



UFSM

Tese de Doutorado

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DE *Rattus norvegicus* APÓS
TERAPIA ANTIINFLAMATÓRIA COM INIBIDOR
SELETIVO OU NÃO PARA COX-2 POR
EXTRAPOLAÇÃO ALOMÉTRICA**

Aline Alves da Silva

PPGMV

Santa Maria, RS, Brasil

2004

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Rurais
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese de Doutorado

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DE *Rattus norvegicus* APÓS TERAPIA
ANTIINFLAMATÓRIA COM INIBIDOR SELETIVO OU NÃO
PARA COX-2 POR EXTRAPOLAÇÃO ALOMÉTRICA**

elaborada por
Aline Alves da Silva

Como requisito parcial para a obtenção do grau de
Doutor em Medicina Veterinária

COMISSÃO EXAMINADORA:

João Eduardo Wallau Schossler
(Presidente/Orientador)

Flávio Dessards de La Corte

Aron Ferreira da Silveira

Claudete Schmidt

Deila Rosély Schossler

Santa Maria, 02 de agosto de 2004

Dedico este trabalho ao meu amor, Mauro Silva.

AGRADECIMENTOS

Ao meu Orientador, Prof. Dr. João Eduardo Wallau Schossler, pelos ensinamentos, atenção e ajuda. Por se dispor a orientar-me, sempre acreditando em meu potencial. A ele meu agradecimento eterno e sincero.

Ao meu esposo Mauro Silva, pela incansável paciência, por entender meus momentos de ausência, sempre estando ao meu lado. Por encorajar-me a vencer os momentos difíceis que passei durante a realização do Doutorado. Muitas vezes ele foi a principal razão para que eu não esmorecesse.

A minha mãe Noeci Alves, um exemplo de mulher. Por ter me encaminhado, e também pela valiosa ajuda na correção desse trabalho.

Ao meu irmão Adil Alves, por viabilizar as medicações a serem utilizadas, bem como pela força e incentivo, a mim, destinados.

Ao Coordenador do Curso de Medicina Veterinária da Universidade de Cruz Alta (UNICRUZ), professor Sílvio Teixeira da Costa e ao Diretor do Hospital Veterinário, da mesma, Antônio Valente pela confiança, estímulo e ajuda. Por atenderem e compreenderem, sempre, as minhas solicitações.

Aos queridos colegas da UNICRUZ: Cristiane Beck, Cristina Krauspenhar, Miryâne Franco, Rodrigo Bastos e Vitor Sperotto, por torcerem sinceramente pela minha vitória.

Aos bolsistas Cléber Todero, Emerson Canali e Vivian Luft por contribuírem de forma efetiva e responsável na realização do experimento.

Aos funcionários do Biotério da UNICRUZ pela ajuda na manipulação dos animais.

A Prof. Dr. Sônia dos Anjos Lopes por me encaminhar, no momento que mais

precisei, à Cirurgia Experimental.

Ao PPGMV e, em especial, ao Sr Vanderlan de Almeida.

Aos livros que muitas vezes são a nossa melhor companhia, e que nos permitem desenvolver a pesquisa.

Ao meu pai, Adil Fernandes Alves (*in memoriam*), por tornar minha caminhada tão iluminada.

Aos animais, minha grande paixão, sem eles nada disto teria propósito, e é pensando neles que cheguei até aqui.

A Deus, porque sem ELE, nada é possível.

SUMÁRIO

RESUMO.....	ix
ABSTRACT.....	x
LISTA DE TABELAS.....	xi
LISTA DE QUADROS.....	xiii
LISTA DE FIGURAS.....	xiv
1 INTRODUÇÃO.....	01
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	05
2.1 Fisiologia da dor.....	05
2.2 Conseqüência da dor em pequenos animais.....	06
2.3 Dinâmica do processo inflamatório.....	08
2.4 Utilização de antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs).....	11
2.5 Bioquímica dos AINEs.....	14
2.6 Farmacodinâmica dos AINEs.....	14
2.6.1 Ação analgésica.....	17
2.6.2 Ação antiinflamatória.....	18
2.6.3 Ação antipirética e inibição da agregação plaquetária.....	18
2.7 Exemplo de AINEs inibidor não seletivo para COX-1/COX-2 e seletivo para COX-2	18
2.7.1 Cetoprofeno.....	20
2.7.2 Parecoxib/Valdecoxib.....	21
2.8 Efeitos sobre os aspectos fisiológicos produzidos pela inibição seletiva da COX-2.....	24
2.9 Efeitos indesejáveis dos AINEs.....	25
2.10 Avaliação da função hepática.....	28
2.11 Testes de função hepática.....	30

2.11.1 As aminotransferases.....	31
2.11.2 Fosfatase alcalina (FA).....	32
2.12 Escala alométrica para cálculo de protocolos posológicos em espécies exóticas.....	33
2.12.1 Taxa metabólica basal.....	36
2.12.2 Extrapolação alométrica.....	36
2.12.3 Considerações fisiológicas sobre a biodisponibilidade das drogas.....	37
3 MATERIAL E METODOLOGIA.....	38
3.1 Processamento do material para confecção das lâminas do fígado e rim.....	45
3.2 Testes de enzimas hepáticas.....	46
4 RESULTADOS.....	46
4.1 Avaliação bioquímica do fígado.....	46
4.2 Avaliação macroscópica.....	52
4.3 Avaliação microscópica.....	57
5 DISCUSSÃO.....	62
6 CONCLUSÕES.....	74
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75

RESUMO

Tese de Doutorado

Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária

Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil

AVALIAÇÃO CLÍNICA DE *Rattus norvegicus* APÓS TERAPIA ANTIINFLAMATÓRIA COM INIBIDOR SELETIVO OU NÃO PARA COX-2 POR EXTRAPOLAÇÃO ALOMÉTRICA

AUTOR: ALINE ALVES DA SILVA

ORIENTADOR: JOÃO EDUARDO WALLAU SCHOSSLER

Data e Local da defesa: Santa Maria, Agosto de 2004.

Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) são as drogas de maior prescrição em todo o mundo, tanto para humanos como para animais. Combatem a inflamação, a dor, a hipertermia, podendo também inibir a agregação plaquetária. Atuam inibindo a produção do ácido araquidônico e ciclooxigenases (COXs) diminuindo assim, a produção de prostaglandinas. Dividem-se em inibidores não seletivos para COX-1 e 2, sendo esses os mais tradicionais; e em inibidores seletivos para COX-2, considerados drogas mais modernas. AINEs não seletivos diminuem a produção de todas as PGs, constitutivas ou não. Já os seletivos inibem apenas as PGs deletérias, que atuam na reação inflamatória, preservando PGs que mantém, por exemplo, a proteção ao estômago e a perfusão renal. 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. A alometria é um método que permite extrapolar indicações posológicas de espécies mais comuns e conhecidas para espécies onde não foram realizados estudos farmacocinéticos da droga em questão, levando em conta, entre outros, o tamanho

corporal, o metabolismo e a taxa basal. Após a utilização dos AINEs, os animais foram avaliados por métodos bioquímicos de alanina amino transferase (ALT), aspartato amino transferase (AST) e fosfatase alcalina (FA), e também, por avaliação macroscópica e microscópica do fígado e rim direito, em diferentes tempos, após as últimas administrações 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 AINE valdecoxib, não produz alterações macroscópicas e microscópicas dignas de nota, em órgãos como o fígado e rim de *Rattus norvegicus*.

Palavras chave: cicloxigenase, fígado, clínica veterinária, inibidor seletivo, alometria.

ABSTRACT

Theory of Doctorate
Program of Masters degree in Veterinary Medicine
Federal University of Santa Maria, RS, Brazil

CLINICAL EVALUATION OF *Rattus norvegicus* AFTER ANTI- INFLAMMATORY THERAPY WITH SELECTIVE INHIBITOR OR NOT FOR COX-2 FOR ALLOMETRIC SCALING

AUTHOR: ALINE ALVES DA SILVA

ADVISER: JOÃO EDUARDO WALLAU SCHOSLER

Dates and place of the defense: Santa Maria, August of 2004.

The anti-inflammatories no esteroidais (AINEs) they are the drugs of larger prescription all over the world, for humans and for animals. They combat the inflammation, the pain, the temperature increase, could also inhibit the aggregation plaques. They act inhibiting the production of the acid araquidônico and ciclooxigenases (COXs) decreasing like this, the prostaglandins production. They become separated in inhibitors no selective for COX-1 and 2, being those the most traditional; and in selective inhibitors for COX-2, considered more modern drugs. AINEs no selective they reduce the production of all of PGs, constituent or not. Already the selective ones just inhibit harmful PGs, that you/they act in the inflammatory reaction, preserving PGs that maintains, for instance, the protection to the stomach and the renal perfusão. In that study the hepatic function of *Rattus norvegicus* was evaluated after the use of AINE no selective, cetoprofeno and of selective AINE, valdecoxib. The doses administered to the animals were calculated according to the scaling allometric. The allometric is a method that allows to extrapolate

dosage indications of more common species and known for species where studies pharmacokinetics of the drug was not accomplished in subject, taking into account, among other, the corporal size, the metabolism and the basal tax. After the use of AINEs, the animals were appraised for biochemical methods of alanina amino transferase (ALT), aspartato amino transferase (AST) and alkaline fosfatase (FA), and also, for macroscopic and microscopic evaluation of the liver and right kidney, in different times, after you finish them administrations of the drugs, according to the group which the animal belonged. Among other observations it can be told, that the cetoprofeno, can cause the death of mice, according to the allometric already in the second day of administration of the drug; and that the AINE valdecoxib, doesn't produce macroscopic and microscopic alterations worthy of note, in organs as the liver and kidney of *Rattus norvegicus*.

Key words: ciclooxigenase, liver, veterinary clinic, selective inhibitor, alometric.

1 INTRODUÇÃO

O contato com animais pode melhorar a qualidade de vida dos seres humanos. O bem-estar pode ser, consideravelmente melhorado, quando as pessoas possuem animais, pois estes influenciam no bem-estar psicológico, comportamental, físico e social (Redrobe, 2002).

Mas, qual é o bem estar do animal? Segundo a literatura, cientistas garantem que o bem estar de um animal está seriamente afetado quando ele encontra-se ferido (Endenburg, 2002).

A dor é uma sensação desagradável, quando não tratada, pode acarretar sofrimento e danos físicos, interferindo na fisiologia do animal (Redrobe, 2002).

Pode ser extremamente difícil avaliar dor em animais, principalmente, em algumas espécies animais como as exóticas (Paddleford, 2001; Redrobe, 2002). Dessa forma, a analgesia frequentemente não é considerada no tratamento desses animais pela falta de familiaridade com os sinais clínicos, pela ausência de esquemas analgésicos eficazes publicados ou devido ao conceito errôneo de que a analgesia pode prejudicar o paciente (Redrobe, 2002).

A dor crônica pode ocorrer em animais exóticos, e ao mesmo tempo em que se deve resolver a patologia base, deve-se considerar a analgesia empregada para o manejo da dor a fim de melhorar a qualidade de vida do animal (Flecknell, 1996). Se não for possível fornecer analgesia adequada, deve-se aplicar a eutanásia por razões humanitárias, interrompendo o sofrimento em decorrência dos processos dolorosos ou incuráveis (Redrobe, 1997).

A dor é compreendida com a mesma extensão em coelhos, roedores e homens. A manutenção ou administração de analgesia pós-operatória é essencial em muitos casos (Harkness & Wagner, 1993).

Para o alívio da dor e diminuição do processo inflamatório, segundo DuBois

et al. (1998), Carrol (1999), Duncan (2002), Papich (2003) e Oliveira (2004), podem ser indicados os antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs).

Os AINEs são medicamentos efetivos, baratos, podendo ser prescritos por vários dias (Papich, 2003) em diferentes espécies (Bogan, 1983; Clark, 1999; Boothe, 2003).

Essa classe de drogas tem sido tradicionalmente utilizada no tratamento da dor crônica, principalmente a dor de origem ortopédica (Alves *et al.*, 2001; Oliva, 2004; Olivera, 2004), inibindo a formação de prostaglandinas (Prescott, 1986; Boothe, 1989; Wallace, 1996; Guyton & Hall, 1997; Fantoni & Mastrocinque, 2002; Tasaka, 2002; Oliva, 2004). O acesso do ácido araquidônico ao local lesado, onde se liga com a enzima ciclooxigenase, origina o desencadeamento de todos os processos dolorosos e inflamatórios (Boothe, 1989; Fantoni & Mastrocinque, 2002). Através de estudos, recentemente descobriu-se que a ciclooxigenase tem duas formas distintas: a ciclooxigenase-1 (COX-1) e a ciclooxigenase-2 (COX-2) (Mathews, 1996; Côtè, 1998; Salido *et al.*, 2001; Tasaka, 2002; Olivera, 2004).

Segundo Pollock (2002), a administração pós-operatória de analgésicos em espécies exóticas deve ser cuidadosa e torna-se crucial para o sucesso de qualquer recuperação, principalmente de pacientes ortopédicos. Devem ser satisfeitas as necessidades especiais desses animais, como ambiente calmo e manutenção de parâmetros como temperatura corporal.

Redrobe, no ano de 1997, publicou um estudo referindo-se à utilização de drogas não-esteroidais. Nesse estudo, há informações de que os AINEs são utilizados em animais com peso até 400 gramas com bastante frequência, porém, não se pode afirmar que possam ser utilizados com total segurança; é uma terapia que requer estudos sobre seus benefícios ou malefícios em espécies não domésticas.

Infelizmente, as informações sobre o uso de AINEs tanto em cães e gatos como em espécies exóticas e pequenos roedores são escassas, não há descrição

sobre a farmacocinética e farmacodinâmica dessas drogas e a escolha da dosagem é geralmente empírica (Baert & Backer, 2003).

Wallace & Soldato (2003) publicaram um estudo, alertando para o potencial terapêutico dos AINEs e seus efeitos colaterais significantes, como os danos produzidos no sistema gastrointestinal e cardiorenal que podem limitar de forma significativa seu uso; e que mesmo AINEs modernos como os chamados inibidores de COX-2 podem possuir atividades de toxicidade.

Em cães, por exemplo, sabe-se que os AINEs podem resultar em úlceras no estômago e intestino delgado, degeneração tubular renal e necrose de hepatócitos (Shimpo *et al.*, 1990), sendo que as alterações patológicas hepáticas, produzidas pelos antiinflamatórios, são bastante variáveis e não específicas (Prescott, 1986; Shimpo *et al.*, 1990).

Os distúrbios gastrointestinais como anorexia, vômito e diarreia, são os mais comuns dentre os relatados e a maioria dos animais melhora com a suspensão da droga (Fox & Campbell, 2000); porém, os AINEs podem produzir, conforme McPhail & Lappin (1998), disfunção hepática caracterizada por necrose celular e colestase, sendo que os veterinários devem estar sempre atentos para o potencial de efeitos colaterais, observando e relatando qualquer sinal clínico de intolerância à droga.

Em humanos, os AINEs ou analgésicos não narcóticos, podem produzir uma variedade de lesões hepáticas; porém, clinicamente, não há indício de dano significativo com o uso terapêutico normal (Traversa *et al.*, 2003). O padrão de hepatotoxicidade causado pelos salicilatos, paracetamol e AINEs em geral, difere e também podem causar lesão renal (KHURSHEED, 1999).

Dependendo da droga em questão, os riscos de danos podem ser condicionados à idade, sexo, dose e duração do tratamento, sendo que um padrão consistente e característico de hepatotoxicidade pode ser evidente (Prescott, 1986, Traversa *et al.*, 2003). Sendo o fator de risco principal, em humanos, para a hepatotoxicidade, a idade (Garcia-Rodríguez *et al.*, 1994; Traversa *et al.*, 2003).

A utilização da escala alométrica, embora pouco aplicada, tende a contribuir para a utilização de drogas de forma mais segura e fidedigna, pois leva em conta as características fisiológicas de cada espécie juntamente com seu peso e área de superfície corpórea; esses fatores, quando observados em conjunto, podem interferir, significativamente, no cálculo de doses de medicamentos. O uso preciso de drogas, evita a utilização de sub-doses que não produzem efeitos benéficos e reais ao paciente, bem como a utilização de sobre-doses que podem intoxicar, produzir lesões agudas e/ou crônicas, ou em casos mais severos levar o paciente a óbito (PACHALY & BRITO, 2000).

Pequenos roedores como as cobaias, *hamster*, ratos e gerbilos são bons animais de estimação desde que, cuidadosamente, manuseados e tratados. Podem ser condicionados rapidamente, possuindo uma variedade de vocalizações que correspondem a diferentes comportamentos sociais. Esses animais, quando sofrem traumas, muitas vezes ficam sem o aporte de analgésicos, ou em outras situações, surgem dúvidas em relação à dose e os efeitos colaterais desses medicamentos (FLECKNELL, 1996).

Harkness & Wagner (1993) descreveram que a variedade doméstica do rato castanho é, geralmente, representada nos biotérios por animais albinos ou malhados que tiveram sua origem no Velho Mundo. Desde muito tempo esse animal ocupa um importante lugar na pesquisa biomédica e comportamental. Aproximadamente, quatro milhões de ratos, são utilizados anualmente na pesquisa e em testes nos Estados Unidos da América (EUA).

Este estudo tem 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.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Fisiologia da dor:

A dor foi conceituada em 1986, pela Associação Internacional para o Estudo da Dor, como “uma experiência sensorial e emocional desagradável, que está associada a lesões reais ou potenciais” (Teixeira, 1994; Hellebrekers, 2002).

Nas antigas sociedades, a dor sem outra causa aparente, como o traumatismo, era atribuída à invasão do corpo por maus espíritos e como punição dos deuses. Na Índia, a dor foi reconhecida como uma sensação e já era relacionada a aspectos emocionais. Na Grécia, nos séculos V e VI a.C., foi relacionada ao cérebro e nervos e não ao coração. Somente após o Renascimento foi, definitivamente, atribuído ao Sistema Nervoso Central (SNC) o papel fundamental no mecanismo da dor e da nocicepção (Teixeira & Pimenta, 1994).

Nos séculos XVI e XVII introduziram-se conceitos sobre a especificidade das vias nervosas envolvidas na percepção da dor que, finalmente, firmaram-se completamente no século XIX (Teixeira, 1994).

Thurmon *et al.* (1996) e Clark (1999) declararam, que ao entender-se os mecanismos fisiológicos da dor, podem-se compreender como os analgésicos podem atuar: inibindo os impulsos aferentes no cérebro ou medula espinhal (como os opióides); interrompendo diretamente a condução do impulso (anestésicos locais); ou prevenindo a sensibilização do nociceptor que acompanha o processo inflamatório (antiinflamatórios não-esteroidais).

