

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL EM COELHOS UTILIZANDO ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINES)

EVALUATION OF RENAL FUNCTION IN RABBITS USING NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY (AINES)

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN CONEJOS UTILIZANDO FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES)

Danilo Prandi de Carvalho*, Hugo Guerra Rozani*, João Pedro Pataro Domingos*, Mateus Moreno Landin*, Vítor Pio de Queiroz*, Tacio Antonio Barros Silva**, Paulo Henrique Alves Togni***

Resumo

Introdução: Rins são órgãos vitais para o funcionamento do organismo, fazendo parte do sistema excretor e osmorregulador, cujas funções consistem em realizar a filtração do sangue e excretar produtos finais de diversos metabolismos, além de produzirem hormônios, fundamentais para o corpo humano. Com isso em mente, destaca-se que uma causa comum para o surgimento de doenças renais crônicas é o uso exacerbado de medicamentos anti-inflamatórios. Objetivo: Relacionar, por meio da análise de creatinina e a taxa de filtração glomerular, a real influência do uso de anti-inflamatórios não esteroidais na função renal. Materiais e Métodos: Estudo experimental, realizado com 8 coelhos com maturidade reprodutiva e peso superior a 1kg, tendo sido escolhidos devido às limitações impostas para animais de pequeno porte, como ratos e camundongos, em exames laboratoriais e de imagem. Resultados: Divididos em 4 grupos, com 2 coelhos em cada um deles, cada qual recebeu um anti-inflamatório não esteroide (AINE) correspondente, administrados por via oral (suspensão). Os coelhos 1 e 2 receberam Ibuprofeno, 3 e 4 Diclofenaco, 5 e 6 Nimesulida e 7 e 8 Cetoprofeno. A avaliação da função renal deu-se pela dosagem periódica da creatinina sérica e a taxa de filtração glomerular, medida por cintilografia renal dinâmica em clínica de medicina nuclear. Os coelhos (grupos 1 e 7) tiveram índices aumentados de creatinina, vindo a óbito por miopatia, e o do grupo 8 teve pneumonia. Após 42 dias de uso da medicação, 5 coelhos apresentaram valores de creatinina considerados normais. Conclusão: Conseguiu-se, por meio do experimento, demonstrar que, apesar de os anti-inflamatórios não esteroidais não necessariamente constituírem risco renal significativo, é importante utilizar esses fármacos com cautela, tendo em vista as alterações evidenciadas no estudo.

Palavras-chave: Função renal. Doenças renais crônicas. Anti-inflamatórios não esteroidess. Taxa de filtração glomerular.

Abstract

Introduction: Kidneys are vital organs for the functioning of the body, being part of the excretory and osmoregulating system, whose functions consist of performing blood filtration and excreting end products of various metabolisms, in addition to producing hormones, fundamental to the human body. With this in mind, it is noteworthy that a common cause for the emergence of chronic kidney diseases is the exacerbated use of anti-inflammatory drugs. Objective: To relate, through creatinine analysis and glomerular filtration rate, the real influence of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs on renal function. Materials and Methods: Experimental study, performed with 8 rabbits with reproductive maturity and weight greater than 1kg, and were chosen due to the limitations imposed on small animals, such as rats and mice, in laboratory and imaging tests. Results: Divided into 4 groups, with 2 rabbits in each of them, each of which received a corresponding non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) administered orally (suspension). Rabbits 1 and 2 received Ibuprofen, 3 and 4 Diclofenac, 5 and 6 Nimesulida and 7 and 8 Cetoprofen. The evaluation of renal function was performed by periodic measurement of serum creatinine and glomerular filtration rate, measured by dynamic renal scintigraphy in a nuclear medicine clinic. Rabbits (groups 1 and 7) had increased rates of creatinine, coming to obito for myopathy, and group 8 had pneumonia. After 42 days of medication use, 5 rabbits had creatinine values considered normal. Conclusion: It was possible, through the experiment, to demonstrate that, although non-steroidal anti-inflammatory drugs do not necessarily constitute significant renal risk, it is important to use these drugs with caution, considering the changes evidenced in the study.

Keywords: Kidney function. Chronic kidney diseases. Anti-inflammatory agents, non-steroidal. Glomerular filtration rate.

Resumen

Introducción: Los riñones son órganos vitales para el funcionamiento del organismo, formando parte del sistema excretor y osmorregulador, cuyas funciones consisten en filtrar la sangre y excretar productos finales de diversos metabolismos, además de producir hormonas, fundamentales para el cuerpo humano. Con eso en mente, cabe señalar que una causa común para la aparición de la enfermedad renal crónica es el uso exacerbado de medicamentos antiinflamatorios. Objetivo: Relacionar, mediante el análisis de la creatinina y el filtrado glomerular, la influencia real del uso de antiinflamatorios no esteroideos sobre la función renal. Materiales y Métodos: Estudio experimental,

* Acadêmicos do 5º ano do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA/FAMECA), Catanduva-SP, Brasil.

** Acadêmico do 4º ano do curso de medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA/FAMECA), Catanduva-SP, Brasil.

***Médico graduado pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP). Residência de Radiologia da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Mestrado acadêmico na Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Médico chefe do serviço de Medicina Nuclear do Hospital Padre Albino e docente responsável pela disciplina de Radiologia e Diagnóstico por Imagem – Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA). Contato: paulotognifilho@gmail.com

realizado con 8 conejos en madurez reproductiva y con peso superior a 1 kg, habiendo sido elegidos por las limitaciones impuestas para animales pequeños, como ratas y ratones, en pruebas de laboratorio y de imagen. Resultados: Divididos en 4 grupos, con 2 conejos en cada grupo, cada uno de los cuales recibió un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) correspondiente, administrado por vía oral (suspensión). Los conejos 1 y 2 recibieron Ibuprofeno, 3 y 4 Diclofenaco, 5 y 6 Nimesulida y 7 y 8 Ketoprofeno. La evaluación de la función renal se realizó mediante la medición periódica de la creatinina sérica y la tasa de filtración glomerular, medidos por gammagrafía renal dinámica en una clínica de medicina nuclear. Los conejos (grupo 1 y 7) tenían niveles elevados de creatinina, falleciendo por miopatía, y el del grupo 8 tenía neumonía. Después de 42 días de uso de medicamentos, 5 conejos tenían valores de creatinina considerados normales. Conclusión: Fue posible, a través del experimento, demostrar que, aunque los antiinflamatorios no esteroideos no necesariamente constituyen un riesgo renal significativo, es importante utilizar estos fármacos con precaución, frente a los cambios evidenciados en el estudio.

