



### Efeitos do Tratamento Crônico com Celecoxibe ou Indometacina na Função Renal de Ratos Submetidos a um Modelo Experimental de Doença Renal Crônica

*Effects of Chronic Treatment with Celecoxib or Indomethacin on Renal Function in Rats Subjected to an Experimental Model of Chronic Kidney Disease*

Renato Maduro Pereira<sup>1</sup>,  
Rafaela Vazi Ribeiro<sup>1</sup>,  
Nilo César do Vale Baracho<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Acadêmicos do 6º ano do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIIt). Itajubá-MG

<sup>2</sup> Farmacêutico-bioquímico. Mestre em Fisiologia e Farmacologia e Doutor em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Professor Titular de Farmacologia e Bioquímica da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIIt), Itajubá-MG.

Instituição: Faculdade de Medicina de Itajubá

Recebido em agosto de 2014

Aceito em dezembro de 2014

#### Correspondência:

Renato Maduro Pereira  
Rua: Rua Poços de Caldas, 101  
Bairro: Santa Mônica  
São Lourenço, MG  
CEP: 37470-000  
E-mail: r.maduro.p@gmail.com

#### RESUMO

**Objetivo:** avaliar os efeitos do tratamento crônico com Celecoxibe e Indometacina sobre a função renal de ratos. **Materiais e Métodos:** Os ratos foram submetidos a um modelo experimental de doença renal crônica moderada (nephrectomia  $\frac{3}{4}$ ), randomizados em três grupos, alocados em gaiolas metabólicas individuais e receberam administrações distintas durante quatorze dias por gavagem: 1- Água destilada, 2- Celecoxibe 200mg/Kg e 3- Indometacina 5mg/Kg. Foram avaliados diariamente parâmetros como peso, ingesta hídrica, alimentar, débito urinário e ao final do experimento, foram coletadas amostras de urina e sangue para dosagens de ureia, creatinina sérica e urinária, glicemia e clearance de creatinina. **Resultados:** Apesar de não haver diferença significativa no clearance de creatinina entre os grupos, a maior mortalidade no grupo indometacina pode evidenciar que seus efeitos adversos na função renal são mais importantes se comparados aos do celecoxibe. **Conclusão:** O celecoxibe demonstrou, sob as condições experimentais utilizadas, ser seguro em ratos submetidos à doença renal crônica moderada. Observou-se aumento significativo na mortalidade do grupo Indometacina.

**Palavras-chave:** celecoxibe, indometacina, doença renal.

#### ABSTRACT

**Objectives:** to evaluate the effect of chronic treatment with Celecoxib and indomethacin on renal function in rats. **Methodology:** The rats were subjected to an experimental model of moderate chronic kidney disease (  $\frac{3}{4}$  nephrectomy ) were randomized into three groups allocated in individual metabolic cages and received separate administrations during fourteen days by gavage : 1- Distilled water, 2- Celecoxib 200mg/Kg and 3- Indomethacin 5mg/Kg . Parameters such as body weight, water intake, food , urine , and urine output was evaluated at the end of the experiment , blood and urine samples were collected for serum urea , serum and urinary creatinine, glucose and creatinine clearance were assessed daily . **Results:** Although there was no significant difference in creatinine clearance between the groups, the higher mortality in the indomethacin group can demonstrate that their adverse effects on renal function are more important if compared to celecoxib. **Conclusion:** Celecoxib demonstrated, under the experimental conditions used, to be safe in rats with moderate chronic kidney disease. There was a significant increase in mortality Indomethacin Group.

