

BIOLOGIA DA MUCOSA GÁSTRICA E COMPORTAMENTO DE INGESTA DE RATOS  
WISTAR, SUBMETIDOS À ADMINISTRAÇÃO ORAL DE ETORICOXIB

CARLOS HENRIQUE REIS DE ARAUJO SILVA

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas (Área de Concentração em Comportamento e Ecologia Animal).

JUIZ DE FORA - MG

MAIO DE 2004

BIOLOGIA DA MUCOSA GÁSTRICA E COMPORTAMENTO DE INGESTA DE RATOS  
WISTAR, SUBMETIDOS À ADMINISTRAÇÃO ORAL DE ETORICOXIB

CARLOS HENRIQUE REIS DE ARAUJO SILVA

Orientador: Prof. Dr. LUIZ CARLOS BERTGES

Coorientadora: Profa.Dra. ÂNGELA MARIA GOLLNER

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências  
Biológicas, da Universidade Federal de Juiz de  
Fora, como parte dos requisitos para obtenção do  
título de Mestre em Ciências Biológicas (Área  
de Concentração em Comportamento e Ecologia  
Animal).

JUIZ DE FORA - MG

MAIO DE 2004

BIOLOGIA DA MUCOSA GÁSTRICA E COMPORTAMENTO DE INGESTA DE RATOS  
WISTAR, SUBMETIDOS À ADMINISTRAÇÃO ORAL DE ETORICOXIB

CARLOS HENRIQUE REIS DE ARAUJO SILVA

Orientador: Prof. Dr. LUIZ CARLOS BERTGES

Coorientadora: Profa. Dra. ÂNGELA MARIA GOLLNER

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas (Área de Concentração em Comportamento e Ecologia Animal).

---

Prof. Dr. Manoel Carlos Couto de Araújo  
Universidade Presidente Antônio Carlos

---

Prof. Dra. Martha de Oliveira Guerra  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof. Dr. Luiz Carlos Bertges  
Universidade Federal de Juiz de Fora

À minha filha Mariana.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pela capacidade e possibilidade de chegar até aqui.

À minha família, em especial aos meus pais, HELOÍSA REIS ASSAD e ÉDELO ABRAHAM ASSAD, à minha irmã, FLÁVIA REIS DE ARAUJO BELLEI, pelo apoio, incentivo carinho e amizade, imprescindíveis para a realização deste trabalho.

Ao prof. Dr. LUIZ CARLOS BERTGES, pela orientação, apoio e estímulo.

À profa. Dra. ÂNGELA MARIA GOLLNER, pela orientação e sugestões durante a realização deste trabalho.

Aos professores do programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF, pelos ensinamentos e pela atenção.

Às professoras. Dra. MARTHA DE OLIVEIRA GUERRA e Dra. VERA MARIA PETERS, pelo auxílio, presteza e apoio, presentes nos momentos mais necessários.

Ao prof. FRANCISCO EDUARDO DA FONSECA DELGADO da Universidade Presidente Antônio Carlos, pelas sugestões, auxílio e discussões dos testes estatísticos utilizados.

À profa. CRISTINA PETERS SALGADO, pelo carinho, dedicação, incentivo e criteriosa revisão ortográfica e gramatical deste trabalho.

Ao prof. JOÃO ALBERTO BOECHAT DA ROCHA, da Universidade Presidente Antônio Carlos, pela amizade, compreensão e apoio nas tantas horas em que não pude estar presente.

Às acadêmicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, CAROLINA FRADE MAGALHÃES PIMENTEL, PRISCILLA ORNELLAS NEVES, RENATA LÍLIAN BORMANN, que, com profissionalismo e dedicação, em muito colaboraram na execução prática deste trabalho.

Aos funcionários do programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF, pela colaboração ao longo do curso.

Aos colegas do Programa de Pós-Graduação, pelos bons momentos no decorrer do curso.

Aos funcionários do Departamento de Fisiologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFJF, em especial à ÂNGELA MARIA JANUZZI, pela boa vontade e dedicação durante a execução deste trabalho.

Ao CITO® LABORATÓRIO DE CITOPATOLOGIA LTDA. e seus funcionários, que contribuíram com presteza e competência na conclusão deste trabalho.

A todos aqueles que, de maneira direta ou indireta, contribuíram para a realização deste trabalho.

