

AGRÁRIA

Revista Brasileira de Ciências Agrárias

ISSN (on line): 1981-0997

v.6, n.1, p.156-162, jan.-mar., 2011

Recife, PE, UFRPE. www.agraria.ufrpe.br

Protocolo 890 - 29/03/2010 *Aprovado em 01/10/2010

DOI:10.5039/agraria.v6i1a890

João E. W. Schossler^{1,3}

Gabriele M. C. Serafini¹

Daniel C. de M. Müller²

Avaliação clínica de *Rattus norvegicus* após terapia antiinflamatória com e sem inibidor seletivo para COX-2

RESUMO

Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) são as drogas de maior prescrição em todo o mundo. Dividem-se em inibidores não seletivos para COX-1 e 2, os quais diminuem a produção de todas as PGs, constitutivas ou não, e seletivos para COX-2, os quais inibem apenas as PGs deletérias, que atuam na reação inflamatória. Nesse estudo avaliou-se a função hepática de *Rattus norvegicus* após a utilização do AINE não seletivo, cetoprofeno e do AINE seletivo, valdecoxib. As doses administradas aos animais foram calculadas segundo a escala alométrica. Foram mensurados os valores séricos de alanina amino transferase (ALT), aspartato amino transferase (AST) e fosfatase alcalina (FA), e também foram avaliados macro e microscopicamente o fígado e rim em diferentes tempos, após a administração das drogas, conforme o grupo a qual o animal pertencia. Entre outras observações, pode-se relatar que o cetoprofeno pode causar a morte de ratos, segundo a alometria, já no segundo dia de administração da droga, e que o valdecoxib não produz alterações macroscópicas e microscópicas dignas de nota, em órgãos como o fígado e rim de *Rattus norvegicus*.

Palavras-chave: Alometria, cicloxigenase, clínica veterinária, fígado.

Clinical evaluation of *Rattus norvegicus* after anti-inflammatory therapy with and without selective inhibitor for COX-2

ABSTRACT

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are the most often prescribed drugs throughout the world. They are divided into non-selective inhibitors for COX-1 and 2, which reduce the production of all PGs, constituents or not, and selective for COX-2, which inhibit only the deleterious PGs, which act on the inflammatory reaction. The hepatic function of *Rattus norvegicus* after the use of the nonselective NSAIDs ketoprofen and the selective NSAIDs valdecoxib, was studied. The doses administered to the animals were calculated according to the allometric scale. The serum values of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and alkaline phosphatase were measured, and the liver and kidney were also evaluated macroscopically and microscopically on different periods after the last administration of the drugs, according to the group to which the animal belonged. Among other observations, it can be stated that ketoprofen can cause death in rats, according to allometry, on the second day of drug administration, and that valdecoxib does not produce the noteworthy macroscopic and microscopical alterations in organs like the liver and kidney of *Rattus norvegicus*.

Keywords: Allometry, veterinary medicine, cyclooxygenase, liver.

¹ Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências Rurais, Departamento de Clínica de Pequenos Animais, Campus Universitário, Camobi, CEP 97105-900, Santa Maria-RS, Brasil. Fone: (55) 3220-8460. Fax: (55) 3220-8693. E-mail: jeschossler@smail.ufsm.br; gabrieleserafini@yahoo.com.br;

² Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUI), Departamento de Estudos Agrários, Rua do Comércio, 3000, Bairro Universitário, CEP 98700-000, Ijuí-RS, Brasil. Fone: (55) 3332-0420. E-mail: cmdaniel@terra.com.br

³ Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq

INTRODUÇÃO

A inflamação é uma série complexa de alterações vasculares que se desenvolvem em resposta à injúria (Cheville, 1994). Quando ocorre a lesão tecidual causada por bactéria, traumatismo, substâncias químicas, calor ou qualquer outro fenômeno, múltiplas substâncias são liberadas pelo tecido lesado, como histamina, bradicinina, serotonina e prostaglandinas (PGs). O conjunto total das mudanças teciduais é denominado de inflamação. Várias dessas substâncias ativam intensamente o sistema mononuclear fagocitário e, dentro de poucas horas, estes começam a fagocitar o tecido lesado. Às vezes os macrófagos também lesam células ainda vivas (Guyton & Hall, 1997).

Quando ocorre uma injúria que danifique a membrana das diferentes células do organismo, esta é capaz de liberar frações de fosfolípídeos, denominados ácidos araquidônicos (Adams, 1992; Tasaka, 2002) que, quando liberados, não têm ação antiinflamatória (Andrade, 1997; Guyton e Hall, 1997; Tasaka, 2002). Entretanto, os produtos de sua degradação, formados através da ação das enzimas cicloxigenases e lipoxigenase, são mediadores químicos fundamentais para o desenvolvimento do processo inflamatório (Tasaka, 2002).