**Keywords:** celecoxib, indomethacin, renal disease.

## INTRODUÇÃO

As prostaglandinas, formadas a partir da metabolização do ácido araquidônico (AA) pela ação da ciclooxigenase são hormônios locais e devido à ausência de efeitos à distância, estes compostos são denominados autacoides. Duas isoformas da ciclooxigenase estão envolvidas na metabolização do ácido araquidônico (AA), a ciclooxigenase um (COX-1), que é expressa constitutivamente pela maioria das células, e a ciclooxigenase dois (COX-2), não encontrada sob condições normais, resultando na formação dos endoperóxidos, os quais sofrem ação de enzimas específicas, resultando na liberação de produtos biologicamente ativos (PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>-alfa, PGI<sub>2</sub> ou tromboxano A<sub>2</sub>).<sup>1,2</sup>

A COX-2 relaciona-se com as respostas inflamatórias primárias, envolvendo as citotoxinas, fator de necrose tumoral alfa e interleucina um. Sabe-se, através de estudos, que a COX-2 também desempenha outras funções, porém não relacionadas com a inflamação.<sup>3</sup> A COX-2 constitutiva é encontrada no Sistema Nervoso Central (SNC) e também desempenha papéis responsáveis pela hemodinâmica renal. A COX-1 participa nas atividades constitutivas da célula, como na regulação da homeostase vascular e inibição da secreção de ácido gástrico, sendo importante para a proteção da mucosa gástrica.<sup>4</sup>

A medula renal é o local da maior síntese de prostaglandinas e apresenta importante expressão de COX-1 e COX-2. A COX-1 predomina nos ductos colectores medulares; e a COX-2, em células medulares intersticiais.<sup>5</sup> As prostaglandinas derivadas da COX-2 também podem ter papel crítico na manutenção do fluxo sanguíneo medular renal e excreção de sódio. A medula renal interna parece apresentar importante papel na homeostase hidroeletrólítica.<sup>6</sup>

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) atuam inibindo a enzima ciclooxigenase (COX) e representam a classe de fármacos mais utilizados no tratamento da dor, inflamação e febre. O uso indiscriminado destes inibidores inespecíficos das ciclooxigenases causou o aparecimento de efeitos indesejáveis. A toxicidade induzida por AINEs é geralmente atribuída ao bloqueio da atividade da COX-1, enquanto que a ação anti-inflamatória, resultado do bloqueio da COX-2. Assim, os AINES não seletivos, como a Indometacina, que bloqueia a COX-1 e a COX-2, possuem atividade anti-inflamatória, mas também causam uma série de efeitos adversos, dentre eles, danos renais.<sup>7</sup>

Prostaglandinas homeostáticas - prostaciclina, PGE<sub>2</sub> e PGD<sub>2</sub> - geradas por ação da COX-1 em distintas regiões dos rins, dilatam a vasculatura, diminuem a resistência vascular renal e aumentam a perfusão do órgão. Isso leva à redistribuição do fluxo sanguíneo do córtex renal para os

néfrons na região intramedular. A inibição desses mecanismos tende a diminuir a perfusão renal total e redistribuir o fluxo sanguíneo para o córtex, processo que culmina com vasoconstrição renal aguda, isquemia medular e, em certas condições, insuficiência renal aguda (IRA).<sup>8</sup>

Na busca por alternativas menos tóxicas, sintetizou-se uma classe de AINE mais seletiva, isto é, que inibem preferencialmente a COX-2. Os inibidores seletivos da COX-2, tal como o Celecoxibe, possuem pouco ou nenhum efeito sobre a COX-1, quando empregados nas doses clínicas. No entanto, a ideia inicial de que os AINEs inibidores seletivos da COX-2 não apresentariam efeitos lesivos para o tecido renal vem sendo questionada. Estudos clínicos têm mostrado que o papel funcional intrarrenal da COX-2 está predominantemente associado à manutenção da homeostase hidroeletrólítica, enquanto o da COX-1 parece estar mais correlacionado à manutenção da função de filtração glomerular.

