



ESTUDO ORIGINAL

Os efeitos do dexcetoprofeno na lesão renal por isquemia-reperfusão: um estudo experimental

Ersin Koksala^{a,*}, Yasemin Burcu Ustun^a, Sezgin Bilgin^a, Abdurrahman Aksoy^b, Yavuz Kursad Das^b, Murat Yarim^c, Fatih Ozkan^a, Cengiz Kaya^a, Burhan Dost^a

^a Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Samsun, Turkey

^b Ondokuz Mayıs University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Samsun, Turkey

^c Ondokuz Mayıs University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pathology, Samsun, Turkey

Recebido em 22 de abril de 2020; aceito em 24 de julho de 2021.

PALAVRAS-CHAVE:

Idade;
Idoso;
Transplante de fígado;
Complicações pós-operatórias.

RESUMO:

Objetivo: A isquemia/reperfusão (I/R) pode causar danos irreversíveis aos tecidos e órgãos. Nós avaliamos os efeitos do dexcetoprofeno em um modelo de I/R renal em ratos.

Métodos: O estudo incluiu 30 ratos machos. O grupo controle recebeu 1 mL de solução salina. O grupo dexcetoprofeno recebeu 1 mL (25 mg) de dexcetoprofeno por via intraperitoneal. Após 60 minutos de isquemia renal, foi aplicada reperfusão de 23 horas. No grupo Sham, a laparotomia foi realizada com incisão na linha medial sem qualquer procedimento adicional. Alterações nos níveis plasmáticos de malondialdeído (MDA), MDA do tecido renal, glutathione peroxidase plasmática (GPx), superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), BUN, creatinina e albumina, e alterações histopatológicas foram avaliadas.

Resultados: Os valores de CAT foram significativamente menores no Controle em comparação com o grupo Sham. Os níveis plasmáticos de MDA no grupo Controle foram significativamente maiores do que no grupo Dexcetoprofeno. Os valores de BUN e creatinina foram significativamente maiores no grupo Dexcetoprofeno. A gravidade da lesão tecidual no grupo Dexcetoprofeno foi significativamente maior do que nos grupos Controle e Sham.

Conclusão: Embora o dexcetoprofeno reduza a inflamação sistêmica induzida por I/R, ele aumenta o dano do tecido renal.

Autor correspondente:

E-mail: ersin.koksala@omu.edu.tr (E. Koksala).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.07.033>

© 2021 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introdução

A isquemia é uma restrição ou redução do fluxo sanguíneo para os tecidos e a reperfusão é o processo de obtenção de fluxo sanguíneo renovado e reoxigenação. A lesão por isquemia e reperfusão renal (I/R) está entre as situações patológicas encontradas no transplante de órgãos. A restrição do fluxo sanguíneo renal durante a isquemia leva a uma redução no fornecimento de oxigênio e nutrientes aos tecidos e ao acúmulo de metabólitos nocivos. Como consequência da reperfusão, espécies reativas de oxigênio (EROs) são produzidas nos tecidos e ocorre uma resposta inflamatória.¹⁻³ Essas respostas podem causar danos teciduais irreversíveis por meio da degradação de ácidos nucleicos, lipídios e proteínas nas células. As células respondem a esse dano através de várias vias enzimáticas (glutathione peroxidase – GPx, superóxido dismutase – SOD, catalase – CAT) e não enzimáticas (alfa-tocoferol, ácido ascórbico, melatonina, caroteno, transferrina e ceruloplasmina). As atividades de enzimas endógenas (GPx, SOD, CAT) aumentam para proteger o tecido contra a lesão oxidativa.⁴ A GPx, que é sintetizada em células de mamíferos, é geralmente considerada a primeira linha de defesa contra EROs. É um tripeptídeo contendo enxofre (glicina, cisteína, glutamina) que reduz o peróxido de hidrogênio (H₂O₂) a água (H₂O) usando glutathione como substrato. A superóxido dismutase, que é uma oxido-redutase que contém cobre, zinco ou manganês no sítio ativo, catalisa a dismutação do superóxido (O₂⁻) em oxigênio (O₂) e H₂O₂. A catalase é uma heme-proteína localizada nos peroxissomos que converte H₂O₂ em H₂O e O₂.⁵ O malondialdeído (MDA) é um dos marcadores de ROS e estresse oxidativo, e um aumento no nível de MDA indica níveis elevados de ROS e consequentemente danos aos órgãos.⁶⁻⁸

O dexcetoprofeno é um inibidor da ciclooxigenase (COX) que passou a ser usado recentemente como analgésico.^{9,10} No entanto, sua eficácia na redução do dano de isquemia/reperfusão não foi confirmada em estudos atuais. Em nosso estudo, nosso objetivo foi examinar os efeitos bioquímicos e histopatológicos do dexcetoprofeno no grau de dano de isquemia/reperfusão no modelo de rim de rato.

