., 2004; LOPES et al., 2011), e nem mesmo doses diárias de 30 vezes a dose recomendada causou alterações nos parâmetros bioquímicos de função hepática e de função renal (KNIGHT et al., 1996). A GGT urinária também é considerada um marcador persistente da lesão renal em cães (GRECCO et al., 1985; RIVERS et al., 1996), e a administração da tepoxalina por cinco dias consecutivos nos gatos do presente estudo não causou alterações desse parâmetro. Esse dado é

de extrema relevância, pois deve ser considerado o uso de uma possível dose elevada desse fármaco nessa espécie.

A presença de eletrólitos na urina ocorre como resultado dos processos de reabsorção e secreção tubulares. A fração de excreção dos eletrólitos pode ser utilizada na avaliação da função tubular, sendo definida como a relação entre o eletrólito em questão e a excreção de creatinina. Animais hígidos apresentam FENa inferior a 1% (DiBARTOLA, 2000). O aumento da FENa é um indicador de disfunção tubular aguda, mas também pode indicar retenção de sódio secundário à secreção de aldosterona, inibição das prostaglandinas pelo uso dos AINES, ou ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona em resposta à hipotensão arterial renal (LOBETTI; LAMBRECHTS, 2000; LEFEBVRE et al., 2009). No presente estudo, apesar de haver diferença estatística entre os grupos, onde o PRÉ apresentou elevação desse parâmetro em relação ao CON às 48 horas e aos 7 dias, todos os valores de FENa permaneceram abaixo de 1%, indicando ausência de disfunção tubular aguda.

Observou-se elevação da densidade urinária dos grupos tratados com tepoxalina em relação ao CON, desde o momento basal. Entretanto, essa não pode ser atribuída à desidratação nem à perfusão renal inadequada, devido aos animais apresentarem valores normais de hematócrito, hemoglobina, ureia e creatinina. Devido a essa alteração ocorrer desde o momento basal, acredita-se que a mesma possa ter sofrido influência da ingestão de água pelos animais.

Em circunstâncias normais, uma pequena parte da albumina e praticamente nenhuma globulina plasmática passa a barreira de filtração glomerular e chega ao espaço de Bowman e túbulos renais. As proteínas filtradas, são quase totalmente reabsorvidas no túbulo contorcido proximal e apenas uma pequena quantidade é observada na urina (GRAUER, 2007). A perda urinária de proteínas plasmáticas é um dos defeitos funcionais mais precoces reconhecidos em associação à glomerulonefrite (GRAUER et al., 2000).

A lesão dos túbulos proximais causa perda das microvilosidades com consequente diminuição da reabsorção e aumento da excreção de proteínas (RIVERS et al. 1996). O aumento da excreção de proteínas tem valor diagnóstico ou prognóstico na detecção inicial e confirmação de doença renal, e pode ter valor considerável na avaliação da eficácia terapêutica e da progressão da doença renal (FORTERRE et al., 2004; PRICE et al., 2005; ROSSI et al., 2012).

A creatinina é considerada um bom indicador da estimativa da taxa de filtração glomerular e, conseqüentemente, a concentração urinária de creatinina é proporcional à concentração total de soluto na urina. Logo, quando a taxa de creatinina excretada na urina é comparada à quantidade de proteína urinária através da razão proteína-creatinina, a quantidade de proteína perdida pode ser quantificada, eliminando-se a interferência do volume de urina (LEES, 2004; SYME, 2009).

No presente estudo, observou-se elevação estatística da razão proteína-creatinina na urina no CON e no PRÉ, quando comparados ao PÓS, das 24 horas às 48 horas de avaliação. Em gatos saudáveis, a razão proteína-creatinina urinária é menor ou igual a 0,2. A razão entre 0,2 a 0,4 é considerada limite; a razão acima de 0,4 é indicativa de doença renal crônica tubulointersticial ou glomerular; e a razão acima de 2,0 é sugestiva de doença glomerular (LEES et al., 2005; SYME et al., 2006; GRAUER, 2007). Como pode ser observado, o CON apresentou valores acima dos limites fisiológicos já na avaliação basal, mantendo essa elevação nas avaliações posteriores. O PRÉ demonstrou elevação fisiológica desse parâmetro à partir das 24 horas pós-hipotensão, até os 7 dias de avaliação. Já o PÓS manteve-se com a razão proteína-creatinina na urina abaixo de 0,4 em todos os momentos de avaliação. Na avaliação da razão albumina-creatinina na urina, pôde-se observar aumento desse parâmetro no CON em relação aos demais à partir das 24 horas pós-hipotensão, mantendo-se elevado até os 7 dias de avaliação.

Os dados referentes à proteinúria e a albuminúria sugerem a ocorrência de injúria renal discreta, que pode ter sido ocasionada tanto pelo procedimento de hipotensão, quanto pela administração de tepoxalina, uma vez que o CON também apresentou proteinúria elevada. Entretanto, se compararmos apenas os dois grupos tratados com tepoxalina, podemos observar que a proteinúria do PRÉ iniciou às 24 horas de avaliação, o que sugere que a mesma possa ter ocorrido pela administração da tepoxalina antes do procedimento de hipotensão. Quando a proteinúria é detectada, é importante a localização da sua fonte; e essa foi uma falha do presente estudo, pois não foram realizadas urinálises para análise do sedimento urinário.

A proteinúria é o termo geral que descreve a presença de qualquer tipo de proteína na urina, como albumina, globulinas e proteínas de Bence Jones. A albumina é a proteína predominante na urina de cães e gatos saudáveis ou com doença renal. A proteinúria de origem renal resulta principalmente de perda de filtração seletiva, que culmina em aumento da

quantidade de proteínas no filtrado. Ainda, há comprometimento da reabsorção das proteínas do filtrado, resultando em proteinúria evidente (LYON et al., 2010). Os mecanismos da proteinúria não fisiológica transitória não são totalmente compreendidos, mas podem estar envolvidos na vasoconstrição renal transitória, isquemia e congestão (GRAUER, 2007). A proteinúria de origem não renal ocorre com maior frequência associada a inflamação ou hemorragia do trato urinário inferior e as alterações observadas no sedimento urinário usualmente são compatíveis à causa (GRAUER, 2007).

Os tipos de proteínas excretadas pela urina dependem da etiologia da doença renal: a excreção de albumina é mais frequente na doença renal diabética, glomerular ou hipertensiva, ao passo que a presença de proteínas de baixo peso molecular é mais frequente de origem tubulointersticial (VASSALOTTI et al., 2007). A proteinúria renal é causada pelo aumento da filtração glomerular das proteínas plasmáticas associado à hipertensão intraglomerular ou presença de complexos imunes, danos estruturais, inflamação vascular nos capilares glomerulares ou redução da reabsorção de proteínas filtradas pelo plasma, atribuída a doença tubulointersticial. Em alguns casos, a proteinúria tubulointersticial é acompanhada por glicosúria normoglicêmica e aumento da excreção de eletrólitos. Lesões glomerulares usualmente resultam em proteinúria de alta magnitude, comparada à proteinúria associada a lesões tubulointersticiais (GRAUER, 2007).

