

**SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE- SES –SP
COORDENADORIA DE RECURSOS HUMANOS-CRH
GRUPO DE DESENVOLVIMENTO DE RECURSOS HUMANOS-GDRH CENTRO
DE FORMAÇÃO DE RECURSOS HUMANOS PARA O SUS
“Dr. Antonio Guilherme de Souza”
SECRETARIA DE ESTADO DA GESTÃO PÚBLICA
PROGRAMA DE APRIMORAMENTO PROFISSIONAL – PAP**

Tamyris Beluque

**USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS E ALTERAÇÃO NA
FUNÇÃO RENAL: REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada ao Programa de Aprimoramento Profissional - SES-SP, elaborada no **Hospital Veterinário da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP - Jaboticabal. Medicina Veterinária e Saúde Pública**

JABOTICABAL – S.P.
2017

“Só existem dois dias no ano que nada pode ser feito. Um se chama ontem e o outro se chama amanhã, portanto hoje é o dia certo para amar, acreditar, fazer, e, principalmente, viver”
(Dalai Lama)

Dedico este trabalho aos meus pais Maria de Fátima e José do Carmo, que merecem todo o mérito por eu estar aqui, ao meu irmão Denis, à toda minha família, aos meus professores e amigos que tornaram Jaboticabal um cenário de histórias memoráveis. Muito obrigada!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade de estar nessa vida, nesse tempo, vivendo nessas circunstâncias, com todos os privilégios que me foram concedidos, e pelos milagres que presencio diariamente.

Aos meus pais por terem tornado possível a realização desse sonho, por terem confiado em mim em cada decisão que tomei. Vocês são os melhores pais que eu poderia ter!

À toda a minha família que de alguma forma sempre esteve me apoiando e sempre se fez presente mesmo a quilômetros de distância.

Aos amigos que deixei em Marília, minha eterna cidade maravilhosa, aos amigos que encontrei em Araçatuba e aos amigos que fiz em Jaboticabal, muito obrigada por terem sido minha segunda família, por terem me mostrado que nós somos responsáveis por tornar um lugar bom para se viver!

Aos professores do Hospital Veterinário Governador Laudo Natel, obrigada por terem me socorrido nos atendimentos mais complicados, por terem mostrado que havia uma luz sem precisar chegar ao fim do túnel...

Às minhas R2 Isabela, Michelli e Tatiana, obrigada por terem me orientado em todos os casos que atendi, por terem compartilhado seus conhecimentos comigo!

Ao meu companheiro de residência Murillo, muito obrigada por todas as vezes que me ajudou, pelo exemplo de calma e bom humor sagitariano até nos dias mais difíceis, e por me ajudar a não desistir do sonho da residência!

A todos os residentes, pós-graduandos e funcionários do HV que me incentivaram e me ajudaram a crescer profissionalmente!

Aos meus pacientes, obrigada por terem me mostrado todos os minutos desses dois anos o que é o amor.

Aos tutores dos meus pacientes, por terem confiado a mim seus entes queridos.

A todas as pessoas que conheci em Jaboticabal, por terem me ajudado a evoluir e ser alguém melhor a cada momento de adversidade e alegria.

A todos, meu mais sincero obrigada, do fundo do coração. Levo um pedacinho de cada um e deixo um pedacinho meu com cada um de vocês.

SUMÁRIO

RESUMO	ii
ABSTRACT	iii
1 INTRODUÇÃO	01
2 MATERIAL E MÉTODOS	02
3 REVISÃO DE LITERATURA	03
4 CONCLUSÃO	17
5 REFERÊNCIAS	18

USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS E ALTERAÇÃO NA FUNÇÃO RENAL: REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) são os medicamentos mais prescritos mundialmente, bastante utilizados para controlar a dor aguda e crônica em humanos e animais. Os AINEs inibem a enzima ciclooxygenase (COX) em diversos órgãos, que é a enzima responsável pela conversão do ácido araquidônico, presente na maioria das células, em prostaglandinas e tromboxanos, importantes mediadores da inflamação. Seu efeito nefrotóxico ocorre através da redução da taxa de filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal; a isquemia gerada leva à lesão renal. A sobredosagem dessas medicações, e até mesmo o uso de doses terapêuticas, pode levar alguns pacientes à insuficiência renal aguda. Devido às alterações provocadas pelos anti-inflamatórios não esteroidais na função renal, objetivou-se realizar um levantamento de pesquisas científicas que corroborem para mostrar a importância da cautela no uso destes medicamentos em pacientes nefropatas e, até mesmo, em pacientes saudáveis. Diante de todas as evidências de lesão renal em cães tratados com diferentes classes de anti-inflamatórios não esteroidais, fica claro que é de extrema importância ter parcimônia ao prescrever estes fármacos, especialmente a pacientes predispostos a manifestar doença renal.

PALAVRAS – CHAVE: AINE, lesão renal, nefrotoxicidade

THE USE OF NON-STEROIDAL ANTIINFLAMMATORY AND CHANGES IN RENAL FUNCTION: LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

The non-steroidal antiinflammatory (NSAIDs) are the most prescribed drugs in the world and they are widely used to control acute and chronic pain in humans and animals. NSAIDs inhibit the enzyme cyclooxygenase (COX) in several organs, which is the enzyme responsible for the conversion of arachidonic acid, present in most cells, to prostaglandins and thromboxanes, important mediators of inflammation. Their nephrotoxicity occurs by reducing the rate of glomerular filtration and renal blood flow; The generated ischemia leads to renal damage. Overdose of these medications, and even the use of therapeutic doses, may lead some patients to acute renal failure. Due to the changes caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs in renal function, the objective was to carry out a survey of scientific studies that corroborate to show the importance of caution in the use of these drugs in patients with nephropathy and even in healthy patients. In view of all the evidence of renal injury in dogs treated with different classes of non-steroidal anti-inflammatory drugs, it is clear that it is extremely important to be sparing when prescribing these drugs, especially to patients predisposed to have renal disease.