Palabras clave: Función renal. Enfermedades renales crónicas. Antiinflamatorios no Esteroides. Tasa de filtración glomerular.

INTRODUÇÃO

Rins são órgãos de cor vermelho-escuro, localizados na região posterior do abdômen, posteriores ao peritônio e laterais à coluna vertebral. O rim direito encontra-se abaixo do fígado e o rim esquerdo abaixo do baço. Acima de cada rim, são encontradas as glândulas adrenais.

Fazendo parte do sistema excretor e osmorregulador, esses órgãos realizam a filtração do sangue e a excreção de produtos finais de diversos metabolismos (removendo compostos nitrogenados e sais que estejam em excesso no organismo), ainda corporificam o controle do equilíbrio hidroeletrólítico (regulando a contenção de sódio e potássio no sangue) e o controle do metabolismo acidobásico (controlando os íons H⁺ através de urina ácida ou básica, e reabsorvendo íons de bicarbonato quando necessário).

Os rins também produzem hormônios de fundamental importância para o organismo, como a renina (controladora do volume de líquido e reguladora da pressão arterial), a eritropoietina (reguladora da produção de glóbulos vermelhos), produzindo a vitamina D ativa (reguladora do metabolismo ósseo)¹.

Nesse âmbito, compoem as doenças renais crônicas (alterações heterogêneas que afetam a estrutura e a função renal com curso prolongado) e a insuficiência renal aguda (perda súbita da capacidade dos rins de filtrarem resíduos, sais e líquidos do sangue). Destaca-se que uma causa em comum entre elas é o uso exacerbado de medicamentos, como os anti-inflamatórios.

Os anti-inflamatórios encontram-se entre os medicamentos mais prescritos do mundo e são utilizados baseados em três efeitos, anti-inflamatório, antipirético e analgésico, e seu efeito terapêutico não

depende apenas do sal utilizado em sua composição, mas também das doses em que é utilizado².

Esse tipo de medicamento age em sua maioria inibindo a enzima ciclo-oxigenase (COX) que é responsável pela geração de prostaglandinas (responsáveis por reações inflamatórias e anafiláticas), prostaciclina (ativas na fase de resolução da inflamação) e tromboxanos (mediadores da vasoconstrição). Esses mecanismos fisiológicos são alterados com a inibição da enzima COX pelos anti-inflamatórios, podendo gerar distúrbios na função renal.

Os efeitos conhecidos pela ação dos anti-inflamatórios nos rins são: diminuição da perfusão renal total e redistribuição do fluxo sanguíneo para o córtex (culminando em vasoconstrição renal aguda, isquemia medular e até insuficiência renal), retenção de sódio e edema, hipercalemia, síndrome nefrótica com nefrite intersticial aguda e necrose papilar³.

Buscou-se atender ao propósito do estudo, por meio de um experimento utilizando coelhos, para demonstrar tais efeitos. É importante ressaltar que os coelhos foram os animais escolhidos para o processo devido às limitações impostas por animais de pequeno porte, como ratos e camundongos, em exames laboratoriais e de imagem, no caso o DTPA (Cintilografia Renal Dinâmica). Nesse sentido, os coelhos oferecem a melhor perspectiva na elaboração do modelo experimental^{4,5}.

OBJETIVO

Relacionar, por meio da análise de creatinina e taxa de filtração glomerular, a real influência do uso de anti-inflamatórios não esteroidais na função renal.

MATERIAL E MÉTODO

Estudo experimental realizado com coelhos, sendo utilizados 8 coelhos com aproximadamente 12 meses de idade, mestiços (cruzamento de raças), com maturidade reprodutiva (adultos maduros) e peso maior que 1kg. Todos os animais receberam a mesma dieta, à base de ração para coelhos, folhas, como repolho, legumes e brócolis. Todos os animais foram mantidos na mesma localidade, em 8 gaiolas distintas, cobertas e protegidos de qualquer problemática externa.

Ressalta-se que o uso dos 8 coelhos para o experimento, oriundos do Biotério do Centro Universitário Padre Albino, para fins científicos, passou por avaliação prévia e foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) do Centro Universitário Padre Albino, em 18/06/2020, estando em total acordo com os preceitos da lei vigente na época, a Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, e do decreto vigente na época, o Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).

Os coelhos foram divididos em 4 grupos, com 2 coelhos em cada grupo, cada qual correspondente a um anti-inflamatório não esteroide (AINE), sendo eles Ibuprofeno, Nimesulida, Diclofenaco e Cetoprofeno, administrados por via oral (suspensão).

Os coelhos 1 e 2 receberam Ibuprofeno, os coelhos 3 e 4 Diclofenaco, os coelhos 5 e 6 Nimesulida e os coelhos 7 e 8 Cetoprofeno (Quadro 1).

A extrapolação alométrica foi feita com base no Tratado de Animais Selvagens⁶.

Para avaliar a função renal, o acompanhamento foi realizado com dosagem periódica da creatinina sérica, colhida por laboratório especializado, e da taxa de filtração glomerular, medida por meio de cintilografia renal dinâmica em clínica de medicina nuclear.

Quadro 1 – Coelhos divididos em grupo, cada qual correspondente a AINE

Animais	Peso	Dosagem Diária	Medicamento	Posologia
coelho 1	2,2 kg	2500 mg (1136,36 mg/kg/dia)	Ibuprofeno	5 doses de 500mg
coelho 2	1,750 kg	2400 mg (1371,42 mg/kg/dia)	Ibuprofeno	5 doses de 480 mg.
coelho 3	1,7 kg	18,4 mg (10,82 mg/kg/dia)	Diclofenaco	2 doses de 9,2 mg
coelho 4	2,0kg	20,8 mg (10,4 mg/kg/dia)	Diclofenaco	2 doses de 10,4 mg
coelho 5	1,5kg	55,85 mg (37,23 mg/kg/dia)	Nimesulida	5 doses de 11,17 mg
coelho 6	2,52kg	82,4 mg (32,69 mg/kg/dia)	Nimesulida	5 doses de 16,48 mg
coelho 7	1,8kg	96,15 mg (53,41 mg/kg/dia)	Cetoprofeno	5 doses de 19,23 mg
coelho 8	1,2kg	70,95 mg (59,12 mg/kg/dia)	Cetoprofeno	5 doses de 14,19 mg

Os coelhos foram submetidos a cintilografia renal dinâmica com 99mTC-DTPA após sedação com duas gotas de midazolam via intra-nasal.