A proteinúria renal causada por doenças glomerulares ou tubulares é mais frequentemente acompanhada por sedimento urinário inativo. A proteinúria renal também pode ser causada por desordens infiltrativas ou inflamatórias renais (neoplasia, pielonefrite, leptospirose), que são frequentemente acompanhadas por sedimento urinário ativo (GRAUER, 2007). Na proteinúria tubular observa-se proteínas de baixo peso molecular na urina, como  $\beta$ 2-microglobulina,  $\alpha$ 1-microglobulina ou proteínas ligadas ao retinol. Essa proteinúria é observada em casos de toxicidade causada por fármacos e toxinas (GORRIS; MARTINEZ-CASTELAO, 2012).

A albuminúria de origem renal ocorre quando há falha dos túbulos renais em reabsorver ou degradar a albumina filtrada ou quando há seletividade glomerular alterada (RUSSO et al., 2002). A albumina é considerada o marcador mais sensível para a detecção de nefropatia e tem sido o método mais validado em estudos em diabetes, hipertensão e doenças glomerulares (GORRIS; MARTINEZ-CASTELAO, 2012).



Para a detecção de proteinúria, são necessárias mensurações seriadas para a exclusão de proteinúria transitória, e também é importante a confirmação de uma tendência de aumento desse parâmetro. Em cães e gatos, é difícil o procedimento de colheita de urina durante 24 horas, e por isso a razão proteína-creatinina na urina, que se correlaciona à perda urinária de proteínas durante 24 horas, é usada para a avaliação de proteinúria (LEES et al., 2005). Optou-se pelo uso do método ELISA para a avaliação de proteinúria e albuminúria pela sua confiabilidade e pela possibilidade de detecção de microalbuminúria (SYME, 2009; LYON et al, 2010; GRAUER, 2011). O ponto de corte da razão proteína-creatinina na urina não detecta pacientes com albuminúria de baixo nível, e por isso a determinação da razão albumina-creatinina na urina é importante para que não ocorram resultados falso-negativos de albuminúria (LYON et al., 2010).

## **Conclusão**

Diante do exposto, pode-se concluir que a administração de tepoxalina previamente ou posteriormente ao procedimento de hipotensão anestésica, assim como administrações diárias durante cinco dias seguidos ao procedimento anestésico, não ocasionaram alterações hepáticas e nas concentrações séricas de ureia e creatinina, fração de excreção de sódio e GGT urinária em gatos hipotensos. Entretanto, há indícios da ocorrência de injúria renal discreta, devido a presença de proteinúria nos animais medicados antes do procedimento de hipotensão.

## 6 REFERÊNCIAS

- ABBATE, M.; ZOJA, C.; REMUZZI, G. How does proteinuria cause progressive renal damage? **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 17, n. 11, p. 2974-2984, Nov. 2006.
- ADAMS, L. G. et al. Correlation of urine protein/creatinine ratio and twenty-four-hour urinary protein excretion in normal cats and cats with surgically induced chronic renal failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 6, n. 1, p. 36-40, Jan-Feb. 1992.
- AGNELLO, K. A.; REYNOLDS, L. R.; BUDSBERG, S. C. In vivo effects of tepoxalin, an inhibitor of cyclooxygenase and lipoxygenase, on prostanoid and leukotriene production in dogs with chronic osteoarthritis. **American Journal of Veterinary Research**, v. 66, n. 6, p. 966-972, June 2005.
- AL-GHAZLAT, S. A. et al. The Prevalence of Microalbuminuria and Proteinuria in Cats with Diabetes Mellitus. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 26, n. 3, p. 154-157, Aug. 2011.
- APPERLOO, A. J.; DE ZEEW, D.; DE JONG, P. E. Short term antiproteinuric response to antihypertensive treatment predicts long-term GFR decline in patients with non-diabetic renal disease. **Kidney International Supplements**, v. 45, p. S174-178, Feb. 1994.
- ARGENTIERI, D. C. et al. Tepoxalin: a dual cyclooxygenase/5-lipoxygenase inhibitor of arachidonic acid metabolism and potent anti-inflammatory activity and a favorable gastrointestinal profile. **The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics**, v. 271, n. 3, p. 1399-1408, Dec. 1994.
- 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 H<sub>2</sub> synthases. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v.79, n. 1, p. 9-19, Jan. 2005.
- ASPELIN, P. et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. **The New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 6, p. 491-499, Feb. 2003.
- BAILEY, D. B. et al. Phase I evaluation of carboplatin by use of a dosing strategy based on a targeted area under the platinum concentration-versus-time curve and individual glomerular filtration rate in cats with tumors. **American Journal of Veterinary Research**, v. 70, n. 6, p. 770-776, June 2009.

BEHREND, E. N. et al. Hospital-acquired acute renal failure in dogs: 29 cases (1983–1992). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 208, n. 4, p. 537-541, Feb. 1996.

BENITO-DE-LA-VIBORA, J. et al. Efficacy of tolfenamic acid and meloxicam in the control of post-operative pain following ovariohysterectomy in the cat. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, n. 6, p. 501-510, Nov. 2008.

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

BIGAZZI, R. et al. Prevalence of microalbuminuria in a large population of patients with mild to moderate essential hypertension. **Nephron**, v. 61, n. 1, p. 94-97, 1992.

BISHOP, S. A. et al. Plasma and urine biochemical changes in cats with experimental immune complex glomerulonephritis. **Journal of Comparative Pathology**, v. 104, n. 1, p. 65-76, Jan. 1991.

BLACK, S. C. et al. Differential effect of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor versus indomethacin on renal blood flow in conscious volume-depleted dogs. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 32, n. 5, p. 686-694, Nov. 1998.

BONNIE, D. W. Clinical pain management techniques for cats. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 17, n. 4, p. 151-157, Nov. 2002.

BÖSTRON, I. M. et al. Effects of carprofen on renal function and results of serum biochemical and hematologic analyses in anesthetized dogs that had low blood pressure during anesthesia. **American Journal of Veterinary Research**, v. 63, n. 5, p. 712-721, May 2002.

BOURBOUZE, R. et al. Distribution of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase isoenzymes along the rabbit nephron. **Kidney International**, v. 25, n. 4, p. 636-642, Apr. 1984.

BRANTSMA, A. H. et al. Extended prognostic value of urinary albumin excretion for cardiovascular events. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 19, n. 9, p. 1785-1791, Sept. 2008.

BRAUN, J. P.; LEFEBVRE H. P.; WATSON A. D. J. Creatinine in the dog: A review. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 32, n. 4, p. 162-179, 2003.

BUSH, B. M. **Interpretação de resultados laboratoriais para clínicos de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2004.

BRONDANI, J. T. et al. Analgesic efficacy of perioperative use of vedaprofen, tramadol or their combination in cats undergoing ovariohysterectomy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, n. 6, p. 420-429, June 2009.

BRONDANI, J. T.; LUNA, S. P.; PADOVANI, C. R. Refinement and initial validation of a multidimensional composite scale for use in assessing acute postoperative pain in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 72, n. 2, p. 174-183, Feb. 2011.