KEYWORDS: NSAID, renal failure, nephrotoxicity

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs: anti-inflamatórios não-esteroidais

BID: “bis in die”, a cada 12 horas

COX: ciclooxigenase

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

IRA: insuficiência renal aguda

mg/Kg: miligramas por quilograma

TFG: taxa de filtração glomerular

PA: pressão arterial

PAM: pressão arterial média

SID: a cada 24 horas

VO: via oral

1. INTRODUÇÃO

No âmbito da medicina humana e medicina veterinária, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) estão entre os medicamentos mais prescritos em todo o mundo (BATLOUNI, 2010; CASTIER et al., 2013). Têm sido amplamente utilizados para controle farmacológico da dor aguda e crônica, de intensidade leve a moderada, em pacientes humanos e animais (BERGH; BUDSBERG, 2005), bem como, para o alívio da febre e da inflamação em diversas enfermidades (KIM; GIORGI, 2013).

Na medicina veterinária, os recentes avanços tecnológicos nas áreas de diagnóstico e inovação de moléculas com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias tornaram possível estabelecer protocolos terapêuticos mais convenientes para o tratamento de doenças inflamatórias de diversas origens, particularmente as que surgem com o avançar da idade, entre elas, osteoartrite, artrite reumatoide, distúrbios musculoesqueléticos e neoplasias, tais como observados em humanos.

Os AINEs inibem a enzima ciclooxigenase (COX) em diferentes órgãos. Essa enzima é responsável pela conversão do ácido araquidônico, presente na maioria das células, em prostaglandinas e tromboxanos, importantes mediadores da inflamação (KIM; GIORGI, 2013), como representado na figura 1.

Somente com a descoberta e a caracterização diferencial de duas isoformas de COX (COX-1 e COX-2), em meados de 1990, foi possível compreender o mecanismo de ação e seus efeitos colaterais.

As duas isoformas são quase idênticas em termos de estrutura, mas apresentam importantes diferenças funcionais e de localização intracelular. A COX-1 (constitutiva ou fisiológica) é continuamente biossintetizada em vários tipos celulares e os produtos gerados por sua ação durante o metabolismo do ácido araquidônico estão envolvidos nos processos de proteção, que preservam a integridade da mucosa gástrica e na fisiologia renal e vascular. Já os derivados produzidos pela ação da COX-2 (indutível ou inflamatória), levam à formação de prostanóides envolvidos na inflamação, dor e febre. A COX-2 é expressa quando há um estímulo inflamatório, tendo sua produção induzida por citocinas pró-inflamatórias e fatores de

crescimento, isto lhe atribui funções tanto na inflamação quanto no crescimento celular (TASAKA, 2011).

Os AINEs são capazes de reduzir a taxa de filtração glomerular (TFG), bem como o fluxo sanguíneo renal, originando processo de isquemia, que dará início à lesão. O uso dessas medicações em doses acima das recomendadas pode levar alguns pacientes à insuficiência renal aguda.

Devido à importância do uso de anti-inflamatórios não esteroidais na medicina humana e veterinária, à susceptibilidade da função renal frente a processos que ocasionem isquemia e às alterações que estes fármacos podem provocar na função renal, objetivou-se realizar um levantamento de pesquisas científicas que corroborem para mostrar a importância da cautela no uso desta classe farmacológica em pacientes nefropatas e pacientes saudáveis.

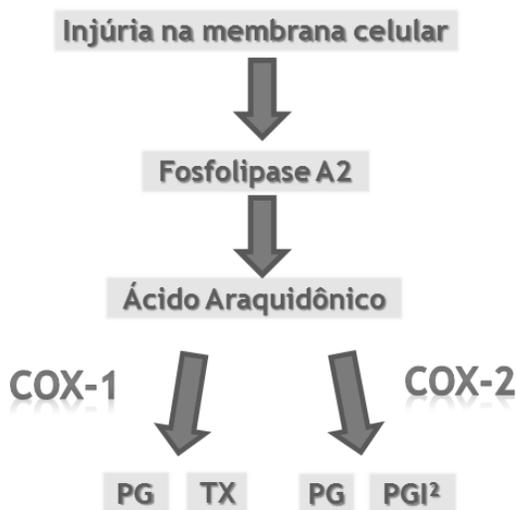


Figura 1. Cascata da inflamação.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura que objetivou reunir artigos, principalmente da área de medicina veterinária, que discorressem a respeito do mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não esteroidais e do papel fisiológico das

ciclooxigenases na função renal, esclarecendo, portanto, os efeitos adversos dos AINEs sobre o sistema urinário.

O levantamento bibliográfico foi realizado consultando os livros de arquivo pessoal e as bases de dados PubMed, Periódicos da Capes e SciELO. Utilizaram-se combinações que levariam a artigos que mostrassem dados a respeito da inibição das ciclooxigenases e lesão renal ou insuficiência renal. A partir dos resultados gerados, foram selecionados 25 artigos pertinentes ao tema.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Anti-inflamatórios não esteroidais

Embora os AINEs convencionais causem sérios efeitos adversos, especialmente quando prescritos em tratamentos prolongados, eles ainda são os mais utilizados no mundo. O número de efeitos adversos ocasionados pelos AINEs relatados ao "Food and Drug Administration" (FDA) excede os relatos de qualquer outra classe farmacológica, com reações hepáticas, renais, gastrintestinais, hematológicas, do sistema nervoso e trato urinário reportados com maior frequência (HAMPSHIRE et al., 2004)..

Atualmente os AINEs são classificados em não seletivos (convencionais ou clássicos), que são os mais antigos também conhecidos como "tipo aspirina", e os seletivos para COX-2 ou coxibes (BATLOUNI, 2010).

As prostaglandinas são moduladores fisiológicos do tônus vascular e dos processos de reabsorção de sódio e água nos rins dos cães. A isoforma COX-1, presente em endotélio, glomérulo e ducto coletor, está envolvida com a síntese de prostaglandina para regulação de fluxo sanguíneo, enquanto a COX-2, presente na mácula densa e em células do interstício medular, é responsável pela síntese de mediadores inflamatórios e auxilia na manutenção da homeostase hidroeletrolítica (SULEIMANI et al., 2009).