Cada frasco de DTPA, obtido do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) contém 10,0 mg de ácido pentético e 1,0 mg de cloreto estano de hidratado, tendo como excipiente o aminobenzoato de sódio e hidróxido de sódio, usualmente utilizado para avaliação e acompanhamento da função renal em pacientes com glomerulopatias crônicas; avaliação e acompanhamento dos efeitos adversos renais de quimioterápicos e fármacos nefrotóxicos; estimativa da taxa de filtração glomerular de cada rim (Bula do DTPA-TEC).

Para o cálculo da atividade do radiofármaco a ser administrada em crianças (AAC), recomenda-se a utilização do *Dosage Card* da EANMMI, que divide os radiofármacos em três classes (A, B ou C). A AAC para cada classe de radiofármaco depende da indicação requerida e pode ser calculada utilizando-se a equação a seguir:

$$AC \text{ (MBq)} = \text{Atividade de Base} \times \text{Fator Multiplicador.}$$

A atividade de base e a atividade mínima administrada de pentetato de sódio (99mTC) são indicadas no *Dosage Card* da EANMMI e variam de acordo com a função renal e a classe do radiofármaco. Os valores indicados podem ser menores, dependendo da eficiência de contagem do equipamento utilizado. Para calcular a atividade a ser administrada, é necessário utilizar o fator multiplicador (FM), que varia de acordo com o peso do paciente.

As imagens foram adquiridas em câmara de cintilação computadorizada de dois detectores, marca Elscint, modelo E.CAM. Foram processadas no mesmo equipamento onde foram analisadas as imagens e obtidas as taxas de filtração glomerular.

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o *software* estatístico R⁷. Foi feita uma análise descritiva marginal para cada variável envolvida no estudo, além de uma análise inferencial, aplicando o teste exato de Fisher⁸. De modo a determinar se existe associação estatística entre as variáveis, foi realizado o teste de normalidade Shapiro-Wilk³, e com base nisso a realização de testes paramétricos ou não-paramétricos sendo eles o Teste de Wilcoxon⁸, o Teste de Kruskal-Wallis⁸, o Teste t de *Student*⁹ e o Teste F (ANOVA)⁹.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após estudo preliminar quanto a possibilidade de se realizar exames em coelhos, houve a aquisição de um coelho no dia 06 de julho de 2020 e foi realizado o exame de imagem (Cintilografia Renal dinâmica com DTPA) no dia 8 de julho de 2020, constatando-se êxito no resultado do exame utilizado no coelho. Em seguida, foram adquiridos outros 7 coelhos no dia 16 de setembro de 2020, sendo 7 machos e 1 fêmea. O número de coelhos fora reduzido, devido à inúmeros fatores relacionados à pandemia, como o Biotério da instituição estar indisponível, restrição de acesso à faculdade, administração de medicamentos realizada pelos próprios alunos.

Os coelhos foram diferenciados por numeração de 1 à 8 com os números marcados nas orelhas. Ademais, foram divididos em 4 grupos de AINES, sendo os coelhos 1 e 2 do grupo do Ibuprofeno, os coelhos 3 e 4 do grupo do Diclofenaco, os coelhos 5 e 6 do grupo

da Nimesulida e os coelhos 7 e 8 do grupo do Cetoprofeno. Os AINES foram administrados por via oral nos animais e o cálculo de dosagem, demonstrado anteriormente.

Mostra-se válido destacar que os 8 coelhos tiveram a mesma dieta, a base de ração para coelho, folhas, como repolho e legumes, como brócolis. Ainda, foram mantidos em mesma localidade, em 8 gaiolas distintas, cobertas e protegidos, ou seja, isentos de problemas externos.

A primeira sequência de Cintilografia Renal e Creatinina, realizada nos 8 coelhos ocorreu no dia 16 de setembro de 2020 (Figura 1). Este dia foi considerado o dia inicial ou dia zero do estudo e nenhum dos coelhos havia ingerido medicamento e todos os 8 coelhos apresentavam creatinina dentro dos valores de referência para coelhos (valor de referência utilizado para coelhos de 0,8-2,5 mg/dL). Em relação à Cintilografia, um dos coelhos se movimentou durante a realização do exame, invalidando o exame, os outros 7 coelhos restantes, apresentaram uma taxa de filtração glomerular normal (100+ou-20 mL/min).

No dia 29 de setembro de 2020, o coelho número 1, do grupo do Ibuprofeno, apresentou sinais de letargia e cansaço, parou de urinar sendo levado ao veterinário, onde foi dosada a taxa de creatinina, cujo valor foi de 5,57 mg/dL (acima do valor de referência) sendo dia 30 de setembro de 2020 constatada sua morte por miopatia de captura, doença súbita por estresse relacionada ao manejo do coelho na hora de pegá-lo na gaiola para administrar a medicação.

No dia 30 de setembro de 2020, o coelho de número 7, do grupo do Cetoprofeno, apresentou parada cardíaca súbita, sendo levado ao veterinário para dosagem de creatinina, 30 minutos após a sua morte, observando-se um valor de 6,83 mg/dL (acima do valor de referência). A causa base de morte, segundo o veterinário, foi também por miopatia de captura.

No dia 01 de outubro de 2020, foram realizados exames de creatinina e cintilografia renal nos 6 coelhos subsequentes, após 15 dias do início da medicação, e todos apresentaram valores dentro da referência. Desses coelhos, os que representavam os números 2, 4, 5 e 6 tiveram discretos aumentos no

valor da creatinina em relação ao primeiro exame (16/09/2020) e os de números 3 e 8 apresentaram diminuição no valor da creatinina em relação ao primeiro exame (16/09/2020). Em relação à

cintilografia (Figura 2), os 6 coelhos apresentaram resultados dentro dos limites de normalidade.