CARROLL, G. L.; HOWE, L. B.; PETERSON, K. D. Analgesic efficacy of preoperative administration of meloxicam or butorphanol in onychectomized cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 226, n. 6, p. 913-919, Mar. 2005.

CARROLL, G. L.; SIMONSON, S. M. Recent developments in nonsteroidal antiinflammatory drugs in cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 41, n. 6, p. 347-354, Nov-Dec. 2005.

CHANDRASEKHARAN, N. V. et al. COX 3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, v. 99, n. 21, p. 13926-13931, Oct. 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. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 38, n. 7-8, p. 645-659, July-Aug. 2003.

CLARK, T. P. The clinical pharmacology of cyclooxygenase-2 selective and dual inhibitors. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 36, n. 5, p.1061-1085, Sept. 2006.

CLEMO, F. A. Urinary enzyme evaluation of nephrotoxicity in the dog. **Toxicologic Pathology**, v. 26, n. 1, p. 29-32, Jan-Feb. 1998.

CLIVE, D. M.; STOFF, J. S. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory

drugs. **The New England Journal of Medicine**, v. 310, n. 9, p. 563-572, Mar. 1984.

COURT, M. H.; GREENBLATT, D. J. Molecular genetic basis for deficient acetaminophen glucuronidation by cats: UGT1A6 is a pseudogene, and evidence for reduced diversity of expressed hepatic UGT1A isoforms. **Pharmacogenetics**, v. 10, n. 4, p. 355-369, June 2000.

CROFFORD, L. J. et al. Cyclooxygenase-1 and -2 expression in rheumatoid synovial tissues. Effects of interleukin-1 beta, phorbol ester, and corticosteroids. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 93, n. 3, p. 1095-2101, Mar. 1994.

DAVENPORT, D. J. et al. Protein-deficient diet alters serum alkaline phosphatase, bile acids, proteins and urea nitrogen in dogs. **The Journal of Nutrition**, v. 124, n. 12, p. 2677-2679, Dec. 1994.

DeSCHEPPER, J. et al. Urinary gamma-glutamyltransferase and degree of renal dysfunction in 75 bitches with pyometra. **Research in Veterinary Science**, v. 46, n. 3, p. 396-400, May 1989.

DIAL, S. M. Clinicopathologic evaluation of the liver. **The Veterinary clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 25, n. 2, p. 1247-1267, Mar. 1995.

DiBARTOLA, S. P. Clinical approach and laboratory evaluation of renal disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. (eds). **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders, 2000. p. 1600-1614.

ELLIOTT, J.; BARBER, P. J. Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. **The Journal of Small Animal Practice**, v. 39, n. 2, p. 78-85, Feb. 1998.

ELWOOD C. et al. Renal failure after flunixin meglumine administration. **The Veterinary Record**, v. 130, n. 26, p. 582-583, June 1992.

ESCOBAR, A. et al. Pharmacokinetics of dexmedetomidine administered intravenously in isoflurane-anesthetized cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 73, n. 2, p. 285-289, Feb. 2012.

EVANS, G. O. Post-prandial changes in canine plasma creatinine. **The Journal of Small Animal Practice**, v. 28, n. 4, p. 241-332, June 1987.

FEEMAN, W. E. 3rd.; COUTO, C. G.; GRAY, T. L. Serum Creatinine Concentrations in Retired Racing Greyhounds. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 32, n. 1, p. 40-42, 2003.

FINCO, D. R.; BARSANTI, J. A. Mechanism of urinary excretion of creatinine by the cat. **American Journal of Veterinary Research**, v. 43, n. 12, p. 2207-2209, Dec. 1982.

FINCO, D. R.; BRASELTON, W.E.; COOPER, T.A. Relationship between plasma iohexol clearance and urinary exogenous creatinine clearance in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.15, n. 4, p. 368-373, July-Aug. 2001.

FINCO, D. R. et al. Exogenous creatinine clearance as a measure of glomerular filtration rate in dogs with reduced renal mass. **American Journal of Veterinary Research**, v. 52, n. 7, p. 1029-1032, July 1991.

FINCO, D. R. Relationship between plasma creatinine concentration and glomerular filtration rate in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 18, n. 6, p. 418-421, 1995.

FIORUCCI, S. et al. Dual inhibitors of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase. A new avenue in anti-inflammatory therapy? **Biochemical pharmacology**, v.62, n. 11, p. 1433-1438, Dec. 2001.

FORTERRE, S.; RAILA, J.; SCHWEIGERT, F. J. Protein profiling of urine from dogs with renal disease using ProteinChip analysis. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 16, n. 4, p. 271-277, July 2004.

GAMBARO, G.; PERAZELLA, M.A. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. **Journal of Internal Medicine**, v. 253, n. 6, p. 643-652, June 2003.

GARRY, F.; CHEW, D. J.; HOFFIS, G. F. Urinary indices of renal function in sheep with induced aminoglycoside nephrotoxicosis. **American Journal of Veterinary Research**, v. 51, n. 3, p. 420-427, Mar. 1990.

GAYNOR, J. S. Control of cancer pain. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 38, n. 6, p. 1429-1448, Nov. 2008.

GERBER, J. G.; NIES, A. S.; OLSEN, R. D. Control of canine renin release: macula densa requires prostaglandin synthesis. **The Journal of Physiology**, v. 319, p. 419-429, 1981.

- GILFORD, W. G.; STROMBECK, D. R. Acute gastritis. In: GILFORD, W. G., ed. **Strombeck's small animal gastroenterology**. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1996. p. 264-265.
- GILRON, I.; MILNE, B.; HONG, M. Cyclooxygenase-2 inhibitors in postoperative pain management. **Anesthesiology**, v. 99, n. 5, p. 1198-1208, Nov. 2003.
- GILROY, D. V. et al. Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties. **Nature Medicine**, v. 5, n. 6, p. 698-671, June 1999.
- GIRAUDEL, J. M. et al. Development and validation of a new model of inflammation in the cat and selection of surrogate endpoints for testing anti-inflammatory drugs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 28, n. 3, p. 275-285, June 2005b.
- GIRAUDEL, J. M. et al. Evaluation of orally administered robenacoxib versus ketoprofen for treatment of acute pain and inflammation associated with musculoskeletal disorders in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 71, n. 7, p. 710-719, July 2010.
- GIRAUDEL, J. M. et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of NSAIDs in a model of reversible inflammation in the cat. **British Journal of Pharmacology**, v. 146, n. 5, p. 642-653, Nov. 2005a.
- GOODMAN, L. A. et al. Effects of firocoxib, meloxicam, and tepoxalin administration on eicosanoid production in target tissues of healthy cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 71, n. 9, p. 1067-1073, Sep. 2010.
- GORRIZ, J. L.; MARTINEZ-CASTELAO, A. Proteinuria: detection and role in native renal disease progression. **Transplantation Reviews**, v. 26, n. 1, p. 3-13, Jan. 2012.
- GRAUER, G. F. Early Detection of Renal Damage and Disease in Dogs and Cats. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 35, n. 3, p. 581-596, May 2005.
- GRAUER, G.F. et al. Effects of enalapril versus placebo as a treatment for canine idiopathic glomerulonephritis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 14, n. 5, p. 526-533, Sept-Oct. 2000.
- GRAUER, G. F. Measurement, Interpretation, and Implications of Proteinuria and Albuminuria. **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 37, n. 2, p.