## RESUMO

Os antiinflamatórios não esteróides são medicamentos empregados no tratamento e controle de várias doenças, em todas as espécies de mamíferos. Estudos têm sido desenvolvidos em animais e seres humanos, visando observar os efeitos deste grupo de drogas na mucosa do trato gastrointestinal. Dentre seus efeitos colaterais encontram-se as lesões gástricas e duodenais, causadas pela supressão não seletiva das ciclooxigenases. O Etoricoxib é uma nova droga antiinflamatória não esteróide, inibidor altamente seletivo da ciclooxigenase 2, preservando a função protetora da mucosa gastroduodenal. Nosso objetivo foi estudar o efeito biológico da administração oral de Etoricoxib sobre as mucosas gástrica e duodenal de ratos Wistar, bem como sobre o peso corporal e a ingestão de água e ração. Foram estudados 45 ratos, divididos em três grupos. O primeiro (grupo controle) recebeu solução de cloreto de sódio a 0,9%, o segundo e o terceiro receberam 0,5 mg/dia e 5,0 mg/dia de Etoricoxib, respectivamente. Durante o período de 10 dias mediu-se, diariamente, o consumo de ração, sendo que o consumo de água e a variação do peso corporal foram avaliados a cada dois dias. Os animais foram submetidos a eutanásia no 11º dia sendo retirados o estômago e o duodeno para avaliação macroscópica e microscópica. Concluímos que não houve diferença significativa na evolução do peso corporal nem no consumo de água e ração em nenhum dos grupos estudados, assim como não se observou enantema, erosões ou úlceras, tanto na macroscopia quanto na microscopia. Foi identificado um infiltrado eosinofílico leve e difuso, na submucosa dos animais do grupo controle e nos dois grupos tratados. Houve um infiltrado linfoplasmocitário leve, na submucosa dos animais no grupo que recebeu dose alta (5mg/dia) de Etoricoxib.

## SUMMARY

Non steroidal anti-inflammatory are drugs used to treat and control many diseases, on all mammary species. Many studies have been developed on animals and humans to observe the effects of this group of drugs on gastrointestinal tract mucosa. Gastric and duodenal lesions are among the side effects caused by non selective cyclooxygenase suppression. Etoricoxib is a new non steroidal anti-inflammatory drug, highly selective cyclooxygenase 2 inhibitor, that preserves gastric and duodenal mucosa protective function. The objective of this work was to study the biological effect of Etoricoxib oral administration, on rats gastric and duodenal mucosa, food and water ingestion and body weight changes. Forty five Wistar rats were divided on 3 groups. The first one (control group) received 0.9% Sodium chloride solution, The second and third one received 0.5 and 5.0 mg/day Etoricoxib, respectively. During 10 days period, food, water and body weight were measured. All animals were anesthetized and killed on the 11<sup>th</sup> day. Stomach and duodenum were macro and microscopically evaluated. We concluded that there was no significant difference on body weight changes, nor water or food ingestion on any studied groups. Enantema, erosions or ulcers were not observed macro or microscopically. Soft and diffuse eosinophilic infiltrate was observed on both treated groups. Soft submucosa linphoplasmocitary infiltrate was observed on the higher dose Etoricoxib group (5.0 mg/day).



**LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES**

AINES	=	Antiinflamatórios não esteróides
COX	=	Ciclooxigenase
ECG	=	Eletrocardiografia
HE	=	Hematoxilina-Eosina
S.P.S.S.	=	Statistical Package for Social Sciences

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 01. Peso corporal (g) dos 15 ratos do grupo 1, durante os 10 dias de estudo.....	37
Tabela 02. Consumo de ração (g) dos 15 ratos do grupo 1, durante os 10 dias de estudo.....	38
Tabela 03. Consumo de água (ml) dos 15 ratos do grupo 1, durante os 10 dias de estudo.....	39
Tabela 04. Peso corporal médio (g) dos animais dos grupos controle, tratado com 0,5 mg/dia e tratado com 5,0 mg/dia de Etoricoxib por via oral durante o período de 10 dias.....	15
Tabela 05. Peso corporal (g) dos 15 ratos do grupo 2, durante os 10 dias de estudo.....	40
Tabela 06. Consumo de ração (g) dos 15 ratos do grupo 2, durante os 10 dias de estudo.....	41
Tabela 07. Consumo de água (ml) dos 15 ratos do grupo 2, durante os 10 dias de estudo.....	42
Tabela 08. Consumo médio de ração (g) dos animais dos grupos controle, tratado com 0,5 mg/dia e tratado com 5,0 mg/dia de Etoricoxib por via oral durante o período de 10 dias.....	16
Tabela 09. Peso corporal (g) dos 15 ratos do grupo 3, durante os 10 dias de estudo.....	43
Tabela 10. Consumo de ração (g) dos 15 ratos do grupo 3, durante os 10 dias de estudo.....	44
Tabela 11. Consumo de água (ml) dos 15 ratos do grupo 3, durante os 10 dias de estudo.....	45
Tabela 12. Consumo médio de água (ml) dos animais dos grupos controle, tratado com 0,5 mg/dia e tratado com 5,0 mg/dia de Etoricoxib por via oral durante o período de 10 dias.....	18