Define-se a Doença Renal Crônica (DRC) como uma síndrome clínica, caracterizada pela perda irreversível e progressiva da função renal, mesmo que em grau discreto, com um declínio da taxa de filtração glomerular e aumento das escórias nitrogenadas, decorrentes de alterações morfológicas evolutivas irreversíveis do parênquima renal.<sup>9-12</sup>

A DRC pode ter um caráter familiar ou ser secundária. O primeiro implica em

uma predisposição genética; o segundo relaciona-se a outras doenças, tais como: hipertensão, diabetes e hiperlipidemias.<sup>15</sup> Ressalta-se ainda, fatores como obesidade, fumo, uso crônico de algumas drogas (tais como, paracetamol, anti-inflamatórios não esteroidais e cafeína) e baixo peso ao nascimento, que também estão relacionados com o aumento da chance de desenvolver DRC.<sup>13,14</sup>

Das doenças renais, a IRA oligúrica é a forma mais grave da nefrotoxicidade induzida por drogas anti-inflamatórias, e esta se inicia após vários dias da administração da droga.<sup>16</sup> No entanto, se diagnosticada precocemente, esta enfermidade não é uma das maiores causas de mortalidade, sendo possível reverter a insuficiência renal com a interrupção da terapia com AINEs e, como resultado, a diálise normalmente não se faz necessária.<sup>17, 18</sup>

Devido à extensa utilização de anti-inflamatórios na medicina para o tratamento de diversas patologias, estando entre os fármacos mais prescritos no mundo, torna-se importante compreender seus efeitos terapêuticos e colaterais para uma indicação mais direcionada.

Assim, o objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos do tratamento crônico com Celecoxibe e Indometacina sobre a função renal de ratos submetidos a um modelo experimental de doença renal crônica.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Medicina de Itajubá sob o protocolo 08/11, obedecendo a Lei Federal 11.794 e as orientações do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). O estudo foi realizado na sala de experimentação do Biotério da Faculdade de Medicina de Itajubá e no Laboratório de Bioquímica da FMI.

Na condução do experimento, foram utilizados 40 ratos, machos, Wistar, pesando entre 200 e 250g, com idade entre 60 e 90 dias. Os animais foram mantidos em gaiolas metabólicas, sendo fornecidos água e ração “*ad libitum*” e submetidos a um ciclo claro-escuro de 12 horas.<sup>16,19; 28-30</sup>

### **Desenvolvimento do modelo experimental de doença renal crônica**

O modelo experimental de doença renal crônica desenvolvido neste estudo baseou-se na metodologia descrita por Ormrod & Miller, 1980.<sup>31</sup>

O objetivo foi induzir Doença Renal Crônica Moderada, baseados nos níveis de ureia plasmática.

Os procedimentos cirúrgicos foram realizados após anestesia por via intraperitoneal (I.P) com solução de Ketamina (50mg/Kg) e Xylazina (25mg/Kg).<sup>27</sup>

### **Cirurgia para obtenção de uremia moderada – doença renal crônica moderada (DRC-M)**

Após tricotomia e assepsia adequadas, foi feita uma incisão no flanco direito, exposição do rim direito com dissecação da gordura aderente, cápsula renal e glândula suprarrenal, que foi preservada. Em seguida, foram removidos os polos superior e inferior do rim direito, sendo retirado também 1/3 do tecido cortical remanescente, na porção lateral externa deste rim. Esta técnica preserva 40% do tecido renal. Terminado este procedimento, a incisão foi suturada. Após sete dias, o animal foi novamente submetido ao mesmo método anestésico, seguido de uma incisão no flanco esquerdo e após ligadura da artéria renal esquerda, veia renal esquerda e ureter esquerdo, o rim esquerdo foi retirado. Foi preservada a glândula suprarrenal. Terminado este procedimento a incisão foi suturada.

Após os procedimentos cirúrgicos, os ratos foram randomizados em 03 grupos experimentais distintos e acondicionados em gaiolas metabólicas individuais com água e ração “*ad libitum*” por um período de 14 dias. Os animais receberam os seguintes tratamentos, por gavagem, uma vez ao dia, durante todo o período experimental:

Grupo 1- Controle (n=10): ratos DRC-M – Tratados com água destilada VO (gavagem).