As cicloxigenases são enzimas que convertem o ácido araquidônico em endoperóxidos cíclicos instáveis, os quais se transformam em PGs (Guerra et al., 2001), prostacilinas (PGI₂) e tromboxanos (Adams, 1992; Andrade, 1997), substâncias conhecidas globalmente com o nome de eicosanóides (Feria, 1998; Olivera, 2004). São agentes participantes dos diversos graus dos mecanismos patogênicos da inflamação, da dor e da febre (Feria, 1998). O uso de AINEs para a analgesia pós-operatória tem aumentado nos últimos anos e hoje se sabe que seu efeito analgésico pode ser equiparado ou até superior ao dos opióides (Olivera, 2004).

Os AINEs atuam inibindo as ciclooxigenases (Oliva, 2004; Oliveira, 2004), responsáveis pela síntese de prostaglandinas. Vane e Botting (1995) demonstraram a existência de duas (iso) formas de cicloxigenases, a COX-1 e a COX-2. Por possuírem localizações e funções diferentes, possibilitou-se a introdução de novos fármacos que inibem seletivamente uma ou outra (iso) forma (Salido et al. 2001).

De acordo com Wright (2002) e Olivera (2004), a COX-1 é constitutiva e extremamente importante para funções fisiológicas normais, como vasodilatação renal e tamponamento da mucosa gástrica. Desta forma, participa evitando a ação corrosiva do ácido clorídrico (HCl) presente no suco gástrico (Tasaka, 2002).

Assim sendo, quando um agente qualquer bloqueia a COX-1, automaticamente essas funções estarão prejudicadas. Por outro lado, a COX-2 é uma forma induzível, sendo formada a partir de determinados estímulos, como a presença de endotoxinas. Estímulos inflamatórios que liberam as citocinas, por sua vez, induzem a síntese de COX-2 pelas células, como

macrófagos, resultando na liberação de PGs inflamatórias (Carvalho & Lemônica, 1998).

Sabe-se que os AINEs promovem alguns efeitos colaterais (Kore, 1990, Parton, et al. 2000), tais como: lesões no sistema digestório (Guerra, et al. 2001; Olivera, 2004), inibição da agregação de plaquetas, aumentando o tempo de coagulação sanguínea (Kore, 1990) e falência renal aguda (Elwood et al. 1992). Inibidores seletivos da COX-2 têm sido referidos como drogas de efeitos colaterais menores, pois fariam inibição apenas do sítio inflamatório, mantendo a síntese de PGs (Mathews, 1996).

Alometria é o estudo da maneira pela qual uma variável dependente, como a taxa metabólica, varia em relação a uma variável independente, como a massa corporal. Ela serve para padronizar as medidas diferentes dos animais, ou seja, colocar valores dentro do mesmo padrão numérico (Withers, 1992). O método de extrapolação alométrica envolve o estudo das relações de funções e sistemas orgânicos ao tamanho corporal (Sedgwick & Borkowski, 1996).

Este estudo teve como objetivo a avaliação clínica de *Rattus norvegicus* após a administração de dois tipos distintos de antiinflamatórios não-esteroidais: um inibidor de COX-1 e 2 e outro seletivo para COX-2, segundo a indicação da extrapolação alométrica.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo seguiu os princípios éticos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). Foram utilizados 36 *Rattus norvegicus* adultos, machos, com pesos variando entre 200 a 400 gramas, clinicamente saudáveis e vermifugados, submetidos a um período de adaptação ao ambiente de 15 dias.

Separaram-se aleatoriamente os animais em dois grupos de 18 ratos (grupo K e grupo V). Os animais do grupo K receberam cetoprofeno¹ a cada seis horas, durante dois dias e os do grupo V receberam valdecoxib² a cada 10 horas, durante quatro dias. Seis dos 36 animais compuseram o grupo controle (PK e PV), recebendo aplicação de solução placebo³. Todos os animais desse experimento receberam as medicações por via intramuscular (IM) profunda, na região glútea, compreendida pelos músculos semitendíneo e semimembranáceo. As doses dos AINEs foram calculadas em mg/kg para cada animal, segundo o método de emprego de Extrapolação Alométrica conforme programa de computador MS Excel, demonstrado por Pachaly & Brito (2000).

O grupo K foi subdividido em K1, K2 e K3, sendo que cada um desses subgrupos foi composto por cinco animais que receberam cetoprofeno e mais um animal para cada subgrupo destinado à aplicação de placebo. Esses animais que receberam placebo foram utilizados para colheita de amostras de sangue e tecidos a fim de estipular os parâmetros normais para a espécie. Os animais do grupo K receberam o

¹ Ketofen 10%. MERIAL Saúde Animal LTDA, Paulínia/SP

² Bextra™-Pfizer. Importado por Pharmacia Brasil LTDA, São Paulo/SP

³ Solução Cloreto de Sódio 0,9%. Indústria farmacêutica Texon LTDA, Viamão/RS

medicamento a cada seis horas por dois dias. O segundo grupo, denominado V, foi subdividido em V1, V2 e V3, sendo que cada um desses subgrupos ficou constituído por cinco animais cada para a administração do valdecoxib e mais um animal para cada subgrupo para a administração de placebo. Os animais receberam as doses de valdecoxib a cada dez horas, durante quatro dias.

