

Avaliações hematológicas e bioquímicas do uso de diclofenaco de sódio, meloxicam e firocoxibe em ratos

Evaluations hematological and biochemical by the use of sodium diclofenac, meloxicam and firocoxib in rats

Cristiane Moraes BARBOSA¹; Michiko SAKATE¹; Annelise Carla CAMPLESI¹; Maria do Carmo Fernandez VAILATI¹; Livia Fagundes MORAES¹; Regina Kiomi TAKAHIRA¹

¹Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista, Botucatu-SP

Resumo

O presente trabalho avaliou os parâmetros hematológicos e bioquímicos do uso de diclofenaco de sódio, meloxicam e firocoxibe em ratos Wistar. Os ratos foram distribuídos em grupos: G1 (controle), G2 (diclofenaco de sódio: 15 mg/kg), G3 (meloxicam: 2,0 mg/ kg), G4 (meloxicam: 10,0 mg/ kg), G5 (firocoxibe: 5,0 mg/ kg) e G6 (firocoxibe: 25,0 mg/ kg). Os fármacos foram administrados por via intragástrica (*gavage*) a cada 24 horas, durante cinco dias e avaliados em três momentos: M1 (48 horas após o início do tratamento), M2 (96 horas após o início do tratamento) e M3 (72 horas após o término do tratamento). Em cada momento de cada grupo, foram avaliados de cinco a sete animais e realizados os exames laboratoriais. Não foram observadas alterações significativas nos parâmetros bioquímicos e hematológicos com o uso de meloxicam e firocoxibe. O diclofenaco de sódio produziu alterações no eritrograma (redução de hemácias, hematócrito e na taxa de hemoglobina) durante o tratamento e não alterou a contagem das plaquetas e leucometria, com exceção dos basófilos. Não produziu alterações nas atividades de AST, FA, GGT, ureia, creatinina, sódio e potássio. Entretanto, causou diminuições das proteínas plasmática e total sérica, albumina e globulina. Conclui-se que o diclofenaco de sódio não produz grandes alterações no hemograma e exames bioquímicos, enquanto que, o meloxicam e o firocoxibe não produzem alterações e efeitos deletérios dose-dependentes nestes exames laboratoriais.

Palavras-chave: Diclofenaco de sódio. Meloxicam. Firocoxibe. Exames laboratoriais. Ratos.

Abstract

This work has evaluated the hematological and biochemical profile by the use of sodium diclofenac, meloxicam and firocoxib in Wistar rats. The rats were distributed in groups: G1 (control), G2 (diclofenac sodium: 15 mg/kg), G3 (meloxicam: 2.0 mg/ kg), G4 (meloxicam: 10.0 mg/ kg), G5 (firocoxib: 5.0 mg/ kg) and G6 (firocoxib: 25.0 mg/ kg). The drugs were administered intragastrically (*gavage*) once a day, during five days and evaluated in three moments: M1 (48 hours after the beginning of the treatment), M2 (96 hours after the beginning of the treatment) and M3 (72 hours after the ending of the treatment). In each moment of each group, five to seven animals were evaluated and laboratory exams were performed. There were no significant changes observed in the biochemical and hematological parameters by the use of meloxicam and firocoxib. One of the effects of the sodium diclofenac was eritrogram variation as hematocrit, erythrocytes, hemoglobin decrease during the treatment. In addition, the platelets and total white blood cells counts did not change except for basophil. There was no changes in AST, ALP, GGT, urea, creatinine, sodium, potassium values. However, the values of protein, globulin and albumin decreased. It was concluded that diclofenac sodium does not provide large variations in the hemogram and biochemical profile than the meloxicam and firocoxib do not provide deleterious effects in laboratories tests.

Keywords: Sodium diclofenac. Meloxicam. Firocoxib. Laboratories parameters. Rats.

Introdução

Os agentes anti-inflamatórios não esteroides são extensamente utilizados pelos seres humanos e animais¹. A ação dos AINES deve-se à inibição das enzimas ciclooxigenases (COXs), que convertem o ácido araquidônico, liberado das membranas fosfolipídicas,

Correspondência para:

Prof. Ass. Dra. Michiko Sakate
Universidade Estadual Paulista – UNESP/ Botucatu, Faculdade de
Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ) - Departamento de Clínica
Veterinária, Distrito Rubião Júnior, sem número. Botucatu-SP.
CEP: 18618-000
e-mail: michikos@fmvz.unesp.br

Recebido para publicação: 04/10/2008

Aprovado para publicação: 27/08/2009

em prostaglandinas (PGs)^{2,3}. A enzima COX está presente em duas isoformas, COX-1 e COX-2⁴. A COX-1, presente na maioria dos tecidos, está relacionada à função renal, à agregação plaquetária e à proteção da mucosa gástrica⁵. Por outro lado, a enzima COX-2 tem sua expressão aumentada principalmente em processos inflamatórios, em resposta a mediadores da inflamação³. A toxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) depende, entre diversos fatores, da sua ação mais ou menos seletiva sobre as COX-1 e COX-2².

Atualmente, há mais de cinquenta diferentes AINES no mercado e há ainda um fluxo contínuo de novas preparações⁶. O diclofenaco de sódio promove inibição inespecífica das COXs. Esta droga é bastante utilizada na medicina humana¹, mas sua aplicação tem sido limitada devido a seus efeitos colaterais, que incluem lesões gastrointestinais, renais e hepáticas⁷.