3.2. Nefrotoxicidade

Uma das características que define a Insuficiência Renal Aguda (IRA) é a azotemia, que consiste no aumento de creatinina e ureia séricas, e pode ser pré-renal, renal ou pós-renal. A azotemia renal, observada na IRA, pode ter natureza isquêmica, tóxica ou inflamatória. Como exemplos de nefrotoxinas exógenas, temos antibióticos, contrastes radiológicos e os AINEs (CORTADELLAS, 2004). Os AINEs provocam redução da taxa de filtração glomerular (TFG) e do fluxo sanguíneo renal, a isquemia gerada leva à lesão. A sobredosagem dessas medicações, e até mesmo o uso de doses terapêuticas, pode provocar insuficiência renal aguda em alguns pacientes. A IRA consiste num quadro de caráter emergencial recorrente em cães e gatos, e é definida como uma condição clínica, potencialmente reversível (CORTADELLAS, 2004), porém com elevado risco de óbito (CARVALHO, 2015), na qual há uma rápida deterioração da função renal. É uma síndrome resultante da diminuição abrupta e persistente da TFG, levando ao desequilíbrio hidroeletrólítico e acúmulo de metabólitos, manifestando-se através do aumento progressivo da ureia e creatinina séricas, que pode ter início dentro de algumas horas ou dias. Ainda que possa ser consequência de vários tipos de doença renal, a causa mais comum é a lesão renal aguda oriunda de agressão isquêmica ou tóxica. Este tipo de afecção renal tem sido denominado necrose tubular aguda ou nefrose (CARVALHO, 2015).

Quando há a lesão renal inicial, a geração de energia para o transporte de sódio é cessada, dando início ao desequilíbrio entre as concentrações eletrolíticas intra e extracelulares. A concentração de potássio diminui e a de sódio aumenta no meio intracelular, assim, as células perdem a capacidade de manter o volume e inicia-se o edema celular. Ainda que a causa inicial seja removida e o volume celular seja restabelecido, persistem diversos defeitos funcionais desencadeados pelos movimentos iônicos. A baixa concentração de potássio e alta concentração de sódio intracelular ocasionam a despolarização da membrana, que gera aumento do influxo de cálcio ionizado e redução de cálcio mitocondrial. Ocorre desarranjo da arquitetura do citoesqueleto devido à falta de energia e aumento da concentração do cálcio intracelular (CARVALHO, 2015).

Os rins possuem elevada susceptibilidade aos efeitos da isquemia e de agentes tóxicos devido a alguns aspectos: os capilares glomerulares apresentam uma grande área de superfície, as células do túbulo proximal e do ramo ascendente espesso da alça de Henle apresentam alta taxa metabólica e são susceptíveis à hipóxia e à deficiência de nutrientes, a secreção e reabsorção tubulares podem concentrar agentes tóxicos dentro das células e o metabolismo de certos fármacos nos rins pode gerar metabólitos tóxicos (NELSON & COUTO, 2010).

Quando ocorre ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona nos rins, visando a adequação de volume, há aumento da produção local de prostaglandinas, garantindo a manutenção do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular. Este processo é imprescindível quando a função renal depende de regulação hemodinâmica glomerular feita pela prostaglandina (desidratação, hipovolemia, insuficiência cardíaca congestiva, restrição de sal na dieta, uso de diurético, hipertensão, anestesia em paciente com redução de volume sanguíneo, síndrome nefrótica, DRC, e a própria IRA já instalada). Nessas situações, a redução dos efeitos vasodilatadores das prostaglandinas, ocasionada pela ação dos AINEs, acarreta em vasoconstrição renal devido à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (COWGILL; LANGSTON, 2011; STOKES; FORRESTER, 2004)

A incapacidade funcional pode decorrer de qualquer condição que reduza a filtração glomerular de forma que comprometa o trabalho dos néfrons. Quando o déficit funcional leva à quebra da homeostase, instala-se a insuficiência renal, que é caracterizada pela diminuição da taxa de filtração glomerular (CARVALHO, 2015).

Boa parte dos efeitos adversos gerados pelos AINEs foi atribuída à inibição da enzima constitutiva COX-1. Levando isso em consideração, desde a última década, muitos medicamentos COX-2 seletivos têm sido desenvolvidos e introduzidos na clínica humana e veterinária (BERGH; BUDSBERG, 2005; TASAKA, 2011), objetivando evitar os efeitos adversos renais e gastrintestinais (TASAKA, 2011). Porém, apesar de os AINEs COX-2 seletivos terem menos efeitos adversos em seres humanos, é importante ressaltar que existem diferenças entre cães e humanos no que diz respeito à distribuição e expressão da COX-1 e COX-2 no tecido renal. Por conseguinte, os cães são tão suscetíveis à lesão renal provocada

pelo uso de AINEs convencionais quanto pelo uso de AINEs COX-2 preferenciais ou seletivos (CARVALHO, 2015).

A distribuição e o arranjo dos vasos descendentes e ascendentes através da medula renal, dentre outras características, fazem com que a tensão de oxigênio na medula interna seja bem menor do que a existente no sistema venoso e, em caso de hipotensão, a baixa concentração de oxigênio nessa área pode chegar a um nível crítico, especialmente na papila, levando à necrose papilar (COWGILL; LANGSTON, 2011; STOKES; FORRESTER, 2004; GRAUER, 1995).

Ainda que os coxibes apresentem importante atividade anti-inflamatória in vivo e acarretem efeitos colaterais gastrointestinais mínimos (KURUMBAIL et al., 1996), Khan e colaboradores (1998) demonstraram que podem provocar efeitos colaterais sobre os rins tanto quanto outros anti-inflamatórios não esteroidais.

As alterações no fluxo sanguíneo renal podem produzir desde insuficiência renal reversível, até irreversível, particularmente em pacientes com histórico de alteração renal prévia sob terapia com analgésicos de uso contínuo em doses elevadas (BRUNTON, 2010).

3.3. Experimentos

Num estudo realizado por Borges (2011), em que se utilizaram 6 cães adultos hígidos, sem alteração renal prévia, sob terapia com nimesulida (5 mg/Kg a cada 24 horas), um AINE inibidor preferencial da COX-2, durante 10 dias, foi observado aumento significativo de células renais na urina no quinto e décimo dias de avaliação.

A função renal depende da COX-1 e COX-2 para a síntese de prostaglandina, responsável por manter as funções tubulares (PAPICH, 2008), portanto a administração de AINEs pode afetar a função renal especialmente em casos de hipovolemia e doença renal. Porém, mesmo em cães hígidos, ficou comprovada lesão renal em poucos dias com o uso da nimesulida, de acordo com o estudo de Borges (2011).