Atualmente, sabe-se que a dor é originada da transformação dos estímulos ambientais (trauma) em potenciais de ação que, das fibras nervosas periféricas,

são transferidos para o SNC (Figura 1).

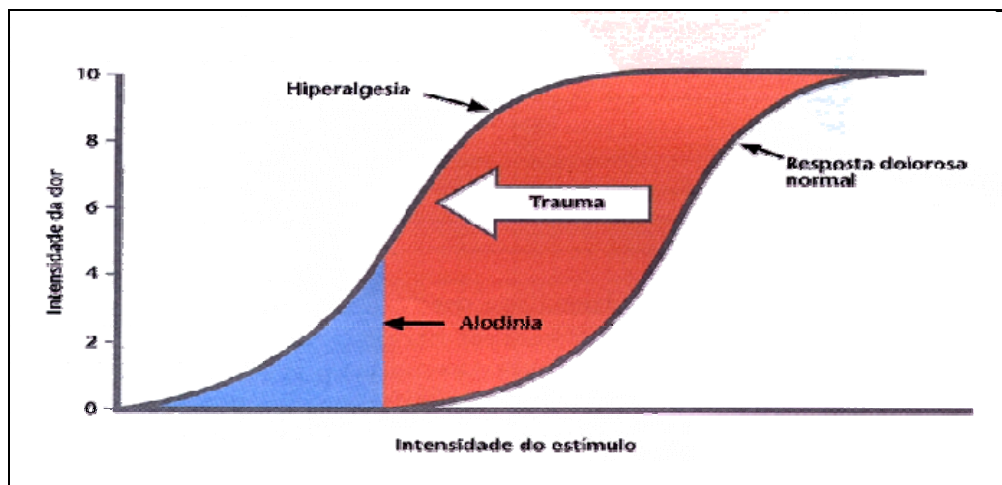


FIGURA 1 - Sensibilização à dor segundo Gottschalk & Smith (2001).

Os receptores nociceptivos são representados por terminações nervosas livres presentes em fibras mielínicas A- Δ e amielínicas C (Carrol, 1999), presentes na pele, peritônio, pleura, periosteio, osso subcondral, músculos, tendões, vasos sanguíneos e também vísceras (Carrol, 1999; Paddleford, 2001).

A atividade dos receptores de dor é modulada por várias substâncias químicas, denominadas algogênicas, liberadas em decorrência de processos inflamatórios, traumáticos e/ou isquêmicos. Tais substâncias são originadas de células lesadas, leucócitos, mastócitos, plaquetas e de moléculas livres nos vasos sanguíneos. Como substâncias algogênicas citam-se a acetilcolina, histamina, as prostaglandinas, serotonina, bradicinina, leucotrieno, substância P, tromboxano, fator de ativação plaquetária e íons potássio (Teixeira, 1994).

2.2 Conseqüência da dor em pequenos animais:

Os processos dolorosos acarretam uma série de alterações fisiológicas que podem ser gravemente deletérias. A diminuição na ingestão de água e comida resulta em perda de peso, catabolismo protéico e até desidratação (Morton, 1985; Haskins, 1997; Redrobe, 1997), resultando em alterações metabólicas, hormonais e desconforto para o animal (Popilskis *et al.*, 1993), motivos pelos quais tem havido crescente preocupação com o bem estar animal.

Nas últimas décadas, tem-se reconhecido a importância ao tratamento da dor, através de avanços consideráveis, referentes à fisiopatologia da dor aguda, introdução de novos fármacos e desenvolvimento de técnicas mais atuais para a administração de medicamentos, com os quais obtém-se uma melhora bastante objetiva no tratamento da dor (Carr & Goudas, 1999).

A dor causa várias interferências nos eixos neuroendócrinos com aumento nos níveis de aldosterona, causando retenção de sódio e desequilíbrio hidroeletrólítico (Hamill, 1994); aumento nos níveis de cortisol, levando a hiperglicemia e aumento também nas catecolaminas que são responsáveis por alterações cardíacas como arritmias e aumento no consumo de oxigênio pelo miocárdio (Fox *et al.*, 1994).

Entre as alterações respiratórias em animais com dor, podem-se citar variações no tônus vascular pulmonar, aumento nas concentrações de dióxido de carbono no ar expirado, atelectasias e, por consequência, hipoventilação e hipóxia (Gaynor, 1999).

Em coelhos e pequenos roedores o manejo da dor pós-operatória é vital, pois esses animais, com dor, ficam anoréxicos e desenvolvem íleo paralítico, o que exige uma terapia específica, isto é, estimuladores da motilidade do trato gastrointestinal assim como analgesia, ou a condição pode ser fatal. Essa seqüela é uma causa comum de morte pós-operatória em filhotes de coelho que não receberam analgesia (Hellebrekers, 2002).

Os critérios de perda de peso e alterações no consumo de alimento e água são indicadores sensíveis de dor pós-operatória em roedores. Uma avaliação

simples do comportamento, pode não ser tão útil na avaliação da dor (Hellebrekers, 2002; Redrobe, 2002).

A utilização de analgésicos como, por exemplo, a morfina produz depressão no sistema nervoso central (SNC), cardiovascular, respiratório e termorregulador, podendo seus efeitos colaterais variar em muito conforme a espécie do roedor (Harkness & Wagner, 1993).

Uma única dose intra-operatória de um AINE, pode conferir analgesia suficiente depois de cirurgias de grande porte, sendo que o período crítico para o uso desses analgésicos são as primeiras 6-12 horas pós-cirurgia, no caso de ratos e camundongos (Redrobe, 2002).

A dor como experiência sensorial e emocional desagradável é subjetivada, sendo que por anos houve resistência em reconhecê-la, a literatura humana relutava em admitir que a dor pós-operatória era sub-tratada, assunto que começou a ser debatido na administração da dor do câncer e em salas de emergência (Ilkiw, 1999; Redrobe, 2002).

Na Medicina Veterinária temos mais culpa em ignorar a dor, pois estudos mais recentes de práticas analgésicas, em cães de companhia, também sugerem cuidado inadequado da dor pós-operatória (Ilkiw, 1999).

2.3 Dinâmica do processo inflamatório:

A inflamação (*L. inflammare*, pôr fogo), é uma série complexa de alterações vasculares que se desenvolvem em resposta à injúria (Cheville, 1994). Quando ocorre a lesão tecidual causada por bactéria, trauma, substâncias químicas, calor ou qualquer outro fenômeno, múltiplas substâncias são liberadas pelo tecido lesado. O conjunto total das mudanças teciduais é denominado de inflamação (Guyton & Hall, 1997).

Celsus, um filósofo romano e contemporâneo de Cristo, enunciou quatro sinais cardeais que são observados macroscopicamente na inflamação aguda: o rubor, o tumor, o calor e a dor, seguido de um quinto fator, que corresponde à perda da função (Cheville, 1994).

O processo inflamatório agudo, caracteriza-se pela curta duração e apresenta os sinais cardeais da inflamação (completamente explicados pelas observações de Lewis em 1927); já o processo inflamatório crônico, além de perdurar por um período indeterminado, não apresenta padrão tão estereotipado, variando de acordo com os tipos de mediadores celulares e humorais envolvidos (Tasaka, 2002).

Dentre os principais produtos teciduais liberados, durante o processo inflamatório, são citados a histamina, bradicinina, serotonina, prostaglandinas (Boothe, 1989; Adams, 1992; Guyton & Hall, 1997; Fantoni & Mastrocinque, 2002; Tasaka, 2002; Oliva 2004), produtos da reação do sistema complemento, produtos da reação do sistema de coagulação sanguínea, múltiplas substâncias hormonais denominadas de linfoquinas, que são liberadas por linfócitos T, quando sensibilizados (Boothe, 1989). Várias dessas substâncias ativam intensamente o sistema de macrófagos e, dentro de poucas horas, esses começam a fagocitar o tecido lesado; às vezes, os macrófagos também lesam células ainda vivas (Guyton & Hall, 1997).

Os mediadores químicos inflamatórios mais estudados são os eicosanóides. O termo “eicosanóide”, refere-se a lipídios insaturados liberados devido à cisão do ácido araquidônico, a partir de enzimas específicas. Assim, uma injúria qualquer que danifique a membrana das diferentes células do organismo, será capaz de liberar frações de fosfolipídeos denominados ácidos araquidônicos, através da ação da fosfolipase A₂ (PLA₂) que, no estado não ativado, encontra-se na forma esterificada ligada à membrana celular (Adams, 1992; Booth, 1992; Tasaka, 2002).

O ácido araquidônico, quando liberado, não tem ação antiinflamatória

(Andrade, 1997; Guyton & 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 ciclooxigenases são enzimas que convertem o ácido araquidônico em endoperóxidos cíclicos instáveis os quais se transformam em prostaglandinas (PGs) (Guerra *et al.*, 2001), prostaciclina (PGI₂) e tromboxanos (Boothe, 1989; Adams, 1992; Booth, 1992; Andrade, 1997; Tasaka, 2002), substâncias conhecidas globalmente com o nome de eicosanóides (Feria, 1998; Isel, 1998; Olivera, 2004).

Os chamados eicosanóides são os agentes participantes dos diversos graus dos mecanismos patogênicos da inflamação, da dor e da febre (Feria, 1998). Por sua vez, as lipoxigenases dão origem aos leucotrienos (LTs); durante esse processo, as diferentes vias enzimáticas podem gerar radicais livres (Boothe, 1989; Tasaka, 2002).

A fase denominada celular, ocorre concomitantemente com a fase vascular, devido alterações sangüíneas (Booth, 1992). De início verifica-se marginação de leucócitos no leito vascular e a passagem destes para o tecido através de diapedese. O tipo celular predominante nessa fase poderá ser de células polimorfonucleares como: neutrófilos, eosinófilos e basófilos (Andrade, 1997). A migração celular é constante, e durante as primeiras seis horas o predomínio celular é dos neutrófilos. A partir das 12 horas, os macrófagos são numerosos e se igualam com os neutrófilos, por volta das 24 horas começam a aparecer, na lesão, os linfócitos. A migração de células ocorre primariamente das vênulas, imediatamente após o início das alterações vasculares (Coelho, 2002).

Sabe-se que os corticóides endógenos estabilizam as membranas dos lisossomos e são inibidores potentes dos grânulos dos neutrófilos, da digestão intracelular e da quimiotaxia. Assim, dessa forma, reduzem a aderência do neutrófilo, bloqueando sua habilidade de aderir-se ao endotélio e de migrar para

o tecido na tentativa de inibição da reação inflamatória (Cheville, 1994).

No trauma e na infecção não parece lógico antagonizar a inflamação, componente indispensável à reparação tecidual. Embora essa seja uma resposta orgânica a uma agressão, a inflamação pode tornar-se indesejável quando muito intensa, e o paciente se beneficiará com o uso de antiinflamatórios para seu controle (Bovill, 1997).

Dependendo do trauma, não há condições do próprio organismo controlar a reação inflamatória, a dor e a febre, sendo que, nessas situações há necessidade do uso de drogas antiinflamatórias (Khursheed, 1999).

Observa-se uma boa resposta clínica a esses medicamentos em situações dolorosas e inflamatórias, como por exemplo, em fraturas, lesões pós-traumáticas de tecidos moles e dores musculares em geral (Bovill, 1997).

2.4 Utilização de antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs):

Os termos fármaco, droga e medicamento, podem ser utilizados por muitos autores como sinônimos e têm por finalidade manter a saúde de pessoas e animais, tratando suas enfermidades e aliviando seu sofrimento (Valle *et al.*, 1988).

Os primeiros fármacos a serem utilizados para combate da dor, foram os opióides (Reid & Nolan, 1996; Clark, 1999). Alguns estudos demonstram que os opióides promovem melhor analgesia no trans-operatório imediato do que os AINEs, porém, com maior grau de sedação (Reid & Nolan, 1996; Lasceles, 1999) e depressão do SNC (Harkness & Wagner, 1993; Fantoni & Cortopassi, 2002).

Portanto, os AINEs estão colocados entre os medicamentos mais indicados, principalmente, por sua ação periférica com a vantagem de não produzirem

depressão central, em comparação com analgésicos como os opióides (Clark, 1999). AINEs apresentam diferenças distintas dos analgésicos opióides bem como dos glicocorticóides (Feria, 1998; Isel, 1998, Clark, 1999).

O uso de AINEs para a analgesia pós-operatória tem aumentado nos últimos anos, e hoje se sabe que sua analgesia pode ser equiparada, ou até superior aos opióides (Hellebrekers, 2002; Olivera, 2004), além de inibirem a síntese de mediadores da reação inflamatória, tais como as prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclina, responsáveis pelo estímulo de nociceptores e de desencadeamento do processo inflamatório (Kehlet, 1989; Isel, 1998) e sua ação periférica é aludida para evidências precoces e recentes, sugeridas, de que haja uma ação central (Ilkiw, 1999; Gottschalk & Smith, 2001).

Os AINEs são analgésicos periféricos, cuja ação se exerce diretamente no foco doloroso (Clark, 1999). As prostaglandinas, principalmente a PGE₂, são capazes de baixar o nível de excitação de nociceptores de fibras C (Fox & Campbell, 2000).

As fibras C sensibilizam esses receptores de dor aos estímulos mecânico e químico, diretamente ou através de mediadores como a histamina e a bradicinina. Isso explica o rápido e efetivo efeito dos AINEs sobre as dores de origem inflamatória e sua ação no controle de algumas dores pós-operatórias (Boothe, 2003).

Os AINEs, são um conjunto de compostos quimicamente heterógenos (Feria, 1998).

Estruturalmente os AINEs (Tabela 1) podem ser classificados em salicilatos ou derivados do ácido carboxílico, incluindo os indóis (indometacina), ácidos propiônicos (ibuprofeno e naproxeno), fanamatos (ácido meclofenâmico), oxicans (piroxican), ou as pirazolonas ou ácidos enólicos (fenilbutazona e dipirona) (Boynton *et al.*, 1988).

Representando os inibidores COX-2 específicos, os chamados coxibs, citam-se os de primeira geração como celecoxib, rofecoxib e os de segunda

geração como parecoxib, valdecoxib e etoricoxib (McMurray & Hardy, 2002).

TABELA 1 - Classificação de AINEs, com representantes principais de cada grupo, estando grifadas as drogas utilizadas neste estudo:

Grupo farmacológico	Principal representante
ÁCIDOS	
Salicilatos	Ácido acetilsalicílico
Enólicos	
Pirazolonas	Metamizol
Pirazolidinas	Fenilbutazona
Oxicans	Piroxicam, Meloxicam
Acético	
Indolacético	Indometacina
Pirrolacético	Ketorolaco
Fenilacético	Diclofenaco
Propiônico	<u>Cetoprofeno</u> , Carprofeno
Amino-nicotínico	Flunixin meglumina
Fanamatos	Ácido meclofenâmico
NÃO-ÁCIDOS	
Sulfoanilidas	Nimesulida
Alcalonas	Nabumetona
Paraminofenóis	Paracetamol
Coxibs	
Primeira geração	Celecoxib, Rofecoxib
Segunda geração	<u>Valdecoxib</u>

Os AINEs correspondem à classe de medicamentos mais utilizados no

Brasil, tanto para humanos como para animais, sendo que existem mais de 50 nomes disponíveis no mercado (Tasaka, 2002).

Só nos EUA cerca de 70 milhões de drogas antiinflamatórias são prescritas anualmente, sem contar os pacientes que as usam sem prescrição médica (Fox & Campbell, 2000).

2.5 Bioquímica dos AINEs:

Embora as drogas AINEs tenham sido variavelmente definidas, o termo é usado para descrever compostos que não sejam esteróides e que deprimam a inflamação (Boothe, 2003). Geralmente, a classificação dos AINEs fica restrita àquelas drogas que inibem uma ou mais etapas do metabolismo do ácido araquidônico, sendo que essas drogas variam na sua capacidade de influenciar a inflamação (Boynton *et al.*, 1988).

A aspirina, um dos componentes mais antigos da fitoterapia, é o AINE progenitor, e termos como “semelhante à aspirina” e “aspirina e drogas relacionadas” são comumente usados para referir-se a esse grupo de drogas (Vane, 1971; Hochberg, 1989).

2.6 Farmacodinâmica dos AINEs:

Em 1971, John Vane havia demonstrado que a inibição da síntese de prostaglandinas, pela aspirina, ocorria pela inibição da ciclooxigenase, em 1995, Vane & Botting demonstraram a existência de duas formas de ciclooxigenases, a COX-1 e a COX-2.

Recentemente, essa descoberta da existência de ao menos duas isoformas de ciclooxigenases (Mathews, 1996; Côtê, 1998; Salido *et al.*, 2001; Tasaka, 2002; Olivera, 2004). Conforme (Hawkey, 1999; Salido *et al.*, 2001) a COX-1 e COX-2, por possuírem localizações e funções diferentes, possibilitaram a introdução de novos fármacos que inibem seletivamente uma ou outra isoforma (Figura 2).

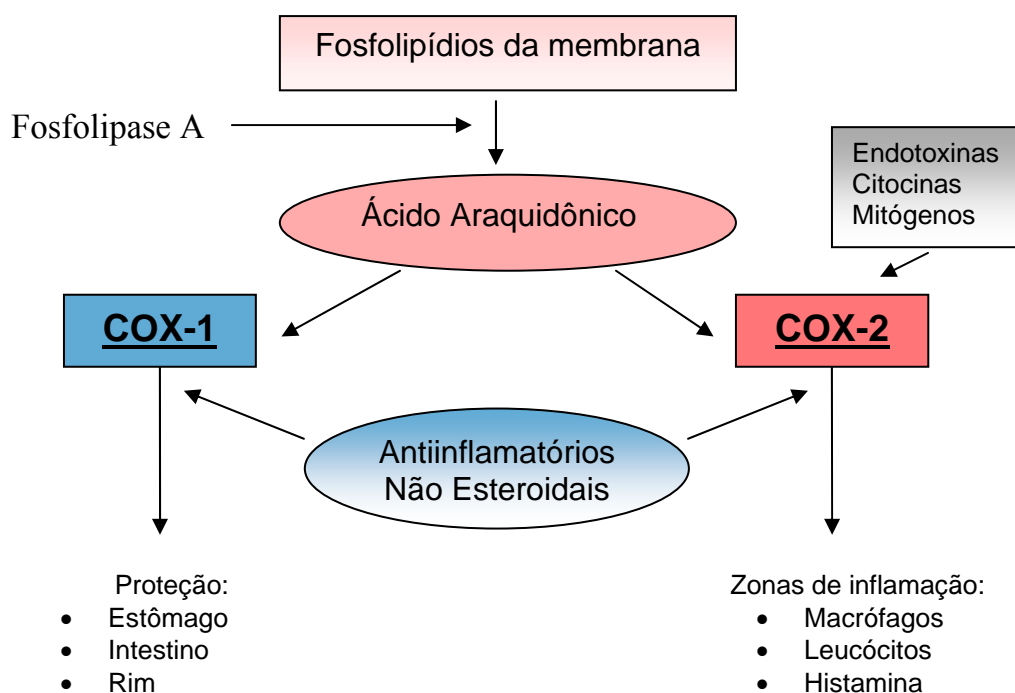


FIGURA 2 - Representação esquemática da ação dos AINEs, modificado de Feria (1998).