O meloxicam é um AINE preferencialmente seletivo para COX-2⁸ e tem se mostrado mais seguro em relação aos efeitos adversos, quando comparado aos dos anti-inflamatórios sem ação seletiva sobre a COX-2⁹. Não induziu importantes mudanças nos parâmetros hematológicos e bioquímicos quando administrado em ratos¹⁰ e em cães clinicamente saudáveis⁹. Promove efeitos deletérios, dose-dependentes, nas células sanguíneas em cães, quando administrado em doses cinco a dez vezes maiores que a dose terapêutica, durante 16 dias de tratamento¹¹.

O firocoxibe é um inibidor altamente seletivo da COX-2 e é membro da classe coxibe desenvolvida especialmente para uso veterinário¹². É aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para controle da dor e inflamação causadas pela osteoartrite em cavalos e cães¹³. Apresentou boa tolerância e não induziu alterações hematológicas e bioquímicas em seis cães saudáveis que receberam firocoxibe durante 28 dias¹⁴.

A existência de poucos trabalhos na comparação dos AINES de acordo com a sua capacidade de inibição COX-1 e 2, em relação às alterações laboratoriais, e a ausência de dados sobre o novo anti-inflamatório

firocoxibe em roedores, sustentam a proposta do presente estudo em avaliar as alterações hematológicas e bioquímicas do uso de diclofenaco de sódio, meloxicam e firocoxibe em ratos.

Material e Método

Foram utilizados 94 ratos Wistar, machos, de dois meses de idade e peso corporal entre 230 e 280 gramas. Os animais foram mantidos em gaiolas coletivas no biotério de experimentação, em ambiente com controle de luz (ciclos de 12 horas) e temperatura constante (25 °C), umidade do ar de 55-65%, tempo de exaustão de dez trocas de ar da sala/hora, recebendo dieta padrão para animais de laboratório (Purina®) e água *ad libitum*. Este estudo foi aprovado pela Câmara de Ética em Experimentação (nº 80/2007). Os animais foram distribuídos em seis grupos: (G) experimentais: G1-controle: 0,3 mL/ 100 g de peso vivo de solução fisiológica; G2- diclofenaco de sódio (Voltaren®, Novartis): 15 mg/kg; G3- meloxicam (Meloxicam®, EMS): 2,0 mg/kg; G4- meloxicam: 10 mg/kg; G5- firocoxibe (Previcox®, Merial): 5,0 mg/kg; G6- firocoxibe: 25,0 mg/kg. Os animais foram avaliados em três momentos: (M): M1 (48 horas após o início do tratamento), M2 (96 horas após o início do tratamento) e M3 (72 horas após o término do tratamento). Em cada momento de cada grupo, foram avaliados cinco animais, com exceção do G1 em M1 e M2 (n = 6) e G2 em M3 (n = 7). As dosagens do G2¹⁵ e G3^{16,17} foram estabelecidas com base em estudos experimentais. Não há estudos experimentais relatando o uso do firocoxibe em roedores, portanto a dosagem do G5 foi a mesma recomendada para cães¹⁴. As dosagens dos grupos G4 e G6 correspondem a cinco vezes às dosagens utilizadas respectivamente nos grupos G3 e G5. Os AINES foram remanipulados e o excipiente utilizado foi inerte. A dosagem de cada cápsula para cada grupo foi baseada no peso de 300 gramas. O conteúdo da cápsula foi diluído em 0,9 mL

de solução fisiológica 0,9 %. Os ratos foram pesados e posteriormente calculou-se o volume de administração. A administração do AINE foi por via intragástrica pelo método de *gavage*¹⁸, a cada 24 horas, durante cinco dias. Os animais foram submetidos à eutanásia no final de cada momento e para tal procedimento foi utilizado pentobarbital na dose de 150 mg/kg por via intraperitoneal. Foi colhida amostra sanguínea, uma única vez, por punção intracardiaca.

Foram realizados hemograma, contagem de plaquetas e bioquímica sérica (ureia, creatinina, aspartato aminotransferase - AST, fosfatase alcalina - FA, gama-glutamilttransferase - GGT, proteínas total - PT sérica, albumina, globulina, sódio e potássio). Foi realizada a diluição manual em câmara hematimétrica para as contagens das hemácias, leucócitos e plaquetas e realizado diferencial em 100 leucócitos. Para a dosagem da hemoglobina, foi utilizado o método da cianometahemoglobina por meio do aparelho Celm SB-190. A mensuração da PT plasmática foi realizada por refratometria e o hematócrito pelo método do microhematócrito. Para as dosagens dos exames bioquímicos foram utilizados kits comerciais da Katal® (ureia, AST, FA, GGT, PT, albumina), Laborlab® (creatinina) e Celm® (sódio e potássio). Foram utilizados métodos de espectrofotometria (colorimétrico) nas dosagens de ureia, PT sérica e albumina e método cinético nas dosagens de AST, FA, GGT e creatinina, para ambos os métodos utilizou-se o aparelho Celm SB-190 e com atividade enzimática a 37° C. Para as dosagens de sódio e potássio, o método de fotometria de chama por meio do aparelho FC-280 foi aplicado.

Foi feita a análise de variância (ANOVA) de dois fatores, seguido do teste de Tukey para comparações múltiplas. O programa utilizado foi o SAS, versão 9.1.3.