### LISTA DE FIGURAS

Figura 01. Contenção do rato para gavagem.....	10
Figura 02. Procedimento de gavagem.....	10
Figura 03. Sonda gástrica desenvolvida pelo autor, utilizando uma sonda uretral rígida para cadelas acoplada a seringa de 1 ml.....	11
Figura 04. Pesagem do rato em balança de precisão, acondicionado em pote plástico com tampa.....	12
Figura 05. Médias do peso corpóreo (g) dos 3 grupos durante os 10 dias do experimento.....	15
Figura 06. Médias do consumo de ração (g) dos três grupos durante os 10 dias de experimento.....	17
Figura 07. Médias de consumo de água (ml) dos três grupos, durante os 10 dias de experimento.....	18
Figura 08. Transição escamosa/glandular do corpo gástrico apresentando leve infiltrado eosinofílico – grupo controle - HE 100x.....	19
Figura 09. Mucosa glandular do corpo gástrico apresentando infiltrado linfoplasmocitário leve – grupo C – HE 100x.....	20

**SUMÁRIO**

	Página
RESUMO .....	VII
SUMMARY .....	VIII
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES .....	IX
LISTA DE TABELAS.....	X
LISTA DE FIGURAS.....	XI
1. INTRODUÇÃO .....	01
2. REVISÃO DE LITERATURA .....	03
3. OBJETIVOS .....	08
4. MATERIAL E MÉTODO .....	09
5. RESULTADOS .....	14
5.1. Peso Corporal e Comportamento de Ingesta.....	14
5.1.1.1. Peso corporal .....	14
5.1.1.2. Consumo de ração .....	16
5.1.1.3. Consumo de água .....	17
5.2. Comportamento Biológico da Mucosa Gástrica .....	19
5.2.1.1. Alterações macroscópicas .....	19
5.2.1.2. Alterações microscópicas .....	19

6. DISCUSSÃO .....	21
7. CONCLUSÕES .....	25
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	26
9. ANEXOS .....	32
9.1. Relatório Técnico de Diluição do Medicamento Industrializado Arcoxia	90 mg <sup>TM</sup>
32	
9.2. Protocolos .....	34
9.2.1. Protocolo de acompanhamento de peso corporal .....	34
9.2.2. Protocolo de acompanhamento do consumo de água .....	35
9.2.3. Protocolo de acompanhamento do consumo de ração .....	35
9.3. Tabelas .....	37
9.3.1. Tabela 1. Peso corporal (g) dos 15 ratos do grupo controle, que receberam 1,0ml de solução fisiológica, por sonda gástrica, durante os 10 dias do experimento. ....	37
9.3.2. Tabela 2. Peso corporal (g) dos 15 ratos do grupo tratado, que receberam 0,5 mg/dia de Etoricoxib, por sonda gástrica, durante os 10 dias do experimento. ....	38
9.3.3. Tabela 3. Peso corporal (g) dos 15 ratos do grupo tratado com 5,0 mg/dia de Etoricoxib, por sonda gástrica, durante os 10 dias do experimento.....	39
9.3.4. Tabela 5. Consumo de ração (g) dos 15 ratos do grupo controle, que receberam 1,0 ml de solução fisiológica, por sonda gástrica, durante os 10 dias do experimento.....	40
9.3.5. Tabela 5. Consumo de ração (g) dos 15 ratos do grupo tratado com 0,5 mg/dia de Etoricoxib, por sonda gástrica, durante os 10 dias do experimento.....	41
9.3.6. Tabela 7. Consumo de ração (g) dos 15 ratos do grupo tratado com 5,0 mg/dia de Etoricoxib, por sonda gástrica, durante os 10 dias do experimento.....	42
9.3.7. Tabela 9. Consumo de água (ml) dos 15 ratos do grupo controle, que receberam 1,0 ml de solução fisiológica, por sonda gástrica,	

durante os 10 dias do experimento.....	43
9.3.8. Tabela 10. Consumo de água (ml) dos 15 ratos do grupo tratado com 0,5 mg/dia de Etoricoxib, durante os 10 dias do experimento.....	44
9.3.9. Tabela 11. Consumo de água (ml) dos 15 ratos do grupo tratado com 5,0 mg/dia de Etoricoxib, durante os 10 dias do experimento.....	45



