UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

FACULDADE DE ENFERMAGEM

MARIANA SOUZA DE LIMA

AVALIAÇÃO COMPARATIVA DOS EFEITOS GASTROINTESTINAIS E RENAIS DO TROMETAMOL, CETOPROFENO E DICLOFENACO DE SÓDIO EM RATOS

BELÉM-PA

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

FACULDADE DE ENFERMAGEM

MARIANA SOUZA DE LIMA

AVALIAÇÃO COMPARATIVA DOS EFEITOS GASTROINTESTINAIS E RENAIS DO TROMETAMOL, CETOPROFENO E DICLOFENACO DE SÓDIO EM RATOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal do Pará, como parte das exigências do curso de Bacharel e Licenciatura em Enfermagem, para obtenção do título de Enfermeira.

Orientadora: Profª. Msc. Andréia Pessoa.

Co-orientador: Prof. Dr. Moisés Hamoy.

BELÉM-PA

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

FACULDADE DE ENFERMAGEM

MARIANA SOUZA DE LIMA

AVALIAÇÃO COMPARATIVA DOS EFEITOS GASTROINTESTINAIS E RENAIS DO TROMETAMOL, CETOPROFENO E DICLOFENACO DE SÓDIO EM RATOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal do Pará, como parte das exigências do curso de Bacharel e Licenciatura em Enfermagem, para a obtenção do Título de Enfermeira.

Aprovado em 14/08/2013.

BANCA EXAMINADORA

_____

Profª MSc. Andréia Pessoa da Cruz – Orientadora

_____

Profº Dr. Moisés Hamoy – Co-orientador

_____

Profª Espec. Edileuza Nunes Lima – 3º examinador

A Deus, que me levou a caminhos distantes onde eu sempre sonhei em chegar, mas nunca achei que seria possível! ELE me deu pais que me apoiaram e juntos, tornaram realidade minhas maiores buscas e me deram coragem para sempre correr atrás do que se quer!

DEDICO

AGRADECIMENTOS

Antes de tudo, agradeço a Deus por ter me guiado até aqui; ter colocado no meu caminho essa profissão linda que é a Enfermagem, bem como as pessoas que fazem parte da minha vida. Sem Ti, não teria alcançado tantas vitórias, alegrias e satisfações, nem superado os obstáculos que apareceram.

À mamãe, que sempre me deu forças e apoiou meus sonhos como ninguém, acreditando que tudo daria certo, depositando sua confiança em mim. Seus ensinamentos, conselhos e amor me fortaleceram em todos os momentos, confortaram-me nos momentos difíceis e me deram sabedoria para fazer minhas escolhas.

Ao papai, pelo seu apoio, confiança e credibilidade. Por, no final de tudo, ter aceitado minhas escolhas e ter sempre cuidado de mim.

À minha família, que sempre esteve ao meu lado e perguntavam, diariamente, pelos meus ratinhos do laboratório.

Ao namorado, Sidney Vasconcelos, pelo apoio, compreensão, carinho e atenção a mim dedicados neste final da graduação.

À Universidade Federal do Pará, em especial a Faculdade de Enfermagem, que me abriu portas e me mostrou caminhos, ampliou meus ideais.

À minha orientadora, profª Andréia Pessoa, que topou este desafio de orientar o primeiro TCC Experimental da Faculdade e me incentivou, a cada instante, a correr atrás dos meus sonhos, quebrou, junto comigo, paradigmas e mostrou novos horizontes para a Enfermagem.

Ao meu co-orientador profº Moises Hamoy, que abriu as portas do Laboratório de Farmacologia e Toxicologia de Produtos Naturais, mesmo eu não sendo sua aluna na graduação. Sem me conhecer direito, depositou sua confiança nos meus objetivos e me deu suporte para a realização deste trabalho. Sua competência e sabedoria guiam e iluminam de forma brilhante o caminho dos seus alunos.

À prof. Shirley Dourado, obrigada pelos conselhos! Obrigada por ser uma das pessoas que mais me estimulou a seguir a área da pesquisa experimental, dando-me coragem para enfrentar preconceitos e me inserir na prática laboratorial.

Ao profº André Meneses, que, através do Hospital Veterinário da UFRA, concedeu-me a realização de partes dos experimentos; sem essa parceria, os resultados não teriam saído.

À Universidade de São Paulo e seus docentes que plantaram em mim sementes, fizeram-me crescer, abriram-me portas, edificaram meus sonhos, receberam-me com todo gás, disposição e alegria para estudar nos meses de férias. Quando eu tinha apenas 19 anos, mostrou-me um caminho belíssimo, que decidi trilhar e me apresentou professores que fizeram a diferença em minhas escolhas, abriram meus olhos e me edificaram como acadêmica e como pessoa. Todos estão inseridos na minha história; minha carreira de pesquisadora começou com vocês.

À Priscila Aragão, amiga de sempre, e sua professora Fálba Bernadete Ramos que fez a análise histológica! Pri, que conheci muito longe de Belém, unidas pela Farmacologia. Com quem planejei milhões de feitos, com quem dividi quimeras, segredos, risadas, irritações e até choros.

Às figurinhas inesquecíveis que tiveram toda a paciência do mundo comigo; de domingo a domingo no laboratório, lá estava algum deles me ensinando. Yuri Santana, obrigada por me ensinar as técnicas necessárias para a realização deste trabalho e por me ajudar sempre que necessário, Alan Messias, sua paciência, suas dicas, sua sabedoria foram fundamentais para o meu TCC e, Luiz Batista, obrigada por toda a sua paciência, por me ajudar com os gráficos, por tirar minhas dúvidas vias whatsapp e por sempre planejar experimentos comigo! Vocês foram incríveis; um terceiro co-orientador para mim.

Ao Leandro Figueiredo, meu amigo, irmão, querido, de todas as horas. Ombro amigo, que sempre me apoiou e puxou minha orelha, e se alegrou com minhas conquistas. Sua amizade é um presente! A companhia que sempre é bem vinda, e me trás as melhores risadas. Obrigada por fazer parte da minha vida.

Ao Diego Augusto, sua dedicação, esforço e amor pelo que fazes me inspiraram desde sempre a fazer o mesmo. Teu incentivo, alegria, apoio, conversas, por mais esporádicas que fossem, sempre significou pra mim.

Ao Breno Bevilaqua, pela amizade e paciência (muita) comigo, sempre dividindo o amor pela área da saúde e pelos animais. Sua doçura acalma qualquer um!

À Nathália Costa, por sonhar e participar comigo das loucuras de acadêmicos de Enfermagem e por dividir as melhores conversas e sorrisos.

Ao meu grupinho de prática: Lizie, Iva, Rafa e minha perseguidora preferida, a Jessy. Minha passagem pela UFPA não seria a mesma sem vocês, sem cada sorriso, sem cada desabafo, alegrias, conversas, segredos. Sempre lembrarei de vocês com grande empolgação, entusiasmo e alegria! Minha perseguidora preferida. Estar na monitoria com vocês fez tudo tornar-se mais especial.

Obrigada, também, as queridas professoras das monitorias, Maria Clara e Francilene, por colocarem no meu coração um cantinho especial para a docência.

A galerinha dos cursos de inverno e verão: Max, Rodrigo, Luiz, Filiphe, Guilherme, Yara, Mayara, Thays, vocês são incríveis. Ensinaram-me muito, incentivaram-me. Compartilhamos momentos de alegrias, vitórias, diversão, estudos... Meninas, você me ensinaram o poder a mulher pesquisadora! A minha panelinha do Aslan, Alana, João, Izabela; não esquecerei nossa amizade, mesmo com todos os rolos e complicações, somos amigos como antes e assim seremos! Em muitas noites vocês me arrancaram sorrisos quando lágrimas estavam prestes a cair. E mesmo distantes, sempre estiveram por perto. Tenho orgulho de termos chegado aqui!

À todos que me ajudaram e me acompanham desde o ensino médio; principalmente aos professores da época de colegial e da Faculdade, em especial á Profª Nazaré Leão; uma mãezinha para seus alunos. Se cheguei até aqui o mérito também é de vocês, que me impulsionaram para novas descobertas, torceram por mim e me trouxeram à realização profissional!

É difícil escrever agradecimentos, a vontade é de mencionar todos os que foram e são importantes em nossas vidas. Cada um que passa, deixa um pedaço de si e leva um pedaço de nós e isso me fez ser o que sou hoje. Todas as minhas conquistas devo, também, a vocês! Obrigada Deus, por colocar pessoas tão maravilhosas no meu caminho.

“Nós não somos o que gostaríamos de ser.
Nós não somos o que ainda iremos ser.
Mas, graças a Deus,
Não somos mais quem nós éramos”.

Martin Luther King

RESUMO

LIMA, M.S. **Avaliação comparativa dos efeitos gastrointestinais e renais do Trometamol, Cetoprofeno e Diclofenaco de Sódio em ratos.**

Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) são drogas frequentemente utilizadas para o controle da dor, febre e inflamação. Embora os benefícios obtidos com o uso de AINEs sejam importantes, em torno de 25% das pessoas que utilizam este tipo de medicação apresentam efeitos colaterais, o que limita a sua utilização. A partir deste principio, o estudo objetivou avaliar os efeitos adversos gastrointestinais e renais após a utilização do antinflamatório trometamol, e comparar com os antiinflamatórios mais utilizados: cetoprofeno e diclofenaco de sódio. O tipo de estudo utilizado foi de caráter experimental comparativo aplicado. Para isso, foram administradas doses sub crônicas dos medicamentos em 28 ratas Wistar divididas em 4 grupos experimentais. Foram analisados índice de ulceração do estômago, exames de hemograma e creatinina e análises histopatológicas das estruturais renais. O Trametamol e o Cetoprofeno foram os fármacos que mais se destacaram nos gráficos, pois seus índices relacionados aos efeitos adversos eram os maiores (hemácias, índice de ulceração, plaquetas e leucócitos). A diferença entre os 4 grupos experimentais não foi significativa, portanto estes medicamentos podem ser utilizados em doses sub-crônicas, por um período de 15 dias, sem causarem efeitos colaterais graves. Porém, os problemas provocados por estes fármacos são comprovados e os usuários de AINEs devem sempre ficar atentos aos seus possíveis danos ao organismo. Porém, estes se mostraram potenciadores para causar danos aos sistemas gastrointestinal e renal.

Palavras chave: AINEs, efeitos adversos, ratos, Cetoprofeno, Diclofenaco.

ABSTRACT

LIMA, M.S. **Benchmarking of Gastrointestinal and renal effects of Trometamol, Ketoprofen and Diclofenac Sodium in rats.**

The Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are often used to control pain, fever and inflammation. Although the benefits obtained from the use of NSAIDs are important, around 25% of people who use such drugs have side effects, which limit their use. From this principle, the study aimed to evaluate the gastrointestinal and renal side effects after the use of anti-inflammatory Trometamol, and compare with the most commonly used anti-inflammatory drugs: Ketoprofen and Diclofenac Sodium. The type of study used to resolve the problem was an experimental comparative applied. Sub chronic doses of the drugs were administered in 28 Wistar rats divided into 4 groups. We analyzed stomach ulcer index, blood count and creatinine tests and histopathological analyzes of renal structure. The Trometamol and Ketoprofen were drugs that caught more attention when we see the graphics, because their rates of minor damage were higher in most graphics (RBCs, ulcer index, platelets and leukocytes). The difference between the four experimental groups was not large, so the medicines may be used at doses sub-chronic during a period of 15 days, without causing severe side effects. However, the problems caused per these drugs are proven and users of NSAIDs should always be alert to a possible damage to the body. However, these medicine were shown that they can cause serious damage to the gastrointestinal and renal systems.

Key Words: NSAIDs, side effects, rats, Ketoprofen, Diclofenac.

LISTA DE FIGURAS

Página

Figura 1 Processo de Gavagem do animal 34

Figura 2 Abertura do estômago para análise do IU..... 36

Figura 3 Grupo Controle – Rim em Aumento I 43

Figura 4 Grupo Controle – Rim em Aumento II 43

Figura 5 Grupo Controle – Pâncreas em Aumento 44

Figura 6 Grupo Controle – Rim em Aumento III 45

Figura 7 Grupo Controle – Rim em Aumento IV 45

Figura 8 Grupo Controle – Mostra Glomerular 46

Figura 9 Grupo Controle – Rim em Aumento V 47

Figura 10 Grupo Trometamol – Rim em Aumento 48

Figura 11 Grupo Diclofenaco de Sódio – Rim em Aumento I 49

Figura 12 Grupo Diclofenaco de Sódio – Rim em Aumento II 49

Figura 13 Grupo Diclofenaco de Sódio – Rim em Aumento III 50

LISTA DE GRÁFICOS

Página

Gráfico 1 Variação do peso dos animais referente as duas pesagens realizadas em 15 dias 38

Gráfico 2 Índice de Ulceração das fêmeas Wistar de acordo com a Escala de Takagi, que fizeram uso de Cetoprofeno 39

Gráfico 3 Comparação da quantidade de Hemácias encontrada na análise sanguínea dos animais 40

Gráfico 4 Comparação da quantidade de Leucócitos encontrada na análise sanguínea dos animais 40

Gráfico 5 Comparação da quantidade de Plaquetas encontrada na análise sanguínea dos animais 41

Gráfico 6 Comparação dos valores de Creatinina encontrados na análise do soro sanguíneo dos animais 42

LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Ácinos Serosos
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANOVA	Analysis of variance
AINEs	Antiinflamatórios não esteroides
COBEA	Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
COX	Enzima cicloxigenase
C	Espaço Capsular
EDTA	Etileno diamino tetraacetato de sódio ou potássio
GI	Gastrointestinal
G	Glomérulo
HCT	Hematócrito
Hg	Hemoglobina
IU	Índice de Ulceração
IRA	Insuficiência renal Aguda
Kg	Kilograma
Mg	Miligrama
Mm	Milímetro
%	Porcentagem
PG	Prostaglandina
A	Região Cortical

SF	Soro Fisiológico
TC	Túbulo Contorcido distal
TP	Túbulo Contorcido proximal
TFG	Taxa de filtração glomerular
V	Vasos

SUMÁRIO

Página

1.INTRODUÇÃO 18

1.1 Justificativa 20

2. HIPÓTESES 22

3. OBJETIVOS 23

3.1 Objetivo Geral 23

3.2 Objetivos Específicos 23

4. REVISÃO DE LITERATURA 24

4.1 Antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) 24

4.2 Os efeitos dos AINEs nos Sistemas Gastrointestinal e Renal 25

4.3 Os medicamentos não seletivos da COX: Diclofenaco de Sódio, Cetoprofeno e Trometamol 27

4.4 Exames laboratoriais: Hemograma e Creatinina 29

4.5 A Enfermagem e a Pesquisa Experimental 30

5. MATERIAIS E MÉTODOS 32

5.1 Tipo de Estudo 32

5.2 Delineamento Experimental 32

5.3 Local 32

5.4 Animais 33

5.5 Aspectos Éticos 34

5.6 Coleta de Dados 35

5.7 Análise de Dados 36

6. RESULTADOS 38

7. DISCUSSÃO 51

8. CONCLUSÃO 58

9. REFERÊNCIAS 59

APÊNDICE 1 66

APÊNDICE 2 67

ANEXO 1 68

1 INTRODUÇÃO

Conhecidos pela humanidade há cerca de 100 anos, os compostos antiinflamatórios não esteróides (AINES) estão entre os agentes farmacológicos mais utilizados na prática médica em todo o mundo, disponíveis em balcão para comercialização sem prescrição médica (DUGOWSON *et al.*, 2006).