No grupo K, o modelo utilizado foi de um cão com 10 kg e, através da escala alométrica, utilizou-se a constante referente a mamíferos placentários. Os animais, ao final de cada respectivo período, foram eutanasiados de forma humanitária (Spinosa & Spinosa, 2002).

Ao final de seis horas após a administração da última dose de cetoprofeno os animais do subgrupo K1 foram eutanasiados com utilização de acepromazina⁴ 1% na dose de 10 mg/kg, via IM, seguida da inalação de éter etílico⁵ em uma caixa de indução. No subgrupo K2 os animais foram eutanasiados sete dias após o término do tratamento e, por sua vez, no subgrupo K3 os ratos foram eutanasiados 14 dias após o término do tratamento com o AINE cetoprofeno.

O mesmo aconteceu com os animais do grupo V, que receberam o tratamento com o valdecoxib em intervalos de 10/10 horas, durante quatro dias, baseando-se no modelo de peso representado por um homem com 70 kg. Nesse grupo também se utilizou a constante referente a mamíferos placentários. No subgrupo V1 a eutanásia foi realizada dez horas após o término do tratamento. No subgrupo V2 a eutanásia ocorreu sete dias após. No subgrupo V3 a eutanásia foi realizada 14 dias após o término da utilização da droga.

Após o procedimento de eutanásia, o sangue dos animais foi colhido através de punção cardíaca e encaminhado para dosagens bioquímicas da enzima alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina (FA).

Após a coleta do sangue, os animais foram necropsiados. Observou-se na cavidade abdominal o aspecto macroscópico do fígado e dos rins. O fígado foi removido, em sua totalidade, para posterior processamento histológico e confecção de lâminas. Optou-se também pela retirada do rim esquerdo para envio à análise histológica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente experimento, foram utilizados animais sem alterações clínicas, não apresentando fatores que poderiam desencadear processo inflamatório e doloroso. As medicações foram utilizadas a fim de buscar esclarecimentos sobre a utilização de dois tipos distintos de AINEs, utilizados em pequenos roedores, através da sugestão de doses e intervalos de tempo, segundo a alometria.

O uso da extrapolação alométrica, que leva em conta a anatomia, o dispêndio energético para a manutenção, os hábitos alimentares, o tamanho corporal e a taxa metabólica, permitiu, a princípio, que se administrassem doses adequadas

para pequenos roedores, respeitando sua fisiologia. Assim, a medicação foi testada na busca de segurança para sua prescrição, através do enfoque de avaliação hepática. Esse questionamento concorda com Krummel et al. (2000) e Wright (2002), que destacam a necessidade da realização de estudos nos quais se observem a potência, a seletividade, a dosagem e o tempo de uso de antiinflamatórios não esteroidais para uma prescrição mais segura.

Dos 36 ratos empregados neste estudo, dois animais do subgrupo K1, três animais do subgrupo K2 e dois animais do subgrupo K3 vieram a óbito antes do período esperado (todos com todas as doses de cetoprofeno recebidas ou faltando a última dose). Portanto, não foi possível a realização das avaliações bioquímicas destes animais, apenas daqueles que passaram pelo processo de eutanásia, como previsto no material e métodos.

Na avaliação bioquímica realizaram-se provas de função hepática. No grupo K, o qual não foi possível fazer as colheitas de sangue de todos os animais, dos quinze ratos sete morreram antes do período necessário, conforme cada grupo, para a colheita do soro. Essa informação corrobora com dados publicados por Prescott (1986), nos quais o autor afirma que analgésicos não narcóticos como o ácido acetilsalicílico e o paracetamol, podem produzir um dano mais severo, podendo ser associado à falência renal e hepática.

Com relação aos resultados dos testes bioquímicos do grupo que recebeu cetoprofeno, o subgrupo K1, em que a eutanásia foi realizada após seis horas da aplicação da última dose do medicamento, dos cinco componentes do grupo, dois morreram. Um deles morreu algumas horas após a última dose da droga, o outro sem receber a última dose. Dos três restantes, um apresentou ALT acima do fisiológico (considerando os valores de 26 a 78 UI/l como fisiológicos para a espécie segundo os resultados obtidos pelos animais que receberam placebo) e dois dentro dos limites normais. Dois apresentaram AST acima do fisiológico (considerando os valores de 157 UI/l a 246 UI/l como fisiológicos para a espécie) e um dentro dos limites normais. Dois animais apresentaram FA acima do fisiológico (considerando-se os valores de 28 UI/l a 55 UI/l como fisiológicos para a espécie) e um abaixo.

No subgrupo K2, em que a eutanásia foi realizada sete dias após a última dose de cetoprofeno, três ratos morreram, sendo um deles sem receber a última dose da droga e os outros dois algumas horas após a última dose. Dos dois animais restantes, um apresentou ALT acima do limite fisiológico, e ambos apresentaram AST e FA acima dos valores fisiológico.