Figura 1 -Cintilografia Renal Dinâmica-DPTA do dia 16/09/2020

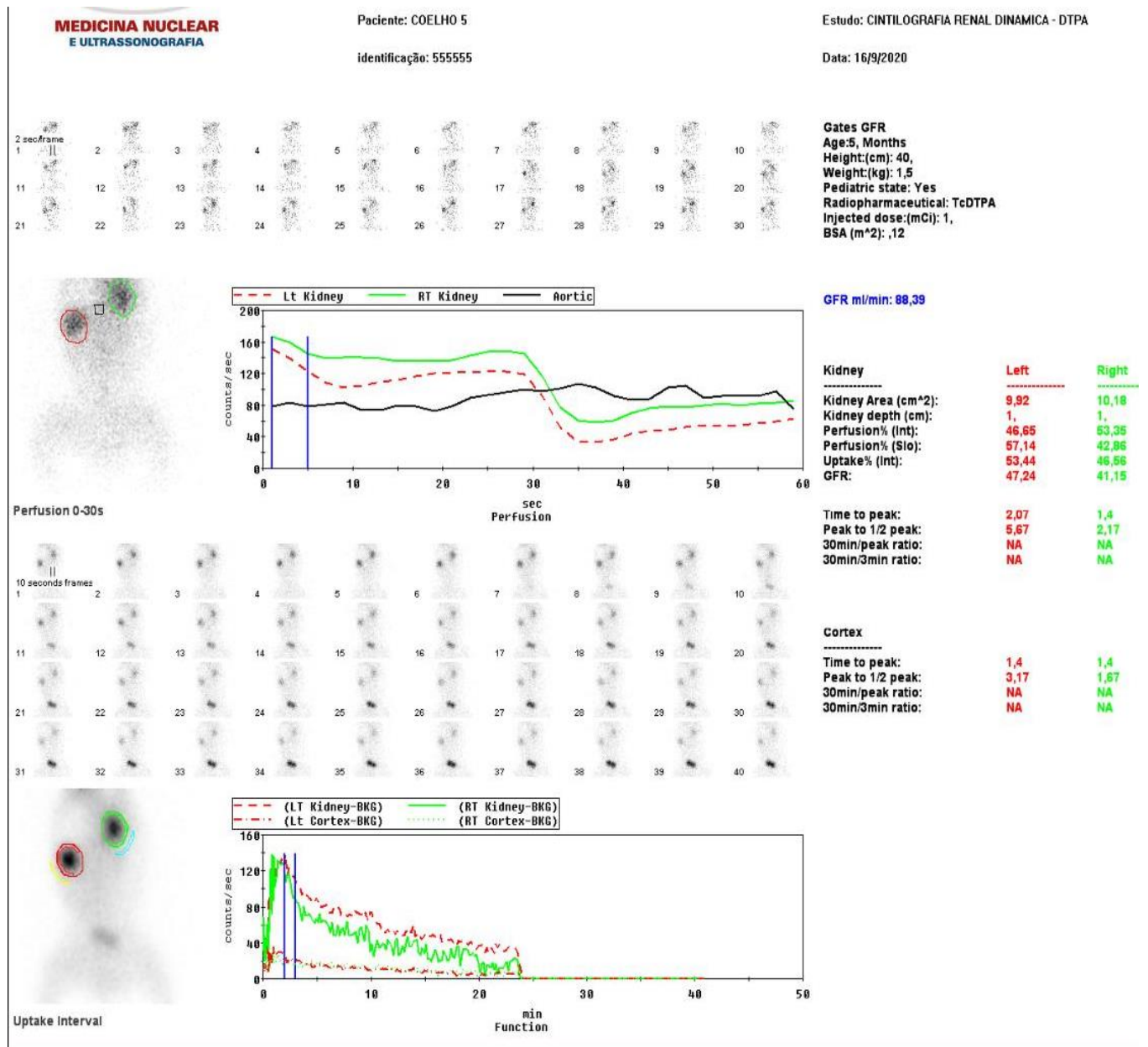
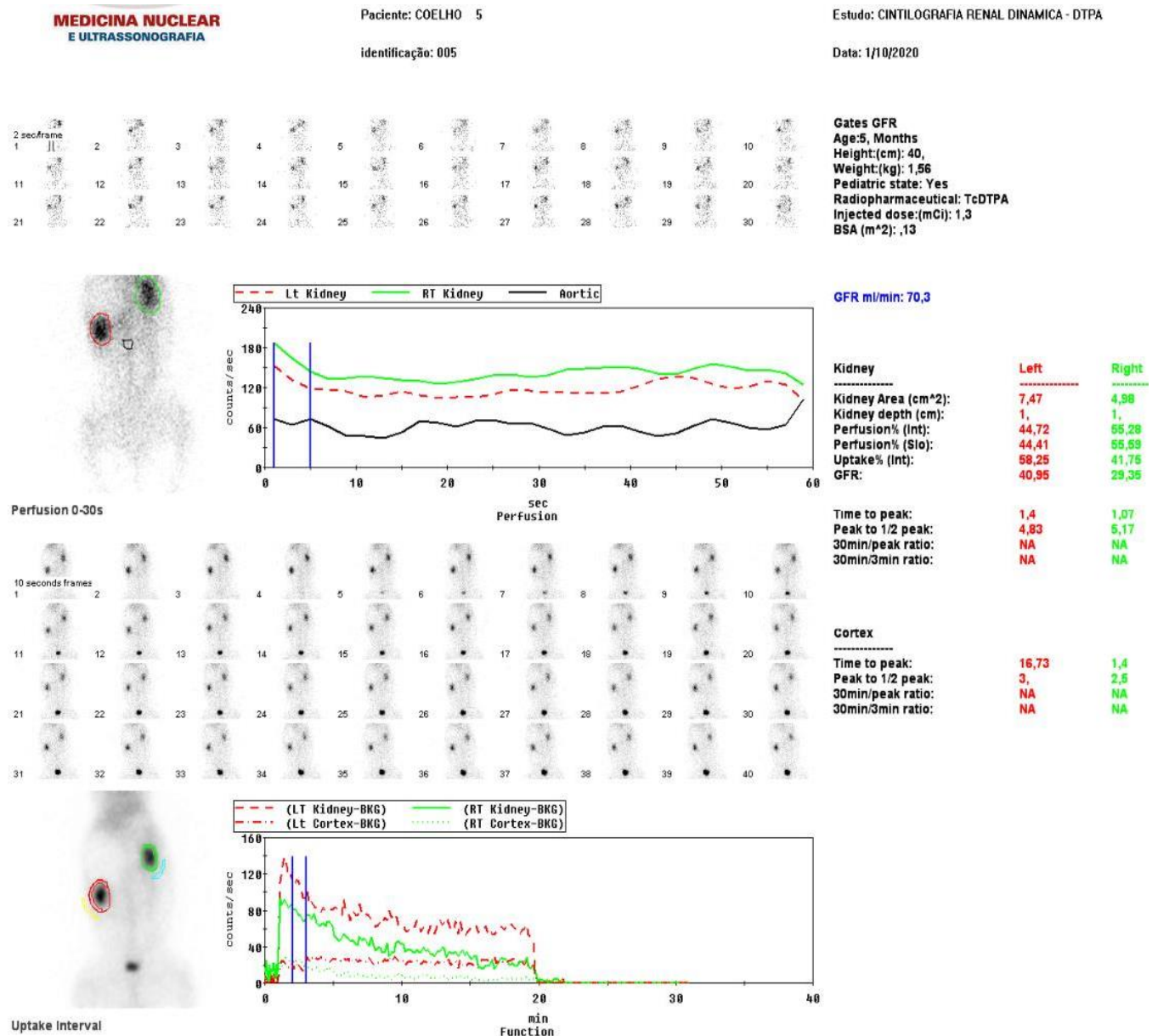