Métodos

Animais e desenho experimental

Os animais do estudo foram obtidos do Centro de Pesquisa Animal Experimental da Universidade Ondokuz Mayıs em Samsun, Turquia. Trinta ratos machos Wistar Albino pesando de 200 a 250 g foram incluídos no estudo. Não estabelecemos nenhum critério de inclusão e exclusão antes do estudo recente, exceto a morte inesperada dos animais. Todos os sujeitos foram atendidos em condições apropriadas (temperatura: 21 ± 1°C, umidade: 40-70%, 12 horas de escuro e 12 horas de luz, e

alimentação ad libitum e acesso à água). O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Local para Animais Experimentais da Ondokuz Mayıs University (número de aprovação: 2012/67).

O método de Altintas et al. foi utilizado para realizar I/R renal.² Os ratos foram anestesiados com cetamina – xilazina (100–20mg/kg⁻¹). Os animais foram randomizados em blocos por números aleatórios (Microsoft Office 365 Excel, Microsoft, Redmond, WA, <http://www.microsoft.com>) e alocados em 3 grupos de tratamento, com 10 ratos em cada grupo, como segue:

Grupo C (grupo controle): 1 mL de solução salina intraperitoneal foi injetado 40 minutos antes do procedimento cirúrgico. A laparotomia foi realizada com uma incisão na linha medial. As veias e artérias renais direita e esquerda foram pinçadas para induzir 60 minutos de isquemia. Ao final do período de isquemia, foi realizada reperfusão por 23 horas. Após o período de reperfusão, o rim esquerdo foi removido para avaliação patológica e o rim direito foi removido para análise bioquímica.

Grupo D (grupo Dexcetoprofeno): Um total de 1 mL (25 mg) de dexcetoprofeno foi injetado 40 minutos antes do procedimento cirúrgico. O restante do procedimento foi conforme o do Grupo C.

Grupo S (grupo Sham): A laparotomia foi realizada com incisão na linha medial, que foi então fechada sem procedimentos adicionais.

Três investigadores diferentes foram envolvidos da seguinte forma para cada animal: um primeiro investigador realizou o procedimento anestésico e cirúrgico com base na tabela de randomização. Este investigador foi a única pessoa ciente da alocação do grupo de tratamento. Um segundo investigador foi responsável pelas análises bioquímicas e o terceiro investigador realizou a avaliação histopatológica.

Para controle da dor pós-operatória, todos os ratos receberam uma injeção subcutânea de 0,1 mg/kg⁻¹ de buprenorfina (Temgesic; Schering-Plough, Bruxelas, Bélgica). Após a conclusão dos procedimentos, o sangue foi coletado por meio de uma punção cardíaca. Os ratos foram imediatamente sacrificados no final da punção cardíaca por tiopental sódico intraperitoneal (40 mg/kg de peso corporal) (Pental Sodium, Ibrahim Etem, Istanbul, Turquia). Foram avaliados o MDA plasmático (MDAp), MDA do tecido renal (MDAt), GPx plasmático, CAT, SOD, nitrogênio ureico sanguíneo (BUN), creatinina (Cr), níveis de albumina e alterações histopatológicas.

Preparação e análise de amostras

O método de extração de malondialdeído de plasma (MDAp)

O método de extração do malondialdeído plasmático foi realizado de acordo com o método descrito por Yoshioko et al.¹¹

O método de extração de tecido renal malondialdeído (MDAr)

As amostras de tecido renal foram preparadas de acordo com o método de Celik e Suzek.¹² Os tecidos foram homogeneizados por cinco minutos em 50 mM de solução fria de KH₂PO₄ (1:5 p/v) usando um homogeneizador (Dounce homogenizer Sigma-Aldrich Co. LLC, St. Louis, MO, EUA). Os homogeneizados foram centrifugados a 3000 g por 20 minutos a 4 °C. Para 0,5 mL de cada amostra; Foram adicionados 2,5 mL de solução de TCA a 20% e 1 mL de solução de TBA a 0,67%. O nível de MDA foi então determinado pelo método HPLC (High Performance Liquid Chromatography).

Instrumentação e condições cromatográficas

Os níveis de MDA no tecido renal e no plasma foram medidos de acordo com o método descrito por Agarwal e Chase.¹³ O sistema de HPLC consistia em bombas multicanal (LC 20AT), um amostrador automático (SIL 20ACHT) e detector de fluorescência (FLD) (RF-10AXL) (Shimadzu, Kyoto, Japão). Uma coluna C18 de fase reversa (Inertsil® ODS-3V, 5 µm, 4,6 x 250 mm, GL Science, Tóquio, Japão) foi usada para a determinação de MDA. As fases móveis consistiram de uma razão 40:60 (v/v) de metanol para 50 mM de fosfato monobásico de potássio a pH 6,8, ajustado com hidróxido de potássio. Todos os produtos químicos foram adquiridos da Merck, Darmstadt, Alemanha. A taxa de fluxo das fases móveis foi de 1 mL/min e a temperatura do forno da coluna foi ajustada em 30°C. O FLD foi ajustado para um comprimento de onda de excitação de 515 nm e um comprimento de onda de emissão de 553 nm. O volume de injeção foi de 20 µL e o tempo de corrida foi de 10 minutos por análise.