No subgrupo K3, no qual a eutanásia foi realizada 14 dias após a aplicação da última dose de cetoprofeno, dois animais morreram algumas horas após a última dose. Dos três restantes, dois apresentaram ALT acima do valor fisiológico e todos os três apresentaram AST e FA acima dos limites fisiológicos.

Nos grupos K1, K2 e K3 observou-se um aumento na AST do soro nos animais em que foi possível realizar a colheita.

⁴ Acepran 1%. Univet S.A. São Paulo/SP

⁵ Cinética. Jand Química Indústria e Comércio LTDA. São Paulo/SP

Como média os animais apresentaram 325 UI/l, 375 UI/l e 397 UI/l, respectivamente. Esse aumento na AST também foi constatado por McPhail e Lappin (1998), em relação à avaliação hepática de cães tratados com o AINE não seletivo, carprofeno. Porém, Parton et al. (2000), utilizando o mesmo medicamento em dose única, não observaram resultados significativos para essa espécie. Para Fiorucci et al. (1992) o nível da AST, em ratos, pode dobrar mediante a utilização do acetaminofeno, podendo indicar uma necrose hepática.

Em relação à enzima ALT, apenas o grupo K1 apresentou aumento, em relação aos parâmetros considerados normais para a espécie, com média de 125 UI/l. Esse fato coincide com afirmações de Taylor et al. (1994) os quais constataram que felinos tratados com flunixin meglumine, apresentaram um valor bastante elevado de ALT nos primeiros dias do tratamento, sendo que, a seguir, os valores tendiam a voltar ao normal ou próximo dele, sugerindo que os gatos podem desenvolver certa tolerância à droga, talvez pelo fato de a meia vida do flunixin ser relativamente curta.

Os valores de FA apresentaram um aumento crescente entre os grupos K1, K2 e K3, sendo as médias citadas, respectivamente: 57 UI/l, 92 UI/l e 93 UI/l. Kaneco et al. (1997) relatam que essas elevações séricas, de fosfatase alcalina, ocorrem pelo aumento da síntese hepática, podendo originar uma necrose hepática aguda. Para Traversa et al. (2003) a FA pode estar aumentada em duas vezes o seu valor normal após a utilização de AINEs, não significando, necessariamente, uma lesão hepática; afirmações essas que puderam ser observadas, de modo claro, nesse estudo.

Com relação aos resultados dos testes bioquímicos do grupo que recebeu o valdecoxib, o subgrupo V1, no qual a eutanásia foi realizada após 10 horas da aplicação da última dose do medicamento, todos os animais (n=5) apresentaram ALT dentro dos limites normais e FA dentro dos limites fisiológicos, porém somente quatro obtiveram os níveis de AST acima do normal.

No subgrupo V2, em que a eutanásia foi realizada sete dias após a última dose do valdecoxib, um animal apresentou ALT acima do nível fisiológico, sendo que os demais obtiveram valores de ALT normais. Um rato apresentou valores de AST acima do fisiológico e três abaixo dos níveis considerados normais. Um apresentou FA abaixo do fisiológico e os outros quatro dentro dos limites normais.

No subgrupo V3, no qual a eutanásia foi realizada 14 dias após a aplicação da última dose do valdecoxib, todos os animais apresentaram ALT dentro dos limites normais, três apresentaram AST acima do fisiológico e dois apresentaram FA acima do nível fisiológico.

Na avaliação bioquímica do grupo V, o aumento da ALT se deu de forma decrescente, ou seja, o valor mediano maior de 164 UI/l foi observado no subgrupo V1, seguido dos valores médios de 56 UI/l e 49 UI/l, respectivamente, para V2 e V3. Esses resultados coincidem com as informações publicadas por Salido et al. (2001), as quais revelam que após a utilização de AINEs seletivos, há o aumento da ALT, com posterior decréscimo dessa enzima, até sua normalização após o término da prescrição do medicamento.

Nesse estudo constatou-se o aumento progressivo da enzima AST para os subgrupos V1 e V3, com médias de 271 UI/l e 337 UI/l. Segundo O'Beirne e Cairns (2001), esse aumento de AST pode ser crescente, sendo que deve-se estar atento em relação ao perfil de segurança dos AINEs, mesmo que seletivos. Para esses autores e, ainda, para Traversa et al. (2003), mesmo os COXIBs poderão estar associados à hepatotoxicidade severa, principalmente em pacientes idosos, com doenças viróticas ou auto imunes.

Em relação a FA dos animais do grupo V, os valores encontram-se dentro dos níveis normais para a espécie, com ligeiro aumento entre V1, V2 e V3. Essas observações vêm ao encontro de Chavez e DeKorte (2003), que declaram que AINEs seletivos, como o valdecoxib, parecem não aumentar significativamente a FA de pacientes adultos, produzindo menos toxicidade hepática.