Conforme Turner (1995); Isel (1998); Wright (2002) e Olivera, (2004) a ciclooxigenase-1 é constitutiva e extremamente importante para funções fisiológicas normais. Por exemplo, a degradação do ácido araquidônico pela COX-1, origina PGE₂, PGI₂ e tromboxano, responsáveis respectivamente pela vasodilatação renal, que garante aporte sanguíneo para esse órgão, assegurando a

taxa de filtração glomerular.

Na mucosa estomacal a ação vasodilatadora fisiológica das PGs, principalmente da PGE₂, proporciona um sistema de tamponamento, pelo bicarbonato, que consegue atenuar a ação corrosiva do ácido clorídrico (HCl) presente no suco gástrico (Turner, 1995; Côtè, 1998; Tasaka, 2002; Olivera, 2004). Por sua vez, as ações inibitórias da PGs sobre os tromboxanos causam aumento de processos hemorrágicos, já que a coagulação e a agregação plaquetária encontram-se comprometidas (Fox & Campbell, 2000; 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 presença de endotoxinas e estímulos inflamatórios que liberam as citocinas que, por sua vez, induzem a síntese de COX-2 por células, como macrófagos, resultando na liberação de PGs inflamatórias (Carvalho & Lemônica, 1998), ou seja, a COX-2 é induzida pela própria reação inflamatória (Matthews, 1996; Tasaka, 2002; Beubler, 2003).

Foi postulado que a COX-2 é a principal responsável pela síntese dos mediadores prostanóides de dor, inflamação e febre (Vane & Botting, 1996). Também se acredita que a COX-2 esteja envolvida na ovulação, implantação e fechamento do ducto arterioso, além de nas funções do SNC, com indução da febre e percepção da dor, e nas funções cognitivas (DuBois *et al.*, 1998).

A liberação de prostaglandinas juntamente com proteases e outros mediadores inflamatórios como, por exemplo, radicais livres de oxigênio resultam em inflamação (Carvalho & Lemônica, 1998).

A via da COX-2 pode ser interrompida em diversos níveis por antagonistas ou anticorpos para citocinas e mitógenos inibidores da indução de COX-2, como exemplo, os glicocorticóides ou os inibidores efetivos de COX-2 (Vane & Botting, 1995; Matthews, 1996; Carvalho & Lemônica, 1998).

Portanto, a maior ou menor probabilidade de um AINE provocar efeitos adversos está condicionada a sua capacidade de inibir seletivamente apenas a COX-2 (Mathews, 1996; Beubler, 2003).

2.6.1 Ação analgésica:

Muitos AINEs produzem analgesia por ação ao nível do Sistema Nervoso Periférico e Central. A nível periférico, inibem a síntese de prostaglandinas por sua ação inibidora dose-dependente sobre a COX (Isel, 1998).

Com a redução das prostaglandinas, no foco doloroso, diminui-se a irritação inflamatória e dolorosa das terminações nervosas envolvidas (Boothe, 2003; Olivera, 2004).

Os mecanismos de ação dos AINEs sobre o SNC não estão totalmente estabelecidos, embora sejam observados interações com os sistemas serotoninérgico e gabaminérgico (através de receptores do ácido gama aminobutírico), e com o glutamato (Beirith, 1998). Assim como o aumento na liberação de glicocorticóides através dos mecanismos endógenos (Beirith, 1998; Isel, 1998).

Segundo Kaufmann *et al.* (1997) as prostaglandinas atuam nas sinapses neuronais, podendo dessa forma, influir por mecanismos desconhecidos, no desenvolvimento do SNC, na aprendizagem e na memória, assim muitos estudos sugerem uma ação analgésica central dos AINEs, como ocorre com sua atividade antipirética.

Sabe-se que os AINEs têm maior efeito sobre a dor somática do que sobre a dor visceral (Adams, 1992); porém, só serão eficazes nas dores potencializadas pela presença de prostaglandinas, principalmente, aquelas associadas e envolvidas nos processos originados pela reação inflamatória (Adams, 1992;

Tasaka, 2002).

2.6.2 Ação antiinflamatória:

Atuam inibindo as ciclooxigenases (Vane & Botting, 1995; Ilkiw, 1999, Dardón *et al.*, 2001; Tasaka, 2002; Oliva, 2004; Olivera, 2004), responsáveis pela síntese de prostaglandinas.

Os AINEs diminuem a inflamação por bloquearem a enzima responsável pela transformação do ácido araquidônico em uma série de substâncias que desencadeiam o processo inflamatório, como as prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclina (Ilkiw, 1999; Khursheed, 1999; Fantoni & Mastrocinque, 2002; Tasaka, 2002; Boothe, 2003).

2.6.3 Ação antipirética e inibição da agregação plaquetária:

A ação antipirética e a diminuição da agregação plaquetária são produzidas, pela inibição de ciclooxigenase. A COX-1 é bastante sensível sobre os metabólitos liberados por AINEs como o metil-amino-antipirina (MAA), observando-se, em humanos, um resultado antiagregante com doses únicas de 500 mg, efeito esse que se mantém durante 24 horas (Shimada *et al.*, 1994).

2.7 Exemplo de AINEs inibidores não seletivos para COX-1/COX-2 e seletivos para COX-2:

Os AINEs pertencem a estruturas químicas diversas, mas são em sua grande

maioria moléculas ácidas. Esta acidez não parece essencial para a atividade antiinflamatória, mas é responsável, em conjunto com a inibição da COX-1, pelos efeitos adversos destes medicamentos sobre a mucosa gástrica (Carvalho & Lemônica, 1998).

São medicamentos sintomáticos, não interferindo na causa da doença, podendo, inclusive, mascarar sintomas que podem confundir e/ou negligenciar o tratamento específico (Tasaka, 2002), porém, são medicamentos amplamente utilizados para o controle da dor em pacientes traumatizados (Kehlet, 1989; Ilkiw, 2002).

Dentre os AINEs, o ácido acetilsalicílico é o antiinflamatório padrão. Sua descoberta ocorreu no século XVIII (Booth, 1992; Tasaka, 2002) mais especificamente em 1763, quando o reverendo Edmund Stone, relatou as propriedades antifebris da casca do salgueiro, o *Salix Alba*. Verificou-se posteriormente que a árvore continha a salicilina, a partir da qual Lenoux, em 1829, sintetizou o ácido acetilsalicílico; sendo que em 1899 iniciou-se o seu uso na prática médica (Tasaka, 2002).

A Farmacologia tem, atualmente, direcionado sua busca para os AINEs que inibem seletivamente a COX-2, preservando a COX-1.

Antiinflamatórios clássicos como a dipirona, piroxicam, paracetamol, flunixin meglumine e cetoprofeno inibem as duas ciclooxigenases. AINEs com maior atividade sobre a COX-2 (meloxicam, loxoprofeno e o mais recente grupo dos coxibs - celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib) tem menor incidência de efeitos colaterais, por não interferirem com a COX-1, porém sua limitação refere-se à via de administração, pois são administrados na forma de cápsulas, por via oral, o que restringe, muitas vezes, seu uso em espécies de tamanho pequeno.

Para McMurray & Hardy (2002) é provável que a classe de inibidores seletivos tornar-se-ão as drogas de primeira escolha no século 21 para tratamento da dor aguda, dor crônica, (e na maioria das condições inflamatórias e

reumáticas).

2.7.1 Cetoprofeno:

O cetoprofeno é derivado do ácido arilcarboxílico pertencente ao grupo do ácido propiônico, das drogas antiinflamatórias não esteroidais. Possui atividades antiinflamatória, antipirética e apresenta atividade analgésica (Tasaka, 2002; Oliva, 2004).

É um inibidor de dupla ação, pois inibe COX-1 e 2; atuando tanto sobre a ciclooxigenase quanto sobre a lipoxigenase, levando ao bloqueio das respostas inflamatórias celulares e vasculares (Tasaka, 2002).

Artigos mais recentes têm questionado sua ação inibitória sobre a via das lipoxigenases, sendo o derivado mais potente e seguro dentro do grupo do ácido propiônico (Tasaka, 2002).

Possui ação analgésica central, atravessando rapidamente a barreira hematoencefálica, atuando diretamente no tálamo; e ação analgésica periférica, inibindo as prostaglandinas moduladoras da dor, além de agir por inibição direta da bradicinina (Grisneaux *et al.*, 1999).

É um dos mediadores mais potentes da dor, sendo considerado cerca de 100 vezes superior a fenilbutazona ou a aspirina (Landoni *et al.*, 1995; Malinovsky *et al.*, 1998). Possui ação condroprotetora, já que a maioria dos antiinflamatórios diminui a síntese de proteoglicanos e acelera a destruição das cartilagens articulares (Malinovsky *et al.*, 1998).

Esse fármaco é indicado para pacientes com dor de grau leve a moderado (Fantoni & Mastrocinque, 2002; Oliva *et al.*, 2004) e, aparentemente não há diferença significativa mediante seu uso preventivo ou posterior ao estímulo cirúrgico, sendo bem-vindo seu uso em animais que apresentam dor de origem inflamatória como, por exemplo, a dos procedimentos ortopédicos (Alves *et al.*, 2001).

Sua ação analgésica é de longa duração, devendo ser administrado de 24 em 24 horas, por ser potente inibidor da síntese de PGs e prostaciclina; existe risco de toxicidade renal e gastrointestinal (Grisneaux *et al.*, 1999).

Seu uso tem se mostrado seguro em cães (Pirabot *et al.*, 1997), e segundo Silveira (2000), cães tratados com AINEs não seletivos, por cinco dias, não apresentam nenhuma manifestação clínica. Porém Forsyth *et al.* (1996) e Cruz *et al.* (2000), observaram lesões digestórias, com manifestações clínicas dignas de nota, nessa espécie, após a utilização de AINEs não seletivos para COX-2.

Para McNeil (1992); Elwood (1992) e Krummel *et al.*, (2000) a falência renal aguda pode ser uma complicação conhecida através da utilização de AINEs. Krummel *et al.* (2000) realizaram um estudo em que foi utilizado o cetoprofeno, na forma de pomada, para tratamento de artrite inflamatória; após cinco dias do uso da droga a paciente apresentou falência renal aguda reversível, com aumento de enzimas plasmáticas como a alanina aminotransferase e a fosfatase alcalina.

É metabolizado por dois principais processos: uma menor parte por hidroxilação e a maior parte por conjugação com o ácido glicurônico envolvendo a enzima citocromo P-450 (Grisneaux *et al.*, 1999).

Pode ser utilizado, em cães e gatos, na dose de 2 mg/kg, via subcutânea, a cada 24 horas por 3 a 5 dias (Cruz *et al.*, 2000). Já na dose de 1 mg/kg pode ser empregado de 7 a 14 dias (Sackman, 1991).

Para animais de peso baixo, o cetoprofeno é indicado na dose de 2 mg/kg, via subcutânea e, segundo Flecknell (1996), garante boa analgesia.

2.7.2 Parecoxib/Valdecoxib:

O antiinflamatório não esteroideal parecoxib é um composto quimicamente designado de N-[[4-(5-metil-3-fenil-isoxazolil)fenil]sulfonil] propanamida, sal sódico (Karim *et al.*, 2001).

Considerado um novo inibidor seletivo da ciclooxygenase-2, foi desenvolvido como agente analgésico e antiinflamatório para uso no pós-operatório em humanos, administrado via oral ou parenteral, por via intravenosa ou intramuscular (Pfizer, 2003).

Achados recentes contribuíram para a melhor compreensão do envolvimento da COX-2 nos processos dolorosos, apresentando importantes implicações na escolha dos inibidores específicos da COX-2, entre eles o parecoxib, como uso ideal para ambientes clínicos; sabe-se que as prostaglandinas produzidas pela COX-2, incluindo as que provêm do trauma associado à cirurgia, causam sensibilização de nociceptores, acentuando a sensibilidade à dor (Simon *et al.* 1999).

Após injeção muscular, o parecoxib é rapidamente hidrolisado no fígado transformando-se no composto ativo valdecoxib, um derivado da benzenossulfonamida e do ácido propiônico (Figura 3).

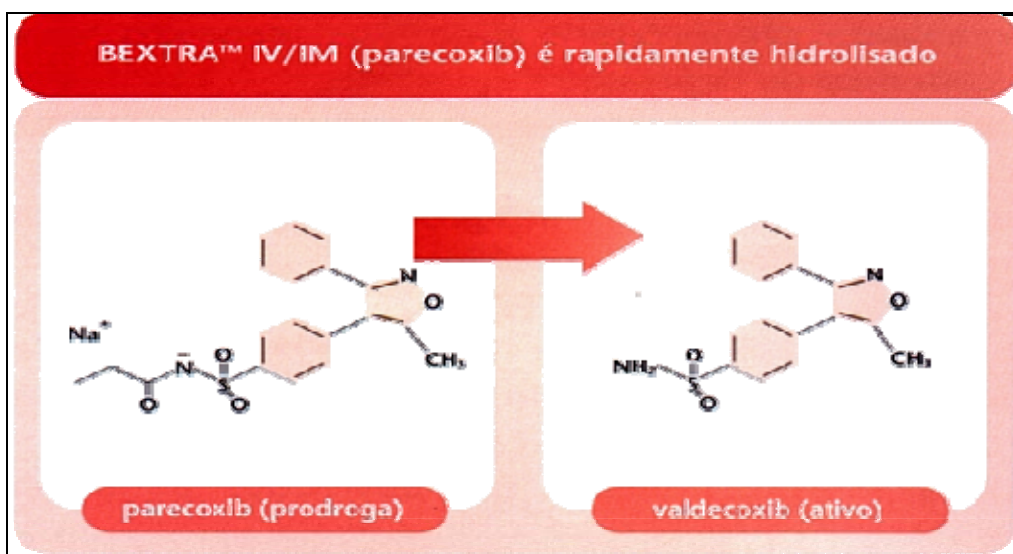


FIGURA 3 - Hidrólise do parecoxib em valdecoxib (Pfizer, 2003).

O parecoxib e o valdecoxib são quimicamente distintos dos inibidores não seletivos das isoenzimas COX (Pfizer, 2003).

Assim o parecoxib é uma pró-droga do valdecoxib. O mecanismo de ação do valdecoxib se dá pela inibição da síntese de prostaglandinas mediadas pela COX-2 (Vane & Botting, 1996; Karim, 2001), sendo que o medicamento mostrou ser altamente específico e potente inibidor da COX-2 com fraca atividade inibitória sobre a COX-1 (Talley *et al.*, 2000), reduzindo assim o uso dos processos fisiológicos dependentes da COX-1 em tecidos, particularmente no estômago, no intestino e nas plaquetas (Pfizer, 2003).

A metabolização do parecoxib é rápida, sendo convertido em valdecoxib e ácido propiônico *in vivo*, com meia vida plasmática de aproximadamente 22 minutos; a eliminação do valdecoxib se dá através de um extensivo metabolismo hepático que envolve várias vias, incluindo as isoenzimas CY3A4 e CYP2C9 e a glicuronidação (aproximadamente 20%) do princípio ativo da sulfonamida, sendo eliminado por meio do metabolismo hepático, com menos de 5% recuperado na urina de forma inalterada (Talley *et al.* 2000), e 70% da dose sendo excretada pela urina como metabólitos inativos (Pfizer, 2003).

Foi identificado, no plasma humano, um metabólito hidroxilado do valdecoxib que está ativo como inibidor da COX-2 (Talley *et al.*, 2000) e segundo Chavez & DeKorte (2003), essa pode ser a justificativa pela qual o valdecoxib não altera a função plaquetária (tempo de sangramento e agregação plaquetária) em pacientes adultos ou idosos.

Um estudo realizado por Cheer & Goa (2001), após avaliações globais do medicamento, pôde-se concluir que a eficácia analgésica do parecoxib é considerada excelente, proporcionando a redução severa no consumo de opiáceos como a morfina.

A dose diária recomendada de parecoxib é de 40 mg/kg, administrado por via intravenosa ou intramuscular; baseando-se num paciente de 70 kg (Pfizer, 2003), não havendo citações para seu uso clínico em animais.

2.8 Efeitos sobre os aspectos fisiológicos produzidos pela inibição seletiva da COX-2:

A COX-1 se expressa constitutivamente em praticamente a totalidade de todos os tecidos, especialmente plaquetas, células endoteliais, trato gastrointestinal, microvasculatura renal, glomérulos e túbulos coletores (Abramson & Weissmann, 1989). Sua quantidade pode aumentar de duas a quatro vezes após a estimulação, sendo que glicocorticóides não tem grande poder de inibi-las. Assim a COX-1 responde pela regulação do fluxo sanguíneo renal, excreção de sódio e pela proteção da mucosa gástrica (Oliveira, 2001; Salido *et al.*, 2001).

A COX-2 é indetectável na maioria dos tecidos em situação basal. No entanto, com o desenvolvimento dos inibidores seletivos constatou-se que a COX-2 participa não só da mediação da inflamação, como também em funções reguladoras e outras circunstâncias patológicas. Aparecendo também, em determinadas situações, no rim, cérebro, fígado, mucosa do cólon, osteoclastos e em algumas neoplasias (Abramson & Weissmann, 1989).

A COX-2 aumenta de 10 a 80 vezes na presença de citocinas inflamatórias, endotoxinas e células migratórias como macrófagos e monócitos (Salido *et al.*, 2001). Com o aumento contínuo na produção da COX-2 há exposição do organismo aos seus efeitos fora do foco inflamatório. Assim, a utilização de antiinflamatórios inibidores de COX-2 tende a diminuir essas

reações (Harris & McKanna, 1994; Salido *et al.*, 2001).

A descoberta de que a COX-2 leva a formação de PGs que participam de eventos inflamatórios, tem impulsionado pesquisas sobre novos AINEs mais seletivos para a COX-2 e, se possível, que inibam somente essa forma; é nesse sentido que os AINEs recém-lançados no mercado geram menos efeitos adversos (Mathews, 1996; Pfizer, 2003).

2.9 Efeitos indesejáveis dos AINEs:

Sabe-se que os AINEs promovem alguns efeitos colaterais (Kore, 1990, Parton *et al.*, 2000), tais como: lesões no sistema digestório (Cruz *et al.*, 2000, Guerra *et al.*, 2001; Olivera, 2004), inibição da agregação de plaquetas, aumentando o tempo de coagulação sangüínea (Kore, 1990) e falência renal aguda (Elwood *et al.*, 1992; McNeil, 1992).