Grupo 2- Celecoxibe (n=10): ratos DRC-M - Tratados com 200mg/Kg de Celecoxibe VO (gavagem).<sup>29</sup>

Grupo 3- Indometacina (n=7): ratos DRC-M - Tratados com 5mg/Kg de Indometacina VO (gavagem).<sup>30</sup>

O débito urinário dos animais foi mensurado diariamente e amostras de urina foram coletadas nos dias 01, 04, 09 e 14. No último dia do experimento foi coletada uma amostra de sangue para dosagens bioquímicas. Foram avaliados os seguintes parâmetros: peso, ingestão hídrica e alimentar, débito urinário, creatinina urinária e plasmática, ureia plasmática e clearance de creatinina.

#### **Coleta de urina**

Foram coletadas amostras de urina nos dias 01, 04, 09 e 14. Após a coleta da urina de 24 horas, o volume foi medido em proveta graduada e a amostra centrifugada (2000 rpm, 5 minutos). Foram congeladas alíquotas de 1 a 2 mL de urina a -20°C e posteriormente, feitas as análises bioquímicas.

#### **Coleta de sangue**

Ao término do período experimental, os animais foram anestesiados com Ketamina (50mg/Kg) e Xylazina (25mg/Kg) por via intraperitoneal (I.P) e submetidos à punção intracardíaca. O sangue colhido foi centrifugado em centrífuga clínica (Excelsa, Fanen) a 2000

rpm durante 10 minutos e o soro obtido (2 mL/rato) guardado em tubos fechados e congelados a -20°C, para posteriores dosagens laboratoriais.

#### **Análises bioquímicas**

A determinação dos parâmetros bioquímicos utilizados na pesquisa, tais como, ureia, creatinina sérica e urinária, glicemia e ácido úrico foi feita através de testes bioquímicos específicos, utilizando-se kits comerciais diversos em associação com espectrofotometria.

#### **Análise estatística**

Para a realização dos cálculos estatísticos foi utilizado o teste t de Student, entre dois grupos independentes para a comparação dos grupos em cada momento, sendo calculado o p. Nos casos em que p foi menor que 0,05 a estatística foi considerada significativa.

#### **RESULTADOS**

Em relação ao débito urinário, houve diferença significativa apenas no 2º e 3º dias de experimento entre os grupos Controle e Celecoxibe e entre os grupos Celecoxibe e Indometacina ( $p < 0.05$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos Controle e Indometacina (Figura 1). Nos dias subsequentes não houve diferença significativa.



Figura 1 - Débito urinário (mL/24h) dos grupos Controle, Celecoxibe e Indometacina durante os 14 dias de experimento.

Não se observou diferença dos animais durante todo o experimento significativa na ingesta hídrica e alimentar (Figuras 2 e 3, respectivamente).