No grupo controle ou placebo, como foi nomeado nesse experimento, os animais receberam dose de 0,01 ml de solução fisiológica por via IM. Esses animais foram colocados aleatoriamente nas caixas entre os grupos K e V. Com eles, puderam-se estabelecer critérios de comparação quanto a bioquímica sérica bem como os padrões histológicos para a espécie em estudo. Esse grupo controle contou com um total de seis exemplares de ratos (*Rattus norvegicus*), os quais apresentaram um padrão de normalidade para a ALT/TGP que variou de 26 a 78 UI/l com média de 52 UI/l.

Em relação ao valor bioquímico para a AST/TGO a variação deu-se entre 157 UI/l a 246 UI/l caracterizando média de 211 UI/l. Na avaliação da FA, os valores encontrados variaram de 28 UI/l a 55 UI/l, com média para a espécie de 36 UI/l. Esses resultados estão compatíveis com os de Kaneco et al. (1997).

Na avaliação macroscópica foram observados fígado, rim esquerdo e cavidade abdominal. No subgrupo K1, dos dois animais que morreram antes da necropsia um deles apresentou o fígado friável com manchas enegrecidas, rim sem alteração e cavidade abdominal com líquido serosanguinolento. O outro apresentou fígado friável, rim sem alteração e cavidade abdominal com líquido serosanguinolento. Dos três restantes, um apresentou fígado pouco friável, um friável e um friável com manchas enegrecidas. Nenhum deles apresentou alterações renais. Dois animais apresentaram cavidade abdominal com líquido serosanguinolento.

No subgrupo K2, dos três animais que morreram antes do tempo estabelecido para necropsia, mesmo assim ela foi realizada e um deles apresentou o fígado bastante friável com manchas escuras, rim com coloração escura e cavidade abdominal com líquido serosanguinolento. O segundo apresentou fígado friável com manchas escuras, rim sem alteração e cavidade abdominal com líquido serosanguinolento, e o último apresentou fígado friável, rugoso e com presença de secreção à pressão. O rim encontrava-se sem alteração e cavidade abdominal com líquido serosanguinolento. Dos dois restantes, um apresentou fígado bastante friável com manchas escuras e claras e um friável com manchas apenas escuras. Ambos continham líquido serosanguinolento na cavidade abdominal.

No subgrupo K3, dos três animais que também morreram antes do tempo estabelecido para a necropsia, um apresentou

fígado aderido a outros órgãos e presença de fibrina. O rim tinha coloração escura e a cavidade abdominal possuía líquido purulento livre, fibrina e aderência à serosa de múltiplos órgãos. O segundo apresentou o fígado bastante friável e cavidade abdominal com líquido livre de aspecto serosanguinolento. O último apresentou o fígado extremamente friável com manchas claras e fibrina. O rim encontrava-se sem alteração e a cavidade abdominal com líquido purulento e fibrina. Os dois restantes possuíam o fígado com manchas enegrecidas, aderidos a outros órgãos, e fibrina, não demonstrando alterações no rim ou na cavidade abdominal.

Dos quinze animais do grupo K, onze (73,33%) apresentaram coleção de líquido no abdômen, entre os quais, nove deles (60%) apresentaram líquidos serosanguinolentos. Esse fato pode ser justificado por um estudo em humanos de Garcia-Rodriguez et al. (1994), que citam que o surgimento de insuficiência hepática inicial, mesmo que considerada leve, quando induzida por drogas, como os AINEs, pode levar a manifestação de ascite.

Ainda na observação macroscópica, dois animais (13,33%) do subgrupo K3 apresentaram líquido purulento e presença de fibrina aderida ao fígado, estômago e dispersa na cavidade abdominal. Essas alterações justificam-se pela ocorrência da ruptura do estômago, correlacionando-se com as afirmações de Forsyth et al. (1996) e Oliveira (2001) que salientam que tanto o cão quanto o homem, quando tratados com AINEs, podem apresentar perfurações e ulcerações, através da lesão da mucosa gastrointestinal por mecanismos sistêmicos e tópicos.

Na avaliação macroscópica do fígado nos subgrupos K1 e K2 não foram observadas alterações hepáticas. Já no subgrupo K3, quatro dos cinco animais apresentaram presença de fibrina aderida ao fígado e dispersa na cavidade abdominal, fato que pode ter sido originado pela toxicidade gástrica do medicamento (Papich, 2003).

No subgrupo V1 nenhum animal apresentou alteração de rim ou cavidade abdominal. Um rato desse grupo possuía aderências do fígado ao baço; outro apresentava o fígado um pouco friável, e o último tinha o fígado aderido a outros órgãos. Nenhum deles apresentou alteração no rim ou na cavidade abdominal.

No subgrupo V2, a exemplo do grupo anterior, um animal apresentou o fígado aderido ao baço, o outro aderido a órgãos vizinhos e o último apresentava o fígado pouco friável. Novamente nenhum animal apresentou alteração no rim ou na cavidade abdominal.

No subgrupo V3, apenas um rato apresentou o fígado friável, e nenhuma outra alteração foi observada.