Os efeitos adversos renais produzidos pelos AINEs parecem ser exclusivamente dependentes das PGs, visto que esses diminuem sua síntese provocando uma diminuição do fluxo sangüíneo renal, diminuição do filtrado glomerular, insuficiência renal aguda (Villar *et al.* 1998), retenção de Na e água, nefrite intersticial, necrose papilar e insuficiência renal crônica (Guerra *et al.*, 2001).

Os efeitos gastrointestinais são definitivamente os principais problemas relacionados com o uso de AINEs (Kore, 1990; Langman, 1999; Salido *et al.*, 2001). Os AINEs não seletivos provocam lesão na mucosa gástrica por dois mecanismos básicos: mecanismo sistêmico (responsável por 80% dos casos) e mecanismo tópico (Oliveira, 2001).

No mecanismo sistêmico, há enfraquecimento dos fatores defensivos da

mucosa por inibição da ciclooxigenase, enzima essencial para a produção de prostaglandinas (Kore, 1990; Oliveira, 2001; Tasaka, 2002). Com a inibição das prostaglandinas que agem na inflamação, os AINEs também inibem a produção de prostaglandinas E1, E2, I2 e F2, que são amplamente sintetizadas pela mucosa gastroduodenal e, são importantes no mecanismo de regulação do débito sanguíneo gastrointestinal, pois têm ação vasodilatadora e favorecem a irrigação da mucosa digestiva, sendo importantes na renovação das células epiteliais (Albornoz, 1997), na inibição da secreção ácida do estômago e no estímulo à produção de muco citoprotetor de íons bicarbonato (Albornoz, 1997; Guerra *et al.*, 2001; Tasaka, 2002).

No mecanismo tóxico, há efeito tóxico direto à mucosa por aumento da permeabilidade celular, inibição do transporte iônico e da fosforilação oxidativa. Ambos os mecanismos reduzem as propriedades defensivas da mucosa, expondo-a ao efeito deletério do ácido clorídrico (Oliveira, 2001, Tasaka, 2002).

Em casos mais severos, se atribuem aos AINEs perfurações intestinais e hemorragias digestivas fulminantes com complicações de maior gravidade, com taxas de mortalidade no homem, com valores consideráveis (Olivera, 2004).

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 prostaglandinas. Diversos trabalhos têm mostrado índices inferiores de lesões digestivas em pacientes que utilizaram inibidores seletivos da COX-2 (Mathews, 1996). Para Salido *et al.* (2001) os AINEs seletivos estão associados a uma menor toxicidade gástrica, apontando uma notável segurança no trato gastrointestinal (Mathews, 1996; Needleman & Isakson, 1997; Olivera, 2004).

Os antiinflamatórios não-esteroidais tradicionais aumentam em 3,5 % o risco de erosões e hemorragia submucosas gastrointestinais que podem resultar em anemia crônica e morte (Allyn & Johnston, 1998).

Dessa forma, os antiinflamatórios não-esteroidais não devem ser prescritos para pacientes idosos ou com múltiplos problemas de saúde como mecanismos

hemostáticos anormais, pois esses têm uma maior tendência a efeitos adversos e devem ser cuidadosamente monitorados Olivera, 2004

Para Mathews (1996) a administração de AINEs é totalmente contraindicada em doenças erosivas como úlcera gástrica ou qualquer distúrbio gastrointestinal.

Anomalias hepáticas foram relatadas após a utilização de AINEs em cães, incluindo elevação das enzimas hepáticas com ou sem evidência clínica de disfunção hepática; segundo os autores, deve-se ter em mente que mesmo quando os relatos de alteração hepática sejam categorizados como hepatopatias, nem todas resultam em disfunção hepática (Fox & Campbell, 2000).

Cães tratados com AINEs podem apresentar evidências clínicas de insuficiência hepática representadas por vômito, falta de apetite, icterícia e/ou letargia (Sevelius *et al.*, 1995; Budsberg, 1999; Fox & Campbell, 2000). Além disso, esses cães têm evidência clínica patológica de disfunção hepática, que pode incluir elevação nos testes de função hepática (Fox & Campbell, 2000).

A disfunção hepática associada ao uso do AINE carprofeno foi descrita por McPhail & Lappin (1998), como um evento idiossincrático, não sendo comum nem previsível. Contudo, quando a disfunção hepática ocorre, a terapia de suporte pode minimizar o dano e maximizar a recuperação, sendo que na maioria dos casos, o paciente irá mostrar melhora em 5 a 10 dias (Fox & Campbell, 2000).

Conforme Mathews (1996) é absolutamente vetada a administração de AINEs não seletivos nas doenças hepáticas.

Para Sevelius *et al.* (1995), não existem alterações patognomônicas específicas para a hepatotoxicidade pelo uso de AINEs como o carprofeno e o cetoprofeno, e os sinais clínicos relatados, que incluem distúrbios gastrintestinais e disfunções hepáticas, desaparecem ou são resolvidos com a suspensão da droga.

A administração concomitante de dois AINEs é extremamente contra-

indicada, sendo que também não se deve indicar a prescrição dessas drogas na doença do disco intervertebral, na trombocitopenia, na doença de Von Willebrand's, na insuficiência cardíaca congestiva, e em animais que estejam utilizando anticoagulantes (Mathews, 1996).

A utilização dessas drogas também deve ser abolida em pacientes tratados com diuréticos, anti-hipertensivos, agentes imunossupressores e analgésicos opiáceos (Pfizer, 2003).

Para Wright (2002) os danos produzidos pelos AINEs se manifestam na dependência da potência da droga escolhida, da sua seletividade para COX-2, dosagem e duração de uso, sendo que estudos e colocações clínicas podem contribuir para uma utilização mais segura e por mais tempo dessas drogas.

2.10 Avaliação da função hepática:

O fígado é anatomicamente um componente integral do sistema digestivo e funcionalmente interposto entre o trato gastrointestinal e a circulação sistêmica e, desempenha, um papel importante na homeostasia das proteínas, carboidratos e lipídios (Meyer *et al.*, 1995).

As vias metabólicas da glicólise, do ciclo de Krebs, da síntese de degradação de aminoácidos e dos processos de fosforilação oxidativa, são todos realizados no hepatócito (Gaw *et al.*, 2001).

As células do fígado metabolizam, desintoxicam e excretam compostos tanto endógenos como exógenos (Cheville, 1994; Coelho, 2002; Kerr, 2002). A excreção de produtos hidrossolúveis ao final das vias metabólicas tanto de nutrientes quanto de toxinas e de acessórios digestivos, tais como ácidos biliares, ocorre na árvore biliar (Gaw *et al.*, 2001).

As enfermidades hepáticas são razoavelmente comuns em pequenos animais

e podem representar risco de vida. O fígado pode sofrer lesão direta por uma série de agentes tóxicos e infecciosos, bem como por problemas metabólicos, imunomediados ou neoplásicos, ou ser acometido de modo secundário (Lorenz *et al.*, 1996).

Geralmente o fígado é o local mais comum de agressão tóxica por duas razões: recebe aproximadamente 80% do seu suprimento sanguíneo da veia porta que drena o sangue do trato gastrointestinal, metabolizando substâncias tóxicas ingeridas, incluindo plantas, metais e substâncias químicas como drogas; a segunda razão é que o fígado possui enzimas com capacidade de biotransformação de várias substâncias endógenas e exógenas para eliminá-las do organismo (Carlton, 1998).

A hepatite é um processo inflamatório e necrótico das células hepáticas que pode ser produzido por toxinas, vírus, e grande diversidade de medicamentos e agentes químicos (Carlton, 1998; Garcia-Rodríguez, 1999).

Muitos fármacos e agentes químicos podem causar a hepatite, apresentando reações idiossincráticas e imperceptíveis que geralmente não dependem da dose administrada (Garcia-Rodríguez *et al.*, 1994).

Sabe-se que a metabolização dos AINEs é feita no fígado, na dependência de enzimas de oxidação e várias reações de conjugação envolvem a eliminação dessas drogas (De Lúcia & Sertié, 1980).

Drogas AINEs como a aspirina, acetaminofeno, naproxeno e derivados do ácido acetilsalicílico mesmo em baixas doses, podem produzir hepatite tóxica em felinos (Booth, 1992; Lorenz *et al.*, 1996) em até 50% dos animais utilizados, pois produzem uma diminuição da conjugação do ácido hidroxâmico com o glutatião induzindo lesão celular no fígado e em outros tecidos (Booth, 1992).

Na maioria dos casos, a hepatite tóxica pode ser reversível, porém pode ser necessário tratamento de suporte para complicações de insuficiência hepática crônica (Lorenz *et al.*, 1996).

A lesão hepatocelular pode produzir icterícia. A icterícia pode ser gerada

por lesão no hepatócito por infecção ou toxinas, nos humanos adultos as causas mais comuns da icterícia aguda são a hepatite viral e o envenenamento pelo AINE paracetamol (Gaw *et al.*, 2001).

Cães da raça Labrador Retriever são comumente afetados por distúrbios músculo esqueléticos, requerendo um tratamento com drogas antiinflamatórias; após essa terapia os animais podem ser acometidos por doença hepática crônica como é relatado por McPhail & Lappin (1998). Contudo, não é possível afirmar ou determinar qualquer predisposição da raça para a hepatotoxicidade com AINE (Fox & Campbell, 2000).

Sabe-se que investigações bioquímicas podem ajudar a diferenciar lesões como obstrução do trato biliar, lesão hepatocelular aguda e doença crônica do fígado, produzidas ou não, por drogas (Meyer *et al.*, 1995; Kerr, 2002).

McPhail & Lappin (1998) afirmam que quando se observam lesões no fígado de cães, após a utilização de AINEs não seletivos de COX-2, a plena recuperação clínica dessas hepatopatias é esperada dentro de 2 a 4 semanas, mas o efeito em longo prazo da toxicidade aguda é desconhecido.

Em recente estudo, verificou-se que a nimesulida, um AINE não inibidor seletivo, comercializado em mais de 50 países, causou um alto índice de hepatotoxicidade em pacientes humanos, estando suspenso seu uso na Finlândia e Espanha, até que novos estudos possam comprovar os efeitos colaterais da droga (Traversa, 2003).

2.11 Testes de função hepática:

Os chamados testes de função hepática (TFH) não avaliam quantitativamente a capacidade desse tecido de realizar suas funções metabólicas, porém, essas investigações bioquímicas podem ajudar a diferenciar o seguinte:

obstrução do trato biliar, lesão hepatocelular aguda e doença crônica do fígado (Gaw *et al.*, 2001).

Conforme Kerr (2002), pode-se concluir, a partir de achados bioquímicos, a presença de hepatopatia; sendo possível caracterizar essa hepatopatia, até certo ponto, especialmente com relação a cronicidade.

A atividade da fosfatase alcalina pode indicar índice de colestase; as atividades das aminotransferases, dão uma medida da integridade das células do fígado e a concentração da albumina no soro é uma da capacidade de síntese do mesmo (Traversa *et al.*, 2003).

Em ensaios cirúrgicos ortopédicos e ginecológicos de parecoxib *versus* placebo, morfina e AINEs convencionais, menos de 0,3% dos pacientes de qualquer grupo de tratamento apresentaram função hepática anormal ou aumento dos níveis de AST ou ALT (Langland *et al.*, 2000).

2.11.1 As aminotransferases:

As atividades das aminotransferases também denominadas de enzimas de vazamento ou de lesão (Meyer *et al.*, 1995) são amplamente utilizadas na prática médica como índice sensível, porém não específico, da lesão aguda dos hepatócitos, independentemente de sua etiologia (Lorenz *et al.*, 1996; Gaw *et al.*, 2001).

De acordo com Kaneco *et al.* (1997), a alanina aminotransferase (ALT), também chamada de transaminase glutâmico pirúvica (TGP), catalisa a transaminação reversível da L-alanina e 2-oxoglutarato a piruvato e glutamato no citoplasma da célula. Há grande especificidade da atividade da ALT em primatas, cães, gatos, coelhos e ratos como indicador de hepatopatias, sendo recomendada para apontar hepatopatias em estudos toxicológicos nos quais se utilizam

roedores e cães.

A aspartato aminotransferase (AST) ou transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), não é uma enzima específica para o fígado, pois pode originar-se tanto em músculos como no tecido hepático devendo-se interpretar seu aumento sempre considerando esta inespecificidade (Kaneco *et al.*, 1997).

Conforme Fox & Campbell (2000) a ALT e AST podem ser considerados os exames de bioquímica sanguínea mais informativos para avaliação da toxicidade aguda por AINEs e sua elevação em conjunto pode indicar lesão hepática significativa.

Como já brevemente descrito, as causas de lesão hepática incluem a hepatite, que não leva em conta o agente causal, e a injúria tóxica que pode acompanhar qualquer um dos insultos ao fígado, incluindo doses excessivas de drogas (Booth, 1992; Lorenz *et al.*, 1996; Gaw *et al.*, 2001).

O citoplasma do hepatócito é rico em alanina aminotransferase em cães, gatos e primatas (Meyer *et al.*, 1995; Kerr, 2002), sendo que um insulto à membrana hepatocelular resulta num aumento da ALT sérica (Meyer *et al.*, 1995; Gaw *et al.*, 2001; Kerr, 2002). De forma aguda (horas ou dias), a magnitude do aumento torna-se mais ou menos paralela ao número de hepatócitos com a permeabilidade da membrana alterada (Meyer *et al.*, 1995).

2.11.2 Fosfatase alcalina (FA):

Aumentos da atividade da fosfatase alcalina na doença hepática é o resultado do aumento na síntese dessa enzima pelas células que revestem os canalículos biliares (Lorenz *et al.*, 1996), geralmente em resposta a colestase; pode ocorrer atividade alta da fosfatase alcalina também em lesões infiltrativas do fígado, quando lesões que ocupam espaço (por exemplo, tumores) estão

presentes e na cirrose (Gaw *et al.*, 2001).

O fígado não é a única fonte de atividade de fosfatase alcalina. Quantidades substanciais estão presentes no osso, intestino delgado, placenta e rim (Meyer *et al.*, 1995; Gaw *et al.*, 2001). No sangue normal, a atividade da fosfatase alcalina deriva principalmente do osso e do fígado, com pequenas quantidades do intestino (Gaw *et al.*, 2001).

Os maiores aumentos de FA estão associados com desordens colestáticas difusas ou focais, neoplasias hepáticas primárias e, em cães, com a indução medicamentosa. Em geral, os valores séricos de FA se elevam em decorrência do aumento da síntese hepática e não da imediata liberação celular; após uma necrose hepática aguda, os valores de FA aumentam entre duas a cinco vezes o normal em cães e até três vezes, os valores normais para gatos (Kaneco *et al.*, 1997).

O aumento de FA resultante do uso de agentes químicos, pode ocorrer posteriormente ao aumento de ALT e AST, e pode continuar a crescer durante o retorno dessas enzimas a níveis normais (Bush, 1991).

Durante a reparação hepática depois de uma lesão, a atividade da AST diminui lentamente, enquanto que a atividade da ALT muitas vezes aumenta. Conseqüentemente, a ALT é, geralmente, a última enzima hepática sérica a voltar aos níveis normais no cão, depois da resolução de hepatotoxicidade aguda (Meyer *et al.*, 1998).

2.12 Escala alométrica para cálculo de protocolos posológicos em espécies exóticas:

O tamanho corporal é a característica isolada mais importante de um organismo, influenciado pelo meio ambiente físico enfrentado, pelos prováveis

predadores, e pelas respostas do organismo a tais circunstâncias (Mordenti, 1986; Pachaly & Brito, 2000).

Caracteres fundamentais dos organismos, incluindo sua anatomia, dispêndio energético para a manutenção, hábitos alimentares, forma de reprodução e meios de locomoção variam com o tamanho corporal (Pachaly & Brito, 2000).

As relações existentes entre esses caracteres e o tamanho corporal variam quantitativamente, havendo modificação nos parâmetros de um caráter orgânico em função de mudanças no tamanho corporal. Essas relações tamanho-dependentes são freqüentemente denominadas “alométricas” (McNab, 1988).

As relações alométricas são geralmente descritas como uma função exponencial da massa corporal, uma vez que a conexão entre um caráter e tamanho, geralmente não é linear e porque um polinômio, que poderia ser empregado para descrever uma relação tão complexa, tornar-se-ia quase incompreensível (McNab, 1988).

Segundo Mordenti (1986), várias aplicações da escala alométrica para extrapolação de doses entre as diferentes espécies basearam-se no trabalho de Freireich e cols. em 1966. A falha ao se utilizar a área superficial como método para a extrapolação de tratamentos em várias espécies veterinárias baseia-se no fato de que essa abordagem ignora as grandes variações na proporção superfície-área. Isso, obviamente, não é o caso de extrapolações médicas, em humanos, ao se tratar de uma única massa morfológica (*Homo sapiens*).

Existem, também, diferenças espécie-específicas na temperatura corporal de animais, com exceção de mamíferos placentários; fórmulas de energia que descrevem as semelhanças da química metabólica e de fluídos, comum para todas as espécies, parecem funcionar bem nas extrapolações veterinárias (Paddleford, 2001).

A taxa de metabolismo basal também denominada “custo energético mínimo” é considerada o melhor meio de comparação entre organismos diferentes, por ser uma relação fundamental que existe entre todos os

organismos, e é a base para o processo de extrapolação alométrica (Mader, 1991; Sedgwick, 1993). A extrapolação alométrica permite, através do conhecimento das taxas metabólicas de dois diferentes vertebrados, extrapolar matematicamente para cada um deles, doses de medicamentos indicadas para o outro, para o qual já foram feitos estudos laboratoriais de experimentação farmacocinética e farmacodinâmica (Pachaly & Brito, 2000).

Utilizando a escala alométrica para extrapolar a dose, o clínico reconhece que tamanhos corporais maiores, de qualquer taxa energética, alcançam as doses de medicamento mais elevadas, porém alcançam também, a menor dose proporcional, enquanto que os menores tamanhos corporais, qualquer que seja o grupo energético, obtêm a maior dose proporcional e a menor dose de tratamento (Paddleford, 2001).

Schmidt-Nielsen (1984) resumiu e simplificou esses fatos, afirmando que “animais menores têm mais ferramentas que animais maiores”. Como tal, o propósito do método alométrico é a extrapolação das doses de drogas entre animais de formas e/ou tamanhos díspares, possibilitando o uso de dados farmacológicos obtidos em um animal modelo (animal para o qual o fármaco foi desenvolvido), para a farmacoterapia em um “animal alvo”; paciente selvagem ou doméstico (Sedgwick & Pokras, 1988).

Assim, considera-se a medida métrica a melhor para todos os cálculos, porque fornece uma melhor perspectiva da continuidade da variação do tamanho corporal necessária em terapêutica zoológica, mostrando que o tamanho corporal e a taxa metabólica influenciam o medicamento e a dose proporcional (Mordenti, 1986).