Estas substâncias são utilizadas com a finalidade de proporcionar melhor conforto, principalmente para melhorar a dor e a inflamação (MONTEIRO *et al.*, 2008).

Os AINEs são drogas frequentemente utilizadas para o controle da dor, febre e inflamação. Apresentam ação periférica, portanto, não produzem ação a nível central. Embora os benefícios obtidos com o uso de AINEs sejam importantes, em torno de 25% das pessoas que utilizam este tipo de medicação apresentam efeitos colaterais, o que limita a sua utilização (TREVISANI *et al.*, 2011).

O principal representante dos AINEs é o Ácido Acetilsalicílico, também conhecido como aspirina; fármaco introduzido no mercado em 1899, mas apenas em 1970 foi descoberto seu mecanismo de ação, aumentando a capacidade de desenvolvimento de novas terapias anti-inflamatórias (RAO *et al.*, 2008).

A aspirina é o AINE mais antigo e amplamente estudado, porém é considerado separadamente dos demais, por seu uso predominante no tratamento das doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, em doses baixas (BATLOUNI, 2010).

Atualmente, existem mais de 50 AINEs de diferentes tipos no mercado mundial; alguns de potência moderada, adequado para crianças, pró-fármaco, uso cardiovascular, adequando para doença moderada e intensa, entre outros. Esses agentes são usados em dores crônicas, afecções inflamatórias agudas e, principalmente, na dor pós-operatória sempre com o mesmo objetivo: proporcionar alívio da dor (RANG *et al.*, 2007). Hoje, se sabe que a analgesia de um AINEs pode ser equiparada ou, até mesmo, superior, aos opióides (SILVA, 2004).

Os AINEs são capazes de inibir a síntese de mediadores da reação inflamatória: prostaglandinas (PG), tromboxanos e prostaciclinas. Estes mediadores são os responsáveis pelo estímulo de nociceptores e de desencadeamento do processo inflamatório (ISEL,

1998). As prostaglandinas, principalmente a PGE2, são capazes de baixar o nível de excitação de nociceptores de fibras C que, por sua vez, sensibilizam os receptores de dor (SILVA, 2004).

A dor é aliviada através da inibição de PG por uma possível competição com o sítio ativo da enzima cicloxigenase (COX), isso acaba por impedir a transmissão da dor, causando efeito analgésico; umas das características dos AINEs (OLIVEIRA *et al*., 2011) Os fármacos AINEs possuem indicações para os seguintes problemas: osteomusculares, reumatológicas e, como prevenção primária ou secundária de efeitos sobre o sistema cardiovascular (MONTEIRO *et al.*, 2008).

Após a inibição da síntese de PGs duas isoenzimas são inativadas: COX-1 e COX-2. A primeira, responsável pela síntese prostaglandinas, está presente nos sítios gástricos e renais, onde exercem proteção individual. A segunda surge nos locais de inflamação (WANNMACHER, 2004).

Nas farmácias, os AINEs estão à disposição para venda livre, sem restrições. Há muitas e diferentes formulações disponíveis, incluindo comprimidos, injeções e géis. Geralmente, todos os AINEs, inclusive os considerados “clássicos”, podem causar efeitos nada desejáveis, principalmente na terceira idade, em maior ou menor grau. Tais efeitos incluem: irritação gástrica, fluxo sanguíneo renal comprometido, inibição da função plaquetária, aumento da probabilidade de eventos trombóticos, entre outros (RANG *et al.*, 2007).

Dentre os diversos fármacos AINEs destacam-se: Trometamol, um dos mais recentes fármacos AINEs, de potente ação analgésica, de uso injetável pediátrico ou adulto, indicado para controle à curto prazo da dor aguda; Diclofenaco de Sódio, fármaco que possui uma potência moderada, não recomendável para crianças e pode ser administrado por via oral ou intramuscular; Cetoprofeno, usado no mercado como solução oral (gotas), adequado para doenças leves, indicado para o tratamento de afecções reumáticas, ortopédicas, dolorosas, otorrinolaringológicas, ginecológicas, urológicas e odontológicas (KOROLKOVAS *et al.*, 2009).

Todos são excelentes e apresentam as três principais ações farmacologicamente desejáveis: analgésicos, antipiréticos e antiinflamatórios e, apesar de terem formas farmacêuticas, apresentações e composições diferentes, possuem as mesmas contra-

indicações, precauções, reações adversas e advertências. A descoberta dos fármacos AINEs revolucionou a medicina no tratamento da dor no pós-operatório. Essas substâncias são eficientes, principalmente quando se trata de amenizar a dor. Mas, infelizmente os problemas automedicação e o uso diário sem orientação médica são preocupantes. A dúvida acerca dos possíveis riscos dos AINEs é uma discussão que permanece desde a sua descoberta (RANG *et al.*, 2007).

O Brasil ocupa o nono lugar no ranking mundial de consumo de AINEs. Estas vendas movimentaram, aproximadamente, R$ 811 milhões entre os anos de 2003 e 2004 (RIBOLDI *et al.*, 2012). A obtenção desses medicamentos sem receita é um problema grave. Nas farmácias, o balconista desconhece o uso do medicamento que, em qualquer idade, apresenta riscos. Em crianças, seu uso por problemas respiratórios é muito comum, mas é perigoso, pode causar danos cardíacos, hepáticos e renais.

Pelo uso de AINEs ser indiscriminado, muitas vezes sem o receituário médico e o desconhecimento sobre seus efeitos adversos, deve-se avaliar e comparar sua toxicidade.

Para a Enfermagem, a pesquisa farmacológica aperfeiçoa o conhecimento acerca dos efeitos e mecanismos de ação das drogas, contribuindo, assim, para o saber e acumula competências para o agir em prol da assistência.

1.1 JUSTIFICATIVA

Os medicamentos escolhidos para a pesquisa constituem fármacos que são amplamente utilizados por pacientes em tratamento, que desconhecem seus riscos, somado ao uso de antiinflamatórios sem orientação médica.

Apesar da COX ter sido identificada há mais de 20 anos, o impulso nas pesquisas advém do fato dos AINEs terem comprovada eficácia em diversas indicações terapêuticas, mas apresentarem importantes efeitos colaterais, principalmente gastrointestinais (KUMMER *et al.*, 2002).

Os AINEs também apresentam efeitos adversos nos rins e no sistema cardiovascular de forma mais ou menos constante. Isso limita sua utilização a médio e longo prazo (MONTEIRO *et al.*, 2008).

Essas complicações põem em marcha uma busca importante de medicamentos, dentre os clássicos e os novos, que sejam eficazes e tenham a maior margem de segurança possível e provoquem os menores danos, em respeito aos efeitos colaterais citados acima. Visando, sempre, o bem estar do paciente em uso destes fármacos.

Daí a importância da realização de estudos com a finalidade de monitorar os eventos adversos e investigar drogas (GOLDIM, 2007).

Estudos experimentais em enfermagem embasando a pesquisa clínica ainda são infrequentes em diversas áreas, porém a interação entre pesquisa experimental e prática clínica é fundamental na formação do profissional da área da saúde, ainda que seu objetivo seja iminentemente clínico. A partir da experiência científica, há a consolidação de bases teóricas, estimulo do raciocínio e, efetivamente, exerçam da profissão de forma completa (GOLDENBERG, 2010).

Todas as diretrizes éticas e as normas regulatórias estipulam a necessidade de pesquisas pré-clínicas antes da realização da pesquisa em seres humanos.

2 HIPÓTESES

A hipótese de que os fármacos mais atuais causam menos efeitos adversos nos sistemas renais e gástricos, será testada, e poderá ser verificado se há diferença nestes parâmetros.

Uma hipótese a ser testada é se o uso subcrônico - exposições repetidas ao fármaco caracterizando estudo de dose/resposta após administrações - do Trometamol causa efeitos colaterais graves.

Outra hipótese é verificar os efeitos colaterais que os três fármacos causam na fisiologia dos ratos, que devem ser pequenas, apesar de serem medicamentos distintos.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar os efeitos adversos sistêmicos após a utilização do antinflamatório trometamol, e comparar com os antiinflamatórios mais utilizados: cetoprofeno e diclofenaco de sódio. Estes fármacos foram administrados em dose subcrônica em ratos Wistar.

3.2 Específicos

Verificar se o uso de AINEs provoca alteração no peso.

Avaliar as alterações renais microscópicas provocadas pelos medicamentos.

Analisar se houve alteração da função renal dos ratos através do exame de Creatinina.

Realizar análise macroscópica das úlceras gástricas produzidas pelos fármacos.

Avaliar quantitativamente os elementos sanguíneos – hemácia, leucócito e plaqueta – através do hemograma.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Antiinflamatórios Não-Esteroides (AINES)

No vasto armamentário de fármacos com ação no processo inflamatório, existe a classe dos AINEs composta por grupos quimicamente heterogêneos que possuem apenas efeito sintomático nas doenças ou processos inflamatórios em que estão indicados (PINHEIRO *et al.*, 2010).

Ainda que associado a distúrbios como artrite reumatoide, fica evidente que as reações inflamatórias inadequadas formam um componente importante de muitas doenças encontradas na clínica. Devido a isso, os AINEs são extensamente empregados em todos os ramos da medicina (RANG *et al.*, 2007).

O mecanismo de ação dos AINEs pode ser dividido de acordo com os principais efeitos que estes fármacos causam sobre a inflamação, dor e febre. Por isso, estes fármacos possuem ação analgésica, anti-inflamatória e antipirética (DUGOWSON *et al.*, 2006).

Em 1971, Sir John e Cols, realizando estudos acerca da atividade antiinflamatória da aspirina, conseguiram demonstrar que a ação dos AINEs estaria ligada a capacidade desta substância de inibir a produção de PG, através de uma possível competição com o sítio ativo de uma enzima conhecida como cicloxigenase (COX), (MONTEIRO *et al.*, 2008).

A ciclooxigenase é uma enzima que favorece a transformação do ácido araquidônico em prostaglandinas (ALVES, 2001).

Comprovada somente em 1990, a COX é constituída por duas isoformas principais, com características químicas e fisiológicas bem definidas: COX-1 e a COX-2 (SILVA, 2004). Segundo Rang & Dale, 2007, há outra isoforma conhecida como COX-3, capaz de não produzir prostanóides pró-inflamatórios, porém, não há certeza quanto a sua ocorrência no homem.

Apesar da COX ter sido identificada há mais de 20 anos, é na ultima década é que se tem progredido no entendimento de suas funções. Na grande maioria dos tecidos normais são detectadas a presença estrutural da COX-1 em comparação a indetectáveis

níveis de COX-2, a qual aumenta a quantidade mediante a presença de citocinas, fatores de crescimento e estimulantes tumorais (KUMMER *et al.*, 2002). Foi postulado que a COX-2 é a principal responsável pela síntese dos mediadores prostanóides de dor, inflamação e febre (SILVA, 2004).

A maioria dos AINEs age de forma reversível e não seletiva sobre as COXs . Por não inibirem a produção de leucotrienos, os AINEs reduzem, mas não eliminam completamente os sinais e sintomas inflamatórios (MONTEIRO *et al.,* 2008).

Os AINEs que atuam de forma não seletiva em relação a COX, são capazes de inibir a produção de prostaglandinas na mucosa gastrointestinal, podendo causar gastroduodenite, úlcera gástrica e sangramento digestivo. Portanto a inibição de prostaglandinas é responsável pelos principais efeitos indesejáveis dos AINEs: gastrite, disfunção plaquetária, comprometimento renal e broncoespasmo (BATLOUNI, 2010).

Em geral, os AINES inibem de forma variável as duas isoformas da COX em suas dosagens terapêuticas. Eles também antagonizam os receptores de PG, reduzem a permeabilidade capilar, diminuindo o edema e vermelhidão, e inibem a liberação de PGE1 o que leva a redução do estado febril (MURI *et al.,* 2009).

A partir de 1960, muitos AINEs não seletivos foram introduzidos na prática clínica. Esses fármacos, tradicionais ou convencionais, apresentam efeitos inibitórios variados em relação à COX-1 e COX-2, bem como aos efeitos colaterais no tubo digestivo (BATLOUNI, 2010).

4.1 Os efeitos dos AINES nos Sistemas Gastrointestinal e Renal.

Os AINEs existentes provocam sérios efeitos colaterais, o que limita sua utilização, especialmente a médio e a longo prazo. Como as prostaglandinas estão envolvidas na citoproteção gástrica, agregação plaquetária e auto-regulação vascular renal, pode-se esperar que todos os AINEs possuem, até certo ponto, um perfil semelhante de efeitos colaterais dependendo do seu mecanismo de ação (RANG *et al.,* 2007).

A principal limitação no uso dos AINES são os seus efeitos gastrointestinais que estão entre os mais graves, incluindo náuseas, dor abdominal e úlcera gástrica (DAVIES *et al.,* 2004).

De maneira geral, os efeitos indesejáveis comuns são muitos e a carga é alta.

Admite-se que os efeitos gastrintestinais (GI) resultem, principalmente, na inibição da COX-1 gástrica, que é responsável pela síntese de prostaglandinas que geralmente inibem a secreção de ácido e protegem a mucosa (SILVA, 2004). Os efeitos colaterais mais comuns relacionados ao estômago são: desconforto gástrico, dispepsia, diarreia, náuseas e vômitos. Em algumas situações também pode acontecer hemorragias e ulcerações gástricas.

A possibilidade de ocorrência de úlcera ou sangramento é diretamente proporcional ao uso de doses prolongadas e altas de AINEs, administração de corticoesteroides e/ou anticoagulantes, tabagismo, bebidas alcoólicas e idade avançada (BATLOUNI, 2010). Segundo a Sociedade Brasileira de Anestesiologia (2003), as lesões causadas pelos AINEs no trato GI podem persistir durante vários meses após a retirada do medicamento.

Existem vários trabalhos que abordam o uso de AINEs e suas consequências adversas e complicações gostrointestinais severas. Estes são um dos maiores motivos de internações hospitalares, o que proporciona altos gastos e recursos para o diagnóstico e tratamento para o Sistema de Saúde (VARGAS *et al.*, 2001).