Análises bioquímicas

Glutathiona peroxidase

A análise do nível de GPx foi realizada com o kit de ensaio GPx, de acordo com as instruções fornecidas pelo fabricante (Cayman Chemical Company, EUA). Os valores de absorvância foram lidos no comprimento de onda de 340 nm.

Superóxido dismutase

A análise do nível de SOD foi realizada com o kit de ensaio GPx, de acordo com as instruções fornecidas pelo fabricante (Cayman Chemical Company, EUA). Os valores de absorvância foram lidos a 440 nm.

Catalase

A análise do nível de SOD foi realizada com o kit de ensaio GPx, de acordo com as instruções fornecidas pelo fabricante (Cayman Chemical Company, EUA). Os valores de absorvância foram lidos em um comprimento de onda de 540 nm.

As amostras de sangue foram centrifugadas (Shimadzu UV160A, S. No: 28006648, Japão) a 3.000 g por

10 minutos e os soros foram armazenados a -80°C. As amostras armazenadas foram descongeladas à temperatura ambiente no dia da análise. Todos os ensaios foram conduzidos de acordo com as instruções do fabricante.

As concentrações de BUN nos soros foram analisadas usando kits de ensaio de UV cinética comercialmente disponíveis (Roche Diagnostics GmbH, Ref. No.11729691, Mannheim, Alemanha).

A concentração de creatinina no soro foi analisada com kits de ensaio colorimétrico Jaffe (Roche Diagnostics GmbH, Ref.No.06407137, Mannheim, Alemanha). Este ensaio colorimétrico cinético é baseado no método Jaffé.¹⁴

A concentração de albumina no soro foi analisada com um dispositivo Roche Hitachi Cobas 8000 e usando um kit de ensaio colorimétrico comercialmente disponível (Roche Diagnostics GmbH Ref.No.05166861 Mannheim, Alemanha).

Após a fixação dos tecidos renais por 24 horas em solução de formaldeído a 10%, os tecidos foram desidratados em etanol e incluídos em parafina. Secções de 5 µm de espessura foram cortadas e coradas com hematoxilina e eosina para avaliação histopatológica. As secções de rim obtidas de ratos foram examinadas sob um microscópio de luz (Nikon, Eclipse E600). A lesão renal foi graduada semiquantitativamente em uma escala de 0 a 4, sendo: 0 (zero), histologia normal; 1, dilatação tubular; 2, degeneração apenas sem necrose; 3, necrose tubular com estrutura adjacente intacta; 4, quando necrose tubular com perda total de estrutura.

Tamanho da amostra e análise estatística

Uma análise de poder foi realizada considerando os valores de SOD como desfecho primário. O tamanho da amostra foi estimado em 10 ratos por grupo para determinar uma diferença média de $2,11 \pm 1,12$ unidades/mL, com intervalo de confiança de 95% e poder de 95%.²

As análises estatísticas foram realizadas com SPSS 21.0 para windows. Os dados foram apresentados como média \pm desvio padrão (DP), ou como mediana e intervalo interquartil (IQR). O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para analisar a distribuição normal dos desfechos quantitativos. One-Way ANOVA seguido pelo teste de Tamhane foram usados para analisar os dados paramétricos. A análise de variância de Kruskal-Wallis foi usada para comparar dados não paramétricos e, em seguida, o teste U de Mann Whitney com correção de Bonferroni foi usado para comparação pareada. Um valor de p menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Níveis de glutathiona peroxidase, superóxido dismutase e catalase no sangue

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto aos níveis de SOD e GPx ($p \geq 0,05$)

Tabela 1 Resultados das análises CAT, SOD, GPx, e MDA para ratos albinos Wistar.