No grupo V, no qual se utilizou o AINE inibidor com seletividade para COX-2, como nenhum dos animais (100%) apresentou qualquer alteração ao exame macroscópico do fígado, rim e cavidade abdominal, sugere-se um perfil de segurança maior dos COXIBs em relação a AINEs clássicos, como o cetoprofeno. Guerra et al. (2001) salientam a proteção gastrointestinal das drogas seletivas para COX-2, diminuindo ou excluindo o aparecimento de sinais que levam a hemorragias ou perfurações.

Nos grupos placebo, compreendidos por PK e PV, aos quais se administrou solução fisiológica, não foi observado, macroscopicamente, alterações dignas de nota.

Na avaliação microscópica, foram observados fígados e rim esquerdo. No subgrupo K1 dos cinco animais, um apresentou degeneração e necrose tubular multifocal acentuada no rim; um degeneração e necrose tubular multifocal discreta, e dois degeneração e necrose tubular multifocal moderada.

No subgrupo K2, dos cinco animais, três não apresentaram alterações no fígado e dois apresentaram apoptose discreta e aleatória. Dois apresentaram degeneração e necrose tubular multifocal moderada no rim, um degeneração e necrose tubular multifocal moderada, e dois não apresentaram alteração.

No subgrupo K3, um rato apresentou infiltrado inflamatório mononuclear, linfócitos, macrófagos e fibrina no fígado. Um apresentou tumefação celular discreta e difusa e múltiplos microvacúolos. Já outro animal possuía tumefação celular discreta e difusa, enquanto que outros dois apresentavam apoptose com distribuição aleatória. No rim, apenas três animais apresentaram alterações, sendo que um deles apresentou degeneração e necrose tubular multifocal discreta, o segundo degeneração e necrose tubular multifocal moderada, e o último degeneração e necrose tubular multifocal acentuada.

Na avaliação microscópica do rim, independente do subgrupo, visualizou-se em nove animais (60%) degeneração e necrose tubular, que variou de multifocal discreta a acentuada. Este resultado concorda com Shimpo et al. (1990), que afirmam que a utilização de AINEs semelhantes ao cetoprofeno podem produzir dilatação, degeneração e necrose tubular renal. Essas observações sustentam a opinião de Carlton & McGavin (1998), que declararam que a necrose tubular ocorre por dois mecanismos gerais: isquemia e nefrotoxicidade.

Para Elwood et al. (1992), os AINEs tradicionais como o flunixin meglumine e o cetoprofeno podem causar nefrite analgésica, culminando em insuficiência renal aguda e falência renal crônica. Guerra et al. (2001) e Oliveira (2001), afirmam que os efeitos adversos renais gerados por AINEs não seletivos parecem ser dependentes das PGs, produzidas pela diminuição do fluxo sanguíneo renal, podendo causar desde nefrite até insuficiência renal crônica.

Na avaliação microscópica nos animais do subgrupo K1, nenhum dos animais apresentou evidência de alteração hepática. Silveira (2000) afirma que AINEs não seletivos, podem ser utilizados com segurança durante cinco dias, em doses terapêuticas para cães, sem evidência da presença de efeitos tóxicos. No subgrupo K2, dois animais apresentaram apoptose discreta e aleatória, sendo que esse achado não representa alteração hepática significativa segundo Carlton & McGavin (1998), pois lesões focais e discretas não produzem efeitos como a perda da função hepática.

Já no subgrupo K3, todos os animais apresentaram alterações no fígado, como infiltrado mononuclear, fibrina, tumefação e apoptose concordando com Carlton & McGavin (1998), que citaram o metabolismo hepático de Fase 1, através da enzima citocromo P-450, como o maior sistema enzimático do fígado envolvido com o metabolismo de drogas. Esse

processo pode também bioativar algumas substâncias nocivas em uma forma mais tóxica, podendo com o tempo, causar lesão hepática (Traversa, et al. 2003).

O fígado tem uma grande capacidade de reserva funcional, portanto seu funcionamento não se altera quando existem apenas lesões focais localizadas (Garcia-Rodriguez. 1994). Mesmo assim, perante a injúria com drogas como os AINEs não seletivos, é possível observar alterações histológicas como tumefação, apoptose e necrose do hepatócito.

A infiltração celular, observada no fígado dos animais, coincide também, com achados de Shimp et al. (1990) que, em estudo realizado com cães, constataram nos animais sobreviventes, após a terapia com AINE tradicional, infiltração celular hepática e necrose do hepatócito.

No subgrupo V1, quatro animais apresentaram tumefação celular discreta e difusa e um não apresentou alteração no fígado. No rim, não foram encontradas alterações. Nos subgrupos V2 e V3 cinco apresentaram tumefação celular discreta e difusa no fígado não havendo qualquer comprometimento renal. Segundo Carlton & McGavin (1998) a tumefação celular representa uma reação normal do hepatócito frente à agressão tóxica aguda, podendo progredir para necrose, se a intoxicação for persistente e suficientemente grave.

Nos grupos placebo PK e PV, nos quais se administrou solução fisiológica, não foram encontradas alterações microscópica tanto no fígado quanto no rim.