Figura 2 - Cintilografia Renal Dinâmica-DPTA do dia 1/10/2022



No dia 08 de outubro de 2020, foram realizados novos exames de creatinina e Cintilografia Renal nos 6 coelhos. Em relação à creatinina, todos os coelhos se mantiveram dentro dos valores de referência, tendo os coelhos de número 2, 3, 4, 5 e 6 um decréscimo em relação ao exame anterior (01/10/2020) e o coelho de número 8, um acréscimo leve. Em relação à Cintilografia Renal, ocorreu um aumento na taxa de filtração glomerular do coelho de número 3, acima do valor de referência, sendo que o restante dos coelhos apresentou valor dentro da normalidade.

No período de 8 de outubro de 2020 à 22 de outubro de 2020, os coelhos permaneceram em bom estado geral e estáveis, por esse motivo, foram dosados os valores de creatinina de apenas 3 coelhos (números 5, 6 e 8) em duas ocasiões, nos dias 14 e 22 de outubro. Os 3 coelhos apresentaram valores de creatinina normais e sem qualquer alteração significativa.

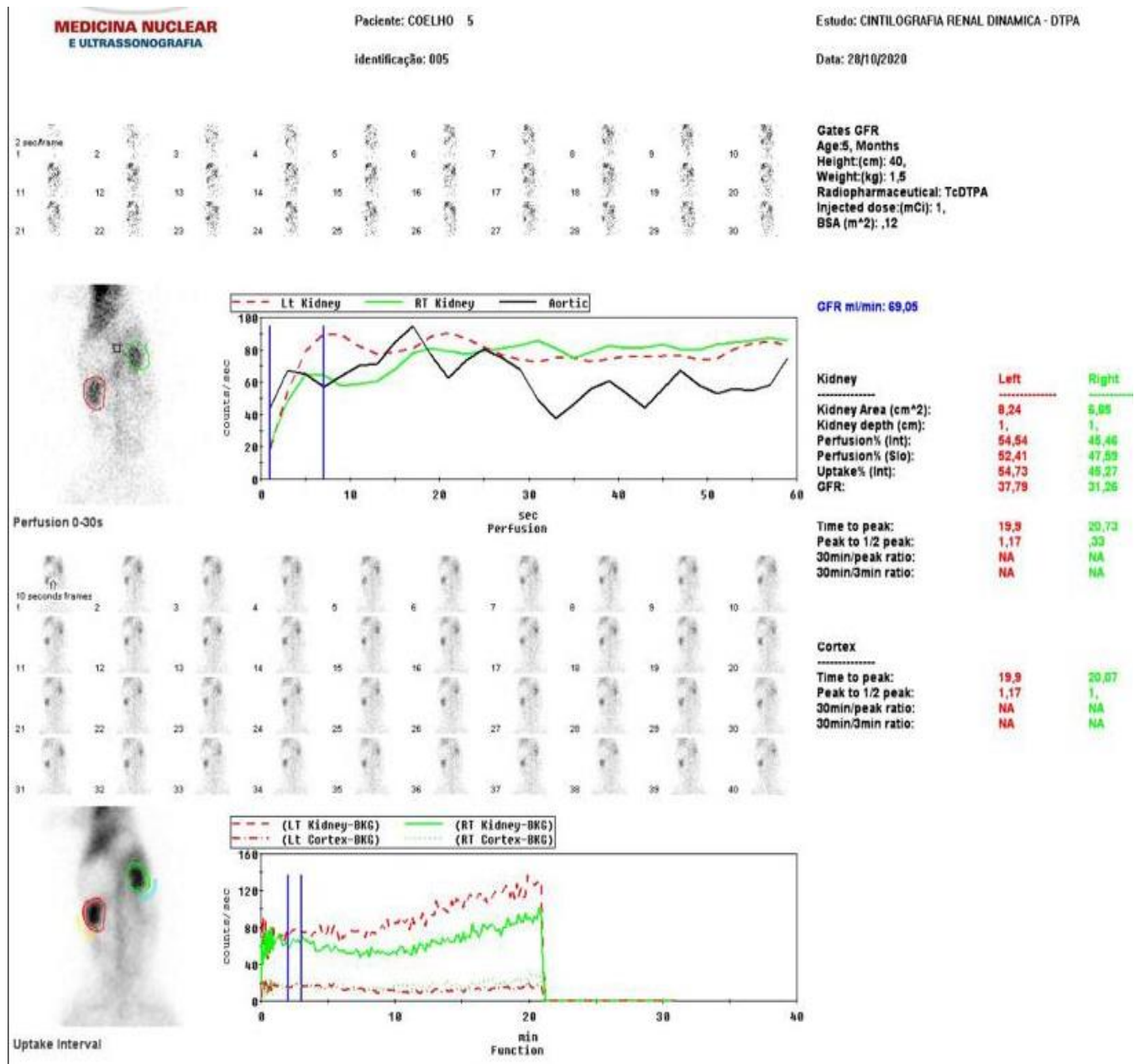
No dia 23 de outubro de 2020, o coelho de número 2 apresentou sinais de letargia, foi levado ao veterinário sendo diagnosticado com pneumonia, cuja provável causa foi a aspiração da medicação por via oral, já que a dose do ibuprofeno era a maior entre os