## 1. INTRODUÇÃO

Antiinflamatórios não esteróides (AINES) são medicamentos utilizados em várias espécies animais, em diferentes situações. A origem de seu emprego remonta dos tempos em que o homem primitivo começou a utilizar extratos de casca de salgueiro (salso), que contém álcool salicílico sob a forma de salicosídeo. Na Inglaterra de 1763, Stone empregou este medicamento vegetal como antifebril (PELT, 1986). Após a síntese do ácido acetil salicílico, com fins farmacêuticos, por Hoffman em 1897 (FLOREY, 1979), grande número de produtos similares foi sintetizado, com objetivo de cada vez mais se obter alternativas ao emprego de corticóides, cujo uso abusivo ou crônico revelou uma série de efeitos secundários indesejáveis.

Embora os AINES pertençam a uma família muito heterogênea no plano estrutural, nota-se grande similaridade no modo de ação e na atividade farmacológica dos vários medicamentos. Agem como inibidores das ciclooxigenases, desdobram a fosforilação oxidativa, captam radicais livres de oxigênio, inibem a migração leucocitária, inibem a degradação dos proteoglicanos e inibem a liberação de quininas.

Complicações gastroduodenais, tais como úlceras e hemorragias, têm sido notadas em 20% dos pacientes que fazem uso prolongado de AINES (HAWKEY, 1997). O mecanismo central ligado á toxicidade gastroduodenal dos AINES é sua capacidade de inibir a síntese de prostaglandina nas mucosas. A descoberta de que existem duas isoformas de enzima ciclooxigenase (COX) responsáveis pela síntese de prostaglandina, permitiu o desenvolvimento de drogas que resguardam a mucosa gastroduodenal atuando sobre as COX2, responsáveis por



alguns aspectos da dor e inflamação e preservando as COX1, responsáveis pela maior parte da síntese de prostaglandina protetora no estômago e duodeno.

A literatura fornece dados sobre os possíveis efeitos danosos dos AINES na mucosa gastroduodenal de várias espécies animais, inclusive no ser humano (TOGNINI, 2000). A elucidação de modelos inflamatórios induzidos pela ciclooxigenase 2 (COX 2), levou ao desenvolvimento de inibidores específicos da ciclooxigenase 2, os coxibs. Estes agentes incluem o Celecoxib e Rofecoxib, bem como os coxibs de segunda geração, tais como Parecoxib, Valdecoxib e Etoricoxib (Mc MURRAY, 2002). O Etoricoxib, (MK-0663) [5-cloro-2-(6-metilpiridina-3-yl)-3-(4-metilsulfonilfenil)piridina], um agente de administração oral, foi desenvolvido buscando alta seletividade de inibição da ciclooxigenase 2 em amostras de sangue total (RIENDEAU, 2001). O inibidor seletivo da COX 2, Etoricoxib, apresenta eficácia clínica, na modulação da dor, comparável a da Indometacina, um antiinflamatório não seletivo, sendo seguro e eficaz no tratamento da “gota”, um tipo de artrite inflamatória extremamente dolorosa, caracterizada pela deposição de cristais de urato monossódico na articulação acometida (SCHUMACHER, 2002). A vantagem terapêutica dos coxibs é encontrada, principalmente, na ausência de efeitos colaterais gastrintestinais, significantes (Mc MURRAY, 2002). Trabalhos experimentais sobre possíveis efeitos fisiológicos em ratos, no que diz respeito à evolução do peso corpóreo, não encontraram variação significativa quando da aplicação intramuscular de Meloxicam, um AINE inibidor da ciclooxigenase 2 (TOGNINI, 2000).