Resultados e Discussão

Como o presente trabalho é experimental, os resultados serão exclusivamente comparados com

trabalhos realizados em ratos. Não há, na literatura, dados sobre hemograma e exames bioquímicos em ratos com o uso do AINE firocoxibe para que se possa compará-los com os do presente trabalho. O uso dos AINES meloxicam e firocoxibe não causou alterações significativas nos parâmetros hematológicos e bioquímicos (Tabelas 1, 2, 3 e 4). As alterações mais significativas ocorreram com os animais do grupo G2 (Tabelas 1, 2, 3 e 4).

Na hematimetria, existiu diferença significativa, entre as médias dos grupos, das hemácias, hematócrito e hemoglobina. Sendo que o grupo G2 apresentou a menor média em comparação aos demais grupos (Tabela 3). Houve diferença significativa também entre os diferentes momentos e grupos de avaliação, em relação à hemoglobina. Nos momentos M1 e M2, os valores médios da hemoglobina do G2 foram menores em comparação aos outros grupos. No G2, os valores médios da hemoglobina foram maiores no M3 em comparação aos momentos M1 e M2 (Tabela 1). Estes dados estão de acordo com alterações sugestivas de anemia encontradas em ratos Wistar que receberam diclofenaco (3 mg/kg, a cada 12 horas, por via intragástrica, 14 dias), possivelmente relacionadas ao sangramento gastrointestinal após administração do diclofenaco, sendo consistente com a injúria intestinal observada macroscopicamente neste trabalho¹⁹.

Não houve alterações significativas das plaquetas (Tabelas 1 e 3). Este fato também foi observado em ratos Wistar tratados com meloxicam (3,75 mg/kg, a cada 24 horas, por via intragástrica durante 14 e 28 dias)¹⁰. Por outro lado, podem ocorrer trombocitopenia com o uso de AINES¹, contrariando os dados obtidos neste trabalho. Além disso, foram observadas elevações na contagem de plaquetas em ratos Wistar que receberam diclofenaco durante 14 dias¹⁹. A trombocitose pode ter ocorrido secundariamente a hemorragias crônicas²⁰.

Outras alterações hematológicas que podem ocorrer com o uso de AINES são leucopenias e agranulo-

Tabela 1 - Valores médios do Hemograma segundo grupos e momentos de avaliação – Botucatu – 2008

	G1	G2	G3	G4	G5	G6
Hemácias 10⁶/ L (p = 0,5780)						
M1	5,74 Aa	4,84 Aa	6,11Aa	5,91 Aa	6,19Aa	6,36Aa
M2	5,11 Aa	4,08 Aa	4,56Aa	5,12 Aa	5,23Aa	5,03Aa
M3	5,41 Aa	4,55 Aa	5,82Aa	5,56Aa	5,19Aa	5,06Aa
Hemoglobina g/dL (p = 0,0432).						
M1	12,67 Aa	9,84 Ab	12,14 Aa	11,58 Aa	11,94 Aa	12,40 Aa
M2	12,97 Aa	10,22 Ab	12,38 Aa	12,48 Aa	12,94 Aa	12,60 Aa
M3	12,16 Aa	11,84 Ba	12,24 Aa	11,82 Aa	12,34 Aa	12,44 Aa
Hematócrito % (p = 0,1748)						
M1	42,50 Aa	35,60 Aa	40,80 Aa	40,80 Aa	39,80 Aa	43,60 Aa
M2	43,50 Aa	34,20 Aa	42,20 Aa	42,20 Aa	44,20 Aa	43,20 Aa
M3	42,40 Aa	39,29 Aa	40,20 Aa	40,20 Aa	42,00 Aa	43,20 Aa
PT plasmática g/dL (p = 0,8548).						
M1	6,00 Aa	5,48 Aa	5,68 Aa	5,64 Aa	5,96 Aa	5,84 Aa
M2	6,03 Aa	5,56 Aa	6,08 Aa	6,2 Aa	6,16 Aa	6,32 Aa
M3	6,52 Aa	5,89 Aa	6,16 Aa	6,32 Aa	6,28 Aa	6,4 Aa
Plaquetas 10⁵/ L (p = 0,4635).						
M1	6,28 Aa	5,14 Aa	7,38 Aa	6,62 Aa	5,63 Aa	6,23 Aa
M2	6,24 ±1,32	6,22 Aa	6,36 Aa	6,87 Aa	6,44 Aa	6,10 Aa
M3	6,74 Aa	7,63 Aa	6,45 Aa	6,94 Aa	6,70 Aa	7,28 Aa
Leucócitos 10³/ L (p = 0,2594)						
M1	6,89 Aa	7,52 Aa	7,34 Aa	6,52 Aa	5,54 Aa	6,06 Aa
M2	7,18 Aa	6,77 Aa	6,26 Aa	8,19 Aa	7,72 Aa	5,81 Aa
M3	6,39 Aa	8,44 Aa	7,58 Aa	7,52 Aa	6,02 Aa	5,58 Aa
Neutrófilos 10³/ L (p = 0,4932)						
M1	1,73 Aa	2,06 Aa	1,95 Aa	1,92 Aa	1,95 Aa	2,04 Aa
M2	1,91 Aa	2,42 Aa	2,19 Aa	2,61 Aa	2,37 Aa	1,63 Aa
M3	1,68 Aa	2,71 ± Aa	2,94 Aa	3,22 Aa	1,85 Aa	2,48 Aa
Linfócitos 10³/ L (p = 0,2074)						
M1	4,60 Aa	4,72 Aa	5,02 Aa	3,99 Aa	3,33 Aa	3,65 Aa
M2	4,90 Aa	4,47 Aa	3,86 Aa	5,16 Aa	5,08 Aa	3,88 Aa
M3	4,39 Aa	5,21 Aa	4,08 Aa	3,78 Aa	3,84 Aa	3,40 Aa
Eosinófilos 10³/ L (p = 0,0586)						
M1	0,16 Aa	0,36 Aa	0,05 Aa	0,07 Aa	0,08 Aa	0,12 Aa
M2	0,13 Aa	0,13 Aa	0,10 Aa	0,04 Aa	0,13 Aa	0,09 Aa
M3	0,76 Aa	0,15 Aa	0,23 Aa	0,16 Aa	0,04 Aa	0,14 Aa
Basófilos 10³/ L (p = 0,0737)						
M1	0,02 Aa	0,05 Aa	0,01 Aa	0,040 Aa	0,00 Aa	0,00 Aa
M2	0,01 Aa	0,00 Aa	0,01 Aa	0,01 Aa	0,00 Aa	0,09 Aa
M3	0,00 Aa	0,10 Aa	0,00 Aa	0,03 Aa	0,01 Aa	0,02 Aa
Monócitos 10³/ L (p = 0,4162)						
M1	0,34 Aa	0,42 Aa	0,28 Aa	0,40 Aa	0,16 Aa	0,23 Aa
M2	0,21 Aa	0,49 Aa	0,08 Aa	0,35 Aa	0,13 Aa	0,19 Aa
M3	0,23 Aa	0,25 Aa	0,31 Aa	0,31 Aa	0,26 Aa	0,24 Aa
Bastonetes 10³/ L (p = 0,6602)						
M1	0,01 Aa	0,00 Aa	0,01 Aa	0,04 Aa	0,00 Aa	0,00 Aa
M2	0,00 Aa	0,00 Aa	0,00 Aa	0,00 Aa	0,00 Aa	0,00 Aa
M3	0,00 Aa	0,00 Aa	0,00 Aa	0,00 Aa	0,00 Aa	0,00 Aa