Isto é, a anotação métrica facilita a extrapolação alométrica do tratamento de um indivíduo a outro, desde um animal muito pequeno a um muito grande, um exemplo disso é que um pássaro com tamanho variando de 0,004 kg (4 g), um beija flor; até uma avestruz com 150 kg têm sido medicados e anestesiados com sucesso (Paddleford, 2001).

2.12.1 Taxa metabólica basal:

O conhecimento atualmente disponível sobre o metabolismo de vertebrados é muito vasto e baseia-se, em grande parte em trabalhos de Kleiber, realizado nas décadas de 30 e 40. Esse pesquisador demonstrou que a relação entre a taxa metabólica e a massa corporal não é linear e propôs o expoente de massa 0,75 para expressar o metabolismo basal com relação à massa corporal, em comparações interespecíficas (Feldmann & McMahon, 1983; Withers, 1992), sendo que a taxa metabólica é uma das variáveis fisiológicas mais comumente medidas, existindo uma imensa quantidade de informações referentes às taxas metabólicas dos mais diversos animais, sob uma ampla variedade de condições (Withers, 1992).

A taxa metabólica basal (TMB) é o valor medido, quando um animal endotérmico encontra-se quieto, inativo, não digerindo qualquer alimento, sem sofrer qualquer tipo de estresse e mantido sob temperatura ambiental ótima (Withers, 1992).

Dividindo-se a taxa metabólica basal pela massa do animal obtém-se o valor denominado taxa metabólica específica (TME), definida como a menor taxa metabólica por unidade de massa, em animais endotérmicos (Pachaly & Brito, 2000).

2.12.2 Extrapolação alométrica:

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. Em outras palavras, é a representação matemática da consequência funcional da diferença de massa entre os animais e serve para padronizar as medidas diferentes, 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).

Cálculos alométricos podem ser uma ferramenta muito útil, quando se necessita determinar dados fisiológicos básicos, de qualquer amniota, de qualquer tamanho, como frequência cardíaca em repouso, frequência respiratória e volume minuto, volume do espaço morto anatômico, consumo de oxigênio, volume sanguíneo, débito cardíaco e tamanho de órgãos como o coração (Sedgwick, 1991).

2.12.3 Considerações fisiológicas sobre a biodisponibilidade das drogas:

Animais menores, de determinado grupo taxonômico, concomitantemente com sua taxa metabólica mais alta, são diferentes dos maiores no que tange a particularidades biológicas, incluindo-se aí a velocidade de ocorrência de eventos fisiológicos (Pachaly & Brito, 2000).

Comparativamente, animais menores têm um tempo médio de circulação sanguínea maior, e frequências cardíacas mais elevadas que animais maiores (Schmidt-Nielsen, 1984). Têm maior área de superfície corporal e maior necessidade de oxigênio por unidade de massa corporal. Têm ainda maior densidade de capilares por unidade de determinado tecido, ou seja, têm maior área de superfície para difusão de substâncias, maior área de superfície de trocas gasosas respiratórias, taxa de filtração glomerular mais alta, maior densidade de

hepatócitos e maior densidade intracelular de mitocôndrias e citocromos C, por unidade de massa corporal, que um animal maior (Calder, 1984; Schmidt-Nielsen, 1984; Mader, 1991).

Assim é evidente que eventos fisiológicos relacionados à absorção, distribuição, ação e eliminação de drogas, no organismo de animais menores, sejam diferentes daqueles observados nos animais maiores (Pachaly & Brito, 2000).

Segundo Sedgwick & Pokras (1988) e Mader (1991), animais menores tendem a ter necessidades maiores, em relação a sua massa corporal, para drogas cuja dinâmica seja influenciada pela taxa metabólica, em função de suas taxas metabólicas mais altas, nesses animais as drogas tendem a ter absorção, distribuição e excreção mais rápidas que nos maiores; isto significa que para manter níveis séricos efetivos de uma determinada droga em animais menores, a dosagem (mg/kg/dia) e a frequência de administração deverão ser maiores que em animais maiores, levando em consideração que todos os outros fatores que influenciam a farmacocinética são os mesmos.

3 MATERIAL E METODOLOGIA

Nesse experimento foram utilizados 36 *Rattus norvegicus* adultos, machos, com pesos variando entre 200 a 400 gramas, clinicamente sadios e vermifugados, submetidos a um período de adaptação ao ambiente de 15 dias, no Biotério da Universidade de Cruz Alta, RS. Os animais foram mantidos, separados aleatoriamente, em caixas plásticas, próprias para a espécie, com alimentação e água *ad libidum*, com três animais por gaiola, identificados através de marcação

com tinta hipoalergênica, na cauda. A ração utilizada foi a considerada ideal para a espécie com alto teor de proteínas variando de 20 a 27%.

Após a separação aleatória e adaptação por mais 10 dias, os ratos foram divididos em dois grupos com 15 animais cada. No grupo K os animais receberam o AINE cetoprofeno¹, e no grupo V o valdecoxib².

Houve a divisão aleatória dos grupos K e V. O grupo K ficou constituído de K1, K2 e K3, sendo que cada um desses sub-grupos ficou preenchido por cinco animais para a administração do cetoprofeno, e mais um animal para cada subgrupo K destinado à utilização de placebo³, o qual foi destinado à colheita de amostras de sangue e tecidos a fim de estipularem-se parâmetros normais para a espécie.

Todos os animais desse experimento, após contenção adequada, receberam as medicações, conforme Quadro 1, e a solução placebo por via intra-muscular (IM) profunda, na região glútea compreendida pelos músculos semitendíneo e semimembranáceo, utilizaram-se seringas de 1 ml⁴ descartáveis e em cada administração alternava-se entre a musculatura do lado direito e esquerdo.

QUADRO 1 – Organização dos Grupos K e V em relação ao medicamento, intervalo e via de administração.

ANIMAIS	FÁRMACO	ADMINISTRAÇÃO	VIA
Grupo K	Ketofen®	6/6 horas	Intramuscular
Grupo V	Bextra™	10/10 horas	Intramuscular

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

⁴ Becton Dickinson Indústria Cirúrgica LTDA, Curitiba/PR

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).

Assim os animais do grupo K, constituído dos sub grupos K1, K2 e K3, receberam doses de cetoprofeno a cada seis horas, durante dois dias, de acordo com o Quadro 2.

QUADRO 2 – Organização do sub grupo K1, que recebeu o AINE cetoprofeno, conforme dosagem alométrica, de 6/6 horas, por dois dias.

Animal	Gaiola	Peso (g)	Dose (mg/kg)	Dose (ml)
K1.1	CX 1	0,36	1,65	0,016
K1.2	CX 1	0,37	1,68	0,016
K1.3	CX 1	0,43	1,88	0,018
K1.4	CX 2	0,29	1,40	0,014
K1.5	CX 2	0,34	1,58	0,015

O sub-grupo K2 recebeu, da mesma forma, o medicamento cetoprofeno conforme demonstração no Quadro 3.

QUADRO 3 – Organização do sub grupo K2, que recebeu o AINE cetoprofeno, conforme dosagem alométrica, de 6/6 horas, por dois dias.

Animal	Caixa	Peso (g)	Dose (mg/kg)	Dose (ml)
K2.1	CX 5	0,26	1,29	0,012
K2.2	CX 5	0,29	1,40	0,014
K2.3	CX 5	0,32	1,51	0,015
K2.4	CX 6	0,32	1,51	0,015
K2.5	CX 6	0,33	1,54	0,015

Finalizando o grupo K, o sub-grupo K3 recebeu o cetoprofeno conforme o Quadro 4.

QUADRO 4 – Organização do sub grupo K3, que recebeu o AINE cetoprofeno, conforme dosagem alométrica, de 6/6 horas, por dois dias.

Animal	Gaiola	Peso(g)	Dose (mg/ml)	Dose (ml)
K3.1	CX 9	0,17	0,94	0,009
K3.2	CX 9	0,30	1,44	0,014
K3.3	CX 9	0,38	1,72	0,017
K3.4	CX 10	0,30	1,44	0,014
K3.5	CX 10	0,31	1,47	0,014

O segundo grupo denominado V ficou constituído de V1, V2 e V3, sendo que cada um desses sub-grupos ficou constituído por cinco animais para a

administração do valdecoxib.

No grupo V, cada sub grupo também se constituiu de um animal para a administração de placebo. Os animais receberam as doses de valdecoxib a cada dez horas, durante quatro dias, conforme a escala alométrica (Quadro 5).

QUADRO 5 – Organização do sub grupo V1, que recebeu o AINE valdecoxib, conforme dosagem alométrica, de 10/10 horas, por quatro dias.

Animal	Gaiola	Peso (g)	Dose (mg/kg)	Dose (ml)
V1.1	CX 2	0,49	0,96	0,048
V1.2	CX 3	0,27	0,61	0,030
V1.3	CX 3	0,29	0,65	0,032
V1.4	CX 3	0,33	0,71	0,035
V1.5	CX 4	0,29	0,65	0,032

O sub-grupo V2 recebeu, da mesma forma, o medicamento valdecoxib conforme demonstração no Quadro 6.

QUADRO 6 – Organização do sub grupo V2, que recebeu o AINE valdecoxib, conforme dosagem alométrica, de 10/10 horas, por quatro dias.

Animal	Gaiola	Peso (g)	Dose (mg/kg)	Dose (ml)
V2.1	CX 6	0,34	0,73	0,036
V2.2	CX 7	0,33	0,71	0,035
V2.3	CX 7	0,35	0,75	0,037
V2.4	CX 7	0,38	0,79	0,039

V2.5	CX 8	0,26	0,60	0,030
-------------	------	------	------	-------

Finalizando o grupo V, o sub-grupo V3 recebeu o medicamento cetoprofeno conforme demonstração no Quadro 7.

QUADRO 7 – Organização do sub grupo V3, que recebeu o AINE valdecoxib, conforme dosagem alométrica, de 10/10 horas, por quatro dias.

Animal	Gaiola	Peso (g)	Dose (mg/kg)	Dose (ml)
V3.1	CX 10	0,35	0,75	0,037
V3.2	CX 11	0,19	0,47	0,023
V3.3	CX 11	0,21	0,51	0,025
V3.4	CX 11	0,21	0,51	0,025
V3.5	CX 12	0,19	0,47	0,023

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 sub grupo K1 foram eutanasiados com utilização de acepromazina 1%⁵ na dose de 10 mg/kg, via intramuscular, seguida da inalação de éter etílico⁶, através de caixa de indução. No sub grupo K2 os animais foram eutanasiados sete dias após o término do tratamento e, por sua vez, no sub-grupo K3 os ratos foram eutanasiados quatorze dias após o término do tratamento com o AINE

⁵ Acepran 1%. Univet S.A. São Paulo/SP.

⁶ Cinética. Jand Química Indústria e Comércio LTDA. São Paulo/SP.

cetoprofeno, inibidor não seletivo para COXs.

O mesmo aconteceu com os animais do grupo V, que receberam o tratamento com o valdecoxib, AINE inibidor seletivo para COX-2, com intervalos de 10/10 horas, durante 4 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 sub grupo V1 a eutanásia foi realizada dez horas após o término do tratamento. No sub grupo V2 a eutanásia ocorreu sete dias após. No subgrupo V3 a eutanásia foi realizada quatorze dias após o término da utilização da droga.

Após o procedimento de eutanásia, o sangue dos animais foi coletado, através de punção cardíaca, e acondicionado em tubos de vidro. Por quinze minutos o sangue era depositado em banho-maria a 37⁰C e após colocado em centrífuga eletrônica por dez minutos com 1500 rpm. A seguir o plasma era aspirado por pipeta automática, colocado em frascos tipo *ependorff* identificados para realização da bioquímica. As amostras foram guardadas em congelamento a -10 ⁰C, e os exames laboratoriais bioquímicos⁷ foram realizados, de forma seriada, no Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Cruz Alta, RS.

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 de um dos rins, o esquerdo, para envio à análise histológica. O material era lavado com solução tampão⁸ e imediatamente imerso em formol 10% tamponado, utilizaram-se frascos plásticos com tampa, devidamente identificados, para a deposição do fígado e do rim. Após o material era anexado a observação macroscópica e enviado ao Setor de Patologia da Universidade de Cruz Alta, RS. As lâminas foram analisadas através de microscopia óptica.

⁷ Labtest Diagnóstica S.A. Lagoa Santa/MG

⁸ Fosfato de Na – 0.2 M com pH 7,2.

3.1 Processamento do material para confecção das lâminas do fígado e rim:

Fragmentos do fígado e rim foram coletados em partes específicas dos órgãos; o processamento foi realizado após a fixação em formol tamponado a 10% e clivagem do material.

Após procedeu-se a desidratação gradativa em série crescente de álcool etílico, com trocas de hora em hora, conforme a seqüência: 70° GL, 80° GL, 90° GL, 96° GL até o fim do dia, quando então se deixou, o material, no álcool 100° GL durante toda à noite.

No dia seguinte à desidratação, o material foi lavado com xilol por 30 minutos. Trocou-se novamente o xilol, permanecendo por mais 30 minutos dentro da estufa a 48°C.

De hora em hora se fez a troca da parafina de baixo ponto de fusão (46°C-48°C), totalizando 3 horas. Repetiu-se este procedimento, porém com a parafina de alto ponto de fusão (56°C-58°C).

Para o emblocamento do material procedeu-se o corte longitudinal em fôrma apropriada, despejando-se, em seguida, parafina de emblocamento (parafina de alto ponto de fusão misturada com 10% de cera de abelha).

Para o corte no micrótomo efetuou-se secções de espessura de 7µm, colocando-as sobre a superfície de água morna para completa distensão do material. A película sobrenadante foi capturada com uma lâmina de vidro através de aderência. Esperou-se secar, quando então se removeu o excesso de parafina para iniciar a coloração com hematoxilina-eosina (Gurr, 1963).

Finalizou-se com a montagem da lamínula sobre o tecido na lâmina, obedecendo-se o tempo de secagem mínimo de 8 horas.

Após a limpeza da lâmina a mesma foi identificada conforme seu grupo e sub grupo.

3.2 Testes de enzimas hepáticas:

Estes testes podem indicar lesão hepatocelular e aumento na produção enzimática conseqüente a lesão induzida por drogas (MEYER, 1995).

Nas amostras coletadas foram realizados os testes bioquímicos da enzima alanina aminotransferase (ALT), da aspartato aminotransferase (AST), da fosfatase alcalina (FA) através de kits comerciais específicos.

4 RESULTADOS

4.1 Avaliação bioquímica do fígado:

A avaliação plasmática de ALT/TGP foi realizada através da metodologia cinética-UV introduzida por Karmen (1955), sendo otimizada por Henry *et al.*, em 1960, procedimento esse que ganhou aceitação mundial por ser rápido, preciso e exato. Os valores foram obtidos através de analisador automático.

Da mesma forma foi realizada a avaliação plasmática referente a AST/TGO utilizando-se a determinação através da metodologia cinética e leitura através de analisador automático.

A FA é demonstrada com a utilização de um substrato, a timolftaleína, que permite a medida direta da amostra, por alteração do pH (Roy, 1970).

A análise laboratorial bioquímica do plasma sanguíneo, para averiguação da função hepática, de animais que receberam o cetoprofeno, via IM, durante dois dias está disposta, individualmente, em tabelas.

Salienta-se que foi possível colher o sangue dos animais eutanasiados, esclarecendo que não houve condições de colheita do material para a bioquímica, dos ratos que vieram a óbito.

A avaliação bioquímica da função hepática dos *Rattus norvegicus*, representando o sub grupo K1 está disposta na Tabela 2. Os animais foram eutanasiados seis horas após a administração da última dose do medicamento cetoprofeno.

Salienta-se que todos os resultados, referentes à avaliação bioquímica de ALT/TGP, AST/TGO e FA, dispostos nas tabelas são representados pela unidade UI/l.

TABELA 2 - Valores da função hepática referente a ALT/TGP, AST/TGO e FA do sub-grupo K1.

AMOSTRA	ALT/TGP	AST/TGO	FA
K1.1	†*	†*	†*
K1.2	52	398	89
K1.3	41	199	26
K1.4	282	377	56
K1.5	†**	†**	†**

†* Animal morreu dia 31/03, algumas horas após receber a última dose do cetoprofeno.

†** Animal morreu dia 30/03, sem receber a última dose do cetoprofeno.

A bioquímica, dos animais do sub grupo K2 está na Tabela 3, os ratos foram eutanasiados sete dias após a última administração de cetoprofeno.

TABELA 3 - Valores da função hepática referente a ALT/TGP, AST/TGO e FA do sub grupo K2.

AMOSTRA	ALT/TGP	AST/TGO	FA
K2.1	†*	†*	†*
K2.2	72	370	89
K2.3	92	380	95
K2.4	†**	†**	†**
K2.5	†**	†**	†**

†* Animal morreu dia 31/03, sem receber a última dose do cetoprofeno.

†** Animal morreu dia 01/04.

A avaliação bioquímica da função hepática dos *Rattus norvegicus*, representando o sub-grupo K3 está disposta na Tabela 4, nesse grupo os animais foram eutanasiados quatorze dias após a última administração do medicamento cetoprofeno.

TABELA 4 - Valores da função hepática referente a ALT/TGP, AST/TGO e FA encontrados nos animais do sub-grupo K3.

AMOSTRA	ALT/TGP	AST/TGO	FA
K3.1	†*	†*	†*
K3.2	52	382	79
K3.3	98	399	93
K3.4	†*	†*	†*
K3.5	102	410	108

†* Animais morreram dia 02/04.

No grupo V, os animais receberam o AINE valdecoxib. Dez horas após a administração da última dose, o sub-grupo V1 foi eutanasiado para a coleta de material, o plasma foi separado para a análise bioquímica do fígado, semelhante ao grupo K, assim no grupo V as amostras quantificaram a ALT, a AST e FA, sendo que os valores obtidos nesse experimento estão dispostos na Tabela 5.

TABELA 5 - Valores da função hepática referente a ALT/TGP, AST/TGO e FA encontrados nos animais no sub grupo V1.

AMOSTRA	ALT/TGP	AST/TGO	FA
V1.1	52	172	34
V1.2	73	282	34
V1.3	68	314	37
V1.4	78	317	30
V1.5	57	272	30

A bioquímica hepática do sub grupo V2 está na Tabela 6, nesse grupo os animais foram eutanasiados sete dias após a última administração de valdecoxib.

TABELA 6 - Valores da função hepática referente a ALT/TGP, AST/TGO e FA encontrados nos animais do sub grupo V2.