Nos rins as complicações são tão sérias e severas que os antigos chamavam de nefropatia analgésica, caracterizada por necrose papilar, hipertensão arterial e, é claro, insuficiência renal (DELFINO, 1995).

O uso de AINEs altera a função renal através do efeito da inibição de prostaglandina nos rins. A função da COX-1 é o controle hemodinâmico renal e filtração glomerular; a COX-2 tem como função interferir na excreção de sal e água. Os efeitos adversos mais frequentes com o uso indiscriminado dessa categoria de fármacos é relativamente infrequente. Porém, existe uma preocupação. Pacientes que já possuem algum problema renal ou em risco de desenvolver algum, devem ser observados com cautela. Especialmente os que possuem alto risco de disfunção, nefropatia ou alta taxa de proteinúria (MATTHEW *et al.*, 2002)

Os AINEs também são capazes de induzir insuficiência renal aguda (IRA) de duas formas distintas: hemodinamicamente mediada ou por nefrite intersticial (DELFINO,

1995). Isso ocorre através da inibição da biossíntese de prostanóides envolvidos na manutenção do fluxo sanguíneo renal. Problemas de homeostase e manutenção da perfusão e filtração glomerular também são alterações renais que podem acontecer.

As complicações renais provocadas pelo uso de AINEs são reversíveis quando estes fármacos deixam de ser usados. Porém, quando existem patologias adversas associadas, podem, raramente, provocar disfunção renal aguda, síndrome nefrótica, nefrite intersticial ou necrose papilar renal (BATLOUNI, 2010).

Todos os antiinflamatórios podem provocar diminuição do fluxo sanguíneo renal e retenção de sódio (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA, 2003).

Os pacientes que exibem efeitos adversos renais podem apresentar hematúria, piúria, proteinúria e um aumento agudo na creatinina plasmática (RANG *et al.,* 2007).

4.3 Os Medicamentos não seletivos da COX: Diclofenaco de Sódio, Cetoprofeno e Trometamol

Os AINEs não seletivos são os mais antigos, designados tradicionais ou convencionais (BATLOUNI, 2010). Estes são assim classificados porque inibem ambos os tipos de enzima COX.

Dentre os fármacos não seletivos da COX, destacam-se: Diclofenaco, Cetoprofeno e Trometamol. Estes fármacos são amplamente utilizados na prática clínica, e pertencem ao mesmo grupo farmacológico, implicando em características semelhantes. Porém, quando analisados isoladamente, apresentam importantes singularidades em relação à potencia anti-inflamatória, analgésica e os possíveis efeitos adversos que podem ocorrer (HIRAHARA *et al*., 2003).

Segundo Riboldi (2012), a maioria das intoxicações por AINES, independentemente da espécie (animal ou humana), abrange o Cetoprofeno e o Diclofenaco. Isso ocorre devido a sua popularidade, especialmente o diclofenaco, e à medicação extraprescrição, principalmente o cetoprofeno.

Geralmente estes fármacos são comercializados como comprimido, cápsula ou líquido. Não excluindo a possibilidade de encontra-los para uso injetável, tópico ou anal (RIBOLDI, 2012).

O diclofenaco é o AINEs mais utilizado em todo o mundo, comercializado em mais de 120 países diferentes. Existente há mais de 80 anos, se consolida no mercado mundial como a droga mais abundantemente vendida (SOUZA, 2006).

Muitas vezes associado a outra medicação na tentativa de suicídio, o diclofenaco é responsável por cerca de 25% das reações adversas a drogas notificadas oficialmente no Reino Unido. Também figuram nos relatórios de óbitos relacionados às drogas (SOUZA, 2006).

Um dos mediadores mais potentes da dor, o Cetoprofeno é considerado 100 vezes superior a aspirina. Esse fármaco é indicado para pacientes com dor de grau leve a moderado, e, segundo estudos realizados, não apresenta diferença significativa mediante uso preventivo ou posterior ao ato cirúrgico (SILVA, 2004). Sua ação analgésica é de longa duração.

O cetoprofeno possui uma potencia analgésica muito semelhante a do diclofenaco, por isso, pode ser de maior utilidade para uso no pós-operatório (HIRAHARA *et al*., 2003).

De acordo com o bulário disposto na ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), o Trometamol destaca-se por ser um potente medicamento de ação analgésica, usado para o tratamento a curto prazo da dor aguda moderada a severa. Pode causar sonolência e vertigem, porém não é opiáceo, sedativo ou ansiolítico. Sua analgesia é periférica, podendo ser administrado por via oral, intramuscular, endovenosa ou ocular.

O cetorolaco de trometamol é rápido e completamente absorvido após administração oral (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

Todos os medicamentos citados acima relatam, em suas bulas, efeitos colaterais comuns, já citados anteriormente.

4.4 Exames laboratoriais: hemograma e creatinina

A diversidade de informações que o hemograma pode fornecer, embora bastante inespecíficas, torna esse exame um dos mais solicitados nas práticas clínica e cirúrgica. As informações fornecidas pela análise do sangue periférico têm como objetivo responder questões básicas (GROTTO, 2009).

A contagem das células do sangue tem sido uma informação importante, não somente para o diagnóstico de doenças, mas também como um "atestado de saúde" nos exames periódicos e no *check-up* (ROSENFELD, 2012).

Neste exame é possível verificar dados sobre hematócrito (HCT), concentração de Hemoglobina (Hg), e a contagem de eritrócitos, leucócitos e plaquetas. O hemograma é um exame de variação quantitativa (BECKER, 2001).

O HCT pode ser caracterizado como a quantidade de hemácias presentes no sangue. A quantidade de hemácias no hemograma pode indicar uma possível anemia, provocada devido às hemorragias internas provenientes do uso prolongado de AINEs (REZENDE, 2010). As plaquetas são células fundamentais no processo de coagulação sanguínea; sua quantidade é essencial para verificar possíveis distúrbios de agregação plaquetária (COSTA *et al.*, 2007). Os leucócitos são os glóbulos brancos que protegem o organismo contra agentes patológicos, sua quantidade está associada ao controle do edema; uma das atividades dos AINEs (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA, 2003).

A realização do Hemograma nos ratos é uma extensão significativa para a avaliação dos animais, pois auxiliam na determinação de possíveis etiologias, principalmente quando achados clínicos são vago e há a necessidade de buscar novas informações que norteiam o prognóstico (JONES *et al.*, 2007; MOHRI *et al.*, 2007).

A determinação da creatinina no soro utilizado no diagnóstico e no controle da doença renal aguda e crónica, assim como para a estimativa da taxa de filtração glomerular (PERAZZI *et al.*, 2011). Uma função renal saudável é essencial para a manutenção da homeostase fisiológica. É impressionante é que sem a medida de TFG (Taxa de filtração glomerular), as manifestações clínicas de problemas renais são silenciosas (DALTON, 2011).

Primeiramente, a síndrome renal induzida pelos AINEs apresenta-se com níveis séricos elevados de uréia, creatinina e potássio, e com produção de oligúria (quantidade reduzina de urina) (EJAZ e*t al.*, 2004).

4.5 A Enfermagem na Pesquisa Experimental

A pesquisa experimental é considerada como um dos principais e melhores exemplos de pesquisa científica. Ela, associada ao conhecimento teórico e prático, é capaz de manipular diferentes variáveis a fim de observar o que acontece com o objeto de estudo (ALVES *et al.*, 2004).

A Enfermagem é capaz de abrir várias portas, proporcionando diversas oportunidades para aqueles que a buscam. A pesquisa experimental com o uso de animais é uma das mais novas faces em que o enfermeiro pode atuar (BOND *et al.*, 2001).

O enfermeiro, inserido nesta prática, desenvolve uma habilidade que vai além do conhecimento hospitalar, gerencial e público; é possível aplicar o estudo na área com uma oportunidade de investigar e decifrar hipóteses e sugerir formas de tratamento para minimizar danos, por exemplo. Essa experimentação vem sendo cada vez mais explorada no cenário mundial da Enfermagem com o objetivo de aproximar-se dos métodos assistenciais de forma mais segura e eficaz (ALVES *et al.*, 2004).

Infelizmente, no âmbito nacional, os modelos trazidos das disciplinas conhecidas como básicas (fisiologia, anatomia, farmacologia, genética, bioquímica), vem sendo substituídos por modelos que enfocam comportamentos e relações humanas, como a psicologia e a sociologia (ALVES *et al.*, 2004).

Estudos realizados com enfermeiras americanas constataram que, em decorrência de conhecimentos profundos acerca das matérias bases, mostravam-se bem mais preparadas para lhe dar com o dia a dia intra-hospitalar, seja nas manifestações clinicas dos pacientes ou na hora de interpretar registros e exames (HOLTZCLAW *et al.*, 2002).

O enfermeiro habilitado no desenvolvimento da pesquisa experimental, fundamentada no conhecimento das ciências básicas, pode oferecer importantes contribuições em diferentes áreas de aplicação dos resultados da investigação, pois,

conhecendo o mecanismo das doenças, pode ser capaz de administrar, de forma substancial, a intersecção entre os estados fisiológico e psicológico do paciente (BOND *et al.*, 2001).

A pesquisa experimental em enfermagem deve estar paralela com as mudanças de paradigmas das ciências básicas, com importantes trabalhos em uma série de direções, valorizando o conhecimento científico e sustentado, ao invés empírica e intuitiva. É preciso, ainda, que, particularmente na área de enfermagem, importantes atividades colaborativas sejam desenvolvidas para a comunicação científica a fim de gerar conhecimento, exequibilidade e relevância (MENDES *et al.*, 2002).

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Tipo de Estudo

O tipo de estudo utilizado para responder o problema foi de caráter experimental comparativo aplicado.

5.2 Delineamento experimental

Segundo Ferreira (2012), os modelos experimentais em pesquisa podem ser definidos como a materialização de uma parte da realidade, por meio da representação de um acontecimento no passado ou no presente. Por isso, deve apresentar uma precisão coerente, por meio de comprovação prévia e também pela demonstração das limitações em relação à realidade que será representada.

Na Enfermagem, este tipo de pesquisa permite aprimorar o conhecimento da fisiologia, da etiopatogenia das doenças, da ação de medicamentos ou dos efeitos das intervenções cirúrgicas (FERREIRA *et al.*, 2012).

5.3 Local

A pesquisa experimental com os fármacos foi realizada na Universidade Federal do Pará (UFPA), no Instituto de Ciências Biológicas (ICB), laboratório de Farmacologia e Toxicologia de Produtos Naturais.

O Laboratório de Farmacologia e Toxicologia de Produtos Naturais visa o estabelecimento de uma rede de colaboração multinstitucional que permita o desenvolvimento de projetos de pesquisa com enfoque direcionado ao estudo e monitoramento, também, de bioextratos. Além disso, o Laboratório trabalha com pesquisas Neurológicas e Endócrinas.

Com o estabelecimento do grupo supracitado busca-se a obtenção de Mérito acadêmico a partir da capacitação inicialmente de alunos de graduação (vislumbrando posterior atuação na pós-graduação), produção de trabalhos científicos e o estabelecimento

das linhas de pesquisas em Farmacologia na instituição com perspectivas de futuros projetos relacionados.

5.4 Animais

Foram utilizadas fêmeas Wistar com peso equivalente a 200g, totalizando um número de 28 ratas provenientes do biotério da Universidade Federal do Pará (UFPA). Estes ficaram por um período de 48 h no laboratório para se adaptarem ao ambiente, evitando, assim, que o estresse interfira no experimento. Os ratos receberam água e alimentação a vontade, acondicionados em caixas separadas; cada caixa acomodou 3 ou 4 ratas que permaneceram no Biotério de experimentação do Laboratório de Farmacologia e Toxicologia de Produtos Naturais durante todo o experimento.

Todos os animais eram assintomáticos e saudáveis para a realização da pesquisa.

As 28 ratas foram divididas em 4 grupos:

● Grupo 1: uso do Trometamol, durante 15 dias consecutivos – Dose: 0,3 mg/kg de 24/24h

● Grupo 2: uso do Cetoprofeno, durante 15 dias consecutivos – Dose: 5 mg/kg de 24/24h

● Grupo 3: uso do Diclofenaco, durante 15 dias consecutivos – Dose: 2 mg/kg de 24/24h

● Grupo 4: grupo controle. Volume equivalente de soro fisiológico (SF).

As doses administradas foram resultados do Cálculo Alométrico de Doses (SOUSA, 2006).

O princípio alométrico usa uma escala de parâmetros fisiológicos comparando animais de vários tamanhos, sendo esta mesma escala usada para parâmetros farmacocinéticos (SEDGWICK, 1993). Para este trabalho, os animais comparados foram o homem e o rato Wistar.

Todos os medicamentos foram administrados via oral através de gavagem. Gavagem constitui-se na introdução de um tubo metálico ou cânula plástica, de diâmetro de 3 mm, ligado a uma seringa, através do esôfago do roedor.

Figura 1: Processo de Gavagem do animal.

Fonte: LIMA, M.S. 2012

Durante a administração do medicamento, uma ficha individual era preenchida de acordo com alterações fisiológicas referentes ao sistema gastrointestinal, renal e comportamental (APÊNDICE 1).

5.5 Aspectos éticos

Todas as atividades com os animais de laboratório foram feitas em presença de professores, técnicos de laboratório e monitores com experiência em atividades práticas de Farmacologia.

A pesquisa respeita a Legislação Brasileira de Animais de Experimentação regulamentada pela Lei Federal 6.638. Todo o experimento obedece aos principios eticos em experimentação animal, preconizados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

O comitê de ética em pesquisa com animais de experimentação da UFPA aprovou o projeto com o parecer BIO054-12.

5.6 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada no período de agosto a dezembro de 2012.

a) Primeiramente, os animais foram pesados e separados em gaiolas conforme a proximidade dos seus pesos para evitar variação quanto à dose de fármaco que seria administrada.

b) Durante 15 dias consecutivos os animais foram gavados. Cada dia era preenchido uma ficha individual de cada rata (APÊNDICE 1). No sétimo dia de experimento, os animais foram pesados novamente. Ao termino deste período, os animais foram sacrificados através da guilhotina, para coleta de sangue.

c) O sangue coletado era separado em dois falcons; um contendo EDTA para realização do Hemograma e outro sem EDTA para realização do exame de creatinina. Estes exames foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Veterinário (HOVET) da Universidade Federal e Rural da Amazônia (UFRA).

d) A parede abdominal foi exposta e três estruturas foram retiradas: rins, armazenados em um outro falcon com formol, duodeno, armazenado em cubas de gelo imensos na mesma substância e o estômago.

e) Após a remoção do estômago, este foi mantido em placa de Petri, lavado com água destilada e aberto ao longo da curvatura menor. Depois do desprezo do conteúdo gástrico e da lavagem com água destilada, o estômago foi esticado em placa de isopor (OLIVEIRA *et al*., 2010).

f) O estômago foi analisado segundo a Escala de Takagi (ANEXO 1): uma tabela de avaliação de úlceras gástricas foi preenchida, atribuindo pontuação para o Índice de Ulceração (IU) através das análises referentes a cor da mucosa, a perda ou não de pregas, presença de petéquias, presenta de edema, perda de muco, medida da úlcera, número de úlceras e IU.