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

As propriedades de antiinflamatórios não esteróides (AINES) são conhecidas desde Hipócrates. Na Inglaterra de 1763, STONE empregou extrato de Salso como antifebril (*apud* PELT, 1986). A partir de 1897, quando Felix Hoffmann preparou a Aspirina no laboratório Bayer de Eberfeld, muitos outros medicamentos foram desenvolvidos, inclusive os antiinflamatórios não esteróides (*apud* FLOREY, 1979)

ENGELHARDT *et al* (1996a) avaliaram o Meloxicam, uma droga antiinflamatória não esteróide, derivada do ácido enólico, que tem mostrado potente ação antiinflamatória em animais, aliada a baixa toxicidade gastroentérica e renal. O mesmo grupo de pesquisadores concluiu que o Meloxicam tem uma ação inibitória muito mais potente sobre a COX 2 que sobre a COX 1, o que pode estar diretamente relacionado com sua tolerância favorável e a potente ação antiinflamatória.

ENGELHARDT *et al.* (1996b) estudaram as propriedades farmacodinâmicas do Meloxicam, concluindo que não houve influência sobre a pressão sanguínea de ratos não anestesiados, sobre o fluxo sanguíneo; frequência cardíaca, ECG e volume respiratório por minuto em gatos anestesiados; ou sobre a pressão sanguínea, frequência cardíaca e volume respiratório por minuto em cães anestesiados. Concluíram ainda que o Meloxicam apresentou excelente tolerabilidade tecidual, quando administrado por via parenteral.

HAWKEY (1997) relatou que os antiinflamatórios não esteróides não seletivos são tóxicos a todo trato gastrintestinal e que a prevalência de úlceras em pacientes com tratamento

prolongado gira em torno de 20% . A prevalência anual de complicações é de 1% a 4% sendo que 1.200 pacientes morrem anualmente no Reino Unido em consequência de tais complicações. Hawkey conclui seu trabalho dizendo que o Meloxicam, um inibidor seletivo da ciclooxigenase 2, combina eficácia antiinflamatória a uma menor toxicidade gastrointestinal que os antiinflamatórios não esteróides não seletivos.

JACKSON *et al.* (2000) relataram que os antiinflamatórios não esteróides são responsáveis por substancial morbidade e mortalidade como resultado de complicações associadas a úlceras gastroduodenais, como perfurações e hemorragias.

JACKSON *et al.* (2000) descreveram que o mecanismo central ligado á toxicidade gastroduodenal dos antiinflamatórios não esteróides é sua capacidade de inibir a síntese de prostaglandina nas mucosas. A descoberta de que existem duas isoformas de enzima ciclooxigenase (COX) responsáveis pela síntese de prostaglandinas, permitiu o desenvolvimento de drogas que resguardam a mucosa gastroduodenal, atuando sobre as COX2, responsáveis por alguns aspectos da dor e inflamação e preservando as COX1, responsáveis pela maior parte da síntese de prostaglandina protetora no estômago e duodeno.

LAUDANNO *et al* (2000) estudaram as doses ulcerogênicas de AINES inibidores da COX1 (Indometacina) em comparação com inibidores seletivos da COX2 (Celecoxib), na produção de úlceras gástricas antrais e necrose na mucosa do intestino delgado e colon. Concluíram que o Celecoxib quando administrado por via oral ou subcutânea a cada 12 horas, durante 5 dias, não provocou lesão na mucosa gastrointestinal, quando administrado em animais com mucosa íntegra. O mesmo grupo de pesquisadores estudou também o efeito do Celecoxib e Rofecoxib em ratos Wistar saudáveis, administrados por via oral e sub cutânea, não encontrando lesões necróticas na superfície da mucosa gastrointestinal e preservando a histologia normal. Estudaram também o efeito das mesmas substâncias na mucosa gastrointestinal pré-sensibilizada pela Indometacina, concluindo que os danos já existentes na mucosa, causados pelo inibidor não seletivo da COX, foram agravados pela administração de Celecoxib e Rofecoxib. Em outro experimento administraram em ratos, altas doses (25 mg/Kg) de Ketoprofeno e Ketorolac , inibidores da COX 1, e quantificaram os danos macroscópicos e microscópicos após 24 horas. Foram observados neutrofilia e infiltrado leucocitário e importantes lesões necróticas e ulcerativas, com neutrofilia e infiltração leucocitária marcantes ( $p < 0,001$ ), danos estes, similares aos causados pela Indometacina (inibidor de COX 1 e COX 2) (LAUDANNO *et al.* 2000a, 2000b, 2001, 2002).