AINES. Foi constatada a morte do coelho no mesmo dia.

No dia 28 de outubro, último dia do estudo, após 42 dias de medicação, realizaram-se novamente os exames de creatinina e cintilografia renal com DTPA

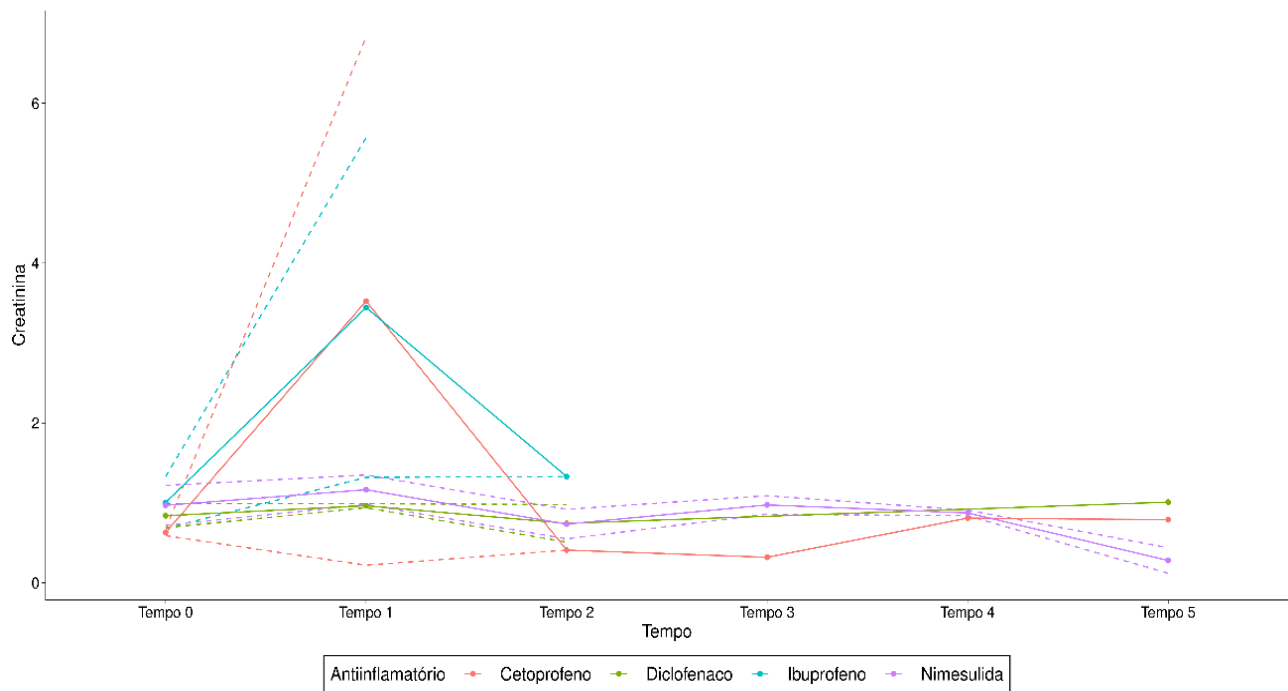
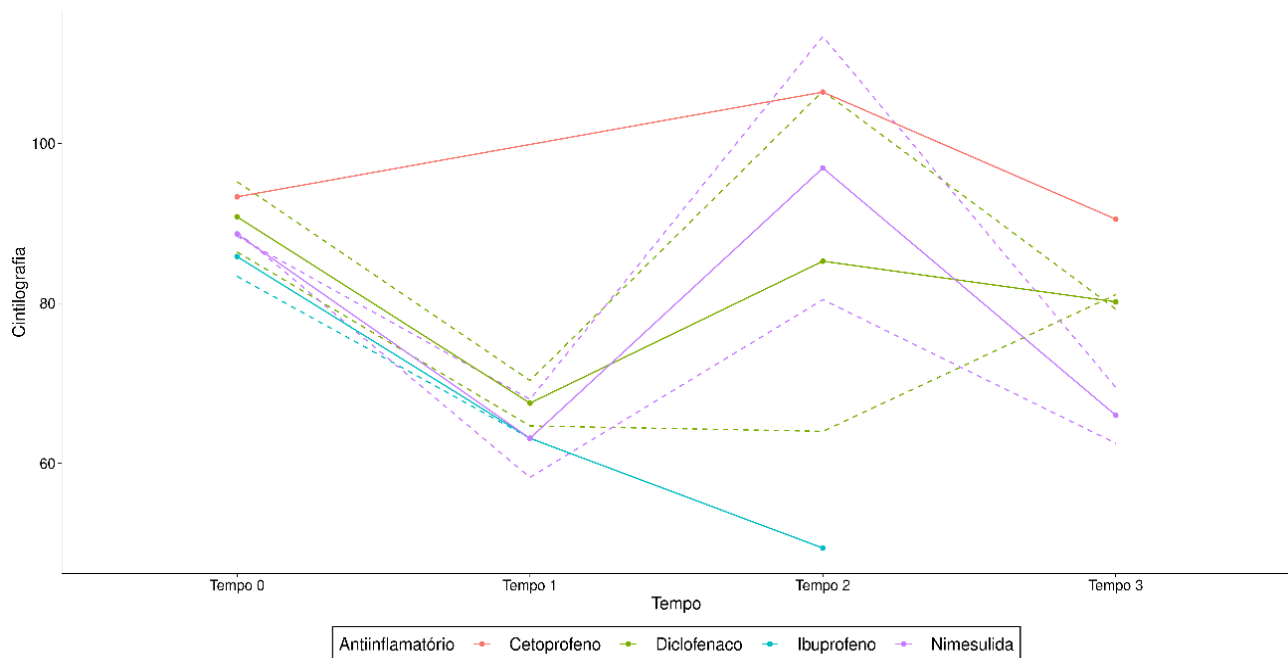
(Figura 3). Os 5 coelhos apresentaram a creatinina dentro dos valores referência. Em relação à Cintilografia Renal, os 5 coelhos restantes apresentaram valores de filtração glomerular dentro da normalidade.