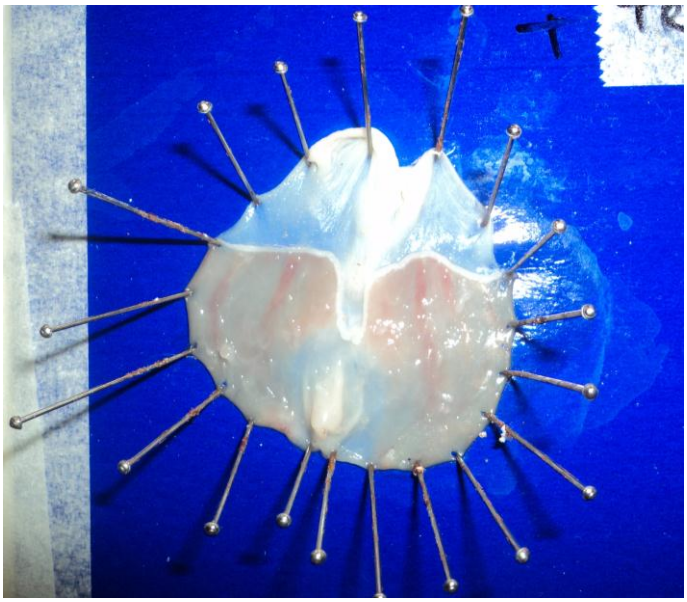


Figura 2: Abertura do estomago para análise do IU.

Fonte: LIMA, M.S, 2012.

A avaliação do sistema renal foi feito através da análise do exame de creatinina e da microscópica do rim. As lâminas para análise foram montadas no Laboratório de Patologia da UFRA e encaminhadas para a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) para serem analisadas pela patologista.

5.7 Análise dos dados

Os dados obtidos foram analisados estatisticamente no programa *GraphPad Prism 6* em função dos seguintes testes: Teste T e ANOVA.

Também conhecido como Test T de Student, valores muito altos ou muito baixos são difíceis de ocorrer, pois, neste teste, são feitas inúmeras amostras de variável X e, a partir da mesma população, médias são tiradas de uma variável que possui uma distribuição normal (PAGANO *et al.*, 2004).

O ANOVA (Analysis of Variance), é uma análise de variância simples, utilizada em experiências com vários grupos de observação. Estes grupos estão sujeitos a tratamentos diferentes e o teste visa averiguar se a variância entre os grupos é significativa ou não. Simplificando, o ANOVA fornece um dado estatístico onde é demonstrado se os

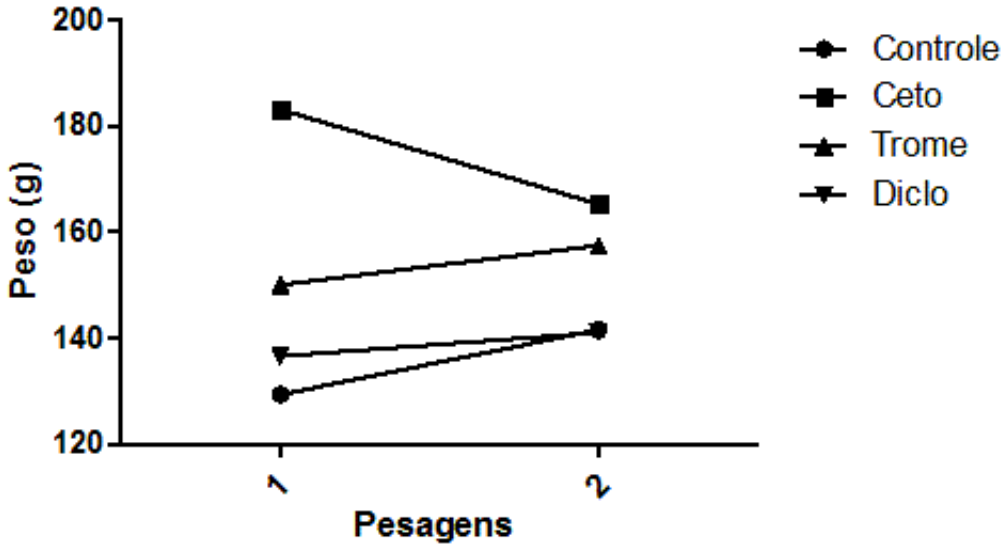
meios de vários grupos são iguais ou não. Este teste acaba sendo um complemento do Teste T (INSTITUTO MILITAR DE ENGENHARIA, 2007).

O Teste ANOVA teve como principal meta verificar se a diferença numérica entre os grupos foi, ou não, significante para o estudo (variação igual ou superior a um), facilitando, assim, a discussão das informações obtidas através dos exames realizados. O Test T foi utilizado no trabalho para mostrar a diferença estatística entre os exames e análises realizados de cada grupo experimental.

6 RESULTADOS

Ao longo do estudo, os animais foram variando de peso e alguns morreram devido ao processo de gavagem. As fêmeas foram pesadas em dois momentos distintos: a primeira vez foi no inicio dos experimentos e a segunda após sete dias de administração dos fármacos (Gráfico 1).

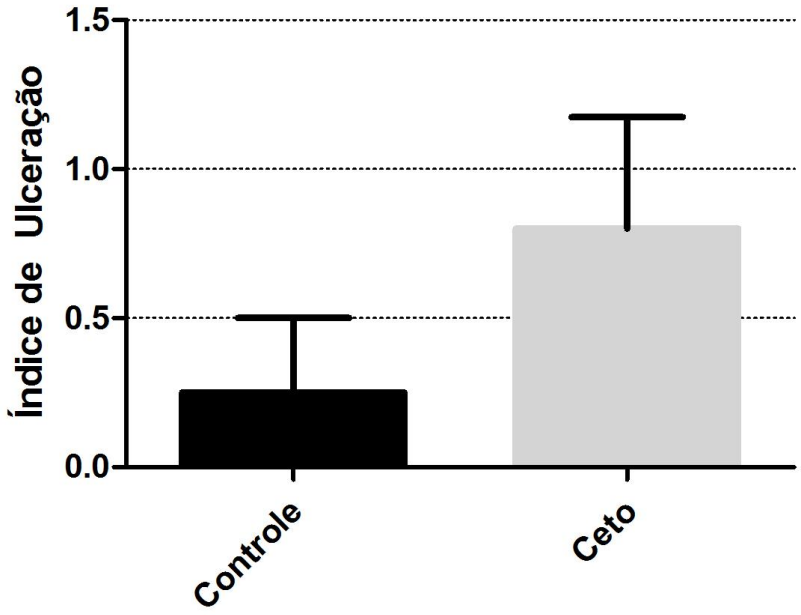
Gráfico 1: Variação do peso dos animais referente as duas pesagens realizadas em 15 dias.



Variante do peso. *GraphPad Prism 6*

O presente estudo teve inicio com 28 ratas, destas, apenas 18 sobreviveram até o final do experimento (quatro ratas do grupo controle, cinco do Cetoprofeno, cinco do Trometamol e quatro do Diclofenaco de Sódio). Após serem sacrificadas, os estômagos foram abertos e a Escala de Takagi foi devidamente preenchida. Não houve alterações gástricas referentes ao Diclofenaco de Sódio e ao Trometamol, por isso estes medicamentos não encontram-se presentes no Gráfico 2. Em relação ao teste ANOVA, a diferença dos grupos contidos no gráfico é insignificante estatisticamente, visto que a variação foi menor que 1,0.

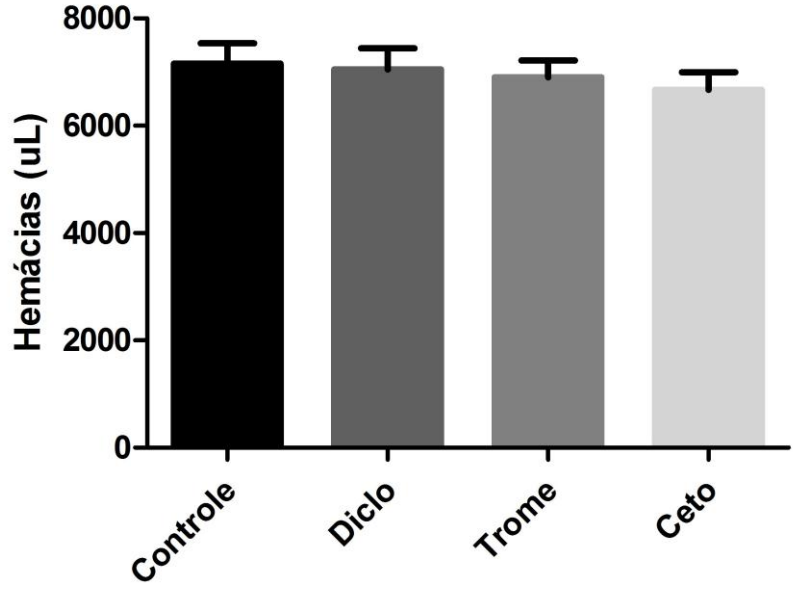
Gráfico 2: Índice de Ulceração das fêmeas Wistar de acordo com a Escala de Takagi, que fizeram uso de Cetoprofeno. Colunas comparam o grupo controle com um dos grupos farmacológicos.



Resultados Teste T. *GraphPad Prism 6*

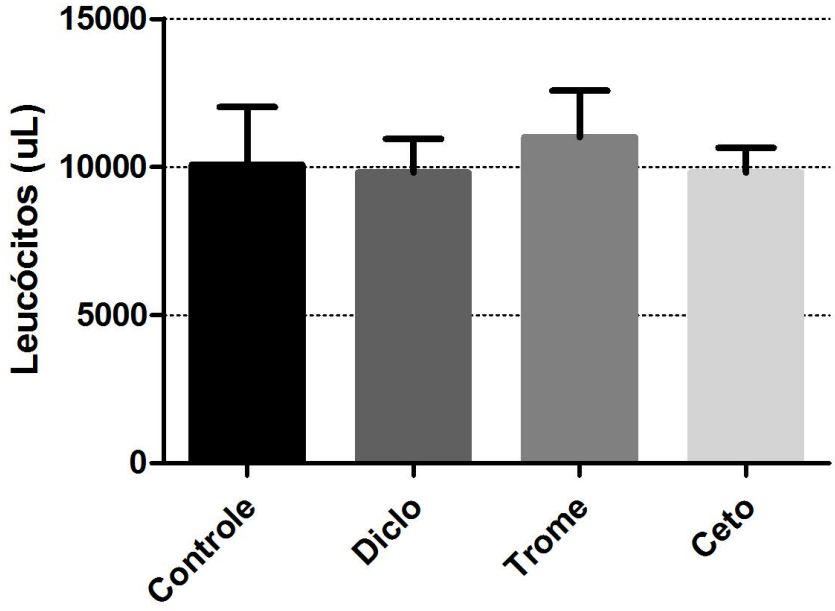
Foi realizado hemograma de 17 animais das 18 amostras coletadas. Uma das amostras possuía pouco material coletado, inviabilizando a análise. Neste exame, foram analisados três constituições: hemácias (células vermelhas) Gráfico 3, leucócitos (células brancas) Gráfico 4, e contagem de plaquetas Gráfico5. O teste ANOVA não mostrou diferença estatística significativa entre as colunas.

Gráfico 3: Comparação da quantidade de hemácias encontrada na análise sanguínea dos animais.



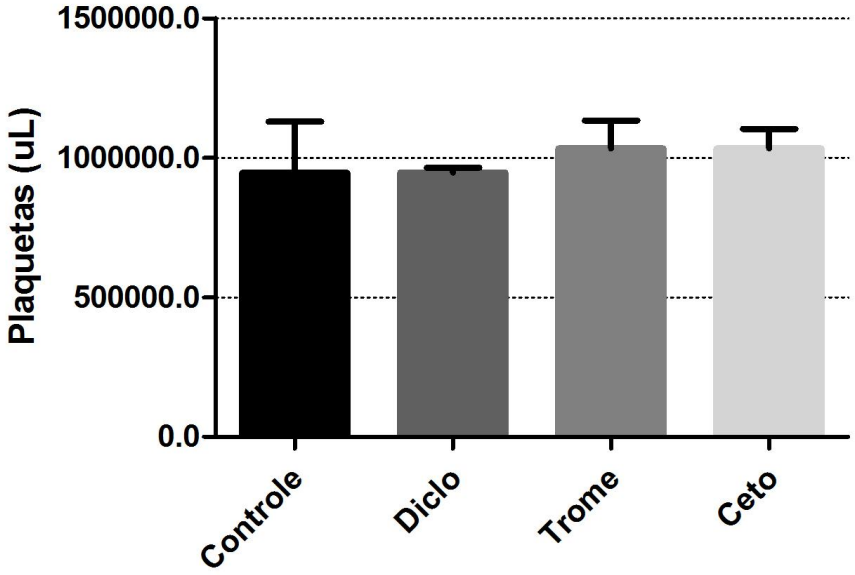
Resultados Test T. *GraphPad Prism 6*

Gráfico 4: Comparação da quantidade de leucócitos encontrada na análise sanguínea dos animais.



Resultados Test T. *GraphPad Prism 6*

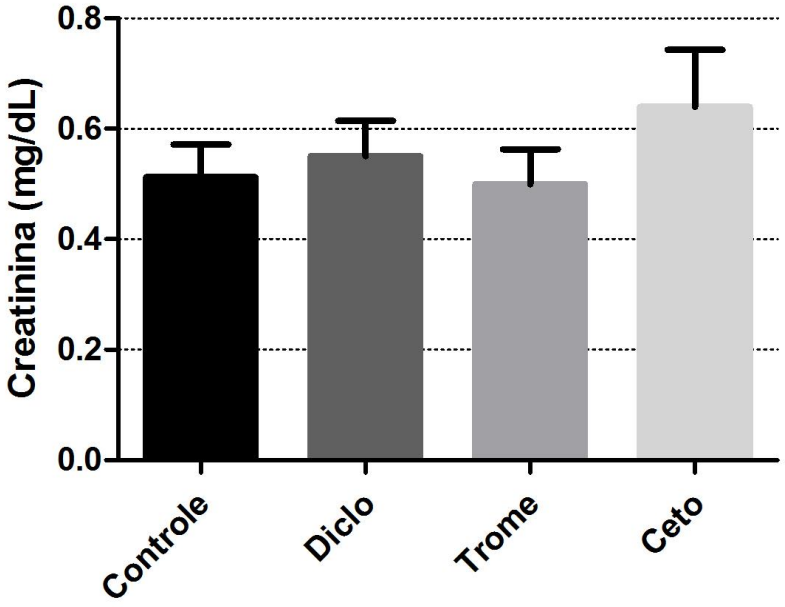
Gráfico 5: Comparação da quantidade de plaquetas encontrada na análise sanguínea dos animais.