283-295, Mar. 2007.

GRAUER, G. F. Proteinuria: measurement and interpretation. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 26, n. 3, p. 121-127, Aug. 2011.

GRECO, D. S. et al. Urinary gamma-glutamyl transpeptidase activity in dogs with gentamicin-induced nephrotoxicity. **American Journal of Veterinary Research**, v. 46, n. 11, p. 2332-2335, Nov. 1985.

GROSS, J. L. et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. **Diabetes Care**, v. 28, n. 1, p. 164-176, Jan. 2005.

GROSSMAN, B. S. et al. Urinary indices for differentiation of prerenal azotemia and renal azotemia in horses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 180, n. 3, p. 284-288, Feb. 1982.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Urine formation by the kidneys. 1. Glomerular filtration, renal blood flow and their control. In: GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Textbook of Medical Physiology**. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000. p. 279-294.

HALLER, M. et al. Single-injection inulin clearance: A simple method for measuring glomerular filtration rate in dogs. **Research in Veterinary Science**, v. 64, n. 2, p. 151-156, Mar-Apr. 1998.

HAMPSHIRE, V. A. et al. Adverse drug event reports at the United States Food And Drug Administration Center for Veterinary Medicine. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 225, n. 4, p. 533-536, Aug. 2004.

HELLER, A. et al. Lipid mediators in inflammatory disorders. **Drugs**, v. 55, n. 4, p. 487-496, Apr. 1998.

HELLYER, P. W. et al. AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 9, n. 6, p. 466-480, Dec. 2007.

HELLYER, P. W.; GAYNOR, J. S. Acute postsurgical pain in dogs and cats. **Compendium of Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 20, n. 2, p. 140-153, 1998.

HENNEMANN, C. R. A. et al. Atividade da gama glutamyl transpeptidase urinária, dosagens séricas de uréia e creatinina como meios diagnósticos auxiliares na nefrotoxicidade induzida



por aminoglicosídeo em cães. **Ciência Rural**, v. 27, n. 2, p. 237-244, abr-jun. 1997.

HIETANEN, E.; VAINIO, H. Interspecies variations in small intestinal and hepatic drug hydroxylation and glucuronidation. **Acta pharmacologica et Toxicologica**, v. 33, n. 1, p. 57-64, 1973.

HUDSON, N. et al. Enhanced gastric mucosal leukotriene B4 synthesis in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Gut**, v. 34, n. 6, p. 742-747, June 1993.

HUGONNARD, M. et al. Attitudes and concerns of French veterinarians towards pain and analgesia in dogs and cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 31, n. 3, p. 154-163, July 2004.

HUMBER, L. G. On the classification of NSAIDs. **Drug news & perspectives**, p. 102-103, 1992.

JOHNSTONE, I. B. Clinical and laboratory diagnosis of bleeding disorders. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 18, n. 1, p. 21-33, Jan. 1988.

JACOB, F. et al. Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 226, n. 3, p. 393-400, Feb. 2005.

JACOBSEN, P. B.; BLINDHEIM, L.; SKOTLAND, T. Bioanalytical methods for iodixanol and their application to studies on metabolism and protein binding. **Acta Radiologica Supplementum**, v. 399, p. 61-66, 1995.

JEPSON, R. E. et al. Evaluation of predictors of the development of azotemia in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 4, p. 806-813, July-Aug. 2009.

JONES, C. J. et al. In vivo effects of meloxicam and aspirin on blood, gastric mucosal, and synovial fluid prostanoid synthesis in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 63, n. 11, p. 1527-1531, Nov. 2002.

JONES, C. J.; BUDSBERG, S. C. Physiologic characteristics and clinical importance of the cyclooxygenase isoforms in dogs and cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 217, n. 5, p. 721-728, Sept. 2000.

JONES, R. D.; BAYNES, R. E.; NIMITZ, C. T. Nonsteroidal anti-inflammatory drug

toxicosis in dogs and cats: 240 cases (1989-1990). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 201, n. 3, p. 475-477, Aug. 1992.

JOUBERT, K. E. Anaesthesia and analgesia for dogs and cats in South Africa undergoing sterilisation and with osteoarthritis – An update from 2000. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 77, n. 4, p. 224-228, Dec. 2006.

JUNOT, S. et al. Renal effect of meloxicam versus ketoprofen in anaesthetized pseudo normovolaemic piglets. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v.86, n. 1-2, p.55-63, Jan-Feb. 2008.

KANEKO, J. J.; HARVEY, D. W.; BRUSS, W. L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 5<sup>th</sup> ed. San Diego: Academic Press, 1997. 932 p.

KATZ, J. et al. Preemptive analgesia: clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. **Anesthesiology**, v. 77, n. 3, p. 439-446, Sept. 1992.

KATAYAMA, R. et al. Simplified procedure for the estimation of glomerular filtration rate following intravenous administration of iodixanol in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 73, n. 9, p. 1344-1349, Sept. 2012.

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

KEANE, W. F.; EKNOYAN, G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 33, n. 5, p. 1004-1010, May 1999.

KERL, M. E.; COOK, C. R. Glomerular Filtration Rate and Renal Scintigraphy. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 20, n. 1, p. 31-38, Feb. 2005.

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

KRAWIEC, D. R. Quantitative renal function tests in cats. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 16, n. 10, p. 1279-1284, Oct. 1994.

KIRCHNER, T. et al. Effects of tepoxalin, a dual inhibitor of cyclooxygenase/5-

lipoxygenase, on events associated with NSAID-induced gastrointestinal inflammation. **Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids**, v. 56, n. 6, p. 417-423, June 1997.

KNIGHT, E. V. et al. Preclinical toxicity evaluation of tepoxalin, a dual inhibitor of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase, in Sprague-Dawley rats and Beagle dogs. **Fundamental and Applied Toxicology**, v. 33, n. 1, p. 38-48, Sept. 1996.

KORE AM. Toxicology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 20, n. 2, p. 419-430, Mar. 1990.

KUHN, H. Structural basis for the positional specificity of lipoxygenases. **Prostaglandins & Other Lipid Mediators**, v. 62, n. 3, p. 255-270, Aug. 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. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 30, n. 4, p. 314-319, Aug. 2007.

LAPOINTE, C. et al. N-Acetyl-b-D-Glucosaminidase Index as an Early Biomarker for Chronic Kidney Disease in Cats with Hyperthyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 5, p. 1103-1110, Sep-Oct. 2008.

LAROUTE, V. et al. Quantitative evaluation of renal function in healthy Beagle puppies and mature dogs. **Research in Veterinary Science**, v. 79, n. 2, p. 161-167, Oct. 2005.

LASCELLES, B. D.; CAPNER, C.; WATERMAN-PEARSON, A. E. Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for cats and small mammals. **The Veterinary Record**, v. 145, n. 4, p. 601-604, July 1999.

LASCELLES, B. D. et al. Evaluation of client-specific outcome measures and activity monitoring to measure pain relief in cats with osteoarthritis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 3, p. 410-416, May-June 2007a.