Neste mesmo estudo, 6 cães adultos hígidos foram submetidos ao tratamento com o cetoprofeno (2 mg/Kg a cada 24 horas, VO) durante 10 dias. O grupo tratado

com cetoprofeno apresentou aumento da excreção de sódio, ao passo que o grupo tratado com nimesulida apresentou redução da excreção de sódio. Este dado é explicado pela função de regulação hidroeletrolítica exercida pela COX-2, uma vez que a nimesulida trata-se de um inibidor COX-2 preferencial, indicando que animais tratados com fármacos dessa classe tendem a apresentar retenção de sódio e água. Além disso, as prostaglandinas têm efeito vasodilatador e natriurético, por conseguinte sua inibição reduz o fluxo sanguíneo renal e aumenta a reabsorção de sódio (DELFINO & MOCELIN, 1995).

Em pacientes humanos saudáveis, os anti-inflamatórios não esteroidais alteram pouco a pressão arterial e função renal. No entanto, a síntese de prostaglandinas é essencial em pacientes cardiopatas e nefropatas ou que estejam sob condições de hipovolemia (BORGES, 2011). Estes dados servem como alerta para o médico veterinário durante a escolha do AINE a ser usado no paciente, uma vez que pacientes predispostos ao quadro de hipertensão podem ser prejudicados ao ser medicados com anti-inflamatórios que aumentem a retenção de sódio e água, o mesmo é válido para pacientes em quadros de insuficiência cardíaca congestiva.

No grupo tratado com etodolaco (15 mg/Kg a cada 24 horas, VO) por 10 dias, constatou-se aumento significativo da ureia sérica no quinto dia do tratamento, todavia os valores permaneceram dentro dos parâmetros normais. O fato deste aumento não ter ultrapassado o limiar superior da normalidade pode ser explicado por tratar-se de cães hígdos, contudo é importante ter especial cautela quando tratamos cães com predisposição à doença renal. Além disso, a creatinina e ureia séricas apresentam-se aumentadas somente na fase avançada da doença renal, não sendo fidedignas para detecção precoce de lesão renal. Contudo, devemos considerar que a ureia costuma aumentar antes que a creatinina no início da insuficiência renal aguda (CARVALHO, 2015).

Outro fármaco testado foi o celecoxibe (5 mg/Kg a cada 12 horas, VO, 20 dias), inibidor seletivo da COX-2, que gerou diminuição significativa da excreção da creatinina urinária no vigésimo dia do tratamento, mostrando que o uso prolongado do celecoxibe é capaz de interferir negativamente na taxa de filtração glomerular (TFG), alterando a função renal. Este AINE inibe a vasodilatação da arteríola aferente ocasionada pelas prostaglandinas por meio da inibição da COX-2. A

vasoconstrição dessa arteríola leva à redução da TFG (BORGES, 2011). Estes dados implicam na importância de se avaliar a função renal dos pacientes previamente ao início da terapia, pois os pacientes nefropatas e glomerulopatas têm maior risco de desenvolverem ou agravarem a doença renal pré-existente quando submetidos à terapia com fármacos desta classe.

A redução da perfusão renal e da função tubular e a retenção de sódio e água constituem efeitos tóxicos provocados pelo uso de anti-inflamatórios não esteroidais. Os AINEs reduzem a síntese de prostaglandinas, que são responsáveis por manter a pressão hidrostática glomerular, através da vasodilatação, portanto essa redução evolui para insuficiência renal aguda, que pode ser reversível ou não, de acordo com a resposta de cada indivíduo, a posologia da medicação e a severidade da lesão renal (BORGES, 2011). Em glomerulopatas, a terapia com AINEs pode gerar isquemia renal e redução na pressão hidrostática glomerular, contribuindo para a insuficiência renal aguda (ROSE, 2007).

Apesar da ideia de que a COX-2 seria expressa apenas de forma indutível, em casos de processo inflamatório, sabe-se que ela está presente nos rins constitutivamente e tem importante papel na hemodinâmica. Ambas as ciclooxigenases podem ser encontradas no interior da medula e no córtex renal, sendo a COX-1 observada no glomérulo e a COX-2, na mácula densa (SULEIMANI et al., 2009).

Sulemani e colaboradores (2009) avaliaram a função renal de ratos normotensivos e hipertensivos tratados com nimesulida e ratos tratados com nimesulida e cisplatina concomitantemente. A cisplatina é um quimioterápico bastante utilizado no tratamento de diversos tumores, como os testiculares e ovarianos, porém seu uso é limitado devido à sua potente nefrotoxicidade. O fármaco acumula-se em maior quantidade nos rins em relação a outros órgãos, ocasionando necrose nos túbulos renais proximais e apoptose nos néfrons, que se acredita ser decorrente da liberação de radicais livres (SANTOS et al., 2007).

Houve uma redução significativa do fluxo sanguíneo renal nos grupos tratados somente com cisplatina, porém não foi observada alteração significativa da pressão arterial. Os grupos que receberam nimesulida não apresentaram modificações na pressão arterial, tampouco no fluxo sanguíneo renal, mesmo nos grupos que

receberam também a cisplatina. Apesar de se saber que a COX-2 tem importante papel na regulação da hemodinâmica renal, a administração de nimesulida não alterou o fluxo renal, nem potencializou a redução provocada pela cisplatina. O autor explica esse fato devido à espécie utilizada para o experimento, uma vez que a fisiologia renal dos ratos pode responder de forma diferente à inibição das ciclooxigenases e não está bem estabelecida a distribuição das COX no parênquima renal dessa espécie (SULEMANI et al., 2009).

No exame histopatológico, observou-se marcante lesão renal em ratos tratados com cisplatina, caracterizada por necrose e vacuolização. Os ratos hipertensos que receberam cisplatina e nimesulida apresentaram alterações histopatológicas ainda mais graves que os ratos tratados apenas com o quimioterápico, fato que não ocorreu nos grupos tratados apenas com nimesulida (SULEMANI et al., 2009).