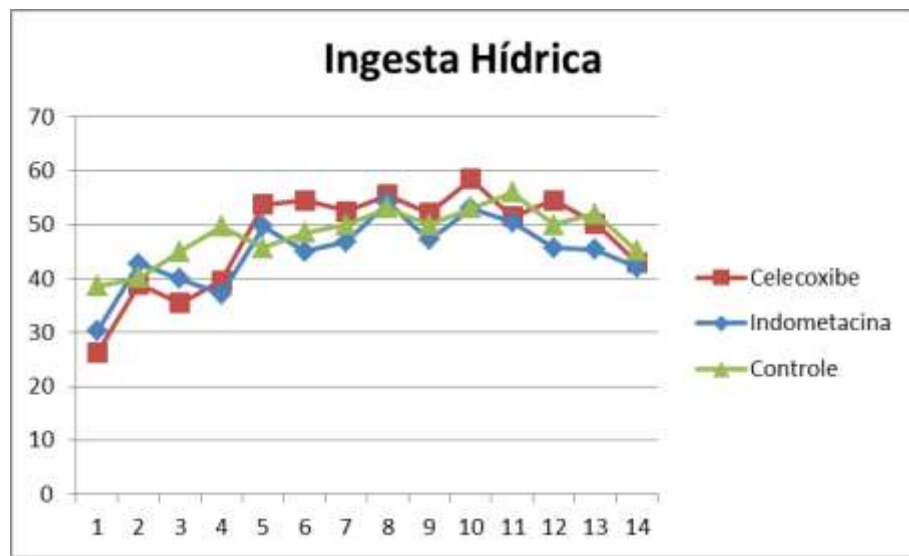


Figura 2 - Média da ingesta hídrica (mL/24h) nos grupos Controle, Celecoxibe e Indometacina durante os 14 dias de experimento.

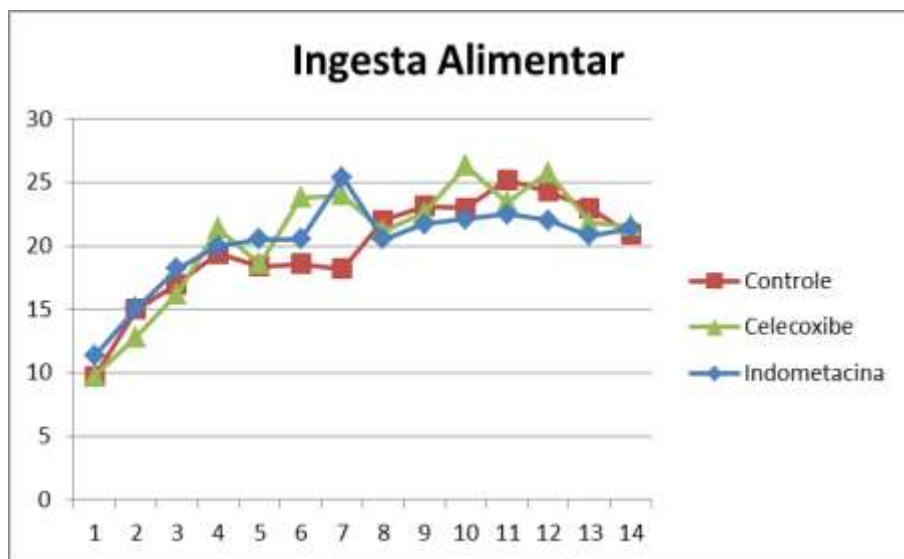


Figura 3 - Média da ingestão alimentar (g/24h) nos grupos Controle, Celecoxibe e Indometacina durante os 14 dias de experimento.

Em relação ao peso, houve diferença significativa durante a primeira metade do experimento, principalmente entre os grupos Controle e Indometacina (Gráfico 4).