LASCELLES, B. D. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, n. 4, p. 228-250, July 2007b.

LEES, G. E. et al. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (small animal). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 19, n. 3, p. 377-385, May-June 2005.

LEES, G. E. Early diagnosis of renal disease and renal failure. **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 34, n. 4, p. 867-885, July 2004.

LEES, P. et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in veterinary species. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 27, n. 6, p. 479-490, Dec. 2004a.

LEES, P. et al. PK-PD integration and PK-PD modelling of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: principles and applications in veterinary pharmacology. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 27, n. 6, p. 491-502, Dec. 2004b.

LEFEBVRE, H. P. et al. Fractional excretion tests: a critical review of methods and applications in domestic animals. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 31, n. 1, p. 4-20, Mar. 2008.

LEVINE, D. N. et al. The use of pooled vs serial urine samples to measure urine protein:creatinine ratios. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 39, n. 1, p. 53-56, Mar. 2010.

LLINÁS, M. T. et al. Role of COX-2-derived metabolites in regulation of the renal hemodynamic response to norepinephrine. **American Journal of Physiology**, v. 281, n. 5, p. F975-F982, Nov. 2001.

LOBETTI, R.; LAMBRECHTS, N. Effects of general anesthesia and surgery on renal function in healthy dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 61, n. 2, p. 121-124, Feb. 2000.

LOPES, C. et al. Toxicidade renal e hepática da tepoxalina em cães submetidos à hipotensão com isoflurano. In: ENCONTRO BRASILEIRO DE ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA, 10., 2011, Campos do Jordão. **Anais...** Campos do Jordão: Encontro Brasileiro de Anestesiologia Veterinária, 2011. 1 CD-ROM.

LULICH, J. P. et al. Feline renal failure: Questions, answers, questions. **Compendium on Continuing Education For The Practicing Veterinarian**, v. 14, n. 2, p. 127-152, Feb. 1992.

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

LUND, E. M. et al. Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 214, n. 9, p. 1336-1341, May 1999.

LYON, S. D. et al. Comparison of urine dipstick, sulfosalicylic acid, urine protein creatinine ratio, and species-specific ELISA methodologies for detection of albumin in canine and feline urine samples. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 236, n. 8, p. 874-879, Apr. 2010.

MATHEWS, K. A. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics to manage acute pain in dogs and cats. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 37, n. 9, p. 539-545, Sept. 1996.

MATHEWS, K. A. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics for acute pain management in dogs and cats. **Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology**, v. 10, p. 122-129, 1997.

MATHEWS, K. A. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 30, n. 4, p. 783-804, July 2000.

MATHEWS, K. A. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics: a review of current practice. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 12, n. 2, p. 89-97, June 2002.

MCCAW, D. L.; KNAPP, D. W.; HEWETT, J. E. Effect of collection time and exercise restriction on the prevention of urine protein excretion, using urine protein/creatinine ratio in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 46, n. 8, p. 1665-1669, Aug. 1985.

MCNEIL, P. E. Acute tubulo-interstitial nephritis in a dog after halothane anaesthesia and administration of flunixin meglumine and trimethoprim-sulphadiazine. **The Veterinary Record**, v. 131, n. 7, p. 148-151, Aug. 1992.

MCQUAY, H. J.; CARROLL, D.; MOORE, R. A. Postoperative orthopaedic pain-the effect of opiate premedication and local anaesthetic blocks. **Pain**, v. 33, n.3, p. 291-295, June 1988.

MÉDAILLE, C. et al. Comparison of plasma/serum urea and creatinine concentrations in the dog: a 5-year retrospective study in a commercial veterinary clinical pathology laboratory. **Journal of Veterinary Medicine**, v. 51, n. 3, p. 119-123, Apr. 2004.

MENEZES, L. B. Avaliação do efeito da clorpromazina sobre a função renal de cães submetidos à isquemia e reperfusão. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 2, p. 108-114, fev. 2010.

MIYAGAWA, Y.; TAKEMURA, N.; HIROSE, H. Assessments of Factors that Affect Glomerular Filtration Rate and Indirect Markers of Renal Function in Dogs and Cats. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 72, n. 9, p. 1129-1136, Sept. 2010.

MIYAMOTO, K. Evaluation of plasma clearance of inulin in clinically normal and partially nephrectomized cats. **American Journal Veterinary Research**, v. 62, n. 8, p. 1332-1335, Aug. 2001.

MÖLLENHOFF, A.; NOLTE, I.; KRAMER, S. Anti-nociceptive efficacy of carprofen, levomethadone and buprenorphine for pain relief in cats following major orthopaedic surgery. **Journal of Veterinary Medicine**, v. 52, n. 4, p. 186-198, May 2005.

MOORE, F. M.; BRUM, S. L.; BROWN, L. Urine protein determination in dogs and cats: comparison of dipstick and sulfosalicylic acid procedures. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 20, n. 4, p. 95-97, 1991.

MORRIS, D. D.; DIVERS, T. J.; WHITLOCK, R. H. Renal clearance and fractional excretion of electrolytes over a 24-hour period in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 45, n. 11, p. 2431-2435, Nov. 1984.

MURISON, P. J. et al. Postoperative analgesic efficacy of meloxicam compared to tolfenamic acid in cats undergoing orthopaedic surgery. **The Journal of Small Animal Practice**, v. 51, n. 10, p. 526-532, Oct. 2010.

NABITY, M. B. et al. Day-to-day variation of the urine protein: creatinine ratio in female dogs with stable glomerular proteinuria caused by X-linked hereditary nephropathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 3, p. 425-430, May-June 2007.

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, **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 38, n. 6, p. 1243-1266, Nov. 2008.

PAPICH, M. G. Pharmacologic considerations for opiate analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 30, n. 4, p. 815-837, July 2000.

PAPICH, M. G. Principles of analgesic drug therapy. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery**, v. 12, n. 2, p. 80-93, May 1997.

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

PARTON, K. The pharmacokinetics and effects of intravenously administered carprofen and salicylate on gastrointestinal mucosa and selected biochemical measurements in healthy cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 23, n. 2, p. 73-79, Apr. 2000.

PASCOE, P. J.; ILKIW, J. E.; PYPENDOP, B. H. Effects of increasing infusion rates of dopamine, dobutamine, epinephrine, and phenylephrine in healthy anesthetized cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 67, n. 9, p. 1491-1499, Sept. 2006.

PERKOWSKI, S. Z.; WETMORE, L. A. The science and art of analgesia. **International Veterinary Information Service**, Ithaca. Disponível em: <[www.ivis.org](http://www.ivis.org)>. Acesso em 18 ago. 2012.

PONTREMOLI, R. et al. Prevalence of micro- and macroalbuminuria and their relationship with other cardiovascular risk factors in essential hypertension. **Nephrology, dialysis, Transplantation**, v. 10, p. 6-9, 1995.

POTERACK, K. A.; KAMPINE, J. P.; SCHMELING, W. T. Effects of isoflurane, midazolam, and etomidate on cardiovascular responses to stimulation of central nervous system pressor sites in chronically instrumented cats. **Anesthesia and Analgesia**, v. 73, n. 1, p. 64-75, July 1991.