O mecanismo pelo qual a nimesulida potencializou a nefrotoxicidade em ratos hipertensos que receberam a cisplatina previamente, mas não nos normotensos, ainda não está bem estabelecido. Sabe-se que a inibição da COX-2 pode promover retenção de sódio e água (DELFINO & MOCELIN, 1995) e, além disso, essa enzima tem sua síntese aumentada em resposta à alteração de volume intravascular, promovendo vasodilatação. CHENG & HARRIS (2005) demonstraram que em caso de hipovolemia moderada ou severa os inibidores da COX-2 podem alterar drasticamente a função renal. Este dado mostra que o uso da nimesulida inibe o mecanismo vasodilatador induzido pelas prostaglandinas derivadas da COX-2, prejudicando a filtração glomerular e o fluxo sanguíneo renal, agravando o dano causado previamente pela cisplatina. Possivelmente, a nimesulida tenha inibido a síntese de prostaglandinas promovida pela isquemia decorrente da administração de cisplatina, agravando a lesão renal. Sulemani e colaboradores (2009) sugerem que a nimesulida tenha potencializado a nefrotoxicidade causada pela cisplatina nos ratos hipertensos devido ao aumento significativo da excreção urinária, o que pode ter levado a uma diminuição do volume intravascular. Este estudo evidenciou a importância de se ter cuidado ao associar AINEs a fármacos conhecidos por serem potentes nefrotóxicos, especialmente em pacientes com predisposição para desenvolver insuficiência renal, como no caso dos hipertensivos.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) está intimamente associada à morbidade e mortalidade em seres humanos e contribui com a progressão da doença renal em cães, uma vez que provoca dano vascular irreversível, morte dos néfrons e diminuição da taxa de filtração glomerular quando mantida acima de 160 mmHg (CORTADELLAS, 2004). Esse mecanismo mostra que a HAS, por si só, já apresenta grande risco para o animal, tornando sua associação com medicamentos nefrotóxicos muito perigosa, particularmente os que induzem à retenção de sódio e água.

Alencar e colaboradores (2002) submeteram 16 cães a tratamentos com piroxicam e meloxicam em diversas doses. Do grupo tratado com piroxicam (1 mg/Kg VO uma vez ao dia por 17 dias), apenas um cão apresentou aumento sérico da ureia em relação ao valor basal, porém manteve-se dentro da normalidade para a espécie. Não foram observados aumento da creatinina, nem lesão renal no exame macroscópico durante a necropsia, porém 80% dos cães apresentaram infiltrado inflamatório, hialinização e atrofia glomerular à análise microscópica. Estes dados mostram que, apesar de o piroxicam ser um AINE não seletivo para nenhuma das COX, ele não provocou alterações renais exorbitantes. A partir disso, conclui-se que deve ser utilizado com cautela, uma vez que apresentou lesões renais microscópicas e aumento de ureia em relação ao valor basal, ainda que dentro dos valores de referência, porém é relativamente seguro na dose terapêutica, uma vez que a dose utilizada no experimento foi três vezes maior do que a recomendada em bula.

No mesmo estudo de Alencar e colaboradores (2002), os animais tratados com meloxicam em dose próxima à terapêutica (0,2 mg/Kg SID VO 17 dias), porém por período prolongado, não apresentaram aumentos significativos de creatinina e ureia. As principais alterações histopatológicas foram necrose do epitélio tubular, degeneração difusa do epitélio tubular e discreto infiltrado inflamatório. A dose utilizada mostrou-se relativamente segura, porém foi capaz de causar lesões notórias ao exame histopatológico. Diante disso, infere-se que em pacientes saudáveis, é um fármaco seguro, porém deve ser utilizado com parcimônia em pacientes com alteração renal prévia, já que seu potencial nefrotóxico pode agravar uma doença renal pré-existente. No entanto, seria interessante a condução de um

experimento em que fosse utilizada dose de 0,1 mg/Kg de meloxicam, que é a dose ideal recomendada em bula, para compreendermos melhor as alterações que ocorrem nos pacientes em tratamento com este medicamento.

O grupo tratado com alta dose de meloxicam (1 mg/Kg SID VO 17 dias) teve prevalência de 80% em relação ao aumento de ureia, sendo que os valores se mantiveram bem acima do limite superior normal, ao passo que 40% dos cães deste grupo apresentaram valores de creatinina de 3 a 4 vezes maior que o valor basal. Ao exame microscópico foram constatados sinais compatíveis com nefrite e nefrose tubular em todos os animais do grupo. Destes cães, 60% apresentaram atrofia glomerular, hialinização, necrose glomerular, congestão de vasos, moderado infiltrado inflamatório mononuclear, destruição epitelial e aumento da luz tubular, ao passo que os outros 40% apresentaram degeneração difusa do epitélio tubular, congestão e dilatação dos túbulos e ausência de infiltrado inflamatório.

No grupo tratado com dose ainda maior de meloxicam (2 mg/Kg SID VO 17 dias), visando um grupo controle positivo, constatou-se que todos os cães apresentaram aumento significativo de ureia sérica, bem acima dos valores de referência. Metade destes animais apresentou aumento significativo de creatinina, mantendo-se também acima dos valores de referência. No exame histopatológico, foram detectados edema, destruição glomerular, hialinização e necrose do epitélio tubular, luz tubular aumentada e ausência de infiltrado inflamatório.

Esses resultados sugerem que a margem de segurança do meloxicam em cães é bastante estreita, sendo capaz de predispor a lesões renais, mesmo em concentrações próximas à dose terapêutica, e quando utilizado em doses bem acima da recomendada, pode causar danos irreversíveis à função renal.

Os AINEs, através de sua ação inibitória das prostaglandinas vasodilatadoras, induzem uma queda no fluxo sanguíneo renal e na taxa de filtração glomerular, o que lhes confere o potencial de ocasionar insuficiência renal aguda. Através da inibição da COX-2, como mencionado anteriormente, estas medicações podem induzir à retenção de sódio, fluido e cloreto de potássio, e, portanto, aumentar o volume plasmático (DELFINO & MOCELIN, 1995), podendo alterar a dinâmica cardíaca. Adicionalmente, o uso por um período prolongado de AINEs está associado com necrose papilar e doença renal crônica (ALENCAR et al., 2002).

A nefrose tubular, observada nos grupos tratados com 1 e 2 mg/Kg, pode decorrer de insulto isquêmico ou tóxico aos rins. As células epiteliais tubulares respondem à isquemia com um processo degenerativo, seguido por necrose, que predispõem ao surgimento dos sinais clínicos de uremia (ETTINGER & FELDMAN, 1997). Isto explica os aumentos de creatinina e ureia nos cães que receberam essa dose, bem como as alterações histopatológicas observadas.