Resultados Test T. *GraphPad Prism 6*

O exame para dosagem da Creatinina foi realizado nos 18 animais do experimento. Os resultados foram semelhantes (Gráfico 6) e, de acordo com o teste ANOVA, a variação do resultado do exame não foi significante estatisticamente. Para a realização desde exame, foi utilizado apenas o soro sanguíneo obtido através da coagulação do sangue.

Gráfico 6: Comparação dos valores de Creatinina encontrados na análise do soro sanguíneo dos animais.



Resultados Test T. *GraphPad Prism 6*

A análise histopatológica dos tecidos renais, gástricos e duodenais foram realizadas em parceria com a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Porém, as lâminas foram montadas na Universidade Federal e Rural da Amazônia (UFRA). Um total de 36 lâminas foram preparadas com os cortes histológicos das três estruturas citadas anteriormente, porém, nem todas tiveram condições de serem lidas e analisadas devido a qualidade do material. Foram montadas lâminas repetidas com o objetivo de tentar aumentar a probabilidade da qualidade da análise. Apenas 11 recortes foram possíveis de ser lidos e avaliados. Estes estão apresentados abaixo.

Das 11 lâminas analisadas em Recife, sete são referentes aos animais do grupo controle. Todas as figuras foram aumentadas em torno de 40x.

A Figura 3 é referente ao rim, aumentado em 40x. Região cortical com glomérulo (G) apresentando perda da morfologia celular, ocasionando perda do espaço capsular (C). Túbulos contorcidos distais (TC) e proximais (TP) conservados. Contudo foi evidenciado a presença de hemácias espalhadas (setas) vistas também no glomérulo.

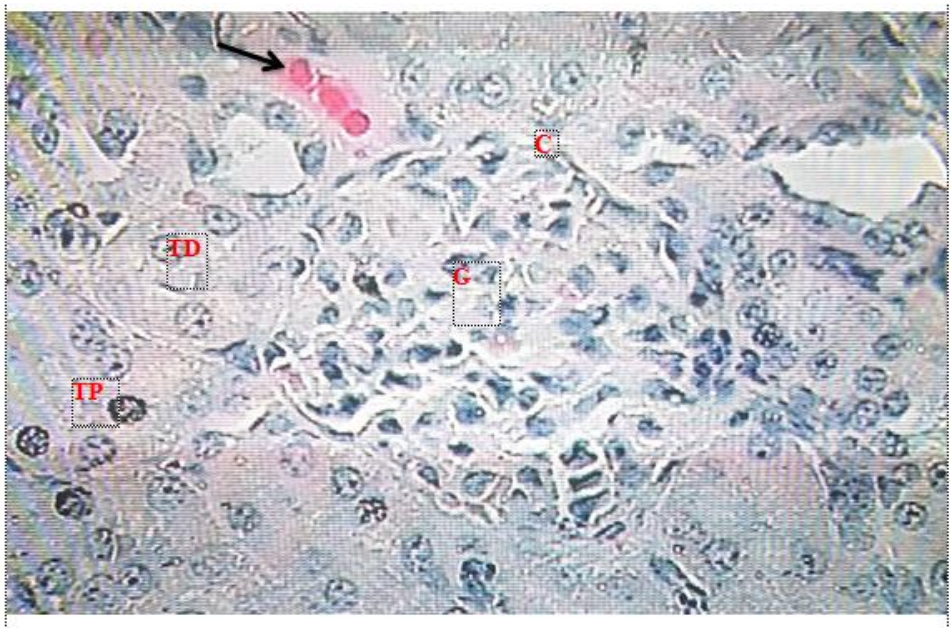


Figura 3: Grupo Controle – Rim em Aumento I

Fonte: LIMA, M.S. 2013.

A Figura 4 é um corte histológico é renal, referente a outro animal do grupo Controle. Córtex renal com glomérulo (G) com morfologia e espaço capsular (C) preservados, porém com pontos hemorrágicos dispersos no G. Quadro hemorrágico (seta) entre os túbulos contorcidos distais (TC) e proximais (TP).

Figura 4: Grupo Controle – Rim em Aumento II

Fonte: LIMA, M.S. 2013.

A Figura 5 é referente ao pâncreas do animal do grupo controle. Presença de ácinos serosos (AC) com morfologia preservada, com núcleos celulares aparentemente regulares, entretanto foi observado hemorragia (seta) nos AC.

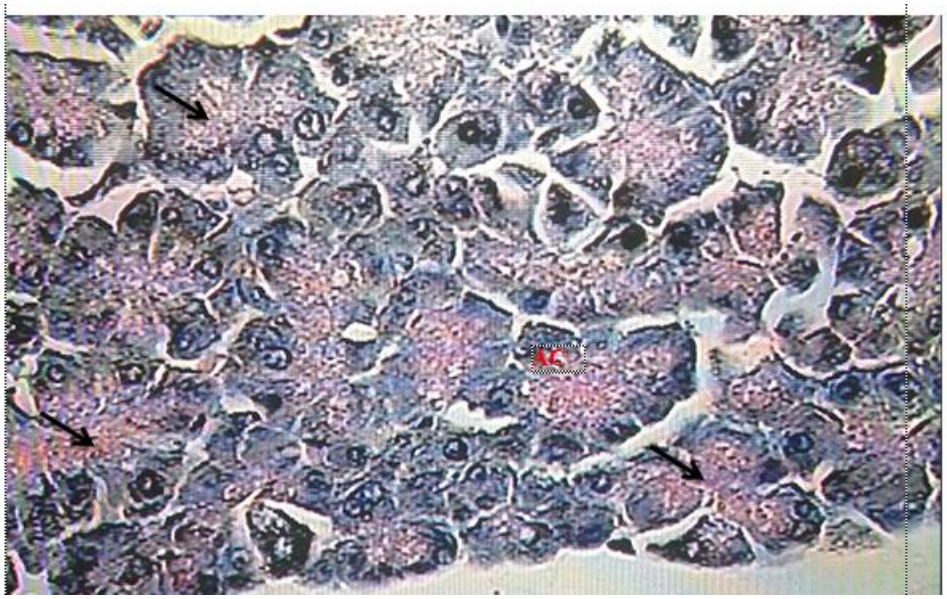


Figura 5: Grupo Controle – Pâncreas em Aumento

Fonte: LIMA, M.S. 2013.

A Figura 6 é um rim aumentado, animal do grupo controle. Córtex renal com glomérulo (G) aparentemente preservado, mas com extravasamento de hemácias (seta), mas com preservação do espaço capsular (C). Túbulos contorcidos distais (TC) e proximais (TP) conservados, mas com hemorragias presentes (**).

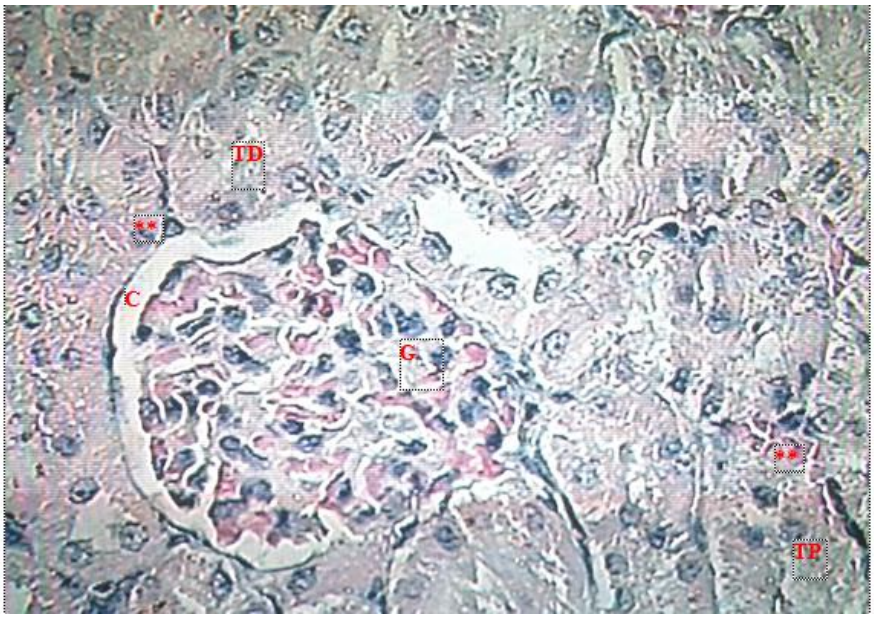


Figura 6: Grupo Controle – Rim em Aumento III

Fonte: LIMA, M.S. 2013.

A figura 7, ainda referente ao controle, é um corte renal. Córtex renal com glomérulo (G) com morfologia difusa, sem preservação do espaço capsular (C). Quadro hemorrágico (seta) entre os túbulos contorcidos distais (TC) e proximais (TP).

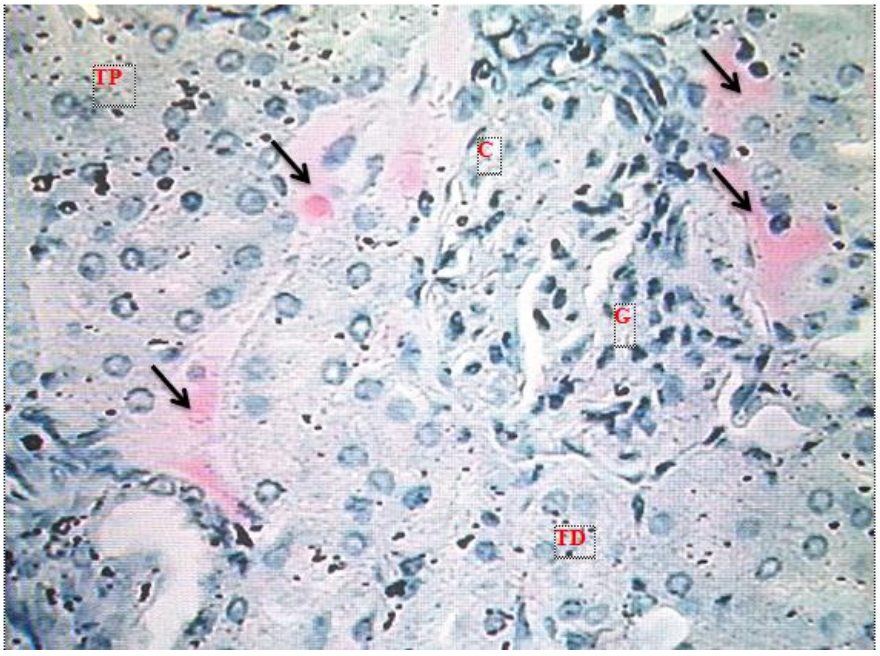


Figura 7: Grupo Controle – Rim em Aumento IV

Fonte: LIMA, M.S. 2013.

As Figuras 8 e 9 do caso controle são, também, referentes a cortes renais. A Figura 8 mostra glomérulo (G), com hemácias em toda a sua extensão e a ele próximo uma congestão vascular intensa (seta), talvez por afluência anormal de sangue deste órgão.

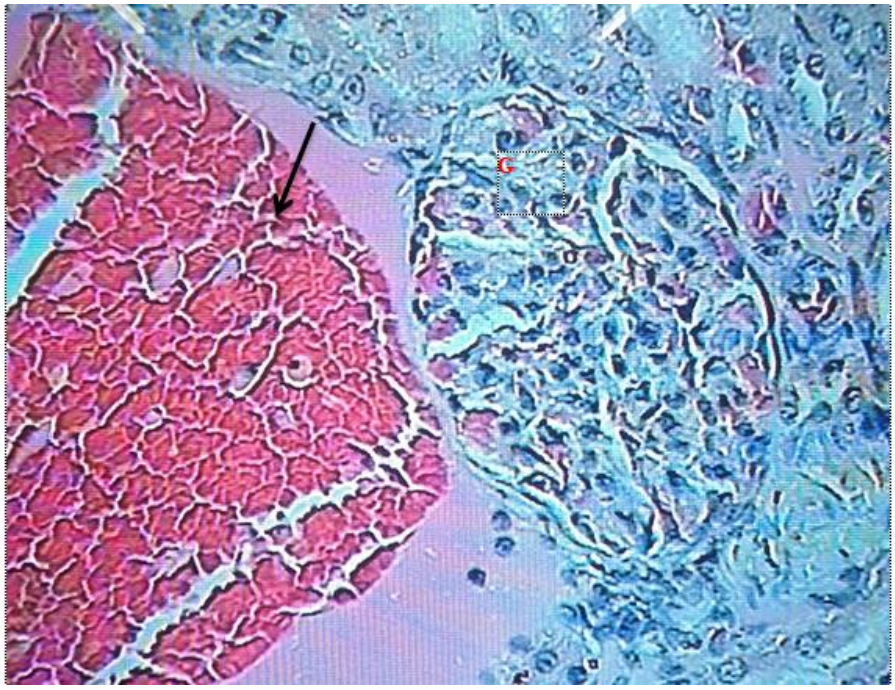


Figura 8: Grupo Controle – Mostra Glomerular

Fonte: LIMA, M.S. 2013.

Na Figura 9 é possível visualizar o Córtex renal com morfologia pouco preservada. Glomérulo (G) com arranjo celular alterado e pontos hemorrágicos distribuídos na estrutura (seta). Espaço capsular (C) preservados. Túbulos contorcidos distais (TC) e proximais (TP) pouco preservados com pontos hemorrágicos entre eles (seta).

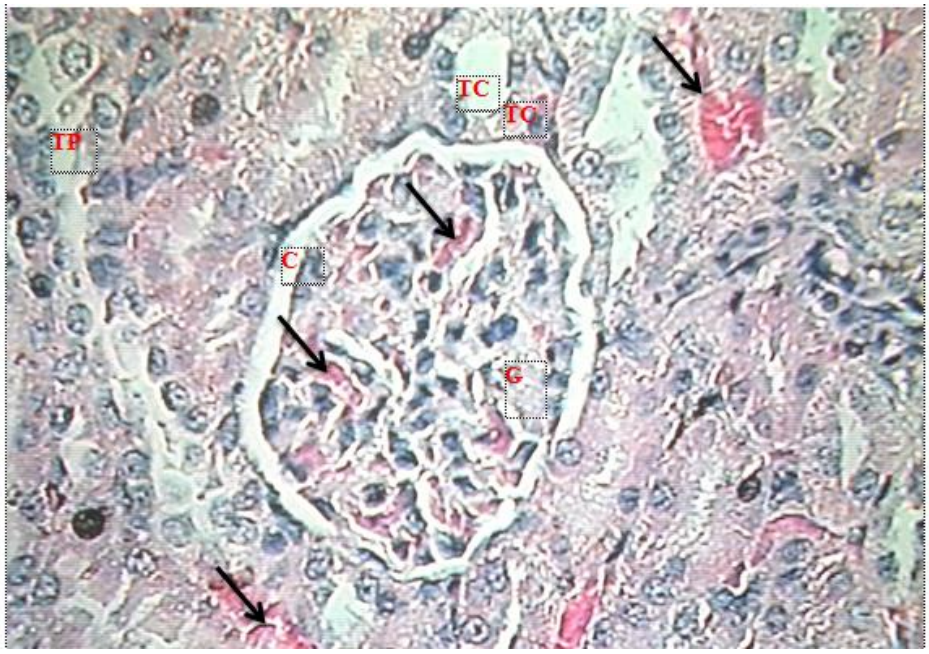


Figura 9: Grupo Controle – Rim em Aumento V

Fonte: LIMA, M.S. 2013.