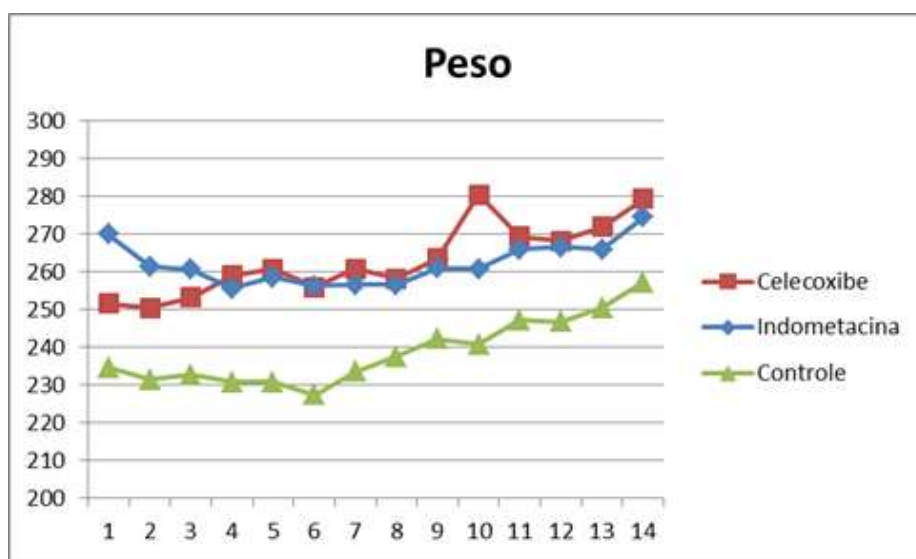


Figura 4 - Média do peso dos animais (g/24h) dos grupos Controle, Celecoxibe e Indometacina durante os 14 dias de experimento.

É importante salientar que foi observada maior mortalidade no grupo Indometacina, em relação aos outros dois grupos. No grupo Controle, observou-se uma mortalidade de 9%. Já no grupo Celecoxibe, esse índice foi de 23% e no grupo Indometacina, 56,25%.

Além disso, observou-se redução significativa da glicemia no grupo Celecoxibe, em relação ao Controle ( $p=0,03$ ). Da mesma forma, houve redução significativa do ácido úrico no grupo Celecoxibe, quando comparado ao Controle. No grupo Indometacina,

observou-se aumento significativo do ácido úrico, em relação ao grupo Celecoxibe. Em relação à creatinina sérica não se observou diferença significativa entre os grupos. Não houve diferença significativa entre o clearance de creatinina nos grupos estudados.

## **DISCUSSÃO**

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) estão entre os fármacos mais prescritos na prática médica em todo o mundo, sendo de grande importância o conhecimento de seus efeitos adversos nos diferentes sistemas do organismo. O risco desses efeitos adversos é maior em pacientes com história prévia de doença renal, de forma que nesses casos, o uso deve restringir-se em baixas doses e pelo menor tempo necessário.<sup>32</sup>

Em relação ao Celecoxibe, são poucos os trabalhos na literatura que se propuseram a identificar seus efeitos adversos, principalmente nos usuários de longa data dessa medicação. Em um trabalho com cães, utilizando o Celecoxibe, pode-se observar diminuição do clearance de creatinina ao final do experimento, demonstrando que o uso crônico desse anti-inflamatório pode trazer danos para a função renal.<sup>33</sup>

Baracho e Figueiredo em 2010, mostraram que o uso de Celecoxibe produziu um aumento altamente significativo nos níveis séricos de glicose. Nesse mesmo estudo, não se observou

diferença significativa na uricemia dos animais do grupo Celecoxibe, quando comparados aos do grupo Controle. As diferenças entre os resultados encontrados devem-se, provavelmente, ao tempo de exposição dos animais ao Celecoxibe, que nesse estudo, foi de noventa dias, enquanto no presente trabalho foi de apenas 14 dias.

Além disso, é importante ressaltar a grande diferença na mortalidade entre os grupos durante o período experimental. No grupo controle observou-se uma mortalidade de apenas 9%. No grupo Celecoxibe esse índice foi de 23%, enquanto no grupo Indometacina, 56,25%. Isso mostra que, apesar de não conseguirmos demonstrar laboratorialmente, através do clearance de creatinina, a piora da função renal nos ratos tratados com Indometacina em relação aos outros dois grupos, a maior mortalidade nesse grupo talvez se deva aos efeitos deletérios mais intensos na fisiologia renal desses animais.

## **CONCLUSÃO**

Apesar de não haver diferença significativa entre os grupos, principalmente em relação ao clearance de creatinina, a maior mortalidade no grupo Indometacina demonstra que essa droga pode trazer maiores efeitos adversos na função renal, quando comparada ao inibidor seletivo da COX-2, o Celecoxibe.

Dessa forma, sob as condições experimentais utilizadas, o Celecoxibe



mostrou ser seguro para os animais com doença renal crônica moderada. No entanto, devido aos resultados divergentes

encontrados na literatura, as mesmas drogas devem ser testadas em animais submetidos à doença renal crônica grave.