Existem diversas causas que podem levar à IRA, dentre elas, a terapia com AINE está entre as mais comuns. Os AINEs atuam inibindo a síntese de prostaciclina e prostaglandina E₂, e, conseqüentemente, causam uma redução no fluxo sanguíneo e na TFG, configurando danos renais e sistêmicos (ALENCAR et al., 2002). Uma vez que o meloxicam possui ação inibitória preferencial pela COX-2, porém não seletiva, é provável que bloqueie esses prostanoides através da inibição da COX-1, predispondo à nefrite e necrose tubular, como observado neste trabalho. Os achados do presente trabalho corroboram para o fato de que os AINE, mesmo os inibidores COX-2 preferenciais, devem ser prescritos com bastante critério.

Nos últimos anos, a toxicidade renal dos AINEs tem sido amplamente investigada. A dipirona possui importante potencial para levar o paciente ao quadro de insuficiência renal aguda, o que tem sido de grande preocupação na área da saúde (CORREA, 2015), tanto humana, quanto veterinária, por ser um medicamento utilizado em larga escala pela população através da automedicação, como também para tratar seus animais de estimação sem prescrição médica veterinária, configurando também uma forma de automedicação. Há proprietários que utilizam a mesma dose preconizada para uso pediátrico em seus animais por considerarem que o organismo de seus cães se comporta da mesma forma que o organismo de uma criança, o que coloca o animal em situação de risco de óbito.

Correa e colaboradores (2015) avaliaram a função renal de ratos tratados com dipirona e encontraram diversas alterações compatíveis com sua ação inibitória sobre as ciclooxigenases por se tratar de um AINE não seletivo. Através da inibição das prostaglandinas e tromboxanos, a terapia com a dipirona pode provocar ulcerações gastrointestinais, distúrbios hepáticos e renais, retenção hídrica, eventos trombóticos, alterações cardiovasculares, entre outros (CORREA, 2015).

A excreção da dipirona se dá pela via renal, que é a principal via de excreção dos fármacos. A excreção renal de uma droga depende da sua lipossolubilidade, da taxa de filtração glomerular, do pH do filtrado, da secreção tubular e da reabsorção tubular. Quando a concentração de um determinado fármaco na luz dos túbulos renais permanece elevada, respostas inflamatórias que comprometam a função de filtração glomerular podem ser ativadas, particularmente em pacientes com morbidade concomitante e quando já estão sob terapia com outros fármacos com potencial para afetar a função renal, tais como diuréticos e analgésicos (CORREA, 2015).

Neste estudo, houve aumento significativo da ureia sérica no grupo que recebeu 5.000 mg/Kg de dipirona em dose única 3 horas após a administração, porém esse resultado não foi observado no grupo tratado com 600 mg/Kg ao dia durante 4 dias, indicando que a administração de dose muito maior que a recomendada em dose única predispõe o animal à IRA de forma mais efetiva do que a administração de dose não tão alta dividida em alguns dias. Não houve aumento significativo de creatinina em nenhum dos dois grupos. Segundo o autor, isso pode ser explicado pelo curto tempo de administração da droga, uma vez que o aumento de creatinina sérica pode ser constatado entre os 3 a 7 primeiros dias do início da terapia, que seria o tempo que a droga requer para alcançar concentrações plasmáticas estáveis e máxima inibição da síntese de prostaglandinas. Já a ureia costuma aumentar primeiro em casos de insuficiência renal (CARVALHO, 2015).

No grupo tratado com dose única de dipirona, foram encontradas áreas hemorrágicas e inflamatórias com presença de linfócitos, túbulos renais apresentando contornos celulares irregulares e núcleos picnóticos. Foi verificado infiltrado inflamatório intersticial com linfócitos em ambas as doses com diferença estatística significativa, que, segundo o autor, pode ser sugestivo de nefrite intersticial aguda provocada pelo uso de AINEs. No grupo tratado com dose múltipla, foram observadas áreas hemorrágicas em estruturas tubulares e glomerulares no parênquima renal.

Os dados obtidos com este estudo sugerem que, apesar de ter ocorrido indício de insuficiência renal, não houve um aumento tão grande na ureia em ambos os grupos, mesmo com doses cerca de 70 vezes maior do que a recomendada em

bula, demonstrando que, comparado com outros AINEs, mostrou-se um fármaco bastante seguro. Não obstante, não se deve esquecer de que foi capaz de produzir lesões renais, portanto não deve ser usado deliberadamente.

Em outro estudo realizado por Borges (2012), em que foram submetidos à terapia com celecoxibe (5 mg/Kg BID VO durante 20 dias) 6 cães adultos hígidos, não foi constatado nenhum sinal de dor à palpação em topografia renal ao final do tratamento, tampouco vômito, inapetência e alteração nas fezes. Não foi observada alteração na creatinina sérica, porém o clearance endógeno de creatinina apresentou-se significativamente diminuído no último dia do tratamento em relação ao valor basal.

Sabe-se que a administração de AINEs COX-2 seletivos pode prejudicar os rins em condição prévia de hipoperfusão, como desidratação, anestesia, choque ou doença renal, visto que a COX-2 tem importante papel na autorregulação de fluidos e funções tubulares. Todavia, ainda que os cães deste estudo estivessem em condição de higiene quando o experimento teve início, houve prejuízo na função renal após terapia prolongada com o celecoxibe, representado pela diminuição do clearance, evidenciando a redução significativa da TFG, como demonstrado em outro estudo do mesmo autor (BORGES, 2011). A partir desses resultados, infere-se que é necessário ter cuidado com terapias prolongadas com celecoxibe em pacientes que têm fatores de risco para doença renal.

SOUBHIA (2005) avaliou a função renal de ratos tratados com Tacrolimus em associação com anti-inflamatórios não esteroidais. O tacrolimus é um imunossupressor que exerce sua ação sobre a imunidade celular e humoral, sendo largamente utilizado em pacientes humanos que foram submetidos à transplante de fígado, coração e rins. Tem sido também utilizado no tratamento de doenças auto-imunes em humanos. Terapias prolongadas com Tacrolimus com o intuito de prevenir rejeição a transplantes e auxiliar em doenças auto-imunes tem como principal fator limitante sua nefrotoxicidade. Alguns estudos demonstraram anormalidades estruturais e disfunção renal provocadas pelo uso deste fármaco. Tem sido demonstrado que sua nefrotoxicidade se dá através da alteração no metabolismo das prostaglandinas, predominando a ação dos prostanoides vasoconstritores, aumentando a resistência vascular, levando à diminuição do fluxo

sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular. Para reverter a vasoconstrição provocada pelo Tacrolimus, o sistema de homeostase renal secreta prostaglandinas vasodilatadoras, porém quando há ação conjunta dos AINEs, esse mecanismo de defesa não é tão eficiente, pois há bloqueio da enzima ciclooxigenase e, conseqüentemente, interrupção da produção de prostaglandinas (SOUBHIA, 2005).