	Grupo D	Grupo C	Grupo S	p
CAT (nmol/min/mL)	158,4 ± 75,9	106,3 ± 39,4*	176,1 ± 57,4**	0,037
Média ± DP				
SOD (unidades/mL)	37,6 (32,3 - 44,4)	31,5 (23,9 - 43,1)	36,8 (29,5 - 63,3)	0,179
Mediana (Mín - Máx)				
GPX (nmol/min/mL)	30,5(23,4 - 49,9)	30,1(24,4 - 42,7)	32,6 (29,5 - 39,7)	0,212
Mediana (Mín - Máx)				
MDAt (µM/mg)	0,08 (0,04 - 0,30)	0,10 (0,07 - 0,14)	0,09 (0,05 - 14)	0,067
Mediana (Mín - Máx)				
MDAp (µM/mL)	0,87 (0,72 - 1,1) **	1,22 (0,95 - 1,67)	0,94 (0,78 - 1,94)	0,003
Mediana (Mín - Máx)				

CAT: catalase, SOD: superóxido dismutase, GPx: glutatona peroxidase, MDA: malondialdeído do tecido renal, MDAp: malondialdeído plasmático)

Nota: *: p<0,05 versus Grupo S, **: p<0,05 versus Grupo C.

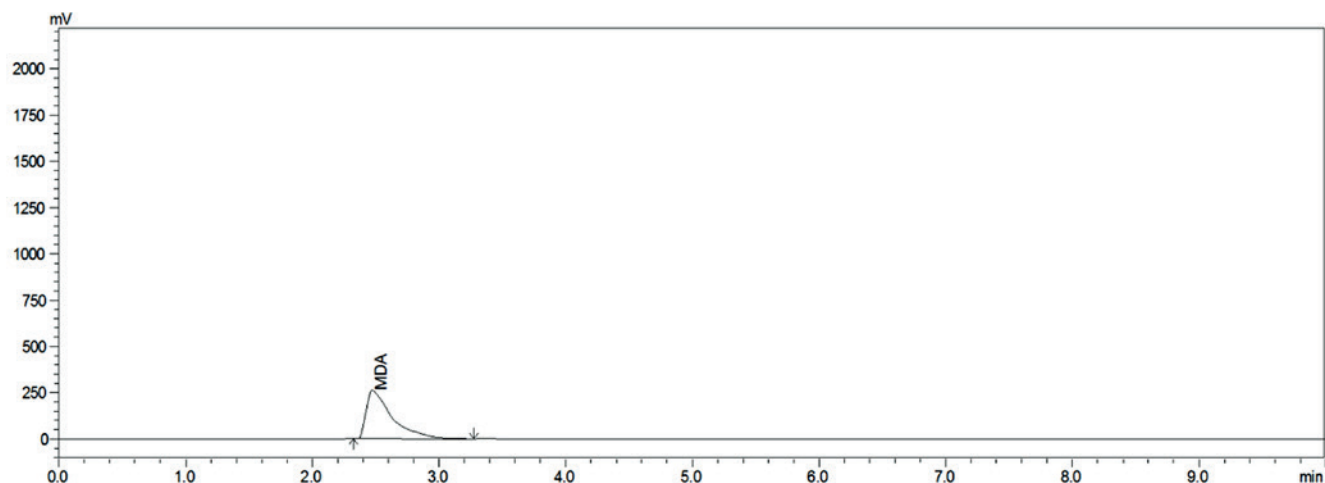


Figura 1 Cromatograma HPLC-FLD para amostras de tecido renal. HPLC-FLD, cromatografia líquida de alta eficiência com detecção de fluorescência; MDA, malondialdeído.

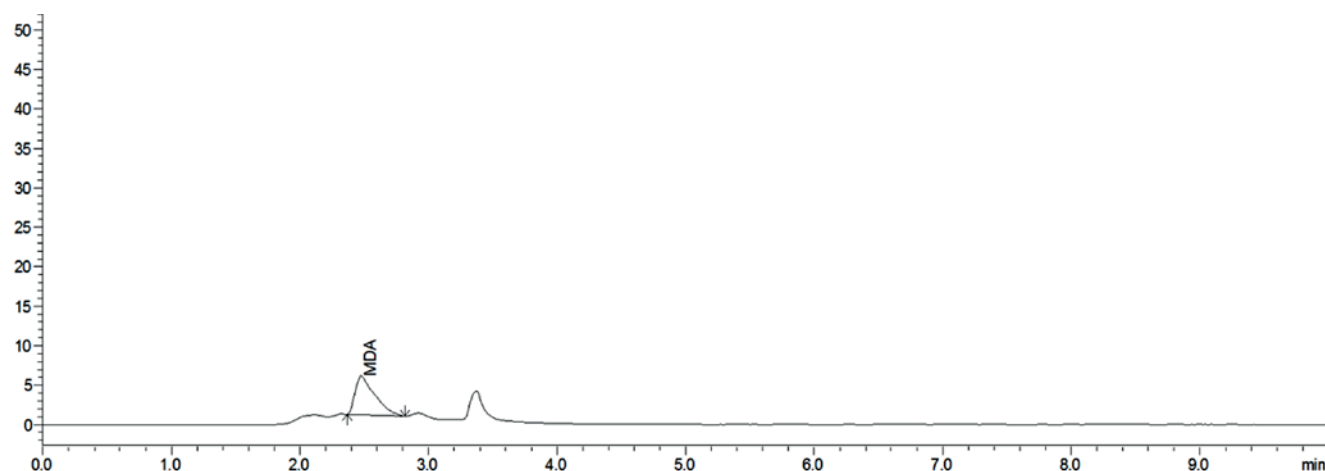


Figura 2 Cromatograma HPLC-FLD para amostras de plasma. HPLC-FLD, cromatografia líquida de alta eficiência com detecção de fluorescência; MDA, malondialdeído.