AMOSTRA	ALT/TGP	AST/TGO	FA
V2.1	31	267	27
V2.2	104	199	36
V2.3	52	120	48
V2.4	47	146	46
V3.5	47	136	32

A avaliação bioquímica da função hepática dos ratos (*Rattus norvegicus*), representando o sub-grupo K3 está disposta na Tabela 7, nesse grupo os animais foram eutanasiados quatorze dias após a última administração de valdecocib.

TABELA 7 - Valores da função hepática referente a ALT/TGP, AST/TGO e FA encontrados nos animais do sub grupo V3.

AMOSTRA	ALT/TGP	AST/TGO	FA
V3.1	62	534	59
V3.2	68	513	48
V3.3	41	157	51
V3.4	36	172	57
V3.5	36	309	48

No grupo controle ou placebo, como foi nomeado nesse experimento, os

animais receberam dose de 0,01 ml de solução fisiológica, via IM, na região muscular compreendida entre os músculos semitendíneo e semimembranáceo. Esses animais foram colocados aleatoriamente nas caixas entre os grupos K e V para que se pudessem estabelecer critérios de comparação para a bioquímica sérica bem como 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; e 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.

Na Tabela 8, estão representados os dados bioquímicos de função hepática dos animais que receberam solução fisiológica por via intramuscular, representantes do grupo placebo.

TABELA 8 - Valores da função hepática, referente a ALT/TGP, AST/TGO e FA encontrados nos animais pertencentes ao grupo placebo, representado pelos grupos: PK1, PK2, PK3, PV1, PV2 e PV3.

AMOSTRA	ALT/TGP	AST/TGO	FA
PK.1	78	193	36
PK.2	62	225	28
PK.3	36	188	55
PV.1	57	246	31
PV.2	52	157	36
PV.3	26	261	29

4.2 Avaliação macroscópica:

Durante a necropsia dos animais foram avaliados macroscopicamente o fígado, o rim esquerdo e o aspecto da cavidade abdominal.

O exame macroscópico, realizado no sub grupo K1, está demonstrado na Tabela 9.

TABELA 9 - Aspectos macroscópicos observados na necropsia dos animais do sub grupo K1, eutanasiados sete dias após a última administração do cetoprofeno.

Animal	Fígado	Rim	Cavidade Abdominal
K1.1*	Friável, manchas enegrecidas	S/A	Líquido serosanguinolento
K1.2	Friável, manchas enegrecidas	S/A	Líquido serosanguinolento
K1.3	Pouco friável	S/A	S/A
K1.4	Friável	S/A	Líquido serosanguinolento
K1.5*	Friável	S/A	Líquido serosanguinolento

* Animais morreram antes da necropsia.

A observação macroscópica do sub grupo K2 está demonstrado na Tabela 10.

TABELA 10 - Aspectos macroscópicos observados na necropsia dos animais do sub grupo K2, eutanasiados sete dias após a última administração do cetoprofeno.

Animal	Fígado	Rim	Cavidade Abdominal
K2.1*	Bastante friável, manchas escuras	Coloração escura	Líquido serosanguinolento
K2.2	Bastante friável, manchas escuras e claras	S/A	Líquido serosanguinolento
K2.3	Friável, manchas escuras	S/A	Líquido serosanguinolento
K2.4*	Friável, manchas escuras	S/A	Líquido serosanguinolento
K2.5*	Friável, secreção à pressão, rugoso	S/A	Líquido serosanguinolento

* Animais morreram antes da necropsia.

O exame macroscópico do sub-grupo K3 está demonstrado na tabela 11.

TABELA 11 - Aspectos macroscópicos observados na necropsia dos animais do sub grupo K3, eutanasiados 14 dias após a última administração do cetoprofeno.

Animal	Fígado	Rim	Cavidade Abdominal
K3.1*	Aderido a outros órgãos, fibrina	Coloração escura	Líquido purulento, fibrina, aderência à serosa de múltiplos órgãos
K3.2	Manchas enegrecidas, aderido a outros órgãos, fibrina	S/A	S/A
K3.3	Manchas enegrecidas, aderido a outros órgãos, fibrina	S/A	S/A
K3.4*	Bastante friável	S/A	Líquido serosanguinolento
K3.5*	Extremamente friável, manchas claras, fibrina	S/A	Líquido purulento, fibrina

* Animais morreram antes da necropsia.

No Grupo V onde se procedeu a administração do valdecoxib, foi realizada a observação e avaliação dos sub grupos V1, V2 e V3, em diferentes tempos após a última administração da droga.

O exame macroscópico do sub grupo V1 está demonstrado na Tabela 12.

TABELA 12 - Aspectos macroscópicos observados na necropsia dos animais do sub grupo V1, eutanasiados dez horas após a última administração da droga.

Animal	Fígado	Rim	Cavidade Abdominal
V1.1	S/A	S/A	S/A
V1.2	Aderido ao baço	S/A	S/A
V1.3	Pouco friável	S/A	S/A
V1.4	S/A	S/A	S/A
V1.5	Aderido a outros órgãos	S/A	S/A

O exame macroscópico do sub grupo V2 está demonstrado na Tabela 13.

TABELA 13 - Aspectos macroscópicos observados na necropsia dos animais do sub grupo V2, eutanasiados sete dias após a última administração da droga.

Animal	Fígado	Rim	Cavidade Abdominal
V2.1	S/A	S/A	S/A
V2.2	Aderido ao baço	S/A	S/A
V2.3	Pouco friável	S/A	S/A
V2.4	S/A	S/A	S/A
V2.5	Aderido a órgãos	S/A	S/A

O exame macroscópico para o sub grupo V3, em relação ao fígado, rim e cavidade abdominal está demonstrado na Tabela 14.

TABELA 14 - Aspectos macroscópicos observados na necropsia dos animais do sub grupo V3, eutanasiados 14 dias após a última administração da droga.

Animal	Fígado	Rim	Cavidade Abdominal
V3.1	S/A	S/A	S/A
V3.2	Friável	S/A	S/A
V3.3	S/A	S/A	S/A
V3.4	S/A	S/A	S/A
V3.5	S/A	S/A	S/A

Nos grupos placebo, compreendidos por PK e PV, aos quais administrou-se solução fisiológica, não foi observado, macroscopicamente, alteração digna de nota; esses resultados estão dispostos na Tabela 15.

TABELA 15 - Aspectos macroscópicos observados nos animais dos grupos placebo, representados por: PK1, PK2, PK3, PV1, PV2 e PV3.

Animal	Fígado	Rim	Cavidade Abdominal
PK.1	S/A	S/A	S/A
PK.2	S/A	S/A	S/A
PK.3	S/A	S/A	S/A
PV.1	S/A	S/A	S/A
PV.2	S/A	S/A	S/A

PV.3 S/A S/A S/A

4.3 Avaliação microscópica:

A avaliação microscópica do fígado e do rim esquerdo dos ratos (*Rattus norvegicus*) foi feita através de microscopia óptica. O material, depois de acondicionado adequadamente, era processado conforme metodologia já citada.

No grupo K, sub grupo K1, o exame de microscopia óptica revelou os resultados colocados na Tabela 16.

TABELA 16 - Aspectos histológicos observados após a microscopia optica do fígado e rim esquerdo, dos animais do sub grupo K1.

Animal	Fígado	Rim
K1.1	S/A	Degeneração e necrose tubular multifocal acentuada
K1.2	S/A	Degeneração e necrose tubular multifocal discreta
K1.3	S/A	S/A
K1.4	S/A	Degeneração e necrose tubular multifocal moderada
K1.5	S/A	Degeneração e necrose tubular multifocal moderada

No grupo K, sub grupo K2, a microscopia revelou os dados dispostos na Tabela 17.

TABELA 17 - Aspectos histológicos observados após a microscopia óptica do fígado e rim esquerdo, dos animais do sub grupo K2.

Animal	Fígado	Rim
K2.1	S/A	S/A
K2.2	Apoptose discreta e aleatória	Degeneração e necrose tubular multifocal moderada
K2.3	Apoptose discreta e aleatória	Degeneração e necrose tubular multifocal moderada
K2.4	S/A	S/A
K2.5	S/A	Degeneração e necrose tubular multifocal acentuada

No grupo K, sub grupo K3, o exame de microscopia óptica revelou os resultados colocados na Tabela 18.

TABELA 18 - Aspectos histológicos observados após a microscopia óptica do fígado e rim esquerdo, dos animais do sub grupo K3.

Animal	Fígado	Rim
K3.1	Infiltrado inflamatório mononuclear, linfócitos, macrófagos, fibrina	Degeneração e necrose tubular multifocal moderada
K3.2	Tumefação celular discreta e difusa, múltiplos microvacúolos	S/A
K3.3	Tumefação celular discreta e difusa	S/A
K3.4	Apoptose com distribuição aleatória	Degeneração e necrose tubular multifocal acentuada
K3.5	Apoptose com distribuição aleatória	Degeneração e necrose tubular multifocal discreta

No grupo V, sub grupo V1, a microscopia revelou os dados dispostos na Tabela 19.

TABELA 19 - Aspectos histológicos observados após a microscopia óptica do fígado e rim esquerdo, dos animais do sub-grupo V1.

Animal	Fígado	Rim
V1.1	Tumefação celular discreta e difusa	S/A
V1.2	Tumefação celular discreta e difusa	S/A
V1.3	S/A	S/A
V1.4	Tumefação celular discreta e difusa	S/A
V1.5	Tumefação celular discreta e difusa	S/A

No grupo V, sub grupo V2, a microscopia revelou os dados dispostos na Tabela 20.

TABELA 20 - Aspectos histológicos observados após a microscopia óptica do fígado e rim esquerdo, dos animais do sub-grupo V2.

Animal	Fígado	Rim
V2.1	Tumefação celular discreta e difusa	S/A
V2.2	Tumefação celular discreta e difusa	S/A
V2.3	Tumefação celular discreta e difusa	S/A
V2.4	Tumefação celular discreta e difusa	S/A
V2.5	Tumefação celular discreta e difusa	S/A

No grupo V, sub-grupo V3, a microscopia revelou os dados dispostos na Tabela 21.

TABELA 21 - Aspectos histológicos observados após a microscopia óptica do fígado e rim esquerdo, dos animais do sub-grupo V3.

Animal	Fígado	Rim
V3.1	Tumefação celular discreta e difusa	S/A
V3.2	Tumefação celular discreta e difusa	S/A
V3.3	Tumefação celular discreta e difusa	S/A
V3.4	Tumefação celular discreta e difusa	S/A
V3.5	Tumefação celular discreta e difusa	S/A

Nos grupos placebo PK e PV, aos quais administrou-se solução fisiológica, não foi encontrada qualquer alteração microscópica no fígado e rim esquerdo, sendo esses resultados situados na Tabela 22.

TABELA 22 - Aspectos histológicos observados nos animais dos grupos placebo, representados por: PK1, PK2, PK3, PV1, PV2 e PV3.

Animal	Fígado	Rim
PK.1	S/A	S/A
PK.2	S/A	S/A
PK.3	S/A	S/A
PV.1	S/A	S/A
PV.2	S/A	S/A
PV.3	S/A	S/A

5 DISCUSSÃO

A administração de AINEs é uma prática habitual para o tratamento de processos inflamatórios e dolorosos em animais (Tasaka, 2002; Boothe, 2003). O objetivo para a utilização dessas drogas, é alcançar uma analgesia efetiva, sem depressão do SNC, bem como a redução do processo inflamatório e suas repercussões (Clark, 1999).

Quando se utilizam os AINEs, seus efeitos farmacológicos se manifestam através da redução da inflamação, da dor e também na capacidade de deprimir o centro térmico, reduzindo assim, a temperatura corpórea (Bogan, 1983; Boothe, 1989; Pirabot *et al.*, 1997; Duncan, 2002). Produzem esses efeitos através da diminuição nas PGs pela inibição das COXs (Boothe, 1989; Adams, 1992; Booth, 1992; Andrade, 1997; Feria, 1998; Tasaka, 2002), substâncias conhecidas

globalmente com o nome de eicosanóides (Isel, 1998; Oliveira 2004). A descoberta de que a enzima COX existe em, pelo menos, duas formas diferentes, deu nova força para o campo da pesquisa em relação a analgesia e inflamação (Mathews, 1996; Duncan, 2002; Beubler, 2003; Olivera, 2004).

Observa-se que diferentes autores citados acima, bem como em todo esse estudo, esclarecem o processo inflamatório, a farmacognosia, farmacodinâmica e farmacocinética de AINEs, inibidores seletivos ou não. Vale salientar, que 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, dispêndio energético para a manutenção, hábitos alimentares, tamanho corporal, 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, visto que não se têm estudos, até o presente momento, avaliando fígado de animais após a utilização de AINEs; essa afirmação concorda com Krummel *et al.* (2000) e Wright (2002), que destacam a necessidade de realização de estudos nos quais se observem a potência, seletividade, dosagem e tempo de uso de antiinflamatórios não esteroidais para uma prescrição mais segura.

Embora a utilização desses medicamentos, na prática clínica e anestésica de animais, seja feita em larga escala, pode-se dizer que muitas vezes essa utilização é de forma empírica, pois não se conhecem claramente os efeitos farmacológicos benéficos ou indesejáveis. Segundo Duncan (2002), estudos relacionados com dor e inflamação em animais, vêm sendo realizados por quase dois mil anos, entretanto, apenas nas últimas décadas ocorreram avanços reais na compreensão da dor e na implementação de sua terapia efetiva; muitas vezes agentes

analgésicos comuns, quando utilizados em animais não apresentam segurança efetiva em relação à posologia, mesmo em animais de companhia. Essa afirmação sustenta a necessidade da busca de um método seguro para a indicação de medicamentos para animais.

A extrapolação de doses de uma espécie para outra, pode ser equivocada levando ao emprego de sub doses, sem efeito algum, ou sobre-doses, caracterizando o aparecimento de efeitos colaterais e deletérios ao paciente (Flecknell, 1996).

Nesse estudo optou-se pela utilização de dois AINEs distintos, o primeiro inibe ciclooxigenase-1 e 2, inibindo tanto PGs constitutivas, como também as PGs responsáveis pela inflamação e dor; o segundo AINE é um medicamento, cuja forma injetável foi recém lançada no Brasil, inibe seletivamente a ciclooxigenase-2 tendendo a produzir menos efeitos prejudiciais, protegendo assim tecidos como o gastrointestinal, o renal, o hepático e o sangüíneo.

Na avaliação bioquímica realizaram-se provas de função hepática, no grupo K não foi possível a colheita de sangue de todos os animais. Dos quinze ratos (*Rattus norvegicus*) sete morreram antes do período necessário, conforme cada grupo, para a colheita do soro. Esse número representa aproximadamente 46% do total de animais do grupo K; 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 ao fracasso renal e hepático, levando pacientes a óbito por encefalopatia, porém o autor expressa que o risco relativo pela utilização de AINEs não seletivos não pode ser estabelecido pois a incidência em relação ao seu uso não é completamente declarada; e segundo Farmácia On-Line (2003) a encefalopatia pode ser um fato eminente após a utilização de AINEs. Para Garcia-Rodriguez (1994) a utilização do acetaminofeno, em humanos, por 48 a 72 horas pode produzir intoxicação, sendo seus sinais representados por hemorragia, encefalopatia, coma e morte. Villar *et al.* (1998), afirmam que a

toxicose dos AINEs deve representar preocupação aos clínicos, pois mesmo uma única ingestão pode ocasionar alterações no fígado e eritrócitos de cães e gatos. Em relação a doses tóxicas, essas podem ser compreendidas pelo dobro ou triplo da dose terapêutica, causando hepatotoxicidade grave potencialmente fatal, esses efeitos ocorrem devido a saturação das enzimas hepáticas que catalizam reações de conjugação normais (Farmácia On-Line, 2003).

Na avaliação bioquímica hepática dos animais dos grupos placebo obtiveram-se as seguintes médias: 52 UI/l para a ALT, 212 UI/l para AST e 36 UI/l para a FA. Esses resultados estão compatíveis com os de Kaneco *et al.* (1997). Nos grupos K1, K2 e K3 observou-se um aumento na AST do soro, nos animais onde foi possível realizar a colheita; 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 & 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 centrolobular do hepatócito. Para Traversa *et al.* (2003), esse aumento por nós observado é de ocorrência comum, havendo necessidade de monitoração hepática em pacientes tratados por um período considerável, com AINEs não seletivos. Fiorucci *et al.* (1992), McPhail & Lappin (1998), Traversa *et al.* (2003), afirmam que os valores de AST podem aumentar, normalmente, em duas vezes, e em casos mais severos observa-se um aumento superior a oito vezes do valor considerado normal em relação a humanos.

Em relação à enzima ALT, apenas o grupo K1 apresentou aumento da mesma, em relação a parâmetros considerados normais para a espécie, com média de 125 UI/l. Esse fato coincide com afirmações de Taylor *et al.* (1994), nesse estudo os autores constataram que felinos tratados com o AINE 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-se que os gatos podem desenvolver certa tolerância à droga, embora o mecanismo dessa tolerância não fosse revelado, insinuando apenas que esse fato pode ocorrer porque a meia vida do flunixin é 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; esses achados, podem ser explicados por Kaneco *et al.* (1997); que afirmam que os aumentos de FA podem estar associados à indução medicamentosa, e que em geral, essas elevações séricas, de fosfatase alcalina, ocorrem pelo aumento da síntese hepática, podendo originar uma necrose hepática aguda. Para Traversa *et al.* (2001) 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.

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 sub grupo 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 um aumento da ALT, com posterior decréscimo da mesma, até sua normalização após o término da prescrição do medicamento.

Nesse estudo constatou-se o aumento progressivo da enzima AST para os sub grupos V1 e V3, com médias de 271 UI/l e 337 UI/l; para O'Beirne & Cairns (2001), esse aumento de AST poderá ser crescente, sendo que, devemos estar atentos 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 a hepatotoxicidade severa, principalmente, em pacientes idosos, com doenças viróticas ou auto imunes.

Em relação a fosfatase alcalina, do grupo V, os valores encontram-se dentro dos normais para a espécie, com ligeiro aumento entre V1, V2 e V3. Essas observações vêm ao encontro de Chavez & DeKorte (2003), que declaram que AINEs seletivos, como o valdecoxib, parecem não aumentar significativamente a fosfatase alcalina de pacientes adultos, produzindo menos toxicidade hepática; também Goldstein *et al.* (2003), em estudo de longo prazo, afirmaram que o valdecoxib até mesmo em doses altas, não eleva os níveis séricos de fosfatase alcalina, sendo bem tolerado durante a metabolização hepática.

Na avaliação macroscópica, observou-se o aspecto geral do abdômen, fígado e rim esquerdo. Dos quinze animais do grupo K, sub grupos K1, K2 e K3, onze animais ou 73,33% apresentaram coleção de líquido no abdômen, dos quais, nove animais ou 60% apresentaram líquido serosanguinolento na cavidade abdominal. Esse fato pode ser justificado por Garcia-Rodríguez *et al.* (1994), já que esses autores 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. Esse achado experimental sustenta também as afirmações de Diaz-Cruz *et al.* (1996), as quais concluem, em pesquisa realizada em aves, que uma resposta integrada e complexa se origina pela tensão oxidativa do hepatócito, levando ao aparecimento da ascite.