Nesse trabalho, os dois últimos parâmetros citados por Wright (2002): dosagem e tempo de utilização foram estabelecidos através da alometria, na tentativa de obter-se doses mais efetivas para animais de pequeno porte, com metabolismo bastante particular, diferenciando-se de animais domésticos como cães ou gatos.

Dessa forma, a extrapolação alométrica torna-se um instrumento capaz de auxiliar no cálculo de doses empregadas para o tratamento de espécies menores ou selvagens, justificando a importância do seu emprego, sendo que seu fundamento é a taxa metabólica basal que possibilita a comparação entre animais de diferentes massas e grupos taxonômicos (Pachaly & Brito, 2000).

Sugere-se que a utilização da escala de extrapolação alométrica pode ser bem-vinda para a utilização de AINEs seletivos para COX-2, em *Rattus norvegicus*, visto que através dos resultados obtidos nenhum dos animais do grupo do valdecoxib apresentou qualquer efeito digno de nota, em relação a exames histológicos do fígado e rim, bem como exames bioquímicos de avaliação hepática na espécie utilizada.

Como médicos veterinários, é preciso estar sempre atento à posologia dos medicamentos e drogas, uma vez que estas podem variar drasticamente entre as várias espécies animais, podendo haver contra-indicação para determinada espécie, em função de suas características anatômicas e fisiológicas, além da própria susceptibilidade individual.

CONCLUSÕES

O medicamento cetoprofeno na concentração a 10%, utilizado em *Rattus norvegicus*, segundo recomendações da

escala alométrica leva esses animais a óbito. Esse mesmo medicamento nas doses utilizadas produz o aumento de enzimas hepáticas ALT/TGP, AST/TGO e FA, em *Rattus norvegicus*. Os hepatócitos de ratos tratados com o cetoprofeno apresentam tumefação celular e apoptose.

O AINE valdecoxib, segundo a alometria, não produz alterações macroscópicas dignas de nota, no fígado de *Rattus norvegicus*, podendo ser administrado via IM, por até quatro dias com intervalo de 10/10 horas. Não são observadas alterações histológicas renais em ratos (*Rattus norvegicus*) submetidos a tratamento com o AINE, seletivo para COX-2, valdecoxib.

LITERATURA CITADA

- Adams, H.R. Prostaglandinas. In: Booth, N.H.; Mc Donald, L.E. (Eds.). Farmacologia e terapêutica veterinária. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. p.363- 381.
- Andrade, S.F.; Oliveira, C.M.N.L. Antiinflamatórios. In: Andrade, S.F. (Ed.). Manual de Terapêutica Veterinária. São Paulo: Roca, 1997. p. 95-104.
- Carlton, W. W.; McGavin, M. D. Patologia veterinária especial de Thomson. 2.ed. Porto Alegre: ArtMed, 1998. p. 95-123.
- Carvalho, W.A.; Lemônica, L. Mecanismos celulares e moleculares da dor inflamatória. Modulação periférica e avanços terapêuticos. Revista Brasileira de Anestesiologia, v.48, n.2, p.137-158, 1998.
- Chavez, M.L.; DeKorte, C.J. Valdecoxib: a review. Clinic and therapeutic, v.25, n.3, p.817-851, 2003. [Crossref](#)
- Cheville, N.F. Introdução à patologia veterinária. São Paulo: Manole, 1994. p.301-342.
- Elwood, C.; Boswood, A.; Simpson, K.; Carmichael, S. Renal failure after flunixin meglumine administration. Veterinary Record, v.130, n.26, p.582-583, 1992. [Crossref](#)
- Feria, M. Fármacos analgésicos antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. In: Flores, J. (Ed.). Farmacologia Humana. Masson: Barcelona, 1998. p.355-387.
- Fiorucci, S.; Antonelli, E.; Mencarelli, A.; Palazzetti, B.; Alvarez-Miller, L.; Muscara, M.; Soldato, P.; Sanpaolo, L.; Wallace, J.L.; Morelli, A. A no-releasing derivative of acetaminophen spares the liver by acting at several checkpoints in the Fas pathway. British Journal Pharmacology, v.135, n.3, p.589-599, 2002. [Crossref](#)
- Forsyth, S.F.; Guilford, W.G.; Lawoko, C.R.O. Endoscopic evaluation of the gastroduodenal mucosa following non-steroidal anti-inflammatory drug administration in the dog. New Zeland Veterinary Journal, v.44, n.5, p.179-181, 1996.
- Garcia-Rodriguez, L.A.; Williams, R.; Derby, L.E.; Dean A.D.; Jick, H. Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and role of risk factors. Archive International of Medicine, v.154, n.3, p.311-316, 1994. [Crossref](#)
- Guerra, R.L.L.; Vázquez, P.M.M.; Rivas, M.R. Eficácia seguridad de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2. Medicentro, v.5, n.1, p.35-38, 2001.