TOGNINI *et al.* (2000) administraram 0,5 mg/Kg de Meloxicam por via intramuscular em ratos durante quatro dias consecutivos com o objetivo de avaliar sua atuação biomecânica e morfológica, na cicatrização da parede abdominal daqueles animais. Concluíram que o Meloxicam não induziu alterações morfológicas ou biomecânicas na cicatrização daquela região.

SCHNAIDER *et al.* (2000) avaliaram o efeito do Tenoxicam e do seu diluente comercial no endotélio venoso de coelhos e concluíram que a droga e seu diluente podem acarretar trombose nas veias em que foram injetados.

UHLE *et al.* (2000) avaliaram o efeito do Teloxicam em músculo esquelético de ratos submetidos à isquemia e reperfusão, com base na análise da liberação de malondialdeído pela membrana celular (indicador de peroxidação lipídica provocada pelos radicais livres). Os dados obtidos naquele trabalho mostraram que o meloxicam não protegeu a musculatura esquelética dos danos causados pela isquemia e reperfusão, avaliando o malondialdeído tissular após 3 h de isquemia e 45 minutos de reperfusão.

SMECUOL *et al.* (2001) relataram que as drogas antiinflamatórias não esteróides causam danos gastrintestinais tanto no trato superior quanto no inferior.

SCHNAIDER *et al.* (2001) avaliaram através de morfometria o efeito do Tenoxicam e seu diluente no endotélio venoso de coelhos. Concluíram que o fármaco e seu diluente reduzem o diâmetro dos núcleos das células endoteliais das veias em que foram injetados.

PRADO & PONTES (2002) avaliaram a eficácia do Tenoxicam, droga análoga ao Meloxicam, no controle da dor pós-operatória em ratos. Concluíram que doses entre 10 mg e 20 mg, administradas por via intraperitoneal foram capazes de modular a dor por até 24 horas no pós-operatório.

SCHNAIDER *et al.* (2002) avaliaram se o Tenoxicam com água bidestilada ou com cloreto de sódio a 0,9%, provocariam alterações no endotélio venoso de coelhos, quando injetados por via IV. Concluíram que o fármaco, em qualquer um dos dois veículos empregados no experimento, reduziu o diâmetro dos núcleos das células endoteliais nas veias em que foram injetados.

BRZOZOWSKI *et al.* (2000) induziram ulcera gástrica em ratos através da aplicação de ácido acético na serosa. Os animais foram tratados com Rofecoxib (10mg/dia),

Indometacina (2 mg/dia) ou placebo e concluiu-se que houve retardo no tempo de cicatrização das úlceras, devido à diminuição da micro-circulação ao redor da ferida.

AJUEBOR, SINGH & WALLACE (2000) avaliaram a possibilidade da prostaglandina D(2), derivada da ciclooxygenase 2, desenvolver papel importante na diminuição da inflamação colônica em ratos. Tal inflamação foi obtida através da administração intra colônica de ácido trinitrobenzeno sulfônico. Concluíram que a indução da colite resultou num rápido aumento da síntese da prostaglandina D (2) via ciclooxygenase 2. A prostaglandina D (2) diminuiu a infiltração glanulocitária na mucosa colônica, provavelmente através dos receptores para prostaglandina D.

HARRIS *et al.* (2000) avaliaram o potencial quimiopreventivo do Celecoxib na carcinogênese mamária em ratas Sprague Dawley, fornecendo a primeira evidência de que um inibidor da COX-2 exerce uma forte quimioprevenção contra tumores mamários. MASFERRER *et al.* (2000) avaliaram a relação do Celecoxib e a neoangiogênese tumoral em ratos, devido à conhecida contribuição da prostaglandina derivada da COX-2 no crescimento de tumores, através da indução na formação de novos vasos sanguíneos (neoangiogênese) que sustentam a viabilidade e o crescimento das células tumorais. Concluíram que a capacidade do Celecoxib de bloquear a angiogênese e suprimir o crescimento tumoral, sugere uma nova aplicação para esta classe de antiinflamatórios no tratamento de tumores. GRUBBS *et al.* (2000) também avaliaram a eficácia do Celecoxib na inibição do crescimento tumoral em camundongos B6D2F1 e ratas Fischer-344. Concluíram que o Celecoxib efetivamente inibiu o crescimento tumoral e aumentou a expectativa de vida dos camundongos e ratos usados como modelo experimental para câncer de bexiga.