Ainda na observação macroscópica dois ou 13,33% dos animais do grupo K, sub grupo 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) nas quais os autores 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, já citados, sistêmicos e tópicos. Sabe-se que os AINEs tradicionais, como o cetoprofeno, aumentam em 3,5% o risco de sangramentos gastrointestinais, resultando em úlceras perfuradas, anemia crônica e morte

(Farmácia On-Line, 2003).

No grupo V, onde se utilizou o AINE inibidor com seletividade para COX-2 nenhum dos animais, ou 100% deles, apresentaram qualquer alteração ao exame macroscópico do fígado, rim e cavidade abdominal, sugerindo assim, um perfil de segurança maior dos COXIBs em relação a AINEs clássicos, como o cetoprofeno. Da mesma forma Valat *et al.* (2001) e Accardo *et al.* (2003), concluíram que pacientes tratados com o meloxicam, inibidor de média seletividade para COX-2, apresentaram um número bastante reduzido de casos de hemorragia, perfuração e ulceração do trato digestivo superior. Em estudo recente Goldstein *et al.* (2003), compararam o valdecoxib como naproxeno e comprovam a segurança na utilização do valdecoxib até mesmo em doses supraterapêuticas confirmando também, dados publicados por Langman *et al.* (1999), Grant & Cannon (2000), Dárdon *et al.* (2001) e Guerra *et al.* (2001), nos quais esses autores salientam a proteção gastrointestinal das drogas seletivas para COX-2, diminuindo ou excluindo o aparecimento de sinais que levam a hemorragias ou perfurações.

A posição de Salido *et al.* (2001), também confirmam os dados observados, macroscopicamente, nesse estudo em relação à proteção gástrica dos AINEs seletivos. Chavez & DeKorte (2003), constataram através de uma revisão literária bastante abrangente, que o valdecoxib produz baixíssima toxicidade gastrointestinal, quando comparado com AINEs convencionais. Para Perini *et al.* (2004), os inibidores seletivos produzem um efeito analgésico comparável ou superior a AINEs convencionais, com toxicidade do trato gastrointestinal bastante reduzida.

Essas afirmações sustentam os achados de Albornoz (1997), Langman *et al.* (1999), Ginori & Barreda (2000), Grant & Cannom (2000), Salido *et al.* (2001) e Olivera (2004), de que os efeitos gastrointestinais, podem ser definitivamente os principais problemas relacionados com o uso de AINEs não seletivos para COX-2. Para Traversa *et al.* (2003), a incidência, em hospitais, de pacientes com

complicação gastroduodenal séria (sangramento e perfurações) é quase 10 vezes mais alta em relação a hepatotoxicidade.

Na avaliação macroscópica do fígado nos sub grupos K1 e K2 não foram observadas alterações representativas no fígado, já no sub grupo K3, dos cinco animais quatro apresentaram presença de fibrina aderida ao órgão e dispersa na cavidade abdominal, fato esse que pode ter sido originado pela toxicidade gástrica do medicamento, segundo Papich (2003).

Na avaliação microscópica nos animais do sub-grupo K1, nenhum dos animais apresentou evidência de alteração hepática, concordando com Silveira *et al.* (2004), que realizou um estudo comparativo com o cetoprofeno, que fármaco não causou alteração macroscópica severa no fígado de *Rattus norvegicus*. Em outra pesquisa, o mesmo autor, afirma que AINEs não seletivos, como o cetoprofeno, o flunixin meglumine, e o piroxicam, podem ser utilizados com segurança durante cinco dias, em doses terapêuticas para cães, sem evidência da presença de efeitos tóxicos (Silveira, 2000).

Porém Garcia-Rodríguez *et al.* (1994) e Duncan (2002), ressaltam que os efeitos adversos de AINEs não seletivos podem incluir danos hepáticos, devendo ser considerada a relação eficácia-toxicidade e Traversa *et al.* (2003), declaram que o risco na utilização de AINEs em relação ao fígado, não pode ser considerado pequeno, porque o mecanismo em potencial gerador de hepatotoxicidade é desconhecido, sendo avaliados, na maioria das vezes, efeitos hepáticos sintomáticos após a utilização dessas drogas.

No sub grupo K2, dois animais apresentaram apoptose discreta e aleatória sendo que, esse achado não representa alteração hepática significativa segundo Carlton (1998), pois lesões focais e discretas não podem produzir efeitos como a perda da função hepática normal (Carlton, 1998; Kerr, 2002).

Já no sub grupo K3, todos os animais apresentaram alterações no fígado, como infiltrado mononuclear, fibrina, tumefação e apoptose concordando com Carlton (1998), que cita 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. Sendo que esse processo pode também bioativar algumas substâncias nocivas em uma forma mais tóxica, podendo com o tempo, causar uma lesão hepática (Kerr, 2002; Traversa *et al.*, 2003). Para Carlton (1998) a morfologia da lesão hepática induzida pode variar, consideravelmente, com o tipo, a dose e a duração da exposição à toxina e reações do hepatócito à agressão tóxica aguda pois incluem tumefação celular e acúmulo de lipídios. A tumefação celular citada por Carlton confirma as observações deparadas no sub grupo K3, onde três animais apresentaram tumefação celular discreta e difusa.

Para Garcia-Rodríguez (1994) o fígado tem uma grande capacidade de reserva funcional, portanto seu funcionamento não se altera quando existem apenas lesões focais localizadas, mesmo assim perante a injúria com drogas, como o acetaminofeno e drogas AINEs não seletivas, é possível observar alterações histológicas como tumefação, apoptose e necrose do hepatócito. Concordando com a apoptose, observada nesse estudo, Fiorucci *et al.*, (2002) declara que os hepatócitos de ratos quando tratados com o acetaminofeno podem apresentar tumefação e morte induzida. A infiltração celular, observada no fígado dos animais, coincide também, com achados de Shimpo *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.

Pórem Silveira (2000), não encontrou alteração histopatológica em ratos envolvidos na terapia por 15 dias, com o AINE cetoprofeno, obedecendo a intervalo de 24 horas.

Na avaliação macroscópica do rim esquerdo dos animais pertencentes ao grupo K, não se constataram alterações, porém na avaliação microscópica do rim, independente do sub-grupo, visualizou-se em nove animais ou 60% deles degeneração e necrose tubular sendo que a necrose tubular variou de multifocal discreta a acentuada, concordando plenamente 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 (1998); o autor declara 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, mantendo a opinião de Guerra e cols. (2001) e de Oliveira (2001), afirmando que os efeitos adversos renais gerados por AINEs não seletivos, parecem ser dependentes das PGs, produzidos pela diminuição do fluxo sanguíneo renal, podendo causar desde nefrite até insuficiência renal crônica.

A degeneração e necrose tubular acentuada do rim, observada nesse estudo, é um dado bastante semelhante ao citado por Krummel *et al.* (2000); em estudo realizado em pessoas, os autores concluíram que o cetoprofeno, mesmo quando utilizado por via dérmica, pode induzir o aparecimento de necrose tubular gerando uma insuficiência renal aguda, quando utilizado, por cinco dias, em duas aplicações diárias. Esses autores afirmam que o “fracasso renal”, é uma condição eminente após a utilização do cetoprofeno e que sua prescrição deve ser terminantemente abolida em pacientes de risco ou idosos.

O uso de AINEs na espécie humana, não pode ser simplesmente extrapolado, de forma simples, para animais, pois diversos fatores que influenciam na farmacocinética e farmacodinâmica desses medicamentos, apresentam um comportamento diferente em relação à espécie a ser considerada (Silveira, 2000). Portanto, é muito importante considerar a relação eficácia/toxicidade no caso de qualquer AINE em particular, antes de ser administrado em uma determinada espécie (Duncan, 2002).

Na observação microscópica do fígado no grupo V, independente do sub grupo, foi constada tumefação celular discreta e difusa do hepatócito, esse achado confirma a publicação de Beubler (2003), na qual o autor relata que esse efeito pode ser esperado durante a metabolização do parecoxib/valdecoxib,

através da biotransformação pelo sistema citocromo P450; e segundo Carlton (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.

É interessante salientar que o valdecoxib não produziu nenhuma alteração microscópica no rim; esse achado consolida os dados relatados por McMurray & Hardy (2002), onde se questionam os efeitos deletérios entre AINEs seletivos e não seletivos, afirmando que drogas como o valdecoxib pode apresentar uma segurança maior em relação à função renal dos pacientes. Esse fato também pode ser explicado porque os COXIBs, no rim, interferem menos sobre os mecanismos de regulação, se comparados com antiinflamatórios convencionais (Salido *et al.*, 2001), podendo aportar um benefício terapêutico com adequado perfil de tolerabilidade (Cheer & Goa, 2001; Salido *et al.*, 2001 e Oliveira 2004).

Para Redrobe (2002), as doses de AINEs empregadas em pequenos animais como roedores, coelhos, aves e répteis são muitas vezes empíricas e podem não estar adequadamente aprovadas para essas espécies.

De acordo com Silveira (2000), fatores como o pH do estômago, a via de administração, o ciclo entero-hepático e a dose capaz de atingir um nível plasmático efetivo, são condições que requerem a realização de estudos aprofundados em cada espécie, tornando-se relevante a busca de parâmetros que possam oferecer segurança na prescrição.

Para Wright (2002), deve-se observar a potência, seletividade, farmacocinética, dosagem e duração de uso dos AINEs.

Nesse trabalho, os dois últimos parâmetros citados por Wright: dosagem e tempo de utilização, foram estabelecidos através da alometria, na tentativa de obterem-se doses mais efetivas para animais de pequeno porte, com metabolismo bastante particular diferenciando-se de animais domésticos como cães ou gatos. Essas relações também são salientadas por Flecknell (1996).

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).

Através desse trabalho 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.

Para Ferreira (1977), medicina significa arte e ciência de curar ou atenuar doenças, animal significa todo o ser vivo organizado, dotado de sensibilidade e movimento; para Spinosa (2002), medicamento é toda e qualquer substância química destinada a curar e droga refere-se a qualquer substância química que possa produzir alterações sobre um organismo vivo. Assim, como Médicos Veterinários, devemos estar sempre atentos à posologia dos medicamentos e drogas, uma vez que estas podem variar drasticamente entre as várias espécies animais, podendo haver contra-indicação para uma determinada espécie, em função de suas características anatômicas e fisiológicas, além da própria susceptibilidade individual.

6 CONCLUSÕES

Através da observação dos resultados obtidos no modelo experimental desta pesquisa, conforme dose, frequência, período de administração e estudos, segundo o método de alometria, é possível concluir que:

- I. O medicamento cetoprofeno na concentração a 10%, utilizado em *Rattus norvegicus*, segundo recomendações da escala alométrica leva esses animais a óbito.
- II. O cetoprofeno, nas doses utilizadas, produz o aumento de enzimas hepáticas ALT/TGP, AST/TGO e FA, em *Rattus norvegicus*.
- III. Os hepatócitos de ratos tratados com o cetoprofeno, apresentam tumefação celular e apoptose.
- IV. 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 4 dias com intervalo de 10/10 horas.
- V. Não são observadas alterações histológicas renais em ratos (*Rattus norvegicus*) submetidos a tratamento com o AINE, seletivo para COX-2, valdecoxib.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAMSON, S.B.; WEISSMANN, G. The mechanisms of action of nonsteoidal antiinflammatory drugs. **Arthritis Rheumatology**, v.32, p.1-9, 1989.

ACCARDO, S.; REGINSTER, J.Y.; WOUTERS, M. *et al.* Analgesic and functional efficacy of the selective cox-2 inhibitor meloxicam in the treatment of osteoarthritis of the spine in comparison to conventional nsaid therapy. Disponível em: <http://www.medizin-2000.de/rheumatherapie-news/newsletter/ausgabe15_02_02/>. Acesso em: 22 dez. 2003.

ADAMS, H.R. Prostaglandinas. In: BOOTH, N.H. & Mc DONALD, L.E. **Farmacologia e Terapêutica Veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. Cap. 23. p.363- 381.

ALBORNOZ, J.C. Efectos secundarios de los AINES, Revisión. **Revista de la Sociedad Médico Quirúrgica del Hospital de Emergencia Pérez de León**, v.28, p.48-54, 1997.

ALLYN, M.; JOHNSTON, S. The gastroduodenal effects of buffered aspirin, carprofen, and etorolac in the dog. **Proceedings of the16 Annual ACVIM Veterinary Medical Forum**, San Diego: Califórnia, 1998, p.731.

ALVES, A.S.; CAMPELLO, R.A.V.; MAZZANTI, A. *et al.* Emprego do antiinflamatório não esteróide ketoprofeno na analgesia preemptiva em cães. **Ciência Rural**, v.31, n.3, p.439-444, 2001

ANDRADE, S.F.; Oliveira. C. M. N. L. Antiinflamatórios. In: ANDRADE. S.F. **Manual de Terapêutica Veterinária**. São Paulo: Roca, 1997. Cap.8, p. 95-104.

BAERT, K.; BACKER, P. Comparative pharmacokinetics of three non-steroidal anti-inflammatory drugs in five bird species. **Compendium Biochemic Physiology Toxicology and Pharmacology**, v.134, n.1, p.25-33, 2003.

BEIRITH, A.; SANTOS, A.; RODRIGUES, A.; CRECZYNSKY-PASA, T. *et al.* Spinal and supraspinal antinociceptive action of dipirone in formalin, capsaicin and glutamate test. Study of the mechanism of action. **Europe Journal Pharmacology**, v.345, p.233-245, 1998.

BEUBLER, E. Pharmacology of cyclooxygenase 2 inhibition. **Wiener Medizinische Wochenschrift**, v.153, n.5, p.95-99, 2003.

BOGAN, V.A.; LEES, P.; Von ALL, A.T. *et al.* Antiinflammatory agents. In: **Pharmacological bass of large animal medicine**. Blackwell Publication: Oxford. v.19, 1983, p.319-417.

BOOTH, N.H. Analgésicos não narcóticos. In: BOOTH, N.H. **Farmacologia e Terapêutica Veterinária**. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. Cap.16. p.262- 279.

BOOTHE, D.M. Drogas analgésicas, antipiréticas e antiinflamatórias. In: ADAMS, H.R. **Farmacologia e Terapêutica Veterinária**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. Cap.22. p.361-375.

BOOTHE, D.M. The patogenesis and pharmacologic control of inflammation.

Veterinary Medicine, v.84, n.7, p.856-866, 1989.

BOVILL, J.G. Mechanisms of actions of opioids and non-steroidal anti-inflammatory drugs. **European Journal Anesthesiology**, v.15, n.14, p.9-15, 1997.

BOYNTON, C.S.; DICK, C.F.; MAYOR, G.H. NSAIDs: an overview. **Journal Clinical Pharmacology**, v.28, p.512-517, 1988.

BUDSBERG, S.C. Tendências actuais y futuras em el uso de los AINEs para el tratamiento de la osteoartritis em los perros. **Waltham Focus**, v.9, n.2, p.26-31, 1999.

BUSH, B.M. **Interpretation of laboratory results for small animal clinics**. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1991, 515p.

CALDER, W.A. **Size, function and life history**. Cambridge: Harvard University Press, 1984, 378p.

CARLTON, W.W. **Patologia Veterinária Especial de Thomson** – CARLTON, W.W. e McGAVIN, M.D., tradução de BARROS, C.S.L., 2 ed. Porto Alegre: ArtMed, 1998, p.95-123.

CARR, D.B.; GOUDAS, L.C. Acute pain. **Lancet**, v.353, p.2051-2058, 1999.

CARROL, G.L. Analgesics and pain. **Small Animal Practice**, v.29, p.701-717, 1999.

CARVALHO, W.A.; LEMÔNICA, L. Mecanismos celulares e moleculares da dor inflamatória. Modulação periférica e avanços terapêuticos. **Revista**

Brasileira de Anestesiologia, v.48, p.137-158, 1998.

CHAVEZ, M.L.; DeKORTE, C.J. Valdecoxib: a review. **Clinic and Therapeutic**, v.25, n.3, p.817-851, 2003.

CHEER, S.M.; GOA, K.L. Parecoxib (parecoxib sodium). **Drugs**, v.61, p.1133-1141, 2001.

CHEVILLE, N.F. **Introdução à patologia veterinária**. São Paulo: Manole, 1994, Cap.5. p.301-342.

CLARK, J.O. Analgesia. **Veterinary Clinics of North America Equine Practice**, v.15, n.3, p.705-723, 1999.

COELHO, H.E. **Patologia Veterinária**. São Paulo: Manole, 2002, p.45-53.

CÔTHÈ, E. Over-the-counter human medications in small animals. Part II. Analgesic, respiratory, and dermatologic drugs. **Compendium of Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v.20, n.7, p.791-808, 1998.

CRUZ, M.L.; LUNA, S.P.L.; JUNIOR, J.R.S. *et al.* Efeitos do flunixin, ketoprofeno, carprofeno, buprenorfina e placebo para analgesia pós-operatória em cães submetidos à osteossíntese de fêmur. **A Hora Veterinária**, v.19, p.19-25, 2000.

DARDÓN, J.C.; VILLANUEVA, J.M.; RAMIREZ, S.A. Analgesia racional perioperatoria: Estudio comparativo de los esquemas analgésicos. **Revista Mexicana de Anestesiologia**, v.1, n.1, p.11-15, 2001.

DE LÚCIA, R.L.; SERTIÉ, J.A.A. Absorção, biodisponibilidade e

bioequiocência de fármacos. In: VALLE, L.B.S., OLIVEIRA, F.R.N., DE LÚCIA, R. *et al.* **Farmacologia Integrada**. Rio de Janeiro: Ateneu, 1980. Cap.6. p.61-71.

DIAZ-CRUZ, A.; NAVA, C.; VILLANUEVA, R. *et al.* Hepatic and cardiac oxidative stress and other metabolic changes in broilers with the ascites syndrome. **Poultry Science**, v.75, n.7, p.900-903, 1996.

DuBOIS, R. .; ABRAMSON, S.B.; CROFFORD, L. *et al.* Cyclooxygenase in biology and disease. **Jounal Clinical Pharmacology**, v.12, p.1063-1073, 1998.

DUNCAN, B. Farmacologia clínica de agentes analgésicos In: HELLEBREKERS, L.J. **Dor em animais**. São Paulo: Manole, 2002, p.81-108.

ELWOOD, C.; BOSWOOD, A.; SIMPSON, K. *et al.* Renal failure after flunixin meglumine administration. **Veterinary Record**, v.27, p.582-583, 1992.