G1: controle 0,3 mL/100 g de p.v. de S. F; G2: diclofenaco de sódio 15 mg/kg; G3: meloxicam 2,0 mg/kg;

G4: meloxicam 10 mg/kg; G5: firocoxibe 5,0 mg/kg; G6: firocoxibe: 25,0 mg/kg).

M1: 48 h após o início do tratamento; M2: 96 h após o início do tratamento; M3: 72 h após o término do tratamento

n = 5 animais para todos os grupos em cada momento de avaliação, com exceção do G1 em M1 e M2 (n = 6) e G2 em M3 (n = 7).

Letras maiúsculas: comparação entre momentos (linhas); letras minúsculas: comparação entre grupos (colunas); letras iguais não diferem entre si; p < 0,05)

Tabela 2 - Valores médios dos Exames Bioquímicos segundo grupos e momentos de avaliação – Botucatu – 2008

	G1	G2	G3	G4	G5	G6
AST UI/L (p = 0,8201)						
M1	93,83 Aa	79,6 Aa	85,2 Aa	87,6 Aa	80,2 Aa	80,4 Aa
M2	92,5 Aa	90,4 Aa	94,4 Aa	87,4 Aa	96 Aa	84,8 Aa
M3	86,2 Aa	79,86 Aa	86,6 Aa	79,8 Aa	82,4 Aa	82,6 Aa
FA UI/dL (p = 0,7781)						
M1	60,73 Aa	48,77 Aa	61,67 Aa	52,53 Aa	58,10 Aa	57,71 Aa
M2	55,72 Aa	54,65 Aa	64,92 Aa	59,69 Aa	56,32 Aa	52,50 Aa
M3	52,95 Aa	53,29 Aa	57,56 Aa	67,94 Aa	66,45 Aa	59,37 Aa
GGT UI/L (p = 0,6688)						
M1	1,28 Aa	1,82 ± 0,80	1,12 ± 0,38	1,12 ± 0,63	1,12 ± 0,63	1,54 ± 0,91
M2	1,52 Aa	1,4 ± 0,70	1,4 ± 0,50	1,4 ± 0,86	0,98 ± 0,38	1,4 ± 0,50
M3	1,12 Aa	1,1 ± 0,55	1,4 ± 0,99	1,4 ± 0,50	1,4 ± 0,86	0,98 ± 0,38
PT sérica g/dL (p = 0,8609)						
M1	5,63 ± 0,43	4,4 Aa	5,04 Aa	5,3 Aa	5,4 Aa	5,36 Aa
M2	5,5 ± 0,22	4,96 Aa	5,48 Aa	5,52 Aa	5,56 Aa	5,68 Aa
M3	5,9 ± 0,28	5,00 Aa	5,56 Aa	5,68 Aa	5,72 Aa	5,84 Aa
Albumina g/dL (p = 0,4338)						
M1	3,56 Aa	3,31 Aa	3,24 Aa	3,04 Aa	3,18 Aa	3,3 Aa
M2	3,2 Aa	2,79 Aa	3,06 Aa	3,00 Aa	3,25 Aa	3,3 Aa
M3	3,66 Aa	3,17 Aa	3,27 Aa	3,51 Aa	3,44 Aa	3,35 Aa
Globulina g/dL (p = 0,4929)						
M1	2,07 Aa	1,08 Aa	1,8 Aa	2,26 Aa	2,22 Aa	2,06 Aa
M2	2,3 Aa	2,16 Aa	2,42 Aa	2,52 Aa	2,31 Aa	2,37 Aa
M3	2,24 Aa	1,82 Aa	2,29 Aa	2,17 Aa	2,27 Aa	2,49 Aa
Ureia mg/dL (p = 0,0337)						
M1	43,77Aab	46,32 Aa	41,2 Aab	44,44 Aab	39,06 Ab	39,00 Ab
M2	41,85Aa	39,72 Ba	45,16 ABa	40,56 Aa	45,74 Ba	44,36 Aa
M3	42,36 Aa	41,59 ABa	47,68 Ba	41,36 Aa	41,72 ABa	41,98 Aa
Creatinina mg/dL (p = 0,4484)						
M1	0,48 Aa	0,42 Aa	0,5 Aa	0,52 Aa	0,5 Aa	0,44 Aa
M2	0,45 Aa	0,48 Aa	0,48 Aa	0,44 ± 0,05	0,48 Aa	0,48 Aa
M3	0,52 Aa	0,44 Aa	0,58 Aa	0,5 Aa	0,52 Aa	0,5 Aa
Sódio mEq/L (p = 0,0351)						
M1	151,50 Aa	162,40 Aa	147,80 Ab	147,80 Ab	145,20 Ab	145,80 Ab
M2	142,17 Aa	139,60 Ba	145,20 Aa	141,40 Aa	147,60 Aa	146,00 Aa
M3	145,2 Aa	156,14 Aa	148,20 Aa	146,60 Aa	145,00 Aa	145,00 Aa
Potássio mEq/L (p = 0,1564)						
M1	5,60 Aa	6,28 Aa	5,3 Aa	5,64 Aa	4,94 Aa	5,32 Aa
M2	5,50 Aa	5,86 Aa	5,48 Aa	5,46 Aa	6,14 Aa	5,46 Aa
M3	5,12 Aa	5,81 Aa	6,02 Aa	5,28 Aa	5,62 Aa	5,46 Aa