Foi possível analisar apenas uma lâmina do grupo em uso do Trometamol. Esta lâmina (Figura 10) corresponde a um corte renal do animal. Córtex renal pouco conservado, com hemorragia no glomérulo (G) preservados, porém o espaço capsula pouco preservados com pontos hemorrágicos entre eles (seta). Túbulos contorcidos distais (TC) e proximais (TP) pouco preservados com pontos hemorrágicos entre eles (seta).

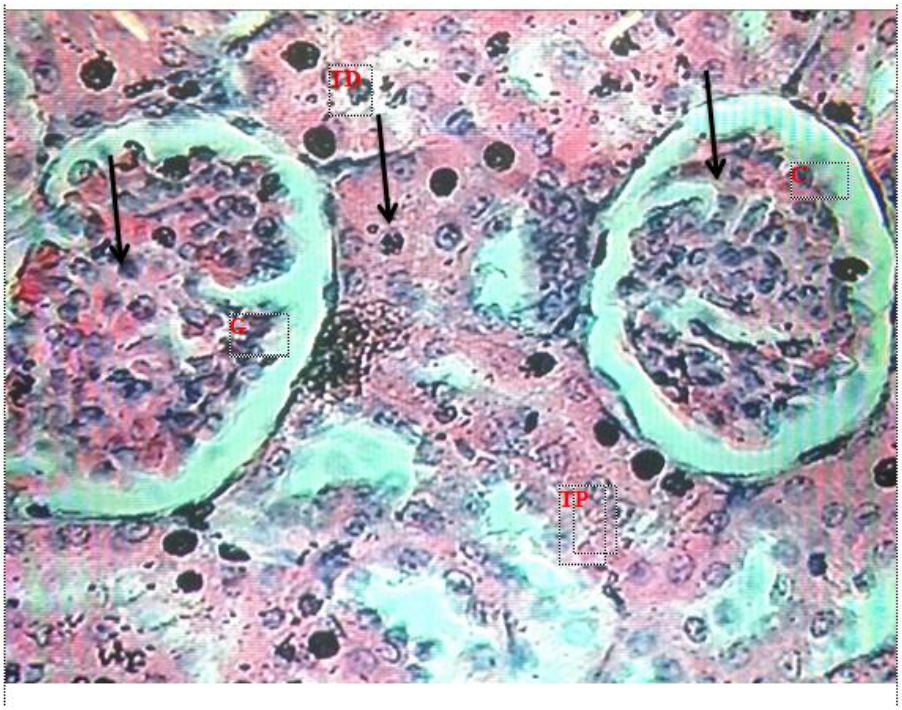


Figura 10: Grupo Trometamol – Rim em Aumento

Fonte: LIMA, M.S. 2013.

Infelizmente, nenhuma das lâminas do grupo em uso de Cetoprofeno, foi possível ser feita a análise. Das três lâminas que faltam ser apresentadas, todas correspondem ao grupo do Diclofenaco de Sódio e são referentes à cortes renais.

A Figura 11 mostra região cortical com glomérulos (G) aparentando morfologia celular possivelmente preservado e espaço capsular (C) irregular. Túbulos contorcidos distais (TC) e proximais (TP) conservados. Foi verificado também vasos congestos (v) e hemácias espalhadas (setas) vistas também no glomérulo.

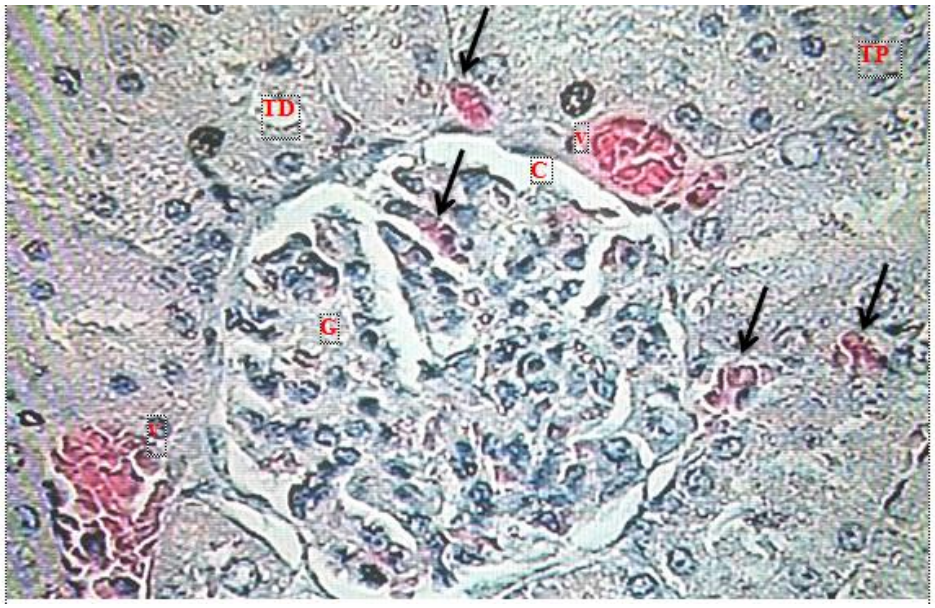


Figura 11: Grupo Diclofenaco de Sódio – Rim em Aumento I

Fonte: LIMA, M.S. 2013.

Na Figura 12, pode-se observar a região cortical apresentando glomérulos (G) e espaço capsular (C) com morfologia aparentemente conservada em meio a cortes de túbulos contorcidos distais (TC) e proximais (TP). Nesta região evidenciam-se pontos hemorrágicos (*).

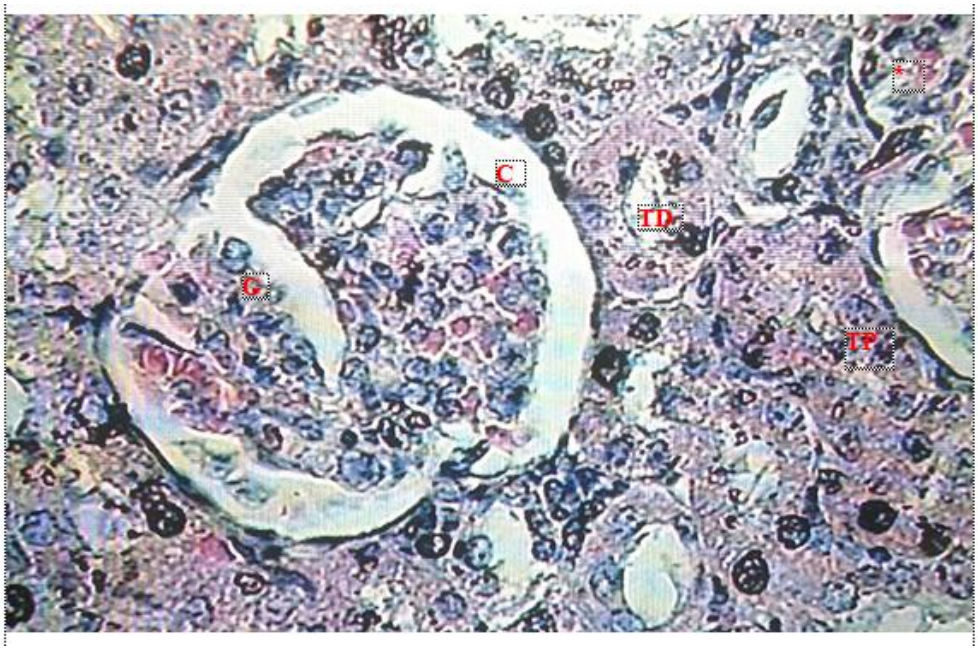


Figura 12: Grupo Diclofenaco de Sódio – Rim em Aumento II

Fonte: LIMA, M.S. 2013.

A Figura 13, última análise, aumentada em 10x, mostra a região cortical (A) com labirintos e raios medulares aparentemente preservados. Glomérulos (G), espaço capsular (C) com morfologia preservados em meio a cortes de túbulos contorcidos distais (TC) e proximais (TP). Na região medular observa-se pontos hemorrágicos próximos aos túbulos coletores (TC) e vasos (V) congestos.

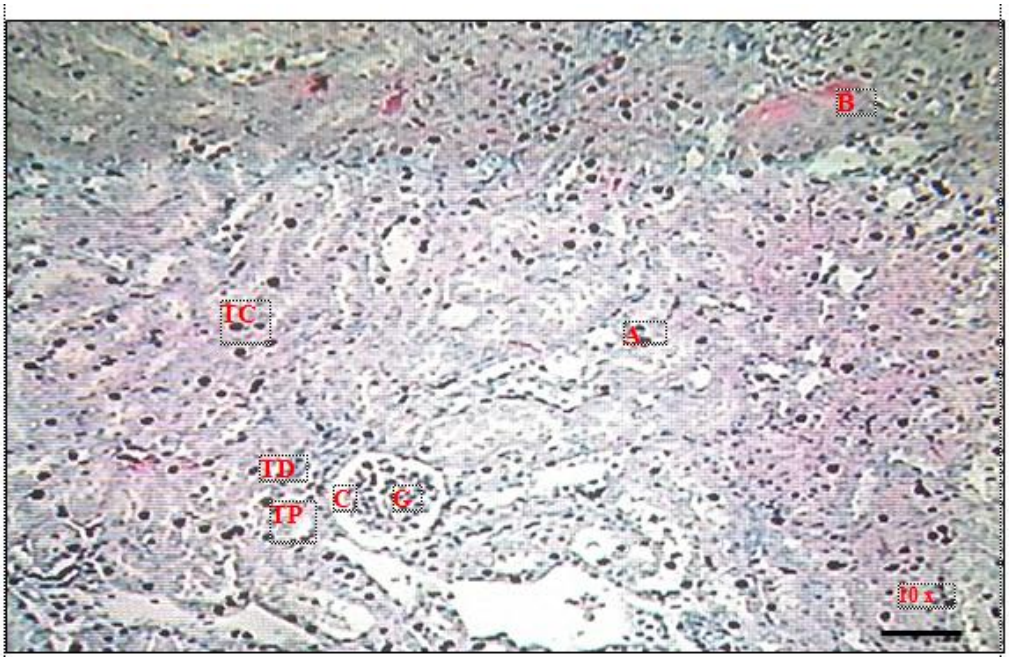


Figura 13: Grupo Diclofenaco de Sódio – Rim em Aumento III

Fonte: LIMA, M.S. 2013.

7 DISCUSSÃO

De acordo com Follador *et al*., (2004), o uso de AINEs está associado a eventos adversos no sistema gastrointestinal que podem variar desde leve dispepsia até complicações sérias. A dispepsia nada mais é do que a dor localizada na parte central da metade superior do abdômen, e pode ser provocada, por exemplo, pela presença de úlceras gástricas, um dos efeitos adversos do uso de AINEs (SIRVA, 2009). Devido esta moléstia, a paciente em uso deste tipo de medicamento tem perda do apetite.

No Gráfico 1 é possível ver isso claramente. Enquanto o grupo Controle teve uma variação de peso positiva de aproximadamente 12,29g em sete dias, os grupos em uso de Diclofenaco de Sódio e Trometamol tiveram uma variação de peso inferior (também positiva): 4,43g e 7,5g, respectivamente. Apesar do ganho de peso, quando comparados, os valores chegam a diminuir quase o triplo e o dobro. A variação do peso do grupo em uso do Cetoprofeno foi a maior, os animais perderam 17,86g. A perda de apetite e a dificuldade para ganhar peso são comuns quando se está em uso de AINEs, mas não deixam de ser preocupantes, pois a não ingestão de alimentos provoca sérios danos à saúde.

Estima-se que o risco de complicações gastrintestinais associado ao consumo de AINEs seja de 4 a 5 vezes maior que o da população que não faz uso destes fármacos (WILCOX *et al.*, 2006). Sendo esta, o principal efeito adverso desses fármacos. Todos os medicamentos estudados relatam em sua bula que efeito colateral, como úlceras pépticas, tem sido relatadas.

Os estômagos, quando avaliados de acordo com a Escala de Takagi, apresentaram pontuações para o índice de ulceração. Os animais em uso de Diclofenaco e Trometamol não apresentaram pontuações. Apenas as ratas do grupo Controle e do grupo Cetoprofeno, apresentaram alterações quanto a análise dos estômagos. O Gráfico 2 mostra esta alteração. As úlceras do caso Controle podem ser justificadas pelo estresse que o animal sofre durante o processo de gavagem, já as úlceras do grupo Cetoprofeno são justificadas, também, pelo uso da medicação. A diferença entre os dois grupos, não possui diferença estatística de acordo com o teste ANOVA, mas ainda assim, observa-se a presença de problemas ulcerogênicos no grupo que utilizou AINEs.

Nem todas as pessoas tratadas com AINEs têm efeitos colaterais gastrointestinais. Apenas uma pequena proporção delas desenvolvem lesões ulcerativas e um grupo de pessoas, ainda menor, apresenta complicações. É importante identificar os fatores prévios (anterior ao uso de AINEs) que aumentam o risco de complicações GI para determinar os métodos a fim de reduzi-los (SALAZAR *et al.*, 2009).

A administração de AINES deve ser monitorizada com exames laboratoriais complementares, com especial atenção à função hepática, renal e hemograma.

Valores de hemácias, leucócitos e plaquetas foram analisados, respectivamente, nos Gráficos 3, 4 e 5. O exame do hemograma é fundamental para descobrir efeitos adversos como hemorragia, por exemplo, que pode ser suspeitada a partir dos valores de Hemácias encontradas no organismo dos animais do experimento.

A Gráfico 3 mostra a variação da quantidade de hemácias entre os grupos experimentais. Observa-se uma pequena variância dos animais quando comparados com o grupo controle, porém os animais em uso de AINEs possuíam uma menor quantidade de hemácias de acordo com o hemograma. A ingestão destes fármacos foi fator decisivo para a diminuição do concentrado de hemácias devido a presença de hemorragias no organismo do animal. Este quadro de hemorragia pode estar presente nos órgãos do sistema gastrointestinal, como duodeno, e não apenas no estômago.