Neste estudo foram utilizados 125 ratos, divididos em 6 grupos: o primeiro grupo, foi tratado com 10 mg/Kg de diclofenaco de sódio ao dia, o segundo, 3 mg/Kg de rofecoxib ao dia, o terceiro, 2 mg/Kg de Tacrolimus ao dia, o quarto, recebeu Tacrolimus + diclofenaco de sódio, o quinto, Tacrolimus + rofecoxib, e o sexto, apenas água destilada, que foi veículo de diluição dos demais tratamentos, mantendo-se como grupo controle. Todos os tratamentos duraram 7 dias. Os animais foram tratados com dieta hipossódica para avaliar a função renal frente à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona em conjunto com a administração de AINEs.

Não houve diferença estatisticamente significante na taxa de filtração glomerular entre os grupos tratados com diclofenaco, rofecoxib e Tacrolimus, nem em relação ao grupo controle. O grupo tratado com a associação de Tacrolimus e rofecoxib apresentou diminuição significativa na TFG em relação ao grupo tratado apenas com rofecoxib e em relação ao grupo controle, mas não foi significativa quando comparada ao grupo tratado apenas com Tacrolimus. O grupo tratado com a associação de Tacrolimus e diclofenaco apresentou redução estatisticamente significante da TFG quando comparado a todos os outros grupos, sendo a menor TFG observada. Não houve diferença significativa no fluxo sanguíneo renal, na pressão arterial média e resistência vascular renal entre os grupos tratados e em relação ao grupo controle.

Acredita-se que a administração de AINEs isoladamente não tenha afetado a função renal, ainda que em associação com dieta hipossódica, porque, em condições normovolêmicas, os mecanismos compensatórios renais dependentes das prostaglandinas foram capazes de manter o fluxo sanguíneo renal e demais parâmetros estáveis. É provável que o curto tempo de administração das drogas não tenha permitido que o bloqueio de ambas as ciclooxigenases, pelo diclofenaco, e da COX-2, pelo rofecoxib causasse alterações importantes na função renal. O bloqueio

dessas enzimas inibe a síntese de prostaglandinas, reduzindo o fluxo sanguíneo renal, e, principalmente, a taxa de filtração glomerular, o que explica sua diminuição ocasionada pela associação do Tacrolimus com os AINEs, uma vez que o Tacrolimus isoladamente tem potencial para redução do fluxo sanguíneo renal e TFG (SOUBHIA, 2005). O fato de a menor TFG ter sido do grupo tratado com Tacrolimus + diclofenaco pode ser explicado pelo mecanismo de ação do diclofenaco, que inibe ambas as ciclooxigenases, já que a COX-2 está presente em quantidade muito inferior nos glomérulos dos ratos em relação às outras espécies e o rofecoxib é sabidamente um AINE inibidor COX-2 seletivo (SOUBHIA, 2005).

Apenas dois terços dos animais tratados apresentaram alterações histológicas e, ainda assim, foram de grau leve: vacuolização tubular, dilatação tubular, alteração degenerativa epitelial aguda e necrose tubular aguda de grau leve.

Houve redução na média de peso corporal dos grupos em todos os grupos tratados com Tacrolimus, isoladamente e em associação com diclofenaco ou rofecoxib. A perda de peso observada no grupo tratado com Tacrolimus e diclofenaco foi estatisticamente significativa em relação aos demais grupos. Uma possível explicação é que AINEs inibidores não-seletivos podem apresentar uma toxicidade maior em relação aos COX-2 seletivos, não só do ponto de vista da função renal, como também em relação ao elevado risco de alterações gastrointestinais (SOUBHIA, 2005). Neste estudo, ficou evidente que a associação com AINEs potencializou a nefrotoxicidade do tacrolimus; a partir disso, infere-se que esta associação deve ser evitada na rotina clínica e, quando necessária, o paciente deve ser acompanhado rigorosamente. Isso vale especialmente para associações feitas com inibidores não seletivos, pois as alterações renais observadas quando o tacrolimus foi associado ao diclofenaco, um AINE não-seletivo, foram mais evidentes do que aquelas provocadas pela associação com o rofecoxib, AINE COX-2 seletivo.

4. CONCLUSÃO

Diante de todas as evidências de lesão renal em cães tratados com diferentes classes de anti-inflamatórios, tais como não seletivos, COX-2 preferenciais e COX-2 seletivos, fica claro que os AINEs, de uma forma geral, possuem elevado potencial para causar insuficiência renal aguda. Visto que os AINEs estão entre as classes farmacológicas mais prescritas e é a mais utilizada como automedicação, é de extrema importância ter parcimônia ao prescrever estes fármacos, especialmente a pacientes com potencial para apresentar doença renal. Além disso, é extremamente importante alertar os proprietários para o risco da automedicação com estes fármacos, mesmo em doses terapêuticas, porém é válido lembrar que em muitos casos de automedicação, os proprietários utilizam doses para humanos em seus animais, sendo muitas vezes doses maiores do que a recomendada para cães. Outro ponto importante é que muitos tutores utilizam medicamentos corriqueiros da medicina humana, mas proibidos na medicina veterinária, para tratar seus cães, o que representa grave risco para a saúde desses animais. Por isso devemos sempre orientá-los quanto aos perigos da automedicação, para que não coloquem em risco a vida de seus animais.

5. REFERÊNCIAS

ALENCAR, M. M. A., PINTO, M. T., OLIVEIRA, D.M., PESSOA, A. W. P., CÂNDIDO, I. A., GOMES, C. V., COELHO, H. S. M., ROCHA, M. F. G. Avaliação da atividade farmacológica do meloxicam sobre a função renal em cães. **Ciência Animal**, 2002; n. 12, p. 25 – 33.

BATLOUNI, M. Anti-Inflamatórios Não Esteroides: Efeitos Cardiovasculares, Cérebro-Vasculares e Renais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 4, p. 556-563, 2010.