ENDENBURG, N. A alteração do papel dos animais na sociedade. In: HELLEBREKERS, L.J. **Dor em animais**. São Paulo: Manole, 2002, p.135-149.

FANTONI, D.T.; MASTROCINQUE, S. Fisiologia e controle da dor. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002, p.321-336.

FARMÁCIA ON-LINE. In: Antiinflamatórios Não-Esteroidais (AINES). Disponível em:<<http://www.farmacia.med.br/temasdesaude/toxicologia2>>. Acesso em 23 set. 2003.

FELDMAN, H.A.; McMAHON, T.A. The $\frac{3}{4}$ mass exponent for energy

metabolism is not an statistical artifact. **Respiration physiology**, v.52, p.149-163, 1983.

FERIA, M. Farmacos analgésicos antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. **Antiartríticos**. In: FLORES, J. *Farmacologia Humana*. Masson: Barcelona, 1998, p.355-387.

FERREIRA, A.B.H. **Minidicionário Aurélio da Língua Portuguesa**. Rio de Janeiro: Editora Nova Fronteira, 1977, p.29 e 311.

FIORUCCI, S.; ANTONELLI, E.; MENCARELLI, A. *et al.* 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.

FLECKNELL, P.A. **Laboratory animal anaesthesia**. 2 ed. San Diego: Academic Press, 1996, p.216-223.

FOX, S.M.; CAMPBELL, S. Atualização: dois anos (1997-1998) de experiência clínica com rimadyl®. **Pfizer Saúde Animal-Boletim Técnico**, v.1, p.4-6, 2000.

FOX, S.M.; MELLOR, D.J.; HODGE, H.; FIRFTH, E.C.*et al.* Changes in plasma cortisol concentrations before, during and after analgesia, anaesthesia and anaesthesia plus ovariohysterectomy in bitches. **Resesarch in Veterinary Science**, v.57, p.110-118, 1994.

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, p.179-181, 1996.

GARCIA-RODRIGUÉZ, L.A.; WILLIAMS, R.; DERBY, L.E. *et al.* Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and role of risk factors. **Archive International of Medicine**, v.154, p.311-316, 1994.

GAYNOR, J.S. Is postoperative pain management important in dogs and cats? **Veterinary Medicine**, v. 3, p.254-258, 1999.

GAW, A.; COWAN, R.A.; O'REILLY, D.S.J. *et al.* **Bioquímica Clínica**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001, p.50-51.

GINORI, A.; BARREDA, A. Celecoxib versus naproxeno, eficacia y tolerabilidad en osteoartrosis: estudio multicentrico comparativo, doble ciego aleatorizado. **Revista Mexicana de Reumatología**, v.15, p.95-105, 2000.

GOLDSTEIN, J.L.; KIVITZ, A.J.; VERBUG, K.M. *et al.* A comparison of the upper gastrointestinal mucosal effects of valdecoxib, naproxen and placebo in healthy elderly subjects. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.18, n.1, p.125-132, 2003.

GOTTSCHALK, A.; SMITH, D.S. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. **American Farmacology Physician's**, v.63, p.1979-1984, 2001.

GRANT, W.; CANNON, J.R. Rofecoxib, a specific inhibitor of ciclooxigenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium. Rofecoxib Phase III Protocol 035 Study Group. **Arthritis Rheumatology**, v.43, n.5, 2000, p.978-987.

GRISNEAUX, E.; PIBAROT, P.; DUPUIS, J.; BLAIS, D. Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 215, n.8, p.1105-1110, 1999.

GUERRA, R.L.L.; VÁZQUEZ, P.M.M.; RIVAS, M.R. Eficácia e segurança de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2. **Medicentro**, v.5, n.1, 2001, p.35-38.

GURR, G. T. **Biological staining methods**. 7ed. London, 1963.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Resistência do organismo a infecção. In: GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997, Cap.33. p.397-404.

HAMILL, R.J. The physiologic and metabolic response, to pain and distress. In: HAMILL, R.J.; ROWLINGSON, J.C. **Handbook of critical care pain management**. New York: McGraw-Hill, 1994, p.39-53.

HARKNESS, J.E.; WAGNER, J.E. **Biologia e clínica de roedores**. 3 ed. São Paulo: Roca, 1993, p.9-85.

HARRIS, R.C.; McKANNA, J.A. Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increase with salt restriction. **Journal of Clinical Investigation**, v.94, p.2504-2510, 1994.

HASKINS, S.C. Use of analgesics postoperatively in a small animal intensive care setting. **Journal of American Veterinary Association**, v.10, p.1266-1268,

1997.

HAWKEY, C.J. COX-2 inhibitors. **Lancet**, v.353, p.307-314, 1999.

HELLEBREKERS, L.J. **Dor em animais**. São Paulo: Manole, 2002. 166p.

HENRY, R.J.; CHIAMORI, N.; GOLUB, O.; BERKMAN, S. Studies on the determination of bile pigments. II. Spectrophotometric determination of bilirubin and hemoglobin in serum. **American Journal Clinic Pathology**, v.34, p.381, 1960.

HOCHBERG, M.C. NSAIDs: mechanisms and pathways of action. **Hospital Practice**, v.15, 1989, p.185-198.

ILKIW, J.A. Avanços no controle da dor. **Cães e Gatos**, n.86, p.8, 1999.

ISEL, P.A. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. **The pharmacological basis of therapeutics**. McGraw-Hill: New York, 1998, p.617-657.

KANECO, J.J.; BRUSS, M. *et al.* **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5 ed. San Diego: Academic Press, 1997, 932p.

KARIM, A.; LAURENT, A.; SLATER, M.E. *et al.* A pharmacokinetic study of intramuscular (IM) parecoxib sodium in normal subjects. **Journal of Clinical Pharmacology**, v.41, p.1111-1119, 2001.

KARMEN, A note on the spectrometric assay of glutamic-oxalacetic transaminase in human blood serum. **Journal Clinical Investigation**, v.34, n.1,

p.131-133, 1955.

KAUFMAN, W.E. ANDREASSON, K.L. ISAKSON, P.C. Cyclooxygenases and the central nervous system. **Prostaglandins**, v.54, p.601-624, 1997.

KEHLET, H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. **British Journal Anaesthesia**, v.63, p.189-195, 1989.

KERR, M.G. **Exames laboratoriais em Medicina Veterinária – Bioquímica Clínica e Hematologia**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2002, p.241-243.

KHURSHEED, M. New potions for managing chronic pain in small animals. **Veterinary Medicine**, v. 94, n.4, p.352-357, 1999.

KORE, A.M. Toxicology of nonsteroidal antiinflammatory drugs. **Veterinary Clinic North American Small Animal Practice**, v.20, p.419-430, 1990.

KRUMMEL, T.; DIMITROV, B.; MOULIN, B. *et al.* Acute renal failure induced by topical ketoprofen. **British Medical Journal**, v. 320, n.7227, p.93, 2000.

LANDONI, M.F.; CUNNINGHAM, F.M.; LEES, P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketoprofen in calves applying PK/PD modeling. **Journal Veterinary Pharmacology**, v.18, p.315-324, 1995.

LANGLAND, F.; TURPIN, M.; WALLER, P. *et al.* A comparative analgesic efficacy study of parecoxib, a new COX-2 specific inhibitor, in post-gynecologic surgery patients. **Trabalho apresentado na American Pain Society**, Atlanta, Geórgia, EUA, novembro, 2000.

LANGMAN, M.J.; JENSEN, D.M.; WATSON, D.J. *et al.* Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. **Journal of America Medical Association**, v.282, p.1929-1933, 1999.

LASCELES, B.D.D.X. Analgesia preoperatoria-opiáceos y AINEs. **Waltham Focus**, v.9, p.2-9, 1999.

LORENZ, M.D.; CORNELIUS, L.M.; FERGUSON, D.C. **Terapêutica clínica em pequenos animais**. Rio de Janeiro: Interlivros, 1996, p.200-216.

MADER, D.R. Metabolic scaling of antibiotic dosages. In: FRYE, F.L. **Reptile care – An atlas of diseases and treatments**. v. 2. Neptune City: TFH Publications, 1991, p.632-633.

MALINOVISKY, J.M.; NORMAND, L.L.; LEPAGE, J.Y. *et al.* The effects of intravenous opioids and ketoprofen in humans. **Anaesthesia and Analgesia**, v.87, p.456-461, 1998.

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.

McMURRAY, R.W.; HARDY, K.J. Cox-2 inhibitors: today and tomorrow. **American Journal of Medicine**, v.323, n.4, p.181-189, 2002.

McNAB, B.K. Complications inherent in scaling the basal rate of metabolism in mammals. **The Quarterly Review of Biology**. Chicago, v. 3, n.1, p.25-54, 1988.

McNEIL, P. E. Acute tubulo-interstitial nephritis in a dog after halothane anaesthesia and administration of flunixin meglumine and trimethoprim-

sulphadiazine. **Veterinary Record**, v.15, p.148-151, 1992.

McPHAIL, C.M.; LAPPIN, M.R.; Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. **Journal of America Veterinary Medical Association**, v.212, p.1895-1901, 1998.

MEYER, D.J.; COLES, E.H.; RICH, L.J. **Medicina de Laboratório Veterinária: interpretação e diagnóstico**. São Paulo: Roca, 1995, p.47-61.

MEYER, D.J.; HARVEY, J.W. **Veterinary Laboratory Medicine, interpretação & diagnosis**. 2 ed. Philadelphia: W B Saunders, 1998, 308p.

MORDENTI, J. Dosage regiment design for pharmaceutical studies conducted in animals. **Journal Pharmacology Science**. v.75, n.9, p.852-856, 1986.

MORTON, D.B.; GRIFFITHS, P.H.M. Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and hypothesis for assesement. **Veterinary Record**, v.116, p.431-436, 1985.

NEEDLEMAN, P.; ISAKSON, P.C. Discovery and function of COX-2. **Journal Rheumatology**, v.24, supl.49, p.6-8, 1997.

O'BEIRNE, J.P.; CAIRNS, S.R. Cholestatic hepatitis in association with celecoxib. **British Medical Journal**, v.323, 2001, p.23.

OLIVA, V.N.L.S.; MAIA, C.A.A.; SILVA, B.M. *et al.* Avaliação clínica de diferentes antiinflamatórios não-esteróides na analgesia pós-operatória de cirurgias ortopédicas em cães. **Clínica Veterinária**, 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**, n.118, p.59-65, 2000.

PADDLEFORD, R.R. **Manual de anestesia em pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2001, Cap:10. p.263-284.

PAPICH, M.G. Principles of analgesic drug therapy. **The Veterinary Record**, v.29, n.152, 2003, p.392-394.

PARTON, K.; BALMER, T.V.; BOYLE, J. *et al.* The pahmacokinetics 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.

PERINI, R.; FIORUCCI, S.; WALLACE, J.L. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastroitestinal injury and repair: a window of opportunity for cyclooxygenase-inhibiting nitric oxide donors. **Canadian Journal Gastroenterology**, v.18, n.4, p.229-236, 2004.

PFIZER. Monografia BextraTM IV/IM. **Laboratórios Pfizer Ltda**, São Paulo, 2003, 58p.

PIBAROT, P.; DUPUIS, J.; GRINAUX, E. Comparison of ketoprofen, oxymorphone hydrochloride, and butorphanol in the treatment of postoperative

pain in dogs. **Journal of America Veterinary Medical Association**, v.211, n.4, p.438-444, 1997.

POPILSKIS, S.; KOHN, D.; LAURENT, L. Efficacy of epidural morphine versus morphine for posttoracotomy in the dogs. **Journal Veterinary Anesthesia**, v.20, p.21-15, 1993.

POLLOCK, C. Postoperative management of the exotic animal patient. Review. **Veterinary Clinic North American Exotic Animal Practice**, v.5, n.1, p.83-212, 2002.

PRESCOTT, L.F. Liver damage with non-narcotic analgesic. **Medicine Toxicology**, v.1, p.44-56, 1986.

REDROBE, S. Exotics on the Internet. **Veterinary Record**. v.141, n.3, p.84, 1997.

REDROBE, S. Tratamento analgésico prático em espécies animais exóticas. In: HELLEBREKERS, L.J. **Dor em animais**. São Paulo: Manole, 2002, p.135-149.

REID, J.; NOLAN, A.M. A comparison of the postoperative analgesic and sedative effects of flunixin and papaveratum in the dog. **Journal of Small Animal Practice**, v.32, p.603-608, 1996.

ROY, A.V. Rapid method for determining alkaline phosphatase activity in serum with thymolphthalein monophosphate. **Clinic Chemical**, v.16, n.5, p.431-436, 1970.

SALIDO, M.; ABÁSULO, L.; BAÑARES, A. Revisión de los antiinflamatorios

inibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2. **Informação Terapêutica del Sistema Nacional de Salud**. v.25, n.2, p.46-52, 2001.

SACKMAN, J.E. Pain: its perception and alleviation in dogs and cats. Part I. The physiology of pain. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v.13, n.1, p.71-75, 1991.

SCHMIDT-NIELSEN, K. **Scaling: Why is animal size so important?** Cambridge: Cambridge University Press, 1984, p.90-98.

SEDGWICK, C.J. Allometric scaling the data base for vital sign assessment used in general anesthesia of zoological species. In: American association of zoo veterinarians annual conference. **Proceedings...**, p.360-369, 1991.

SEDGWICK, C.J. Allometric scaling and emergency care: The importance of body size. In: FOWLER, M. E. **Zoo & wild animal medicine**. 3 ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993, p.34-37.

SEDGWICK, C.J.; BORKOWSKI, R. Allometric scaling: extrapolating treatment regimens for reptiles. In: MADER, D. R. **Reptile Medicine & Surgery**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996, p.235-240.

SEDGWICK, C.J.; POKRAS, M.A. Extrapolating treatment priods by allometric scaling. In: American animal hospitals association's 55 th annual meeting. **Proceedings...**, p.156-161, 1988.

SEVELIUS, E.; JONSSON L.H. Pathogenic aspects of chronic liver disease in dog. In: KIRK, R. W.; BONAGURA, J. D. **Current Veterinary Therapy XII**. Philadelphia: W B Saunders, 1995, p.740-742.

SHIMADA, S.G.; OTTERNESS, I.G.; STITT, J.T. A study of the mechanism of action of the mild analgesic dypyrone. **Journal Pharmacology Toxicology Methods**, v.42, n.2, p.79-85, 1994.

SHIMPO, K.; TAKEUCHI, M.; KIGUCHI, M. *et al.* 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**. 2000, 93f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Santa Maria, 2000.

SILVEIRA, A.F.; FLÔRES, L.N.; ROSSATO, J. *et al.* Análise histopatológica do estômago, fígado e rim de ratos submetidos à terapia antiinflamatória não esteróide. Disponível em: <<http://www.redevet.com.br/artigos/analise.htm>>. Acesso em: 16 maio 2004.

SIMON, L.S.; WEAVER, A.L.; GRAHAM, D.Y. *et al.* Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. **The Journal of the American Medical Association**, v.282, p.1921-1928, 1999.

SPINOSA, H.S. Introdução à Farmacologia Veterinária. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L., BERNARDI, M.M. **Farmacologia aplicada a Medicina Veterinária**, 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, Cap. 1, p.03-05.

SPINOSA, H.S.; SPINOSA, F.R.N. Eutanásia. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK,

S.L., BERNARDI, M.M. **Farmacologia aplicada a Medicina Veterinária**, 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, Cap. 59, p.679-682.

TALLEY, J.J.; BROWN, D.L.; CARTER, J.S. *et al.* 4-[5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]-benzenesulfonamide, valdecoxib: a potent and selective inhibitor of COX-2. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.43, p.775-777, 2000.

TASAKA, A.C. Antiinflamatórios não esteroidais. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L., BERNARDI, M.M. **Farmacologia aplicada a Medicina Veterinária**, 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, Cap. 21, p.225-250.

TAYLOR, P.M.; WINNARD, J.G.; JEFFERIES, R. Flunixin in the cat: a pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological study. **British Veterinary Journal**, v.150, n.3, p.253-262, 1994.

TEIXEIRA, M.J.; PIMENTA, C.A.M. A evolução do conhecimento. In: TEIXEIRA, M.J. **Dor: conceitos gerais**. São Paulo: Limay, 1994, p.3-5.

TEIXEIRA, M.J. Fisiologia da dor. In: TEIXEIRA, M.J. **Dor: conceitos gerais**. São Paulo, Limay, 1994, p.8-32.

THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. Perioperative pain and distress. In: THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. **Lumb and Jone's veterinary anaesthesia**. 3. ed. Baltimore: William and Wilkins, 1996, p.40-62.

TRAVERSA, G.; BIANCHI, C.; DA CAS, R. *et al.* Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-

inflammatory drugs. **British Medical Journal**, v.327, p.18-22, 2003.

TURNER, J.L. Postoperative Analgesia. In: McGOLDRICK, K.E. **Ambulatory Anesthesiology**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995, p.656-669.

VANE, J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. **Natura New Biology**, p.231-232, 1971.

VALAT, J.P.; ACCARDO, S.; REGINSTER, J.Y. *et al.* A comparison of the efficacy and tolerability of meloxicam and diclofenac in the treatment of patients with osteoarthritis of the lumbar spine. **Inflammation Research**, v.50, n.1, p.30-34, 2001.

VALLE, L.B.S.; OLIVEIRA-FILHO, R.M.; DE LÚCIA, R. *et al.* **Farmacologia Integrada. Farmacologia Básica**. Livraria Atheneu: Rio de Janeiro, 1988, 463p.

VANE, J.R.; BOTTING, R.M. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. **Inflammation Research**, p.1-10, 1995.

VANE, J.R.; BOTTING, R.M. Overview: mechanisms of action of anti-inflammatory drugs. In: VANE, J.; BOTTING, J.; BOTTING, R. **Improved Non-steroid Anti-inflamantory Drugs: Cox-2 Enzime Inhibitors**. Massachussets: Kluwer Academic Publishers, 1996, p.1-27.

VILLAR, D.; BUCK, W.B.; GONZALEZ, J.M. Ibuprofen, aspirin and acetaminophen toxicosis and treatment in dogs and cats. **Veterinary and Human Toxicology**, v.40, n.3, p.156-162, 1998.

WALLACE, J.L. NSAID gastroenteropathy: past, present and future.

Review. **Canadian Journal Gastroenterology**, v.10, n.17, p.451-459, 1996.

WALLACE, J.L.; SOLDATO, P.D. The therapeutic potential of NO-NSAIDs. **Fundamental Clinic Pharmacology**, v.17, n.1, p.11-20, 2003.

WITHERS, P.C. Animal energetics. In: _ _ _ _ . **Comparative animal physiology**, Fort Worth: Saunders College Publishing, p.82-121, 1992.

WRIGHT, J.M. The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs.

Canadian Medical Association Journal, v.167, n.10, p.1131-1137, 2002.