Tabela 2 Resultados das análises CAT, SOD, GPx, e MDA para ratos albinos Wistar.

	Grupo D	Grupo C	Grupo S	p
BUN (mg/dl)	119,6	29,7	18,9	<0,001
Mediana (Mín - Máx)	(36,4 - 146,6)*, **	(21,8 - 115,8)*, ***	(14,9 - 26,3)**, ***	
Cr (mg/dl)	1,98	0,47	0,28	<0,001
Mediana (Mín - Máx)	(0,51 - 2,96)*, **	(0,28 - 1,89)*, ***	(0,25 - 0,32)**, ***	
Albumina (gr/dl)	2,31 ± 0,58	2,42 ± 0,37	2,59 ± 0,65	0,527
(Média ± DP)				

BUN: nitrogênio ureico no sangue, Cr: creatinina

Nota: *: $p < 0,05$ versus Grupo S, **: $p < 0,05$ versus Grupo C, *** $p < 0,05$ versus Grupo D.

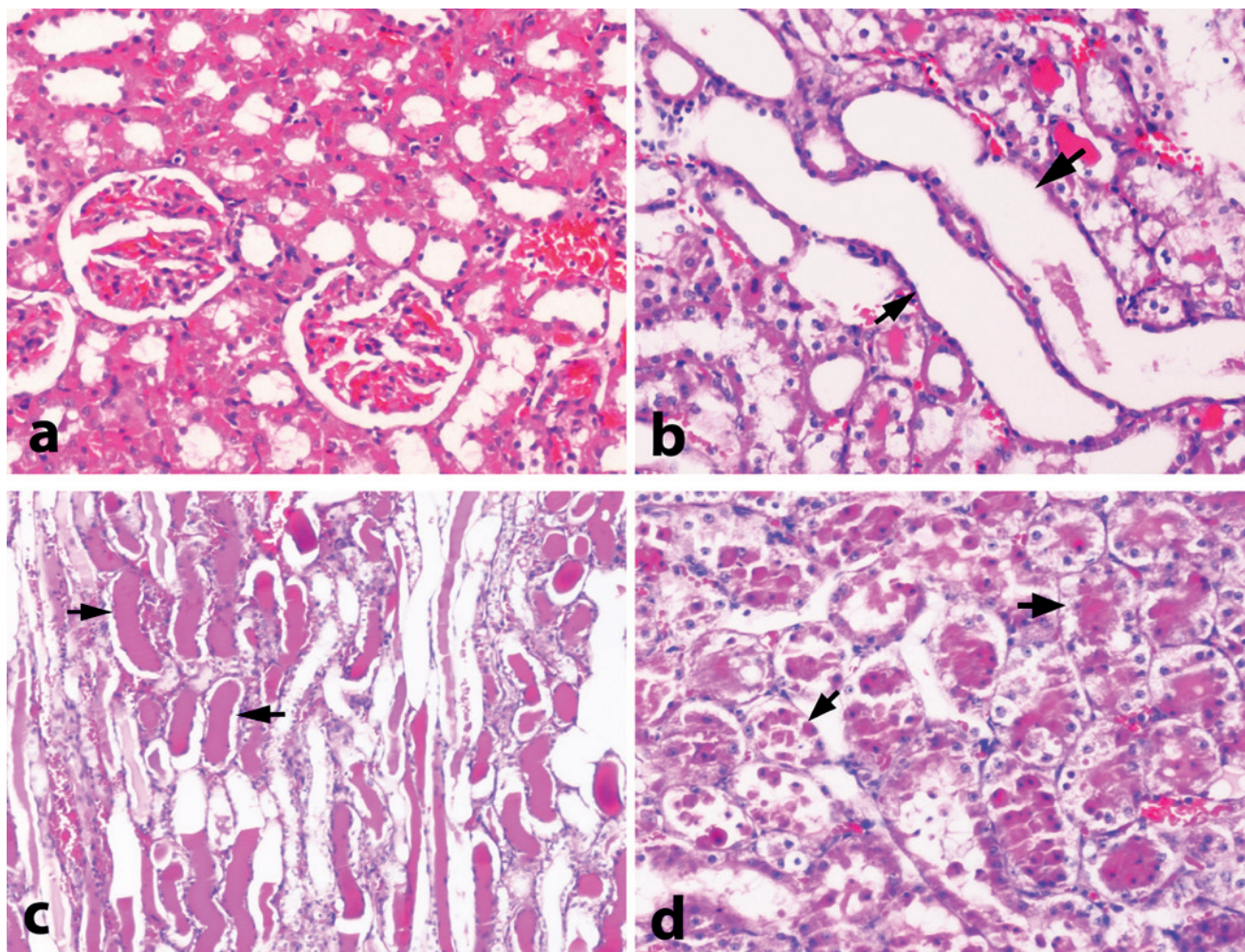


Figura 3 Aparência sob microscopia de luz de cortes renais dos ratos do Grupo C, S e D: (a) aparência histológica normal no Grupo S, (b) dilatação tubular leve (seta) no Grupo C, (c) proteína difusa cilindros (setas) nos lúmens dos túbulos no Grupo D, (d) necroses difusas (setas) nos lúmens dos túbulos no Grupo D (coloração de hematoxilina e eosina, a, b, d x 240; c x 120).

(Tabela 1). Os valores de CAT foram significativamente menores no Grupo C do que no Grupo S ($p = 0,018$). (Tabela 1).

Níveis de malondialdeído nos tecidos renais

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto aos níveis de MDA nos tecidos

($p \geq 0,05$) (Tabela 1). O cromatograma de HPLC para MDA para as amostras de tecido renal é mostrado na Figura 1.

Níveis plasmáticos de malondialdeído

Os níveis plasmáticos de MDA foram significativamente maiores no Grupo C do que no Grupo D ($p = 0,001$)

(Tabela 1). O cromatograma de HPLC para MDA para amostras de plasma é mostrado na Figura 2.

Níveis de nitrogênio ureico no sangue, creatinina e albumina

Os valores de BUN e Cr foram significativamente maiores no Grupo D do que nos Grupos C e S ($p < 0,001$). Esses valores foram significativamente maiores no Grupo C do que no Grupo S ($p < 0,001$). Além disso, não houve diferenças significativas entre os grupos quanto aos níveis de albumina ($p \geq 0,05$) (Tabela 2).

Análise histopatológica

Quando as alterações nos tecidos renais foram analisadas histopatologicamente ao microscópio de luz em termos de necrose, degeneração, dilatação tubular, cilindros protéicos e intersticial, infiltração linfocitária, não foram observadas alterações patológicas no Grupo S. Nos Grupos C e D que foram submetidos a I/R, degeneração, dilatação tubular e cilindros de proteína foram detectados; essas alterações patológicas foram mais proeminentes no Grupo D do que no Grupo C (Figura 3). Os escores de dano renal foram maiores no Grupo D do que no Grupo C e S (mediana [Inter Quartile Range], 2 [2,25], 1 [0,00], 1 [0,00], respectivamente) ($p = 0,001$).