G1: controle 0,3 mL/100 g de p.v. de S. F; G2: diclofenaco de sódio 15 mg/kg; G3: meloxicam 2,0 mg/kg;

G4: meloxicam 10 mg/kg; G5: firocoxibe 5,0 mg/kg; G6: firocoxibe: 25,0 mg/kg.

M1: 48 h após o início do tratamento; M2: 96 h após o início do tratamento; M3: 72 h após o término do tratamento

N = 5 animais para todos os grupos em cada momento de avaliação, com exceção do G1 em M1 e M2 (n = 6) e G2 em M3 (n = 7).

Letras maiúsculas: comparação ente momentos (linhas); letras minúsculas: comparação entre grupos (colunas); letras iguais não diferem entre si; p < 0,0

citoses¹. No entanto, não houve diferença significativa nas contagens de leucócitos, bastonetes, neutrófilos, linfócitos, eosinófilos, basófilos e monócitos entre os diferentes momentos de avaliação e grupos (Tabela 1). Porém, existiu diferença significativa entre as médias

dos grupos, sendo que o grupo G2 apresentou valores médios maiores de leucócitos em comparação aos do G6 e valores maiores de monócitos em comparação aos dos grupos G3, G5 e G6, mas sem diferenças significativas em comparação aos do grupo controle

Tabela 3 - Valores médios dos grupos no Hemograma e Exames Bioquímicos – Botucatu – 2008

	G1	G2	G3	G4	G5	G6	p
Hemograma							
Hemácias 10 ⁶ / L	5,42 A	4,49 B	5,50 A	5,53 A	5,54 A	5,48 A	0,0004
Hemoglobina g/dL	12,59 A	10,63 B	12,25 A	11,96 A	12,40 A	12,48 A	< 0,0001
Hematócrito %	42,80 A	36,36 B	41,93 A	41,06 A	42,00 A	43,33 A	< 0,0001
PT plasmática g/dL	6,18 A	5,64 B	5,97 A	6,05 A	6,13 A	6,18 A	0,0020
Plaquetas 10 ³ / L	6,42 A	6,33 A	6,73 A	6,81 A	6,26 A	6,54 A	0,8953
Leucócitos 10 ³ / L	6,82 AB	7,58 A	7,06 AB	7,41 AB	6,43 AB	5,82 B	0,0261
Neutrófilos 10 ³ / L	1,77 A	2,40 A	2,36 A	2,58 A	2,05 A	2,05 A	0,0697
Linfócitos 10 ³ / L	4,63 A	4,80 A	4,32 A	4,31 A	4,09 A	3,64 A	0,0583
Eosinófilos 10 ³ / L	0,12 A	0,21 A	0,13 A	0,09 A	0,08 A	0,12 A	0,1331
Basófilos 10 ³ / L	0,01 A	0,05 B	0,00 A	0,02 AB	0,00 A	0,01 B	0,0017
Monócitos 10 ³ / L	0,26 ABC	0,39 A	0,22 BC	0,35 AB	0,18 C	0,22 BC	0,0367
Bastonetes 10 ³ / L	0,00 A	0,00 A	0,00 A	0,01 A	0,00 A	0,00 A	0,5718
Exames bioquímicos							
AST UI/L	90,84 A	83,28 A	88,73 A	84,93 A	86,20 A	82,60 A	0,2039
FA UI/dL	564,72 A	522,44 A	613,84 A	600,58 A	602,95 A	565,29 A	0,4837
GGT UI/L	1,30 A	1,44 A	1,30 A	1,30 A	1,16 A	1,30 A	0,9637
PT sérica g/dL	5,67 A	4,78 B	5,36 A	5,50 A	5,56 A	5,62 A	< 0,0001
Albumina g/dL	3,47 A	3,09 B	3,19 AB	3,18 AB	3,29 AB	3,31 AB	0,0365
Globulina g/dL	2,20 A	1,69 B	2,16 AB	2,31 A	2,26 A	2,30 A	0,0041
Ureia mg/dL	42,65 A	42,54 A	44,68 A	42,12 A	42,17 A	41,78 A	0,5880
Creatinina mg/dL	0,48 A	0,44 A	0,52 A	0,48 A	0,50 A	0,47 A	0,1126
Sódio mEq/L	146,28 AB	152,71 B	147,06 AB	145,26 A	145,93 AB	145,60 AB	0,0319
Potássio mEq/L	5,40 A	5,98 A	5,60 A	5,46 A	5,56 A	5,41 A	0,1586