De acordo com a Fundação Médico-Cultural de Gastroenterologia e Nutrição de São Paulo (2001), a mortalidade estimada para pacientes hospitalizados por sangramento gastrointestinal secundário ao uso de AINEs encontra-se em torno de 5-10% e aproximadamente 30-40% das úlceras induzidas por estes medicamentos são assintomáticas.

O principal objetivo para o uso de AINEs é a diminuição da inflamação. As células sanguíneas, leucócitos e plaquetas, ativam-se diante a COX e produzem substancias responsáveis pela inflamação (RANG & DALE, 2007). Se os AINEs impedem a ação da COX, dependendo da eficácia do fármaco, não há motivo para o aumento destas células sanguíneas. A diminuição de plaquetas e leucócitos durante o uso de AINEs é preocupante e gera risco para o aparecimento de hemorragias.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Anestesiologia (2003), o uso de AINEs provoca leucopenia. Porém, de acordo com os achados na pesquisa evidenciado no gráfico 4, o Cetoprofeno e Diclofenaco possuíram uma quantidade menor de Leucócios. Já no grupo Trometamol, evidencia-se um numero de leucócitos superior ao grupo controle. Esses dados geram controvérsias na literatura cientifica. De acordo com as bulas do Diclofenaco de Sódio e Trometamol, o uso desses fármacos provoca leucocitose. Um estudo realizado em 2007 na Universidade Federal do Ceará mostrou que o uso de Diclofenaco na periodontite induzida em ratos, provoca leucocitose em decorrência do aumento do número de neutrófilos (BARROSO, 2007).

As plaquetas também são conhecidas como trombócitos. Sua principal função é a formação de coágulos, participando, assim, do processo de coagulação sanguínea. O aumento do volume plaquetário leva maior agregação e facilita a formação de trombos (WENDLAND *et al.,* 2009). Segundo Rang & Dale (2007) os efeitos dos AINEs incluem, de maneira controversa, o aumento da probabilidade de efeitos trombóticos.

No Gráfico 5 observa-se um aumento no número de plaquetas de dois medicamentos: Trometamol e Cetoprofeno. Os valores chegam a ser aproximados, mas não ficam tão distantes do grupo Controle e Diclofenaco de Sódio, cuja concentração de plaqueta é igual.

Segundo Schafer (1995), o efeito do uso de AINEs na função plaquetária, tempo de hemorragia e hemorragia clínica, dependem, ao menos, tempo de uso da droga e do seu período de meia vida. O efeito sistêmico da alteração no número de plaquetas compreende um potencial para ulcerações estomacais criadas a partir da ação dos fármacos na mucosa gástrica.

A inibição da síntese de prostaglandinas devido o uso de AINEs pode afetar adversamente o rim em condições de desidratação, diminuição da perfusão ou doença renal (BORGES *et al.,* 2012). Segundo a Sociedade Brasileira de Anestesiologia (2003), estudo controlado mostra que o uso diário de AINEs está associado com aumento do risco de doença renal em duas vezes.

De acordo com um estudo realizado na Espanha em 2012, geralmente, ao prescrever uso de AINEs, a não preocupação com níveis de creatinina que possam ser

alterados é frequente. O controle da função renal dos pacientes é baixo (ABECHUCO *et al.,* 2012).

O Gráfico 6 compara os resultados do exame de creatinina realizado com os grupos experimentais. A maior variação, quando comparado com o grupo Controle, foi o dos animais que faziam uso do AINEs Cetoprofeno. As alterações sofridas entre os 4 grupos foram pequenas, por isso não são significativas. Quando comparado o grupo Trometamol e o grupo que recebeu Soro Fisiológico (Grupo Controle), há uma pequena diminuição dos valores.

O uso de AINEs pode aumentar lentamente os níveis de creatinina. Porém, a literatura é controvérsia quanto a este tema. Um estudo publicado em 2008 na revista científica *Journal of Small Animal Practice* mostrou que os valores de creatinina foram significativamente menores nos dois grupos de cães que foram tratados com AINEs, em comparação com os cães que receberam solução salina (FORSYTH *et al.,* 2000). Outro estudo realizado na Nova Zelândia em 2006 mostrou um aumento nos valores de uréia e creatinina de atletas que utilizavam algum AINEs (WHARAM *et al.,* 2006).

A construção de lâminas para o estudo histológico dos tecidos foram realizadas com o propósito de buscar, de uma forma mais minuciosa, possíveis efeitos adversos dos fármacos em órgãos como o rim, estômago e duodeno. Segundo a literatura, os achados histológicos em animais que submeteram-se ao uso de AINEs mais importantes envolvem o interstício e os túbulos. A histologia também pode revelar necrose coagulativa da papila renal (MELGAÇO *et al.,* 2010).

Todas as lâminas analisadas foram referentes ao sistema renal. Suas avaliações mostram que o grupo controle apresentou perda da morfologia celular em algumas lâminas, em outras, estruturas como túbulos contorcidos distais e proximais, espaço capsular, glomérulos e ácinos serosos, foram preservados em sua grande maioria. As dificuldades encontradas para confeccionar as lâminas das estruturas dos animais do Grupo Controle são os principais motivos para os achados histológicos.

As alterações encontradas no corte histológico do grupo Trometamol foram a pouca preservação de estruturas importantes do sistema renal, como córtex renal, espaço

capsular e túbulos contorcidos distais e proximais. Apenas o glomérulo manteve-se preservado.

Não houve análise histológica do grupo Cetoprofeno devido à deficiência na montagem de lâminas adequadas para análises.

Em relação ao grupo Diclofenaco de Sódio, os principais caracteres achados foram a presença de pontos hemorrágicos e vasos congestos de forma constante quando comparadas com o grupo controle. Estruturas como glomérulos e tubos mostraram-se aparentemente conservados.

Dos três medicamentos estudados, todos mostraram probabilidade de causar efeitos adversos se utilizados a longo prazo. Se em dose sub crônica, durante 15 dias, os parâmetros analisados já sofreram alterações, provavelmente com o aumento da dose e tempo de duração os danos no organismo podem ser maiores.

Dos três fármacos, o Cetoprofeno é o mais encontrado na literatura e está presente em diversos artigos e estudos que envolvem os AINEs. Em seguida, vem o Diclofenaco de Sódio e, por ultimo, o Trometamol.

Alguns medicamentos mostraram atingir de forma mais incidente o sistema gastrointestinal, outros, o sistema hematológico. Analisando todos os dados, o Trametamol e o Cetoprofeno foram os fármacos que mais chamavam atenção nos gráficos, pois seus índices de pequenos danos eram os maiores na grande maioria dos gráficos (hemácias, índice de ulceração, plaquetas e leucócitos). Não se pode dizer que o AINE mais atual (Trometamol), causou menos efeito adverso renal e gástrico. Mas ainda há poucas referências na literatura nacional e estrangeira acerca deste medicamento.

Apesar de apresentar os efeitos adversos mais acentuados, dentre os três fármacos, o Cetoprofeno ainda é o mais utilizado. Segundo pesquisa realizada nos Estados Unidos em 1996, quando comparado com o Diclofenaco de Sódio, o Cetoprofeno apresenta maior eficácia para alívio da dor (JOKHIO *et al.,* 1998). Outro ensaio também foi realizado, só que desta vez em pacientes adultos submetidos a cirurgias obstétricas e ginecológicas. Novamente, o Cetoprofeno mostrou-se mais eficaz que o Diclofenaco no alivio da dor pós-operatória (SEHGAL, 2003).

A diferença entre os quatro grupos experimentais não foi grande, portanto estes medicamentos podem ser utilizados em doses sub-crônicas, por um período de 15 dias, sem causarem efeitos colaterais graves. Porém, os problemas provocados por estes fármacos são comprovados e os usuários de AINEs devem sempre ficar atentos aos seus possíveis danos no organismo.

Como mostrado, os efeitos adversos do uso prolongado de AINEs nem sempre são fáceis de serem identificados, necessitando assim, uma analise mais precisa e minuciosa do quadro clínico do paciente, juntamente com auxilio de exames complementares para aí então descobrir a presença de algum efeito adverso. Por isso, a necessidade do uso racional deste medicamento, apenas com a prescrição médica é importante para o controle de efeitos indesejáveis.

É papel da Enfermagem estar atenta e cientes desses efeitos, acompanhar o paciente que faz uso desses medicamentos e intervir com o propósito de proporcionar melhor recuperação da saúde, principalmente no pós-operatório, onde os AINEs são amplamente utilizados no âmbito intra-hospitalar. Como profissional da saúde mais próximo do paciente, o enfermeiro também deve orientar quanto aos possíveis efeitos colaterais.

Os estudos sobre ao uso racional de medicamentos devem ser prioridade na área da pesquisa, uma vez que o consumo de medicamentos sem orientação profissional acarreta graves problemas de saúde pública (NUNES e*t al.*, 2006).

É fundamental a reflexão dos enfermeiros a respeito da execução da prescrição médica. Muitas vezes, a literatura trata do assunto ‘‘farmacologia’’ como restrição do farmacêutico ou médico. Pouco, ou raramente, aborda a real importância do enfermeiro em saber os princípios farmacodinâmicos e farmacocinéticos dos medicamentos. A rotina de medicação ocupa posição estratégica na Assistência de Enfermagem. O enfermeiro diante do advento de novos medicamentos associados a prática clinica deve ampliar sua capacidade profissional para atender sua demanda e necessidade diante da assistência clinica. Por isso a importância de se inserir na pesquisa experimental a fim de proporcionar a melhora de sua atuação no campo profissional, buscar novas perguntas, ir atrás das respostas e revelar novas descobertas, sempre com o proposito de proporcionar maior segurança à prática clínica.

Durante a realização do trabalho alguns problemas e situações acabaram por limitar o estudo, como por exemplo, a ausência de local e materiais adequados para a confecção das lâminas. Isso resultou na dificuldade para analisa-las, muitas delas tornaram-se impossíveis de serem lidas.

Profissionais disponíveis para fazer a leitura dos cortes histológicos também foi outro empecilho. Por isso houve a necessidade de enviar o material para outra universidade.

Mas, a maior dificuldade é a carência de profissionais enfermeiros, em Belém, que trabalhem e entendam a pesquisa experimental, sua importância e sua necessidade para a área.

8 CONCLUSÃO

Apesar de comprovadas, as evidências sobre os efeitos adversos provocados por fármacos AINEs são ainda incompletas. Estatisticamente, as diferenças entre os três medicamentos não foi significativa (ANOVA menor do que um), porém estes obtiveram alterações quando comparados com o Grupo Controle. Por isso, estes fármacos são considerados potenciadores para causar danos aos sistemas gastrointestinal e renal.

É necessário pesquisas mais profundas, aumento da dose ou da frequência de administração do medicamento, para comparar os efeitos adversos e os danos no organismo do ser vivo.

Apesar do Trometamol ser o medicamento, dentre os três escolhidos, mais novo no mercado, este não se mostrou o mais seguro, como era esperado. Ficando atrás do Cetoprofeno apenas na avaliação da Escala de Takagi e no valor da creatinina, os experimentos realizados com este fármaco mostraram que suas substâncias podem causar sérios problemas. Efeitos esses, superiores aos fármacos chamados de convencionais, como o Cetoprofeno e o Diclofenaco de Sódio.

Não existem medicamentos que não possuem efeitos colaterais. Os fármacos são altamente específicos para os sítios de ação que necessitam atuar, mas sua especificidade não é completa (100%). Por isso a importância de sempre realizar pesquisas referentes ao tema. Principalmente com os AINEs, que parecem ser a formula ideal para solucionar os mais diversos problemas; são de fácil acesso e baixo custo.

A Enfermagem, como arte do cuidar, deve estar atenta aos pacientes em uso destes medicamentos a fim de evitar o uso irracional de AINEs. A partir do momento que o profissional sabe o que deve ser feito e como deve evitar agravos ao bem estar humano, este se torna responsável pela promoção e prevenção da saúde.

Todo o saber ignorado não existe. Por isso, o universo de cada profissional se resume ao seu conhecimento. Pesquisar é formalizar a curiosidade, é mexer e procurar respostas com um propósito definido. Ser cientista é ver o que ninguém viu e pensar o que outra pessoa não pensou antes.

9 REFERÊNCIAS

ABECHUCO, Itziar de Pablo Lopez. Renal function assessment in non-steroidal anti-inflammatory drug prescriptions. A pilot study in a primary care centre. **Rev. Nefrologia**. v. 36, n. 6. Madrid. 2012.

AGÊNCIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BRASIL). **Bulário eletrônico [Internet]**. Brasília: Ministério da Saúde; 2005 [cited 2009 Feb]. Available from: http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/

ALVES, Aline de Souza et al **.** Emprego do Antiinflamatório não Esteroide ketoprofeno na analgesia preemptiva em cães. **Cienc. Rural**, Santa Maria, v. 31, n. 3, June 2001.

ALVES, Leila Maria Marchi et al . Pesquisa básica na enfermagem. **Ver. Latino-Am.** Enfermagem, Ribeirão Preto, v. 12, n. 1, Feb. 2004 .

BARROSO, M. V. B. **Eficácia e segurança dos inibidores de ciclooxigenase celecoxibe e diclofenaco na periondontite induzida em ratos.** 2007. 72 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina, Fortaleza, 2007.

BATLOUNI, Michel. Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. **Arq. Bras. Cardiol**., São Paulo, v. 94, n. 4, Apr. 2010 .

BECKER K., Ana. Interpretación del hemograma. **Rev. chil. pediatr.**, Santiago, v. 72, n. 5, sept. 2001 .

BOND, EF; HEITKEMPER, MM. Physiological nursing science: emerging directions**. Res Nurs Health**. 2001 Oct; 24(5):345-8.

BORGES, Marina et al. Função renal, hepática e cardíaca de cães hígidos sob terapia prolongada com celecoxibe. **Cienc. Rural,** Santa Maria, v. 42, n. 10, Oct. 2012 .

COIMBRA, Jorséli Angela Henriques; CASSIANI, Silvia Helena De Bortoli. Responsabilidade da enfermagem na administração de medicamentos: algumas reflexões para uma prática segura com qualidade de assistência. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 9, n. 2, Apr. 2001 .

COSTA, Ana Cláudia; RIBEIRO, Barbara; COSTA, Elísio. Índices plaquetários em indivíduos com doença hepática alcoólica crônica. **Arq. Gastroenterol**., São Paulo, v. 44, n. 3, Sept. 2007 .

DALTON, R. Neil. Creatinina sérica e taxa de filtração glomerular: percepção e realidade. **J. Bras. Patol. Med. Lab**., Rio de Janeiro, v. 47, n. 1, Feb. 2011 .

DAVIES NM; GOOD RL; ROUPE KA; YÁÑEZ JA. Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splice error?--Not as easy as 1, 2, 3. **J Pharm Pharm Sci.** 2004;7(2):217-26.