Discussão

Este estudo demonstrou que a I/R renal causou um aumento nos níveis plasmáticos de MDA, BUN e Cr e diminuição nos níveis plasmáticos de CAT. No entanto, os níveis plasmáticos de GPx, SOD, albumina e MDA tecidual não foram afetados pela I/R renal. A administração de dexcetoprofeno, em associação com I/R, reduziu os níveis plasmáticos de MDA e aumentou os níveis plasmáticos de BUN e Cr. I/R causou grandes alterações histopatológicas nos tecidos renais e o dexcetoprofeno aumentou esse dano.

A isquemia aguda que ocorre em situações como transplante renal, trauma, cirurgia e circulação extracorpórea está entre as principais causas de insuficiência renal aguda.^{15,16} A isquemia inicia o dano celular porque não há fluxo sanguíneo insuficiente para sustentar as atividades metabólicas normais das células. A reperfusão leva a uma maior taxa de formação de EROs e aumenta a quantidade de dano tecidual ao desencadear inflamação.¹⁷ No presente estudo, nosso objetivo foi investigar os potenciais efeitos protetores do dexcetoprofeno, que é um AINE, contra danos de I/R renal.

A produção excessiva de ROS e o estresse oxidativo desempenham um papel importante na fisiopatologia do dano de I/R renal porque afetam negativamente proteínas, lipídios de membrana e ácidos nucleicos nos tecidos renais.^{2,3} No entanto, esse processo prejudicial é neutralizado por GPx, SOD e Enzimas CAT que reduzem o dano renal induzido por I/R.² GPx, SOD e

CAT, e que a administração de drogas antioxidantes e anti-inflamatórias fornece proteção relativa dos níveis dessas enzimas, minimizando a inflamação e reduzindo o dano renal.^{2, 3,18,19} Altuntas et al.² mostraram em um modelo de I/R renal que os níveis de SOD e CAT em ratos que receberam dexpentenol foram maiores do que no grupo controle. Além disso, Tasdemir et al.³ demonstraram em um modelo de I/R renal para ratos que o imunomodulador, infliximab, aumentou tanto os níveis de SOD quanto de GSH. Além disso, Süleyman et al.¹⁸ administraram o inibidor seletivo de COX-2, etoricoxib, em um modelo de I/R em ratos. Em comparação com o grupo controle, o etoricoxib manteve melhor os níveis de tGSH, SOD e CAT e, portanto, reduziu o dano renal por meio de seus efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e antiapoptóticos.