Figura 3 - Cintilografia Renal Dinâmica-DPTA do dia 28/10/2022



O tempo zero mostra a data base do trabalho, cujos coelhos não haviam iniciado o uso de anti-inflamatórios e apresentavam valores de creatinina dentro dos valores de referência (Gráfico 1), utilizado para coelhos de 0,8-2,5 mg/dL e que também

apresentavam valores de referência para normalidade na cintilografia renal (Gráfico 2).

Gráfico 1- Perfil da Creatinina**Gráfico 2 -** Perfil da Cintilografia

Analisando-se os valores das Tabelas 1 e 2 e as Figuras 1 e 2, nota-se que no T1-T0 (período de 15 dias, de 16/09 à 01/10) houve aumento da creatinina em todos os coelhos e concomitantemente, uma diminuição da taxa de filtração glomerular. Ademais,

percebe-se que no T2-T0 houve diminuição da creatinina em todos os coelhos e concomitantemente, um aumento da taxa de filtração glomerular. Esse resultado aponta que as duas variáveis estão diretamente relacionadas.

Tabela 1 - Estatísticas descritivas da variável Creatinina pela variável Diferença e Anti-inflamatório na amostra

	N	Média	DP	IQ	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
T1 - T0 Cetoprofeno	2	2,9	4,6	3,3	-0,4	1,3	2,9	4,5	6,2
T1 - T0 Diclofenaco	2	0,1	0,2	0,1	0	0,1	0,1	0,2	0,2
T1 - T0 Ibuprofeno	2	2,4	2,5	1,8	0,6	1,5	2,4	3,3	4,2
T1 - T0 Nimesulida	2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,3
T2 - T0 Cetoprofeno	1	-0,2		0	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2
T2 - T0 Diclofenaco	2	-0,1	0,1	0,1	-0,2	-0,1	-0,1	-0,1	-0
T2 - T0 Ibuprofeno	1	0,7		0	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
T2 - T0 Nimesulida	2	-0,2	0,1	0,1	-0,3	-0,3	-0,2	-0,2	-0,2
T3 - T0 Cetoprofeno	1	-0,3		0	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3
T3 - T0 Nimesulida	2	0	0,2	0,1	-0,1	-0,1	0	0,1	0,1
T4 - T0 Cetoprofeno	1	0,2		0	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
T4 - T0 Nimesulida	2	-0,1	0,3	0,2	-0,3	-0,2	-0,1	0	0,1
T5 - T0 Cetoprofeno	1	0,2		0	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
T5 - T0 Diclofenaco	2	0,2	0,2	0,1	0	0,1	0,2	0,2	0,3
T5 - T0 Nimesulida	2	-0,7	0,1	0,1	-0,8	-0,7	-0,7	-0,6	-0,6

Tabela 2 - Estatísticas descritivas da variável Cintilografia pela variável Diferença e Anti-inflamatório na amostra

	N	Média	DP	IQ	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
T1 - T0 Diclofenaco	2	-23,3	2,2	1,6	-24,8	-24,1	-23,3	-22,5	-21,7
T1 - T0 Ibuprofeno	1	-20,2		0	-20,2	-20,2	-20,2	-20,2	-20,2
T1 - T0 Nimesulida	2	-25,5	7,3	5,2	-30,7	-28,1	-25,5	-23	-20,4
T2 - T0 Cetoprofeno	1	13,1		0	13,1	13,1	13,1	13,1	13,1
T2 - T0 Diclofenaco	2	-5,5	23,9	16,9	-22,4	-14	-5,5	2,9	11,3
T2 - T0 Ibuprofeno	1	-34		0	-34	-34	-34	-34	-34
T2 - T0 Nimesulida	2	8,2	23,7	16,7	-8,5	-0,1	8,2	16,6	25
T3 - T0 Cetoprofeno	1	-2,8		0	-2,8	-2,8	-2,8	-2,8	-2,8
T3 - T0 Diclofenaco	2	-10,6	7,5	5,3	-15,9	-13,3	-10,6	-8	-5,3
T3 - T0 Nimesulida	2	-22,7	5,3	3,8	-26,4	-24,5	-22,7	-20,8	-18,9

Além disso, mostra-se válido destacar que após 15 dias, o coelho de número 1 (grupo ibuprofeno) apresentou valor de creatinina de 5,57 mg/dL indo à óbito após 15 dias do início do medicamento, valor demonstrado pelo Quadro 2 que exemplifica a variação

de creatinina ao longo do estudo. Ainda, destaca-se que após 15 dias, o coelho de número 7 (grupo cetoprofeno) apresentou valor de creatinina de 6,83 mg/dL, vindo a óbito também, 15 dias após o início do medicamento.

Quadro 2 - Valores e variação de creatinina sérica

Animal	Sexo	Creatinina					
		(16/09)	(01/10)	(08/10)	(14/10)	(22/10)	(28/10)
Coelho 1	Macho	1330 g/dL	5570 g/dL *(29/09)				
Coelho 2	Macho	680 g/dL	1320 g/dL	1330 g/dL			
Coelho 3	Macho	990 g/dL	990 g/dL	980 g/dL			1002 g/dL
Coelho 4	Macho	690 g/dL	940 g/dL	510 g/dL			1000 g/dL
Coelho 5	Macho	720 g/dL	980 g/dL	550 g/dL	860 g/dL	840 g/dL	120 g/dL
Coelho 6	Macho	1220 g/dL	1350 g/dL	920 g/dL	1090 g/dL	910 g/dL	440 g/dL
Coelho 7	Macho	670 g/dL	6830 g/dL				
Coelho 8	Fêmea	590 g/dL	220 g/dL	410 g/dL	320 g/dL	810 g/dL	790 g/dL

Por fim, não há o dado de cintilografia do coelho de número 8 no T1 (01/10), devido à falha técnica da aplicação do rádio-fármaco. Assim, a análise do cetoprofeno mostrou-se prejudicada pela falta de

dados no momento de maior piora da creatinina e da filtração glomerular. Adicionalmente, no Quadro 3 demonstra-se a variação de peso dos coelhos ao longo do experimento, sendo que esta não mostra variação relevante.