POWER, I.; CUMMING, A. D.; PUGH, G. C. Effects of diclofenac on renal function and prostacylin generation after surgery. **British Journal of Anaesthesia**, v. 69, n. 5, p. 451-456, Nov. 1992.

PRAUSE, L. C.; GRAUER, G. F. Association of gastrointestinal hemorrhage with increased blood urea nitrogen and BUN/creatinine ratio in dogs: a literature review and retrospective study. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 27, n. 4, p. 107-111, 1998.

PRICE, C. P.; NEWALL, R. G.; BOYD, J. C. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: A systematic. **Clinical Chemistry**, v. 51, n. 9, p. 1-11, Sep. 2005.

PUNKE, J. P. et al. Effects of firocoxib, meloxicam, and tepoxalin on prostanoid and leukotriene production by duodenal mucosa and other tissues of osteoarthritic dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 69, n. 9, p. 1203-1209, Sept. 2008.

PYPENDOP, B. H. Hemodynamic effects of dexmedetomidine in isoflurane-anesthetized cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, n. 6, p. 555-567, Nov. 2011.

RAINSFORD, K. D. Leukotrienes in the pathogenesis of NSAID induced gastric and intestinal mucosal damage. **Agents and Actions**, v. 39, p. 24-26, 1993.

REINE, N. J.; LANGSTON, C. E. Urinalysis Interpretation: How to Squeeze Out the Maximum Information from a Small Sample. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 20, n. 1, p. 2-10, Feb. 2005.

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. **Journal of the American Hospital Association**, v. 32, n. 4, p. 323-336, July-Aug. 1996.

ROBERTSON, S. Managing pain in feline patients. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 38, n. 6, p. 1267-1290, Nov. 2008.

ROGERS, K. S. et al. Comparison of four methods of estimating glomerular filtration rate in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 52, n. 6, p. 961-964, June 1991.

ROSS, L. A.; FINCO, D. R. Relationship of selected clinical renal function tests to glomerular filtration rate and renal blood flow in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 42, n. 10, p. 1704-1710, Oct. 1981.

ROSSI, G. et al. Evaluation of factors that affect analytic variability of urine protein-to-creatinine ratio determination in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 73, n. 6, p. 779-788, June 2012.

ROSSING, P. et al. Reduction of albuminuria predicts beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment. **Diabetologia**, v. 37, n. 5, p. 511-516, May 1994.

RUGGENENTI, P. et al. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of



ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. **Kidney International**, v. 53, n. 5, p. 1209-1216, May 1998.

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

SATO, R. et al. Urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and its isoenzymes in cats with urinary disease. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 64, n. 4, p. 367-371, Apr. 2002.

SCHAFFER, A. I. Effects of non-steroidal anti-inflammatory therapy on platelets. **The American Journal of Medicine**, v. 106, n. 5B, p. 25-36, May 1999.

SCHENCK, P. A.; CHEW, D. J. Prediction of serum ionized calcium concentration by serum total calcium measurement in cats. **The Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 74, n. 3, p. 209-213, July 2010.

SCHMASSMANN, A. et al. Effect of inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase-2 in chronic gastrointestinal ulcer model in rats. **British Journal of Pharmacology**, v. 128, n. 5, p. 795-804, Mar. 1998.

SCHMEIDT, C.; TOBIAS, K. M.; OTTO, C. M. Evaluation of the abdominal fluid: peripheral blood creatinine and potassium ratios for diagnosis of uroperitoneum in dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 11, n. 4, p. 275-280, Dec. 2001.

SCHMIDT, D. M. et al. Comparison of glomerular filtration rate determined by use of single-slice dynamic computed tomography and scintigraphy in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 73, n. 4, p. 463-469, Apr. 2012.

SEIBERT, K. et al. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 91, n. 25, 12013-12017, Dec. 1994.

SLINGSBY, L.; WATERMAN-PEARSON, A. E. Postoperative analgesia in the cat after ovariohysterectomy by use of carprofen, ketoprofen, meloxicam or tolafenamic acid. **The Journal of Small Animal Practice**, v. 41, n. 10, p. 447-550, Oct. 2000.

SMARICK, S. D. et al. Incidence of catheter-associated urinary tract infection among dogs in a small animal intensive care unit. **Journal of American Veterinary Medical Association**,

v. 224, n. 12, p. 1936-1940, June 2004.

SMITH, T. J. Cyclooxygenases as the principal targets for the actions of NSAIDs. **Rheumatic Diseases Clinics of North America**, v. 24, n. 3, p. 501-523, Aug. 1998.

SOUTER, A. J.; FREDMAN, B.; WHITE, P. F. Controversies in the perioperative use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. **Anesthesia and Analgesia**, v. 79, n. 6, p. 1178-1190, Dec. 1994.

STEAGALL, P. V. et al. Analgesia for cats after ovariohysterectomy with either buprenorphine or carprofen alone or in combination. **The Veterinary Record**, v. 164, n. 12, p. 359-363, Mar. 2009.

SVALAND, M. G. et al. Human pharmacokinetics of iodixanol. **Investigative Radiology**, v. 27, n. 2, p. 130-133, Feb. 1992.

SYME, H. M. Proteinuria in cats – prognostic marker or mediator? **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.11, n. 3, p. 211-218, Mar. 2009.

SYME, H. M. et al. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, n. 3, p. 528-535, May-June 2006.

TAYLOR, P.; ROBERTSON, S.; DIXON, M. Evaluation of the use of thermal thresholds to investigate NSAID analgesia in a model of inflammatory pain in cats. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 9, n. 4, p. 313-318. Aug. 2007.

TOTO, R. D. Conventional measurement of renal function utilizing serum creatinine, creatinine clearance, inulin and para-aminohippuric acid clearance. **Current Opinion Nephrology Hypertension**, v. 4, n. 6, p. 505-509, Nov. 1995.

UECHI, M. et al. Evaluation of urinary enzymes in dogs with early renal disorder. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 56, n. 3, p. 555-556, June 1994.

UECHI, M. et al. The variation of excretory urinary glycyl-prolyl dipeptidyl aminopeptidase in dogs. **Research Veterinary Science**, v. 63, n. 1, p. 97-99, July-Aug. 1997.

VADEN, S. L. et al. Effects of urinary tract inflammation and sample blood contamination on urine albumin and total protein concentrations in canine urine samples. **Veterinary Clinical**

**Pathology**, v. 33, n. 1, p. 14-19, 2004.

VAN DER HARST, M. R. et al. Gentamicin nephrotoxicity- a comparison of in vitro findings with in vivo experiments in equines. **Veterinary Research Communications**, v. 29, n. 3, p. 247-261, Apr. 2005.

VASSALOTTI, J. A.; STEVENS, L. A.; LEVEY, A. S. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. **American Journal Kidney Diseases**, v. 50, n. 2, p. 169-180, Aug. 2007.

VEADO, J. C. C. et al. Estabilidade da Gama Glutamil Transferase e da Creatina Quinase séricas em cão. In: CONGRESSO BRASILEIRO DA ANCLIVEPA, 24., 2003, Belo Horizonte. **Anais...** Belo Horizonte: ANCLIVEPA, 2003. CD ROOM.