O MDA é um importante indicador de estresse oxidativo. Os níveis sanguíneos e teciduais de MDA aumentam em resposta à peroxidação lipídica causada pelo dano de I/R. Vários estudos têm demonstrado um aumento nos níveis de MDA devido à peroxidação lipídica causada pela isquemia renal, e que esse aumento pode ser reduzido pela administração de agentes anti-inflamatórios e antioxidantes.^{2,3,20,21} Em nosso estudo, o MDA plasmático os níveis aumentaram no Grupo C, mas a administração de dexcetoprofeno diminuiu significativamente os níveis plasmáticos de MDA no Grupo D, suprimindo a peroxidação lipídica.

Os AINEs têm sido comumente usados por um longo período, mas seus efeitos colaterais são frequentemente encontrados. A disfunção renal relacionada aos AINEs depende da dosagem e do tempo de exposição. Mesmo seu uso a curto prazo pode perturbar a função renal em indivíduos sensíveis. Essa interrupção da função renal é evidenciada pelo aumento dos níveis séricos de BUN e Cr.^{22,23,24} Os AINEs causam lesão renal ao inibir a síntese de prostaglandina (PG).²² Altuntas et al.² demonstraram que a I/R renal aumenta tanto o BUN e níveis de Cr. Bolat et al.²³ demonstraram que o diclofenaco, que é um AINE, aumentou os níveis de BUN em grau dose-dependente. Da mesma forma, no estudo atual, os níveis de BUN e Cr aumentaram em resposta a I/R. Além disso, o dexcetoprofeno causou níveis mais altos de BUN e Cr aumentando o dano renal. Além do dano de I/R, a redução da síntese de PG vasodilatador devido aos efeitos do dexcetoprofeno também aumenta o dano renal ao reduzir a pressão capilar glomerular.²⁴

Os AINEs inibem a atividade da COX-1 e COX-2 que afeta o tônus vascular renal.²⁵ A extensão do dano renal depende do acúmulo de metabólitos reativos que são formados em resposta à I/R. O uso de AINEs pode aumentar esse dano por causar vasoespasmos nas estruturas vasculares renais, pois reduz a atividade de metabólitos reativos por meio da inibição da COX.^{24,25,26} Em nosso estudo, I/R causou lesão renal. A administração de dexcetoprofeno aumentou ainda mais o dano renal. Este dano parece ter aumentado devido a espasmos vasculares renais que ocorreram devido à inibição

da COX pelo dexcetoprofeno. Os cilindros de proteínas difusas nos lúmens dos túbulos e as necroses difusas nos túbulos dos tecidos renais no Grupo D também apoiam essa visão.

Existem algumas limitações neste estudo. Primeiro, não pudemos testar a imuno-histoquímica dos rins devido à falta de recursos e equipamentos. Em segundo lugar, a análise de biomarcadores de lesão renal aguda poderia ter sido benéfica.

Conclusões

No presente estudo, o dexcetoprofeno reduziu a inflamação sistêmica relacionada a um modelo animal de isquemia/reperfusão renal, mas causou dano significativo ao tecido renal. Portanto, consideramos que seu uso não é adequado na presença de hipoperfusão renal e isquemia. No entanto, pode ser útil realizar mais estudos com diferentes doses de dexcetoprofeno para melhor compreender seu papel no cenário de isquemia/reperfusão.

Aprovação ética

O protocolo experimental deste estudo foi revisado e aprovado pelo Animal Care and Use Committee of Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turquia (Ethical Committee Approval Number: 2012/67) e realizado de acordo com o Animals in Research: Reporting In Vivo Experiments (ARRIVE) declaração. Além disso, este manuscrito adere às diretrizes Enhancing the Quality and Transparency of Health Research (EQUATOR).

Financiamento

Este estudo foi apoiado pela Universidade Ondokuz Mayıs (Projeto n°: PYO.TIP.1901.13.012). Os autores agradecem ao Dr. Gregory T. Sullivan por editar o inglês em uma versão anterior deste manuscrito.

Conflitos de interesse

Os autores declararam que não existem interesses concorrentes.