BERGH, M.S.; BUDSBERG, S.C. The Coxib NSAIDs: Potential Clinical and Pharmacologic Importance in Veterinary Medicine. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.19, p. 633–643, 2005.

BORGES, M. **Função renal de cães hígidos tratados com anti-inflamatórios não-esteroidais**. 2011. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal). Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, São Paulo, 2011.

BORGES, M., MELCHERT, A., FILHO, R. M., LAPOSY, C. B., ALEGRE, B. C. C. P., SILVA, K. R.. Função renal, hepática e cardíaca de cães hígidos sob terapia prolongada com celecoxibe. **Ciência Rural**, 2012; v. 42, n. 10, p. 1844 – 1850.

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

CARVALHO, M. B. Insuficiência Renal Aguda. In: JERICÓ, M. M. et al. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015. cap. 16, p. 1364 – 1392.

CASTIER, M.B., KLUMB, E. M.,ALBUQUERQUE, E. M. N. O tratamento das doenças sistêmicas reumatológicas: uma análise crítica do uso dos AINHs,

considerando o risco cardiovascular. **Revista HUPE**, Rio de Janeiro, v. 12, Supl. 1, p. 74-80, 2013.

CAUGHEY, G.E., CLELAND, L. G., PENGLIS, P. S., GAMBLE, J. R., JAMES, M. J. Roles of cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 in prostanoid production by human endothelial cells: selective up-regulation of prostacyclin synthesis by COX-2. **The Journal of Immunology**, v. 167, p. 2831–2838, 2001.

CHENG, H. F.; HARRIS, R. C. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension. **Hypertension**, Dallas, 2004; v. 43, n. 3, p. 525 – 530.

CORREA, B. S., CAMPANINI, C. A., PAIVA, L. C. M., SILVA R. N., MALFARÁ, W. R., CRISCI, A. R. Avaliação da função renal e alterações morfológicas em ratos tratados com dipirona em diferentes doses. **Journal of Health Sciences**, 2016; n. 18, p. 28 – 32.

COWGILL LD, LANGSTON C. Acute kidney insufficiency. In: Bartges J, Polzin DJ. **Nephrology and urology of small animals**. Ames: Wiley-Blackwell; 2011.p. 472-523.

DELFINO, V. D.; MOCELIN, A. J. Loss of renal allograft function caused by hidtoplasma capsulatum. *Translatation Proceedings*, New York, 1995; v. 27, n. 2, p. 1817 – 1818.

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. Sistema Urinário. In: **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. São Paulo: Manole, 4a ed., 2355-2374, 1997.

GRAUER GF, LANE IF. Acute renal failure: ischemic and chemical nephrosis. In: Osborne CA, Finco DR, editors. **Canine and feline nephrology and urology**. Baltimore: Williams-Wilkins; 1995. P. 441-59.

HAMPSHIRE V.A. DODDY, F. M., POST, L. O., KOOGLER, T. L., BURGESS, T. M., BATTEN, P. O., HUDSON, R., MCADAMS, D. R., BROWN, M. A. 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, p. 533–536, 2004.

KHAN, K. N. M., VENTURINI, C. M., BUNCH, R. T., BRASSARD, J. A., KOKI, A. T., MORRIS, D. L., TRUMP, B. F., MAZIASZ, T. J., ALDEN, C. L. Interspecies differences in renal localization of cyclooxygenase isoforms: implications in nonsteroidal antiinflammatory drug -related nephro toxicity. **Toxicologic Pathology**, v. 26, n. 5, p. 612-620, 1998.

KIM, T.; GIORGI, M. A brief overview of the coxib drugs in the veterinary field. **American Journal of Animal and Veterinary Sciences**, v. 8, n.2, p. 89-97, 2013.

KUMMER, C. M; COELHO, T. C. R. B. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxygenase-2 (cox-2): aspectos atuais. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, 2002; 52: 4, p. 498 – 512.

KURUMBAIL, R. G. STEVENS, A. M., GIERSE, J. K., MCDONALD, J. J., STEGEMAN, R.A., PAK, J.Y., GILDEHAUS, D., MIYASHIRO, J.M., PENNING, T.D., SEIBERT, K., ISAKSON, P.C., STALLINGS, W.C. Structural basis for seletive inhibition for seletive cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. **Nature**, Paris, 1996; v. 384. p. 644 – 648.

NELSON, R. W., COUTO, C. G. Insuficiência Renal Aguda e Doença Renal Crônica. In: NELSON, R. W., COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. cap. 44, p. 648 – 656.

PALACIO, J. F.. Hipertensão Arterial Sistêmica Secundária à Doença Renal. In CORTADELLAS O. **Manual de nefrologia e urologia clínica canina e felina**. 1. ed. São Paulo: Medvet, 2012. cap 17, p. 189 – 196.

PAPICH, M. G. An update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in small animals. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practic**, 2008; v. 38, p. 1243 – 1266.

ROSE, B. D. NSAIDs: Acute renal failure and nephrotic syndrome. UpToDate, 2007.

SANTOS , N. A. G., CATAO, C.S., MARTINS, N.M., CURTI, C., BIANCHI, M.L.P., SANTOS, A.C.. Cisplatin-induced nephrotoxicity is associated with oxidative stress, redox state unbalance, impairment of energetic metabolism and apoptosis in rat kidney mitochondria. **Archives of toxicology**, 2007; v. 81, p. 495 – 504.

SOUBHIA, R. M. C. **Avaliação dos efeitos nefrotóxicos da associação de tacrolimus (FK506) e anti-inflamatórios não-hormonais em ratos**, 2005. Tese (Doutorado em Medicina Interna). Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São Paulo, 2005.

STOKES JE, FORRESTER SD. New and unusual causes of acute renal failure in dogs and cats. **Veterinary Clinical Small Animal**. 2004; 909-22.

SULEMANI, Y. N. Interaction of nimesulide, a cyclooxygenase-2 inhibitor with cisplatin in normotensive and spontaneously hipertensive rats. **Food and Chemical Toxicology**. 2010; v. 48, p. 139 – 144.

TASAKA, A.C. Anti-inflamatórios Não Esteroidais. In: SPINOSA, H.S. et al. **Farmacologia Veterinária**, 5 ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2011, cap. 21, pág. 245-259.

ULINSKI, T., GUIGONIS, V., DUNAN, O., BENSMAN. A. Acute renal failure after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. **European Journal of Pediatrics**, 2004; 163, p. 148 – 150.