DELFINO, Vinicius Daher Alvares; MOCELIN, Altair Jacob. Efeitos renais adversos dos Anti-Inflamatórios não hormonais: uma abordagem prática. J. **Bras. Nefrol.**, Londrina, v. 17, n. 4, 1995.

DUGOWSON, E.C; GNANASHANMUGAM, P. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. **Elsevier Saunders**. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America. Seattle, v. 17, pag 347-354. 2006.

EJAZ P, BHOJANI K, JOSHI VR. NSAIDs and kidney. **Journal of the Assoc. Physicians of India**, Índia, v. 52. Aug. 2004.

FERREIRA, Lydia Masako; HOCHMAN, Bernardo; BARBOSA, Marcus Vinícius Jardini. Modelos experimentais em pesquisa. **Acta Cir. Bras**., São Paulo, 2012.

FOLLADOR, W.; CHINZON, D.; CHAHADE, W. H. Estudo farmacoeconômico de AINEs não seletivos versus celecoxibe. **Rev. Bras. de Medicina,** São Paulo. v. 66, n.1/2, Jan/Fev. 2009.

FORSYTH, S. F. e*t al.* Effect of NSAID administration on creatinine clearance in healthy dogs undergoing anaesthesia and surgery. **Journal of Small Animal Practice.** British. v. 41, n. 12, p. 547-550. 2000.

FUNDAÇÃO MÉDICO-CULTURAL DE GASTROENTEROLOGIA E NUTRIÇÃO DE SÇAO PAULO. Aspectos Epidemiológicos e Fatores de Risco. **Rev. de Gastroenterologia da Fugesp**. São Paulo. Jan/Fev. 2001. Disponível em:

http://www.fugesp.org.br/nutricao_e_saude_conteudo.asp?id_publicacao=1&edicao_numero=10&menu_ordem=4

GOLDENBERG, Dov Charles. A importância da pesquisa experimental. **Rev. Bras. Cir. Plást. (Impr.)**, São Paulo, v. 25, n. 3, Sept. 2010.

GOLDIM, José Roberto. A avaliação ética da investigação científica de novas drogas: a importância da caracterização adequada das fases da pesquisa. **Rev. HCPA.** Rio Grande do Sul, v. 27, n.1, 2007.

GROTTO, Helena Z. W. O hemograma: importância para a interpretação da biópsia. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.,** São Paulo, v. 31, n. 3, 2009.

HIRAHARA, Jacqueline Toshiko et al. Analgesia pós-operatória em cesarianas com a associação de morfina por via subaracnóidea e Antiinflamatório não esteróide: diclofenaco versus cetoprofeno. **Rev. Bras. Anestesiol.,** Campinas, v. 53, n. 6, Dec. 2003.

HOLTZCLAW, BJ; HANNEMAN, SK. Use of non-human biobehavioral models in critical care nursing research. **Crit Care Nurs** Q. San Antonio. USA. 2002 Feb; 24(4):30-40.

INSTITUTO MILITAR DE ENGENHARIA. **Análise de Variância Simples (One way ANOVA).** Bioestatística, 2007. Disponível em: http://www.ime.usp.br/~yambar/MI404-Metodos%20Estatisticos/Aula%205%20ANOVA/1-internet-adicional.pdf

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

JOKHIO, I. A. *et al.* Study of efficacy and tolerance of ketoprofen and diclofenac sodium in the treatment of acute rheumatic and traumatic conditions. **J Pak Med** Assoc. dezembro 1998; 48 (12): 373-6.

JONES, M.L.; ALLISON, R.W. Evaluation of the ruminant complete blood cell count. **Rev. Clin. N. Am.: Food Anim. Pract**., v.23, p.377-402, 2007.

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. A. C. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Ed. 2008-2009.

KUMMER, Carmen Luize; COELHO, Tereza Cristina R. B. Antiinflamatórios não esteroides inibidores ciclooxigenase-2 (COX-2): Aspectos atuais. **Rev. Bras. De Anestesiologia**, Pernambuco, v. 52, n. 4, Jul 2002.

MENDES, Isabel Amélia Costa; MARZIALE, Maria Helena Palucci. As novas exigências da comunicação científica na era do conhecimento. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 10, n. 3, June 2002 .

MELGAÇO, S. S. C. *et al.* Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais. **Rev. Medicina de Ribeirão Preto.** São Paulo. v. 43, n. 4, p. 382-390. 2010.

METTHEW, R.; WEIR, M. D. Renal Effects of nonselective NSAIDs and coxibs. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, Baltimore, USA. v. 69, supplement I, 2002.

MONTEIRO, Elaine Cristina Almeida; TRINDADE, Juliana Maria de Freitas; DUARTE, Ângela Luzia Branco Pinto; CHAHADE, Wiliam Habib. Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). **Rev. Temas de Reumatologia Clínica**. Vol. 9, n. 2, Mai. 2008.

MOHRI, M.; SHARIFI, K.; EIDI, S. Hematology and serum biochemistry of Holstein dairy calves: Age related changes and comparison with blood composition in adults. **Rev. Vet. Sci.,** v.83, p.30-39, 2007.

MURI, Estela Maris Freitas; SPOSITO, Maria Matilde de Mello; METSAVAHT, Leonardo. **Antiinflamatórios não-esteroidais e sua farmacologia local.** ACTA Fisiatr. Vol. 16, n. 4. 2009, p. 186-190.

NUNES, E. R. *et al.* **Estudo do uso de medicamentos antiinflamatórios em drogaria da região central de Guarulhos (SP)**. ConScientiae Saúde, São Paulo, v. 5, p. 83-89. 2006.

OLIVEIRA, Janayna Gomes Paiva; BASTOS, Paulo Roberto Haidamus O.; SILVA, Júlio César Leite. Controle da dor pós-operatória em odontologia com cetoloraco de Trometamol. **Innov. Implant. Biomater. Esthet**. São Paulo, v. 6, n. 1, Jan/Abr 2011.

OLIVEIRA, Juslene Aparecida; COSTA, Ana Maria Duarte Dias; et al. Avaliação da atividade protetora gástrica do extrato hidroalcoólico da semente de girassol. **Rev. Bras. Clin. Med**. Minas Gerais v. 8, n. 2, 2010.

PAGANO M, GAUVREAU K. **Princípios de bioestatística.** Tradução da 2ª ed. Norte-americana. São Paulo: Pioneira Thomson Learning, 2004.

PERAZZI, Beatriz; ANGEROSA, Margarita. Creatinina en sangre: calidad analítica e influencia en la estimación del Índice de Filtrado Glomerular. **Acta bioquím. clín. latinoam.**, La Plata, v. 45, n. 2, jun. 2011 .

PINHEIRO, Rafael Mota; WANNMACHER, Lenita. **Uso racional de Anti-inflamatórios não esteroides**. Sistema nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica. Ministério da Saúde. Brasília. 2010.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia.** Editora Elsevier, Rio de Janeiro, 6ª ed. 2007.

RAO, P.N.P; KNAUS, E.E. Evolution of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Cyclooxygenase COX) Inhibition and Beyond. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences,** Canadá, v.11 n. 2. 2008.

REZENDE, Suely M. Distúrbios da hemostasia: doenças hemorrágicas**. Rev. Med.** Minas Gerais, v. 20, n. 4, 2010.

RIBOLDI, E.; LIMA, D. A.; DALLEGRAVE, E. Sensibilidade espécie-específica aos anti-inflamatórios não esteroidais: humanos x animais de companhia. **Arq. Bras. Med. Zootec**., v. 64, n. 1. Rio Grande do Sul, 2012.

ROSENFELD, Ricardo. Hemograma. **J. Bras. Patol. Med. Lab**., Rio de Janeiro, v. 48, n. 4, Aug. 2012

SALAZAR, Sandra *et al.* Frecuencia de consumo de Aines en los pacientes con hemorragia digestiva superior no variceal. ***Gen*** **[online].** 2009, vol.63, n.1 [citado 2013-07-19], pp. 47-50.

SCHAFER, A. L. Effects of nonsteroidal antiinflamatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. **J. Clin. Pharmacology,** EUA. v. 35, n. 3, Mar. 1995.

SEDGWICK, C.J. Allometric scaling and emergency care: the importance of body size. In: FOWLER, M.E. **Zoo & wild animal medicine**. 3.ed. Philadelphia: Saunders, 1993.

SEHGAL, R. Comparative efficacy of ketoprofen and diclofenac sodium for post operative pain relief. **Journal of Clinical Pharmacology Anesthesiology**. Volume 19, Issue 3, Pages 307-311. 2003.

SILVA, Aline Alves. **Avaliação Clínica de *Rattus norvegicus* após terapia antiinflamatória com inibidor seletivo ou não para COX-2 por extrapolação alométrica**. Tese de doutorado. Programa de pós-graduação em Medicina Veterinária. Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Rio Grande do Sul. 2004.

SILVA, Marcelo Tardelli; SILVA, Sandra Regina L. P. T. **Cálculo e Administração de Medicamentos na Enfermagem.** Editora Martinari, São Paulo, 2ª ed. 2009.

SIVIRA, Pedro. Dispepsia, pancreatitis crónica y esteatosis pancreática**. Gen**, Caracas, v. 63, n. 4, dic. 2009.

SOUZA, Jorcen Simon de; FERRAO, Marco Flôres. Aplicações da espectroscopia no infravermelho no controle de qualidade de medicamentos contendo diclofenaco de potássio. Parte I: dosagem por regressão multivariada. **Rev. Bras. Cienc. Farm**., São Paulo, v. 42, n. 3, set. 2006.

SOUSA, S. M. M. **Calculo alométrico para animais silvestres.** Belo Horizonte, Seminário (mestrado em Medicina veterinária). Escola de Veterinária da UFMG. 23p. 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA. **Antiinflamatórios**. Curso de Ensino à distância. 2003.

TREVISANI, Virginia Fernandes Moca; FIDELIX, Tânia Sales de Alencar; APPENZELLER, Simone. Uso dos anti-inflamatórios não hormonais na artrite reumatoide, osteoartrite e na lombalgia. **Rev. Brasil. De Medicina**, São Paulo, v. 66, n. 1, Jul. 2011.

VARGAS, E., CABRERA, L. *et al*. Complicaciones gastrointestinales severas potencialmente relacionadas con el consumo de antiinflamatorios no esteroideos: coste del

tratamento hospitalário para el Sistema Nacional de nuestro país**. Anales de Medicina Interna**, Madrid, v. 1, Nº. 11, pp. 564-568. 2001.

WANNMACHER, Lenita; BREDEMEIER, Markus. **Antiinflamatórios não-esteróides: Uso indiscriminado de inibidores seletivos de cicloxigenase-2.** Org. Pan-Americana de Saúde, Brasília, v. 1, n. 2, Jan. 2004.

WENDLAND, Andréa Elisabet; FARIAS, Mariela Granero; MANFROI, Waldomiro Carlos. Volume plaquetário médio e doença cardiovascular. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 45, n. 5, Oct. 2009.

WHARAM, P. C. *et al.* NSAID use increases the risk of developing hyponatremia during an Ironman triathlon. **Med. Sci. Sports Exerc**. v. 38, n. 4, p. 618-622. 2006.

APÊNDICE 1

Avaliação do Animal – Durante o Experimento

Rato: ..... Caixa: .....

Data: ...../ ...../ 2012 Peso: ..... g

Droga: ..... Dose administrada: .....

Avaliação Clínica Sistema Gastrointestinal

Fezes ( ) Normal ( ) Diarréia ( ) Dor abdominal/Tenesmo

( ) Sangramento/Melena ( ) Pastosa ( ) Polidipsia

OBS: .....

.....

Sistema Nervoso Central

( ) Alerta/ Comportamento Exploratório ( ) Depressão ( ) Ataxia

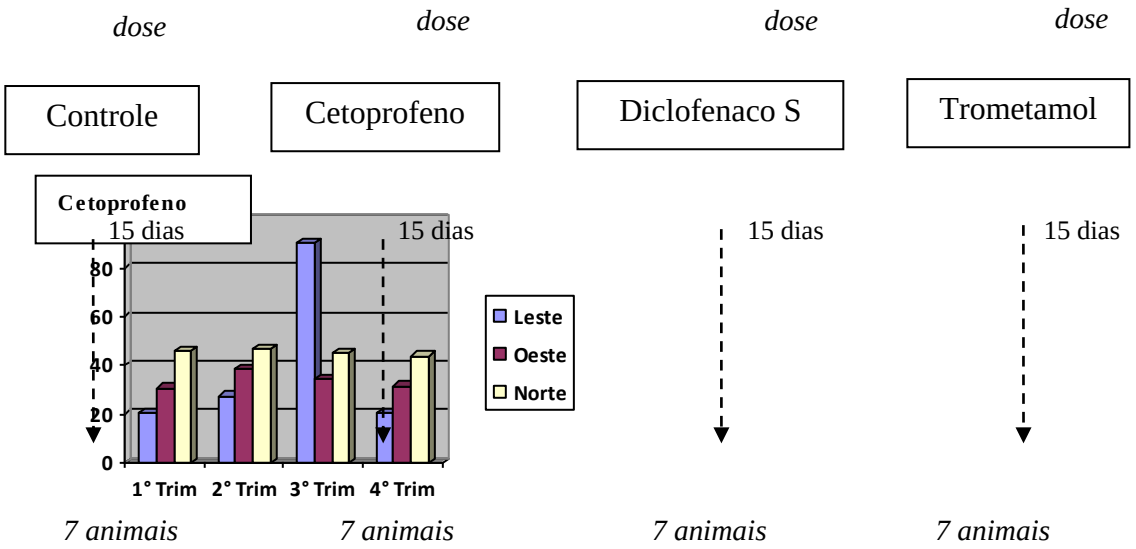
( ) Sonolência ( ) Parestesia ( ) Agitação ( ) Anorexia

Sistema respiratório

Tipo de Respiração: .....

APÊNDICE 2

Esquema da Metodologia do Trabalho



Sacrificados ------ ------ ------

Comparar Úlceras – Coletar Sangue – Armazenar estruturas

EFEITO --- EFEITO --- EFEITO --- EFEITO

Tabela de avaliação de úlceras gástricas, pontuação para o Índice de Ulceração (IU)

Grupo	COR (mucosa)	Pregas (mucosa)	Presença de Petéquias			Presença de Edema			Presença de Hemorragia			Perda de Muco			Medida da Úlcera		Nº de Úlceras	Índice de Ulceração
	H=1 D=11	S/perda=0 C/perda=0	L 1	M 2	I 3	L 1	M 2	I 3	L 1	M 2	I 3	L 1	M 2	I 3	>1mm	<1mm		

H= Mucosa Hiperêmica

D= Mucosa Descolorida

I= Intensa, M= Média e D= Descolorida

• As úlceras maiores que 1mm, são quantificadas e suas dimensões são somadas no Índice de Ulceração (IU), já as que apresentam valor maior ou igual a 1mm, recebem o valor de 1, somado ao IU.

ANEXO 1