References

- Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion-from mechanism to translation. *Nat Med.* 2011; 7;17(11):1391-401.
- Altintas R, Parlakpınar H, Beytur A, et al. Protective effect of dexpanthenol on ischemia-reperfusion-induced renal injury in rats. *Kidney Blood Press Res.* 2012;36(1):220-30.
- Tasdemir C, Tasdemir S, Vardi N, et al. Protective effect of infliximab on ischemia/reperfusion-induced damage in rat kidney. *Ren Fail.* 2012;34(9):1144-9.
- Mammadov E, Aridogan IA, Izol V, et al. Protective effects of phosphodiesterase-4-specific inhibitor rolipram on acute ischemia-reperfusion injury in rat kidney. *Urology.* 2012; 80(6): 1390.
- McMichael M, Moore RM. Ischemia-reperfusion injury pathophysiology, part I. *J Vet Emerg Crit Care* 2004; 14(4): 231-41.
- Van den Akker EK, Manintveld OC, Hesselink DA, et al. Protection against renal ischemia-reperfusion injury by ischemic post conditioning. *Transplantation.* 2013; 95(11):1299-305.
- Weismann D, Binder CJ. The innate immune response to products of phospholipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1818: 2465-75.
- Meagher EA, FitzGerald GA. Indices of lipid peroxidation in vivo: strengths and limitations. *Free Radic Biol Med.* 2000; 28:1745-50.
- Rodríguez MJ, Arbós RM, Amaro SR. Dexketoprofen trometamol: clinical evidence supporting its role as a painkiller. *Expert Rev Neurother.* 2008; 8(11):1625-40.
- Zippel H, Wagenitz A. Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered ketoprofen trometamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery: A multicentre, double-blind, randomised, parallel-group clinical trial. *Clin Drug Investig.* 2006; 26: 517-28.
- Yoshioka T, Kawada K, Shimada T, Mori M. Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated-oxygen toxicity in the blood, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1979; 135: 372-6.
- Celik I, Suzek H. Subacute effects of methyl parathion on antioxidant defense systems and lipid peroxidation in rats. *Food Chem Toxicol.* 2008; 46(8):2796-2801.
- Agarwal R, Chase SD. Rapid Fluorimetric-Liquid Chromatographic Determination of Malondialdehyde in Biological Samples. *J Chromatogr B.* 2002; 775: 121-6.
- Jaffe M. Ueber den Niederschlag welchen Pikrinsäure in normalen Harn erzeugt und über eine neue reaction des Kreatinins. *Z Physiol Chem* 1886; 10:391-400.
- Peerapanyasut W, Thamprasert K, Wongmekiat O. Ubiquinol supplementation protects against renal ischemia and reperfusion injury in rats. *Free Radic Res.* 2014; 48(2):180-9.
- Sauvant C, Schneider R, Holzinger H, Renker S, Wanner C, Gekle M. Indomethacin corrects alterations associated with ischemia/reperfusion in an in vitro proximal tubular model. *Am J Nephrol.* 2010; 32(1):57-65.
- Hussein AM, Abd-Elkhabir A, Abozahra A, et al. Pancreatic injury secondary to renal ischemia/reperfusion (I/R) injury: possible role of oxidative stress. *Physiol Res.* 2014; 63(1):47-55.
- Suleyman B, Albayrak A, Kurt N, Demirci E, Gundogdu C, Aksoy M. The effect of etoricoxib on kidney ischemia-reperfusion injury in rats: a biochemical and immunohistochemical assessment. *IntImmunopharmacol.* 2014; 23(1):179-85.
- Yang S, Chou WP, Pei L. Effects of propofol on renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Exp Ther Med.* 2013; 6(5):1177-83.
- Phillips SA, Pechman KR, Leonard EC, et al. Increased ANG II sensitivity following recovery from acute kidney injury: role of oxidant stress in skeletal muscle resistance arteries. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010; 298(6):R1682-91.
- Yüksel M, Yıldar M, Başbuğ M, et al. Does protocatechuic acid, a natural antioxidant, reduce renal ischemia reperfusion injury in rats? *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2017; 23(1):1-6.
- D. Bolat, M. L. Selcuk. Stereological and biochemical evaluation of diclofenac-induced acute nephrotoxicity in rats. *Revue Méd. Vét.* 2013; 164(6): 290-4.

23. Sahna E, Parlakpınar H, Cihan O F, Turkoz Y, Acet A: Effects of aminoguanidine against renal ischemia reperfusion injury in rats. *Cell Biochem Funct* 2006; 24:137-41.
24. Aprioku J. S, Uche F I. Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in albino rats. *Br J Pharmacol*. 2013; 3(3): 314-25.
25. Hörl WH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Pharmaceuticals*. 2010; 3(7):2291-321.
26. Feitoza CQ, Gonçalves GM, Semedo P, et al. Inhibition of COX 1 and 2 prior to renal ischemia/reperfusion injury decreases the development of fibrosis. *Mol Med*. 2008; 14(11-12):724-3