## REFERÊNCIAS

1. Brooks P. Use and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.*1998; 104(suppl.1): 43S-51S.
2. Burke A, Smyth E, Fitzgerald GA. Fármacos analgésicos-antipiréticos; farmacoterapia da gota. In: Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica. 11ª ed. Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill Interamericana do Brasil 2006. p.601-38.
3. Cheer SM, Goa KI. Parecoxib (parecoxib sodium). *Drugs.* 2001; 61: 1133-41.
4. Cannon GW, Breedveld Fc. Efficacy of cyclooxygenase-2 specific inhibitors. *Am J Med.* 2001;110(suppl.1): 6S-12S.
5. Chan CC, Boyce S, Brideau C. Rofecoxib (VioX.MK- 0966,4- (4 methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2-(5H)- furanone): a potent and orally active cyclooxygenase-2 inhibitor-pharmacological and biochemical profiles. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999; 290(suppl.1): 551-60.
6. Paulus HE. FDS Arthritis Advisory Committee meeting: postmarketing surveillance of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheumatol.* 1985;28: 1168-9.
7. Michelin AF, Ferreira AAP, Bitar VG, Lopes LC. Toxicidade renal de inibidores seletivos da ciclooxigenase-2: Celecoxib e Rofecoxib. *Rev Ciênc Méd Campinas* 2006 Jul 8; 15(4):321-332.
8. Batlouni M. Anti-inflamatórios não esteroides: efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94(4): 556-563.
9. Titan S, Abensur H. Insuficiência renal crônica. In: Lopes AC, editor. *Tratado de clínica médica. V.2.* São Paulo: Roca; 2006. p.2804-26.
10. Costa AFN, Pereira LPM, Ferreira ML, Silva PC, Chagar VLA, Schanaider A. Modelo cirúrgico de insuficiência renal crônica. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet]. 2009 Fev [citado 2009 Out 25]; 36(1):78-84. Disponível em:[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S010069912009000100014&lng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010069912009000100014&lng=pt). doi: 10.1590/S0100-69912009000100014.
11. Ausiello D, Goldman CL. *Tratado de medicina interna.* 22ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.
12. Stephan P, DiBartola. Abordagem clínica e laboratorial da afecção renal. In: Ettinger SJ, Feldman EC. *Tratado de medicina interna veterinária.* 4ª ed. São Paulo: Manole; 1997. p. 2355 -72.
13. Nahas AM, Bello AK. Chronic Kidney disease: The global challenge. *Lancet* 2005;365:331-40.
14. Bergstein JM. Chronic Kidney disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM [ed]. *Nelson Textbook of Pediatrics.* Philadelphia: WB Saunders. 1996. p.1518.
15. Godoy P. Sistema urinário. In: Brasileiro Filho G, editor. *Bogliolo. Patologia.* 7ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.p.488-553.
16. Santos LOM, Biondo-Simões MLP, Machado APB, Matioski Filho GR, Endo PC, Gruen GR, Cipriani VR, Mesquita LD. Effect of somatotropin on skin wound healing in rats. *Acta Cir Bras* [serial online] 2002 Jul-Aug;17(4): 220-4.
17. Singh VP, Patil CS, Kulkarni SK. Analysis of interaction between etoricoxib and tramadol against mechanical hyperalgesia of spinal cord injury in rats. *Life Sci.* 2006 Feb; 9; 78 (11): 1168-74.
18. Moura Júnior MRD. Avaliação da pressão arterial por diferentes métodos em ratos desnutridos. XIII Seminário de