VEADO, J. C. C. et al.  $\gamma$ -glutamyltransferase urinária, proteína urinária e fósforo sérico no diagnóstico precoce da insuficiência renal aguda induzida em cães. In: CONFERÊNCIA SUL-AMERICANA DE MEDICINA VETERINÁRIA, 10., 2010, Rio de Janeiro. **Anais...** Belo Horizonte: CSAMV, 2010. CD ROOM.

VENTURINI, C. M.; ISAKSON, P.; NEEDLEMAN, P. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced renal failure: a brief review of the role of cyclo-oxygenase isoforms. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 7, n. 1, p. 79-82, Jan. 1998.

VON HENDY-WILLSON, V. E.; PRESSLER, B. M. An overview of glomerular filtration rate testing in dogs and cats. **Veterinary Journal**, v. 188, n. 2, p. 156-165, May 2011.

VONDERHAAR, M. A.; SALISBURY SK. Gastroduodenal ulceration associated with flunixin meglumine administration in three dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 203, n. 1, p. 92-95, July 1993.

WAKSHLAG, J. J. et al. 5-Lipoxygenase expression and tepoxalin-induced cell death in squamous cell carcinomas in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 72, n. 10, p. 1369-1377, Oct. 2011.

WALDMAN, S. A. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tepoxalin after single oral dose administration to healthy volunteers. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 36, n. 5, p. 462-468, May 1996.

WALDROP, J. E. Urinary electrolytes, solutes, and osmolality. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 38, n. 3, p. 503-512, May 2008.

WATSON, A. D. Indicators of renal insufficiency in dogs and cats presented at a veterinary teaching hospital. **Australian Veterinary Practices**, v. 31, p. 54-58, 2001.

WATSON, A. D. et al. Plasma Exogenous Creatinine Clearance Test in Dogs: Comparison with Other Methods and Proposed Limited Sampling Strategy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 16, n. 1, p. 22-33, Jan-Feb. 2002.

WATSON, A. D. Urine specific gravity in practice. **Australian Veterinary Journal**, v. 76, n. 6, p. 392-398, June 1998.

WELLES, E. G. et al. Comparison of Multistix PRO dipsticks with other biochemical assays for determining urine protein (UP), urine creatinine (UC) and UP:UC ratio in dogs and cats. **Veterinary Clinical Pathology**, v.35, n. 1, p. 31-36, Mar. 2006.

WHITE, J. V. et al. Use of protein-to-creatinine ratio in a single urine specimen for quantitative estimation of canine proteinuria. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 185, n. 8, p. 882-885, Oct. 1984.

WHITTEMORE, J. C. et al. Association of microalbuminuria and the urine albumin-to-creatinine ratio with systemic disease in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 230, n. 8, p. 1165-1169, Apr. 2007.

WIESE, A. J. et al. Cardiovascular and respiratory effects of incremental doses of dopamine and phenylephrine in the management of isoflurane-induced hypotension in cats with hypertrophic cardiomyopathy. **American Journal of Veterinary Research**, v. 73, n. 6, p. 908-916, June 2012.

WILLOUGHBY, D. A.; MOORE, A. R.; COLVILLE-NASH, P. R. COX-1, COX-2 and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. **Lancet**, v. 355, n. 9204, p. 646-648, Feb. 2000.

WHITTLE, B. J. Mechanisms underlying intestinal injury induced by anti-inflammatory COX inhibitors. **European Journal of Pharmacology**, v. 500, n. 1-3, p. 427-439, Oct. 2004.

WORWAG, S.; LANGSTON, C. Retrospective, acute renal failure in cats: 25 cases (1997–2002). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, n. 2, p. 416, Mar-Apr. 2004.

WRIGHT BD. Clinical pain management techniques for cats. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 17, n. 4, p. 151-157, Nov. 2002.

## 7 ANEXO

### Anexo A – Valores de referência para exames laboratoriais em gatos.

Parâmetro	Valores de referência	Fonte
ALT sérica	28 – 83 UI/L	KANEKO et al., 1997
Bicarbonato de sódio (HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> )	17,3 – 24 mmol/L	LEE; DROBATZ, 2003
Cálcio ionizado (iCa <sup>2+</sup> )	1,10 – 1,22 mmol/L	SCHENCK; CHEW, 2010
Creatinina sérica	0,8 – 1,8 UI/L	KANEKO et al., 1997
Déficit de base	-7 – -1	LEE; DROBATZ, 2003
Densidade urinária	1,035 – 1,060	BUSCH, 2004
FA sérica	25 – 93 UI/L	KANEKO et al., 1997
Fração de excreção de sódio	0 – 1%	DiBARTOLA, 2000
GGT urinária	13 – 92 UI/L	DeSCHEPPER et al., 1989
Hematócrito	24 – 54 %	KANEKO et al., 1997
Hemoglobina	8 – 15 g/dL	KANEKO et al., 1997
pH venoso	7,23 – 7,40	LEE; DROBATZ, 2003
Potássio (K <sup>+</sup> )	3,6 – 4,6 mmol/L	LEE; DROBATZ, 2003
Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue venoso (P <sub>v</sub> CO <sub>2</sub> )	33 – 43 mmHg	LEE; DROBATZ, 2003
Razão proteína-creatinina na urina	0 – 0,4	GRAUER, 2007
Sódio (Na <sup>+</sup> )	148 – 157 mmol/L	LEE; DROBATZ, 2003
Ureia sérica	42,8 – 64,2 mg/dL	KANEKO et al., 1997

## 8 APÊNDICE

Apêndice A – Valores individuais de FENa, em %, obtidos em gatos submetidos à hipotensão com isoflurano (CON) e tratados previamente (PRÉ) ou posteriormente (PÓS) com 25 mg/kg de tepoxalina, durante 5 dias. Valores expressos em média ± DP.

CON				
Animal	Basal	Momentos		
		24 horas	48 horas	7 dias
Animal 1	0,42	0,56	0,35	0,13
Animal 2	0,40	0,38	0,22	0,52
Animal 3	0,37	0,93	0,47	0,45
Animal 4	0,47	0,49	0,35	0,36
Animal 5	1,15	1,20	0,27	0,47
Animal 6	0,27	0,25	0,11	0,37
Média	0,51	0,63	0,29	0,38
DP	0,32	0,36	0,12	0,14

PRÉ				
Animal	Basal	Momentos		
		24 horas	48 horas	7 dias
Animal 1	0,78	0,59	0,80	0,48
Animal 2	0,57	0,73	1,00	0,93
Animal 3	0,55	0,66	0,85	0,94
Animal 4	0,48	0,66	0,94	0,73
Animal 5	0,47	0,61	0,49	0,78
Animal 6	0,43	0,72	1,02	1,81
Média	0,55	0,66	0,85	0,94
DP	0,13	0,06	0,20	0,45