G1: controle 0,3 mL/100 g de p.v. de S. F.; G2: diclofenaco de sódio 15 mg/kg; G3: meloxicam 2,0 mg/kg; G4: meloxicam 10 mg/kg; G5: firocoxibe 5,0 mg/kg; G6: firocoxibe: 25,0 mg/kg.

N = 17 animais para os grupos G1 e G2 e n = 15 animais para os grupos G3, G4, G5 e G6.

Letras maiúsculas: comparação entre grupos (linhas)

Tabela 4 - Valores médios dos momentos no Hemograma e Exames Bioquímicos – Botucatu – 2008

	M1	M2	M3	p
Hemograma				
Hemácias 10 ⁶ / L	5,86 A	4,85 B	5,26 B	< 0,0001
Hemoglobina g/dL	11,76 A	12,26 A	12,14 A	0,0652
Hematócrito %	40,58 A	41,65 A	41,51 A	0,1748
PT plasmática g/dL	5,76 A	6,05 B	6,26 B	< 0,001
Plaquetas 10 ³ / L	6,21 A	6,37 A	6,96 A	0,0666
Leucócitos 10 ³ / L	6,64 A	6,99 A	6,92 A	0,6521
Neutrófilos 10 ³ / L	1,94 A	2,19 AB	2,48 B	0,0402
Linfócitos 10 ³ / L	4,22 A	4,56 A	4,12 A	0,3102
Eosinófilos 10 ³ / L	0,14 A	0,10 A	0,13 A	0,5379
Basófilos 10 ³ / L	0,02 A	0,09 B	0,03 A	0,0683
Monócitos 10 ³ / L	0,31 A	0,24 A	0,27 A	0,3622
Bastonetes 10 ³ / L	0,01 A	0,00 A	0,00 A	0,1021
Exames bioquímicos				
AST UI/L	84,47 AB	90,91 A	82,90 B	0,0154
FA UI/dL	565,89 A	573,05 A	595,97 A	0,7088
GGT UI/L	1,33 A	1,34 A	1,23 A	0,6929
PT sérica g/dL	5,18 A	5,45 B	5,61 B	0,0003
Albumina g/dL	3,27 AB	3,10 A	3,40 B	0,0021
Globulina g/dL	1,91 A	2,34 B	2,21 AB	0,0027
Ureia mg/dL	42,29 A	42,89 A	44,78 A	0,9025
Creatinina mg/dL	0,47 A	0,46 A	0,51 A	0,0690
Sódio mEq/L	150,08 A	143,66 B	147,69 A	0,0036
Potássio mEq/L	5,51 A	5,65 A	5,55 A	0,7139

M1: 48 h após o início do tratamento; M2: 96 h após o início do tratamento; M3: 72 h após o término do tratamento

n = 31 animais para os momentos M1 e M2 e n = 32 animais para o momento M3.

Letras maiúsculas: comparação entre momentos (linhas)

(Tabela 3). Não se observaram também as alterações na contagem de leucócitos em ratos Wistar tratados com diclofenaco¹⁹ e meloxicam¹⁰. No presente traba-

lho, existiu diferença significativa da contagem dos basófilos entre as médias dos grupos, sendo que o G2 apresentou valores médios maiores em comparação

aos dos grupos G1, G3, G5 e G6 (Tabela 3). A basofilia acompanha frequentemente a eosinofilia causada por inflamação crônica das superfícies mucosa e cutânea²⁰. No presente estudo, 35,29% dos animais do G2 apresentaram diarreia, no entanto, não foi observada diferença significativa na contagem dos eosinófilos. Na literatura consultada, não há menção da basofilia com o uso de AINES.

Os AINES podem causar lesão hepática, provocada muito mais por mecanismo idiossincrático do que por efeito tóxico direto²¹. Sabe-se que as investigações bioquímicas da função hepática podem ajudar a diferenciar condições como obstrução do trato biliar, lesão hepatocelular aguda e doença crônica do fígado, produzidas ou não por drogas²². Elevações das transaminases são comumente associadas ao uso dos AINES, entretanto insuficiência hepática é muito rara²³.