- Guyton, A. C.; Hall, J. E. Resistência do organismo a infecção. In: Guyton, A.C.; Hall, J.E. (Eds.). Tratado de Fisiologia Médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. p. 397-404.
- Kaneco, J.J.; Bruss, M.; Harvey, J.W. Clinical biochemistry of domestic animals. 5 ed. San Diego: Academic Press, 1997. 932p.
- Kore, A.M. Toxicology of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Veterinary Clinic North American Small Animal Practice, v.20, n. 2, p.419-430, 1990.
- Krummel, T.; Dimitrov, B.; Moulin, B.; Hannedouche, T. Acute renal failure induced by topical ketoprofen. British Medical Journal, v.320, n.7227, p.93, 2000. [Crossref](#)
- Mathews, K.A. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics to manage acute pain in dogs and cats. Compendium of Continuing Education for Practicing Veterinarian, v.18, n.10, p.1117-1123, 1996.
- McPhail, C.M.; Lappin, M.R.; Meyer, D.J, Smith, S.G, Webster, C.R, Armstrong, P.J. Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. Journal of America Veterinary Medical Association, v.212, n.12, p.1895-1901, 1998.
- O'Beirne, J.P.; Cairns, S.R. Cholestatic hepatitis in association with celecoxib. British Medical Journal, v.323, n.23, p.23, 2001. [Crossref](#)
- Oliva, V.N.L.S.; Maia, C.A.A.; Silva, B.M.; Sainfo, L.M.; Perri, S.H.V. Avaliação clínica de diferentes antiinflamatórios não-esteróides na analgesia pós-operatória de cirurgias ortopédicas em cães. Clínica Veterinária, v.9, n.50, p.42-54, 2004.
- Oliveira, C.P.M.S. Lesões gastroduodenais e antiinflamatórias não hormonais. Revista de Gastroenterologia da FUGESP, n.10, p.10-14, 2001.
- Olivera, W. AINES seguridad y eficacia, calmar o no calmar es el dilema. Novedades em Analgesia. El Diário Medico, p.4, 2004.
- Pachaly, J.R.; Brito, H.F.V. Emprego do método de extrapolação alométrica no cálculo de protocolos posológicos para animais selvagens. A Hora Veterinária, v.20, n.118, p.59-65, 2000.
- Papich, M.G. Principles of analgesic drug therapy. The Veterinary Record, v.29, n.152, p.392-394, 2003.
- Parton, K.; Balmer, T.V.; Boyle, J.; Whittam, T.; MacHon, R. The pharmacokinetics and effects of intravenously administered carprofen and salicylate on gastrointestinal mucosa and selected biochemical measurements in healthy cats. Journal Veterinary Pharmacology, v.23, n.9, p.73-79, 2000.
- Prescott, L.F. Liver damage with non-narcotic analgesic. Medicine Toxicology, v. 1, n. 1 (suppl. 1), p.44-56, 1986.
- Salido, M.; Abásolo, L.; Banãres, A. Revisión de los antiinflamatórios inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2. Informação Terapêutica del Sistema Nacional de Salud, v.25, n.2, p.46-52, 2001.
- Sedgwick, C.J.; Borkowski, R. Allometric scaling: extrapolating treatment regimens for reptiles. In: Mader, D.R. (Ed.). Reptile medicine & surgery. Philadelphia: W. B. Saunders, 1996. p.235-240.
- Shimpo, K.; Takeuchi, M.; Kiguchi, M.; Iwata, M.; Nasu, Y.; Yada, H.; Yamashita, K. Three-month subacute oral toxicity study of mofezolac (N-22) in dogs. Journal Toxicology Science, v.15, n.2, p.43-76, 1990.
- Silveira, A.F. Avaliação clínica, laboratorial e histopatológica de cães submetidos à terapia anti-inflamatória não esteróide. Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria, 2000. 93p. Tese Doutorado.
- Spinosa, H.S.; Spinosa, F.R.N. Eutanásia. In: Spinosa, H.S.; Górnaiak, S.L., Bernardi, M.M. Farmacologia aplicada a Medicina Veterinária. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p.679-682.
- Tasaka, A.C. Antiflamatórios não esteroidais. In: Spinosa, H. S.; Górnaiak, S.L., Bernardi, M.M. Farmacologia aplicada a Medicina Veterinária. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p.225-250.
- Taylor, P.M.; Winnard, J.G.; Jefferies, R.; Lees, P. Flunixin in the cat: a pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological study. British Veterinary Journal, v.150, n.3, p.253-262, 1994.
- Traversa, G.; Bianchi, C.; Da Cas, R.; Abraha, L.; Menniti-Ippolito, F.; Venegone, M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal antiinflammatory drugs. British Medical Journal, v.327, n.7405, p. 18-22, 2003.
- Vane, J.R.; Botting, R.M. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. Inflammation Research, v.44, n.1, p.1-10, 1995. [Crossref](#)
- Withers, P. C. Animal energetics. In: Withers, P.C. (Ed.). Comparative animal physiology, Fort Worth: Saunders College Publishing, 1992. p.82-121.
- Wright, J.M. The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs. Canadian Medical Association Journal, v.167, n.10, p.1131-1137, 2002.