PÓS				
Animal	Basal	Momentos		
		24 horas	48 horas	7 dias
Animal 1	0,66	0,60	0,57	0,89
Animal 2	0,79	0,61	0,27	0,94
Animal 3	0,37	0,75	0,27	0,97
Animal 4	0,67	0,48	0,45	0,70
Animal 5	0,62	0,57	0,28	0,34
Animal 6	0,48	0,90	1,28	0,90
Média	0,60	0,65	0,52	0,79
DP	0,15	0,15	0,39	0,24

**Apêndice B – Valores individuais da razão proteína-creatinina na urina, obtidos em gatos submetidos à hipotensão com isoflurano (CON) e tratados previamente (PRÉ) ou posteriormente (PÓS) com 25 mg/kg de tepoxalina, durante 5 dias. Valores expressos em mediana.**

<b>CON</b>				
<b>Animal</b>	<b>Basal</b>	<b>Momentos</b>		
		<b>24 horas</b>	<b>48 horas</b>	<b>7 dias</b>
<b>Animal 1</b>	1,96	2,07	2,67	2,46
<b>Animal 2</b>	0,00	5,52	7,95	3,30
<b>Animal 3</b>	0,00	3,29	4,91	4,56
<b>Animal 4</b>	2,60	2,40	6,12	3,32
<b>Animal 5</b>	3,48	0,00	0,28	0,00
<b>Animal 6</b>	2,20	2,48	2,18	2,69
<b>Mediana</b>	2,08	2,44	2,82	2,99

<b>GRUPO PRÉ</b>				
<b>Animal</b>	<b>Basal</b>	<b>Momentos</b>		
		<b>24 horas</b>	<b>48 horas</b>	<b>7 dias</b>
<b>Animal 1</b>	0,00	1,75	2,23	1,65
<b>Animal 2</b>	0,28	1,99	1,82	1,57
<b>Animal 3</b>	0,53	1,50	1,60	1,40
<b>Animal 4</b>	2,39	1,83	2,03	1,73
<b>Animal 5</b>	0,00	2,02	2,22	1,91
<b>Animal 6</b>	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Mediana</b>	0,14	1,79	1,92	1,61

<b>GRUPO PÓS</b>				
<b>Animal</b>	<b>Basal</b>	<b>Momentos</b>		
		<b>24 horas</b>	<b>48 horas</b>	<b>7 dias</b>
<b>Animal 1</b>	0,00	0,00	0,49	0,00
<b>Animal 2</b>	0,00	0,00	0,22	0,56
<b>Animal 3</b>	0,25	0,00	0,63	0,63
<b>Animal 4</b>	0,59	0,73	0,25	0,00
<b>Animal 5</b>	0,00	0,00	3,07	5,10
<b>Animal 6</b>	0,00	0,03	0,00	0,00
<b>Mediana</b>	0,00	0,00	0,37	0,28



**Apêndice C – Valores individuais da razão albumina-creatinina na urina, obtidos em gatos submetidos à hipotensão com isoflurano (CON) e tratados previamente (PRÉ) ou posteriormente (PÓS) com 25 mg/kg de tepoxalina, durante 5 dias. Valores expressos em mediana.**

<b>CON</b>				
<b>Animal</b>	<b>Basal</b>	<b>Momentos</b>		
		<b>24 horas</b>	<b>48 horas</b>	<b>7 dias</b>
<b>Animal 1</b>	0,00	0,00	0,84	0,69
<b>Animal 2</b>	0,00	2,37	3,64	0,08
<b>Animal 3</b>	0,00	0,35	1,29	1,83
<b>Animal 4</b>	0,11	0,00	1,29	0,17
<b>Animal 5</b>	0,00	0,00	0,08	0,00
<b>Animal 6</b>	0,70	0,50	0,36	0,81
<b>Mediana</b>	0,134	0,537	1,252	0,595
<b>PRÉ</b>				
<b>Animal</b>	<b>Basal</b>	<b>Momentos</b>		
		<b>24 horas</b>	<b>48 horas</b>	<b>7 dias</b>
<b>Animal 1</b>	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Animal 2</b>	0,03	0,00	0,00	0,00
<b>Animal 3</b>	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Animal 4</b>	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Animal 5</b>	0,00	0,00	0,10	0,00
<b>Animal 6</b>	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Mediana</b>	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>PÓS</b>				
<b>Animal</b>	<b>Basal</b>	<b>Momentos</b>		
		<b>24 horas</b>	<b>48 horas</b>	<b>7 dias</b>
<b>Animal 1</b>	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Animal 2</b>	0,00	0,00	0,00	0,03
<b>Animal 3</b>	0,00	0,00	0,09	0,00
<b>Animal 4</b>	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Animal 5</b>	0,00	0,00	0,28	3,58
<b>Animal 6</b>	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Mediana</b>	0,0	0,0	0,063	0,601

**Apêndice D – Valores individuais de densidade urinária, obtidos em gatos submetidos à hipotensão com isoflurano (CON) e tratados previamente (PRÉ) ou posteriormente (PÓS) com 25 mg/kg de tepoxalina, durante 5 dias. Valores expressos em média e desvio padrão (DP).**

<b>CON</b>				
<b>Animal</b>	<b>Basal</b>	<b>Momentos</b>		
		<b>24 horas</b>	<b>48 horas</b>	<b>7 dias</b>
<b>Animal 1</b>	1,030	1,015	1,030	1,030
<b>Animal 2</b>	1,025	1,025	1,020	1,030
<b>Animal 3</b>	1,025	1,020	1,025	1,020
<b>Animal 4</b>	1,025	1,025	1,025	1,025
<b>Animal 5</b>	1,020	1,028	1,054	1,044
<b>Animal 6</b>	1,020	1,030	1,020	1,030
<b>Média</b>	1,024	1,023	1,029	1,029
<b>DP</b>	0,004	0,005	0,013	0,008
<b>PRÉ</b>				
<b>Animal</b>	<b>Basal</b>	<b>Momento</b>		
		<b>24 horas</b>	<b>48 horas</b>	<b>7 dias</b>
<b>Animal 1</b>	1,078	1,078	1,066	1,078
<b>Animal 2</b>	1,090	1,078	1,078	1,090
<b>Animal 3</b>	1,071	1,066	1,064	1,072
<b>Animal 4</b>	1,084	1,072	1,060	1,066
<b>Animal 5</b>	1,044	1,032	1,054	1,060
<b>Animal 6</b>	1,060	1,072	1,066	1,066
<b>Média</b>	1,071	1,066	1,065	1,072
<b>DP</b>	0,017	0,017	0,008	0,011
<b>PÓS</b>				
<b>Animal</b>	<b>Basal</b>	<b>Momento</b>		
		<b>24 horas</b>	<b>48 horas</b>	<b>7 dias</b>
<b>Animal 1</b>	1,060	1,075	1,066	1,060
<b>Animal 2</b>	1,060	1,072	1,066	1,072
<b>Animal 3</b>	1,066	1,066	1,054	1,066
<b>Animal 4</b>	1,078	1,084	1,078	1,054
<b>Animal 5</b>	1,060	1,075	1,066	1,059
<b>Animal 6</b>	1,038	1,078	1,066	1,044
<b>Média</b>	1,060	1,075	1,066	1,059
<b>DP</b>	0,013	0,006	0,008	0,010