No presente estudo, não se observaram alterações significativas da AST, FA e GGT (Tabelas 2 e 3) estando de acordo com os dados em ratos Sprague-Dawley tratados com diclofenaco de sódio (15 mg/kg, a cada 24 horas, por via intragástrica, sete dias)¹⁵. Contrastando os resultados obtidos no presente estudo, foi observada redução da AST e elevada atividade sérica da GGT em ratos Wistar que receberam diclofenaco em um período maior de tratamento (14 dias), mas não se observaram alterações significativas da FA¹⁹. Em ratos Wistar tratados com meloxicam foi observado aumento significativo da AST aos 14 dias de tratamento, porém após os 14 dias, os valores retornaram à normalidade. Também não se observaram alterações significativas da FA e GGT¹⁰, estando de acordo com os resultados observados no presente estudo.

A proteína total sérica reflete uma combinação entre a albumina e as globulinas. O total de proteínas plasmáticas é maior do que o valor determinado de forma bioquímica no soro. A diferença representa a concentração de fibrinogênio utilizada durante a formação do coágulo²⁴. Não houve diferença significativa das proteínas plasmática e total sérica, albumina e globulina entre os diferentes momentos

de avaliação e grupos (Tabelas 1 e 2). Mas, existiu diferença significativa entre as médias dos grupos, sendo que o grupo G2 apresentou valores médios menores da proteína plasmática em comparação aos dos grupos G1, G5 e G6; valores menores da proteína total sérica em comparação aos dos outros grupos; valores menores de albumina em comparação aos do grupo G1 e valores menores de globulina em comparação aos dos grupos G1, G4, G5 e G6 (Tabela 3). Perdas de globulina podem ocorrer por hemorragias e pelos sistemas gastrointestinal e renal²⁰. A albumina é produzida exclusivamente pelo fígado e as causas de hipoalbuminemia incluem insuficiência hepática, glomerulonefropatias, enteropatia com perdas de proteínas, secundariamente a hiperglobulinemia^{24, 25} e inanição²⁴. Valores diminuídos da albumina foram também observados em ratos Sprague-Dawley tratados com diclofenaco de sódio, como resultado da diminuição da síntese hepática¹⁵.

A toxicidade renal dos AINES deve-se à presença das COX-1 e COX-2 neste órgão². Diminuição do fluxo sanguíneo renal e da filtração glomerular, insuficiência renal aguda, retenção de sódio e água, nefrite intersticial, necrose papilar e insuficiência renal crônica são efeitos produzidos pelos AINES pela diminuição da síntese das PGs²². A ureia e a creatinina são indicadoras de filtração glomerular e apenas a ureia é influenciada pela dieta ou por hemorragias intestinais²⁴.

Não existiu diferença significativa entre as médias dos grupos em relação à ureia e à creatinina (Tabela 3). No entanto, houve diferença significativa da ureia entre os diferentes momentos de avaliação e grupos. No momento M1, o G2 apresentou valores maiores de ureia em comparação aos dos grupos G4 e G5, mas não apresentou diferenças significativas com o grupo controle (Tabela 2). Por outro lado, foram observadas elevações significativas da ureia em ratos Wistar que receberam diclofenaco durante 14 dias e, como não houve alterações significativas da creatinina, esta elevação da ureia foi atribuída à hemorragia gastrointestinal¹⁹. Não foram encontradas alterações significativas na ureia e na creatinina em ratos Wistar tratados com meloxicam¹⁰, concordando com os dados do presente estudo.

De acordo com a literatura, os AINES possuem efeitos antinatriuréticos pela inibição das PGs²⁵. Houve diferença significativa do sódio entre os diferentes momentos de avaliação e grupos. No momento M1, o G2 apresentou valores maiores de sódio em comparação aos dos grupos G3, G4, G5 e G6, mas não apresentou diferenças significativas com os do grupo controle (Tabela 2). Houve também diferenças significativas entre as médias dos grupos, sendo que o G2 apresentou valores maiores em comparação aos do G4, mas sem diferenças significativas com o grupo controle (Tabela 3). A hipercalemia pode ser resultante da redução na liberação de renina mediada por PG,

que por sua vez promove uma redução na formação de aldosterona e decréscimo na excreção de potássio no túbulo distal²⁶. Contrariamente aos dados encontrados na literatura, não foram observadas alterações significativas do potássio sérico em todos os grupos estudados, no presente trabalho (Tabelas 2 e 3).

Conclusões

Conclui-se que o diclofenaco de sódio não produz grandes alterações no hemograma e exames bioquímicos, enquanto que, o meloxicam e o firocoxibe não produzem alterações e efeitos deletérios dose-dependentes nestes exames laboratoriais.