GERSTENFELD *et al.* (2003) baseados em estudos que sugeriam o retardo na consolidação de fraturas provocado pelos antiinflamatórios não esteróides, avaliaram os efeitos do ketorolack, antiinflamatório não esteróide inibidor das COX1 e COX2, e do Parecoxib, inibidor específico da COX2 na consolidação de fraturas femorais, em ratos Sprague-Dawley. Concluíram que as duas drogas causaram retardo na consolidação das fraturas em relação ao grupo controle, mas que o grupo que recebeu Parecoxib apresentou tempo de retardo muito menor que aquele que recebeu ketorolack, mesmo em doses que, sabidamente, inibem completamente a produção da prostaglandina.

BAKALOVA *et al.* (2002) investigaram se a administração de Indometacina (inibidor não seletivo das COX1 e COX2) e Rofecoxib (inibidor altamente seletivo da COX2) afetava a regulação da resposta de fluxo sanguíneo regional cerebral, evocada pela ativação

somatosensorial em ratos. Tal ativação foi induzida pelo estímulo elétrico no coxim plantar anterior. Os resultados sugeriram a participação de produtos da ciclooxigenase na regulação da resposta de fluxo sanguíneo regional cerebral evocada pela ativação somatosensorial em ratos.

Parece claro que os AINES podem ter efeitos sobre o comportamento biológico de diferentes tecidos, algumas vezes benéficos e muitas vezes maléficos. Têm surgido recentemente novos AINES que progressivamente são liberados e oferecidos para uso, em humanos e animais. Não foram encontrados na literatura disponível muitos estudos experimentais sobre o Etoricoxib, recentemente comercializado, sobre os seus possíveis efeitos biológicos na mucosa gástrica e sobre o comportamento de ingesta em ratos.

### **3. OBJETIVOS**

Estudar o efeito biológico da administração oral de Etoricoxib sobre as mucosas gástrica e duodenal, bem como e sobre a variação do peso corporal e a ingestão de água e ração.

#### 4. MATERIAL E MÉTODO

O trabalho foi realizado no biotério do Departamento de Fisiologia do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), na cidade de Juiz de Fora – MG.

A amostra foi composta de quarenta e cinco ratos Wistar provenientes do biotério do Centro de Biologia da Reprodução da UFJF, com peso médio de 245,60g e desvio padrão de 22,73 g. Os animais foram divididos em três grupos (A, B e C) com quinze ratos em cada, sendo acondicionados individualmente em gaiolas de polipropileno, forradas com maravalha de pinus. Os animais foram mantidos em ambiente arejado, com 12 horas de iluminação intercaladas com 12 horas de escuridão, na temperatura do ambiente. As gaiolas ficaram separadas 10 cm umas das outras, a uma altura de 73 cm a 112 cm do chão.

Os animais do grupo A receberam 1ml de solução fisiológica, os do grupo B receberam 1ml de suspensão contendo 0,5mg de Etoricoxib (correspondente à dose máxima terapêutica indicada para seres humanos = 120 mg/dia) e os do grupo C receberam 1ml de suspensão, contendo 5,0mg de Etoricoxib. A droga foi obtida a partir de medicamento comercializado rotineiramente nas farmácias de Juiz de Fora - MG, e processada em farmácia de manipulação, conforme descrito no relatório do anexo 1.

Os animais foram contidos adequadamente (FIG. 1) A administração do medicamento foi realizada por sondagem gástrica, (gavagem) (FIG. 2), com sonda gástrica desenvolvida pelo autor, utilizando uma sonda uretral metálica rígida para cadelas, acoplada a seringa de 1ml (FIG. 03) , uma vez ao dia, entre 11:00 e 13:00 horas, durante dez dias.





FIGURA 1. Contenção do rato para gavagem.