- Iniciação Científica da UFOP 2005 nov-dez; Ouro Preto, Minas Gerais.
19. Minossi JG, Leite CVS, Naresse LE, Rodrigues MAM, Angeleli AYO, Kobayasi S. Sodium diclofenac effect in abdominal wound healing in rats: histological, breaking strength e tissue collagen studies. *Acta Cir Bras* [serial online] 2001 Jul-Sept;16(3): 37-43.
  20. Tarkowski A, Carlsten H, Herlitz H, Westberg G. Differential effects of captopril and enalapril, two angiotensin converting enzyme inhibitors, on immune reactivity in experimental lupus disease. *Agents Actions*. 1990; 31(1-2):96-101.
  21. De Albuquerque DA, Saxena V, Adams De Boivin GP, Brunner HI, Witte DP, Singh RR, et al. An ACE inhibitor reduces Th2 cytokines and TGF-beta1 and TGF-beta2 isoforms in murine lupus nephritis. *Kidney Int*. 2004; 65(3):846-59.
  22. Perez De Lema G, De Wit C, Cohen CD, Nieto E, Molina A, Banas B, Luckow B, Vicente AB, Mampaso F, Schlondorff D, et al. Angiotensin inhibition reduces glomerular damage and renal chemokine expression in MRL/lpr mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 307(1):275-81.
  23. Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, Silva DM, Machado RP, De Buhr I, Heringer-Walther S, Pinheiro SV, Lopes MT, Bader M, Mendes EP, Lemos VS, Campagnole-Santos MJ, Schultheiss HP, Speth R, Walther T, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100(14):8258-63.
  24. Kreimer F, Aguiar JLA, Castro CMMB, Lacerda CM, Reis T, Júnior FL. Resposta terapêutica e inflamatória de ratos com peritonite secundária submetidos ao uso tópico de ampicilina/sulbactam. *Acta Cir Bras* 2005; (20) suppl.1: 31-39.
  25. Bregagnollo EA, Okoshi K, Bregagnollo IF, Padovani CR, Okoshi MP, Cicogna AC. Efeitos da inibição prolongada da enzima de conversão da angiotensina sobre as características morfológicas e funcionais da hipertrofia ventricular esquerda em ratos com sobrecarga pressórica persistente. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84(3):225-232.
  26. Oliveira CM, Baracho NCV. Efeito natriurético da geléia de *Citrullus vulgaris* em ratos. *Ann XIX Sem Med FMI*. 1999.
  27. Watanabe ALC, Watanabe LM. Efeitos do Tenoxicam sobre a cicatrização da parede abdominal: estudo experimental em ratos. *Acta Cir. Bras.* [serial online] 2005; 20(2): 12-21.
  28. Ormrod D, Miller T. Experimental uremia: Description of a model producing varying degrees of estable uremia. *Nephron*. 1980; 26:249-54.
  29. Cavallini ME, Andreollo NA, Metzke K, Araújo MR. Omeprazol e misoprostol na prevenção de lesões de mucosa gástrica causadas por indometacina e celecoxib em ratos. *Acta cirúrgica brasileira* 2006 ;Vol 21 (3): 168-176.
  30. Pupo SC, Davison GP, Martinez-Sánchez G, Takemura OS, Silva AV, Gonçalves GF, Delaporte RH. Avaliação da atividade antiinflamatória crônica do extrato etanólico de *bouchea fluminensis* (Verbenaceae). *Lat Am J Pharm* 2008 Abr 5; 27 (3): 364-8.
  31. Slot C. Plasma creatinine determination. A new and specific Jaffe reaction method. *Scand J Clin Lab Invest*. 1965; 17(4):381-7.
  32. Batlouni M. Anti-Inflamatórios não esteroides: efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(4):556-63.
  33. Borges M, Melchert I A, Marini Filho R, Laposy CB, Alegre BCCP, Silva KR. Função renal, hepática e cardíaca de cães hípidos sob terapia prolongada com celecoxibe. *Cienc Rural*. 2012;42(10):1844-50.

**Correspondência:** Renato Maduro Pereira Rua: Rua Poços de Caldas, 101 Bairro: Santa Mônica São Lourenço, MG CEP: 37470-000 E-mail: r.maduro.p@gmail.com