Quadro 3 - Variação da massa corporal dos coelhos

Animal	Sexo	Altura	Peso		
			(16/09)	(01/10)	(08/10)
Coelho 1	Macho	40 cm	220 g		
Coelho 2	Macho	39 cm	175 g	170 g	170 g
Coelho 3	Macho	40 cm	170 g	175 g	205 g
Coelho 4	Macho	42 cm	200 g	200 g	200 g
Coelho 5	Macho	40 cm	150 g	156 g	156 g
Coelho 6	Macho	44 cm	252 g	250 g	250 g
Coelho 7	Macho	39 cm	180 g		
Coelho 8	Fêmea	35 cm	120 g	110 g	130 g
*Coelho 1 foi pesado em 08/09					

A classe de medicamentos tipo AINEs pode induzir insuficiência renal aguda (IRA) de duas diferentes maneiras: hemodinamicamente mediada, ou por nefrite intersticial (frequentemente acompanhada de síndrome nefrótica). Esses efeitos estão diretamente relacionados à redução da síntese de prostaglandinas induzida pelos AINEs³. Dessa forma, segundo dados da literatura científica, em um estudo realizado por Lafrance e Miller¹⁰ mostrou que alguns AINEs, como naproxeno, piroxicam, ketorolac, etodolac, indometacina, sulindac, ibuprofeno e doses altas de aspirina, estão associados a alto risco de IRA.

Nesse contexto, com trabalhos práticos inconclusivos e escassos a respeito da nefrotoxicidade de certos AINEs devido a dificuldade da experimentação em longos períodos para com humanos, fora proposto a utilização de animais para o manejo e a administração das medicações. Porém, a utilização de ratos e camundongos impõe algumas limitações quanto à extração seriada de sangue para dosagens laboratoriais. Também há risco de redução acentuada da volemia, com o comprometimento da integridade

destes animais. Ademais, os métodos de imagem, na grande maioria das vezes, são efetuados em aparelhos destinados a seres humanos, o que dificulta a avaliação. Em face destas restrições, buscou-se um animal que permitisse não só a realização de exames bioquímicos com mais frequência em função de um volume sanguíneo maior e sem risco de sobrevida do mesmo e, cuja manipulação para estudos de imagem, a exemplo da cintilografia, fosse mais exequível. A possibilidade de deslocamento destes animais sem grandes contratempos, ou a ausência de logística complexa para a sua manutenção são outras vantagens e que levaram a escolha dos coelhos. Contudo, aponta-se a escassez de modelos experimentais de Insuficiência Renal Crônica (IRC)⁵ nestes animais, e que sirvam de base para comparações com a pesquisa ora desenvolvida.

Embora o coelho tenha sido selecionado como o animal de melhor escolha para o estudo em questão, tal como fora enfatizado, devido aos resultados em desacordo com a literatura científica, acredita-se que o

manejo e a via de administração do medicamento tenham prejudicado os resultados.

CONCLUSÃO

Os anti-inflamatórios não esteroidais não necessariamente constituem risco renal significativo a pacientes, sobretudo àqueles com a função renal preservada.

Ainda assim, o estudo, desenvolvido por meio de seu estudo experimental, e, apesar de uma amostragem reduzida, demonstrou que o uso desses medicamentos influenciou em uma visível piora da função renal quando do início da medicação. Além disso, ao final do experimento, mesmo com o uso em larga escala dos anti-inflamatórios, estabilizaram-se tanto a creatina quanto a taxa de filtração glomerular.

Assim sendo, cabe a ressalva da importância do uso de destes fármacos com cautela, tendo em vista as alterações evidenciadas.

Portanto, cabe o entendimento quanto a importância de se estabelecer mais de um critério na prescrição deste tipo de medicação, e, também, da análise de uma literatura mais específica, sobretudo àquela que diz respeito ao uso desses fármacos em pacientes com lesão renal presente, ou com potencial para desenvolvimento da mesma.

8. Conover WJ. Practical nonparametric statistics. Nova Iorque: Wiley; 1971.
9. Morettin PA, Bussab WO. Estatística básica. 8ª. ed. São Paulo: Saraiva; 2013.
10. Lafrance JP, Miller DR. Selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute kidney injury. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2009 [citado em 06 jan. 2023]; (10):923-31. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19585463/>

Envio: 20/02/2023

Aceite: 02/05/2023

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Doenças renais crônicas. [Internet]. [citado em 06 jan. 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/drc>
2. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EDF, Silva Junior GB. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Braz J Nephrol*. 2019; 41(1):124-30.
3. Melgaço SSC, Saraiva MIR, Lima TTC, Silva Júnior GB, Daher EF. Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais. *Medicina (Ribeirão Preto)* [Internet]. 2010 [citado em 06 jan. 2023]; 43(4):382-90. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/188>
4. Gallanher NI, McCarthy JM, Lange RD. Erythropoietin production in uremic rabbits. *J Lab Clin Med*. 1961; 57(2):281-9.
5. Costa AFN, Pereira LPM, Ferreira ML, Silva PC, Chagar VLA, Schanaider A. Modelo cirúrgico de insuficiência renal crônica: estudo em coelhos. *Rev Col Bras Cir* [Internet]. 2009 [citado em 06 jan. 2023]; 36(1):78-84. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-69912009000100014>
6. Pachaly, J.R. Terapêutica por extrapolação alométrica. In: Cubas ZS, Silva JCR, Catão-Dias JL, organizadores. *Tratado de animais selvagens - medicina veterinária*. São Paulo: Roca; 2006. p. 1215-23.
7. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2008.