Referências

- ANDRADE, S. F.; JERICÓ, M. M. Antiinflamatórios. In: ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2002. p. 89-113.
- BRICKS, L. F.; SILVA, C. A. A. Toxicidade dos antiinflamatórios não-hormonais. **Pediatria**, v. 27, n. 3, p. 181-193, 2005.
- LASCELLES, B. D. X.; COURT, M. H.; HARDIE, E. M.; ROBERTSON, S. A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, n. 4, p. 228-250, 2007.
- FRESNO, L.; MOLL, J.; PEÑALBA, B.; ESPADA, Y.; ANDALUZ, A.; PRANDI, D.; GOPEGUI, R. R.; GARCÍA, F. Effects of preoperative administration of meloxicam on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and haematological indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. **The Veterinary Journal**, v. 170, p. 138-140, 2005.
- BASSANEZI, B. S. B.; OLIVEIRA FILHO, A. G. Analgesia pós-operatória. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgões**, v. 33, n. 2, p. 116-122, 2006.
- BOOTHE, D. M. Anti-inflammatory drugs. In: BOOTHE, D. M. **Small animal clinical pharmacology and therapeutics**. Philadelphia: Saunders, 2001. chap.16, p. 281-311.
- POURJAFAR, M.; DERAKHSHANFAR, A. A histopathologic study on the side effects of the diclofenac sodium in rabbits. In: WORLD CONGRESS OF THE WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION, 29., 2004, Rhodes, Grece. **Proceedings...** Disponível em: <<http://www.vin.com>>. Acesso em: 07 fev. 2007.
- GLEED, R. D.; LUDDERS, J. W. The science and art of analgesia. In: RECENT ADVANCES IN VETERINARY ANESTHESIA AND ANALGESIA, 2006. Ithaca NY. **Anais...** Disponível em: <<http://www.ivos.org>>. Acesso em: 14 set. 2007.
- COSTA, P. R. S.; ARAÚJO, R. B.; COSTA, M. C.; MAIA, R. E. N. Endoscopia gastroduodenal após administração de nimesulida, monofenilbutazona e meloxicam em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 59, n. 4, p. 903-909, 2007.
- VILLEGAS, I.; ALARCON DE LA LASTRA, C.; MARTIN, M. J.; MOTILVA, V.; LA CASA GARCIA, C. Gastric damage induced by subchronic administration of preferential cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 inhibitors in rats. **Pharmacology**, v. 66, n. 2, p. 68-75, 2002.
- ALENCAR, M. M. A.; PINTO, M. T.; OLIVEIRA, D. M.; PESSOA, P. A. W.; CÂNDIDO, I. A.; VIRGÍNIO, C. G.; COELHO, H. S. M.; ROCHA, M. F. G. Margem de segurança do meloxicam em cães: efeitos deletérios nas células sanguíneas e trato gastrointestinal. **Ciência Rural**, v. 33, n. 3, p. 525-532, 2003.
- HANSON, P. D.; ROMANO, D.; FLEISHMAN, C.; DRAG, M.; POLLMEIER, M.; GOGOLEWSKI, R.; TOULEMONDE, C.; ALVA, R. Health events recorded from 575 dogs treated for osteoarthritis with firocoxib, carprofen or etodolac. In: AMERICAN COLLEGE OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE, 2004. **Anais...** Disponível em: <<http://www.vin.com>>. Acesso em: 27 fev. 2007.
- KVATERNICK, V.; POLLMEIER, M.; FISCHER, J.; HANSON, P. D. Pharmacokinetics and metabolism of orally administered firocoxib, a novel second generation coxib, in horses. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 30, n. 3, p. 208-217, 2007.
- STEAGALL, P. V. M.; MANTOVANI, F. B.; FERREIRA, T. H.; SALCEDO, E. S.; MOUTINHO, F. Q.; LUNA, S. P. Evaluation of the adverse effects of oral firocoxib in healthy dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 30, n. 3, p. 218-223, 2007.
- SALLUSTIO, B. C.; HOLBROOK, F. L. In vivo perturbation of rat hepatocyte canalicular membrane function by diclofenac. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 29, n. 12, p. 1535-1538, 2001.
- KIRCHGESSNER, M. S. Meloxicam. **Journal of Exotic Pet Medicine**, v. 15, n. 4, p. 281-283, 2006.
- SOUZA JÚNIOR, O. G.; LOURENÇO, A. S.; TABOSA, T. P. Análise histológica dos efeitos gástricos de aceclofenaco e meloxicam, estudo comparativo em ratos. **Revista Paraense de Medicina**, v. 15, n. 4, p. 28-32, 2001.
- BAUCK, L.; BIHUN, C. Basic anatomy, physiology, husbandry and clinical techniques. In: HILLYER, E. V.; QUESENBERY,

- K. E. **Ferrets, rabbits and rodents**. Philadelphia: Saunders, 1997. p. 291-306.
19. SÁNCHEZ, S.; ALARCON DE LA LASTRA, C.; ORTIZ, P.; MOTILVA, V.; MARTIN, M. J. Gastrointestinal tolerability of metamizol, acetaminophen, and diclofenac in subchronic treatment in rats. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 47, n. 12, p. 2791-2798, 2002.
20. TILLEY, L. P.; SMITH, F. W. K. **Consulta veterinária em 5 minutos**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2003. 1423 p.
21. GRAF, J.; RUMOR, C.; FONSECA, V. R. C. D. Hepatite causada pelo uso de diclofenaco sódico. **Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**, v. 21, n. 2, p. 82-84, 2002.
22. SILVA, A. A. **Avaliação clínica de *Rattus norvegicus* após terapia com antiinflamatória com inibidor seletivo ou não para COX-2 por extrapolação alométrica**, 2004. 93 f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2004.
23. CHAHADE, W. H.; GIORGI, R. D. N.; SZAJUBOK, J. C. M. Antiinflamatórios não hormonais. **Einstein**, v. 6, p. S166-S174, 2008. Suplemento 1.
24. MEYER, D. J.; COLES, E. H.; RICH, L. R. **Medicina de laboratório veterinária: interpretação e diagnóstico**. São Paulo: Roca, 1995. 308 p.
25. KUMMER, C. L.; COELHO, T. C. R. B. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 52, n. 4, p. 498-512, 2002.
26. KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5. ed. San Diego: Academic Press, 1997. 932 p.
27. CARVALHO, W. A.; CARVALHO, R. D. S.; SANTOS, F. R. Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenase-2: avanços terapêuticos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 54, n. 3, p. 448-464, 2004.