FIGURA 02. Procedimento de gavagem

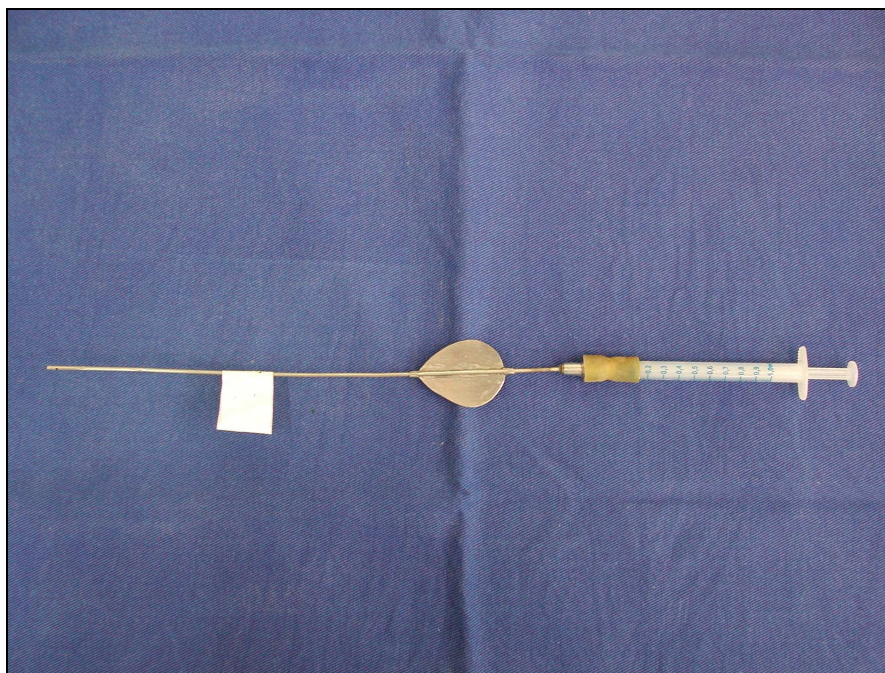


FIGURA 03. Sonda gástrica desenvolvida pelo autor, utilizando uma sonda uretral rígida para cadelas acoplada à seringa de 1 ml.

As gaiolas foram abastecidas, com 200g de ração NUVILAB CR1 e 280ml de água mineral. O consumo de ração foi estimado pela diferença do peso da ração colocada (200g) em um dia e o peso das sobras de ração no dia seguinte. Os pequenos fragmentos (peletes) que pudessem cair no fundo da gaiola eram previamente retirados, descontados, e substituídos por peletes maiores. O consumo de água foi estimado a cada dois dias, quando era feito o abastecimento das mamadeiras. O cálculo foi feito tomando-se a diferença do volume fornecido no momento do abastecimento das mamadeiras e o volume encontrado. Somente eram descontadas as perdas que ocorressem no momento da troca. Os animais eram inspecionados diariamente para avaliação do estado físico aparente e eram pesados a cada dois dias em balança de precisão. Para minimizar a oscilação numérica no painel da balança, os ratos foram acondicionados em pote plástico com tampa (FIG. 4).



FIGURA 04. Pesagem do rato em balança de precisão, acondicionado em pote plástico com tampa.

Todos os animais foram anestesiados com éter etílico e submetidos a eutanásia no 11º dia. Foi realizada uma laparotomia mediana ampla e o segmento gastroduodenal retirado e aberto pela curvatura maior. Em seguida foram lavados, examinados macroscopicamente, estendidos e fixados com alfinetes, em placas de isopor. Todas as peças foram fixadas em formalina 10% tamponada.

Amostras de mucosa gástrica glandular e não glandular do corpo (região escamosa), do antro, bem como do duodeno, foram clivadas em segmentos de 2mm a 3mm de espessura, processadas em histotécnico, incluídas em parafina histológica e cortadas em micrótomo com 5 $\mu$  de espessura. Após a desparafinização em xilol e hidratados em banhos de álcool crescentes, os cortes foram corados por hematoxilina-Eosina no corador automático e examinados no microscópio.

O protocolo de relatos dos achados macroscópicos foi o seguinte: normal (mucosa róseo-amarelada, com pregueamento habitual); enantema (congestão e edema), com intensidade classificada em leve (+), moderada (++) e intensa (+++); erosões e úlceras

superficiais ou profundas, com ou sem deposição de material fibrino-necrótico. Os achados microscópicos foram observados qualitativamente pela mesma patologista, quanto à presença ou não de infiltrado eosinofílico, neutrofílico e linfoplasmocitário, congestão (presença de vasos dilatados e repletos de hemácias), erosões e úlceras.

Os resultados obtidos foram submetidos a testes estatísticos com o emprego do programa S.P.S.S. versão 11.0. Foram realizados testes paramétricos (“t” Student) para comparar as médias dos grupos controle e tratado com 0,5 mg de Etoricoxib e do grupo controle com o tratado com 5,0 mg de Etoricoxib, dois a dois. O teste ANOVA foi utilizado para comparar mais de duas médias, entre si, num nível de significância de 95% na comparação das médias do peso corporal, consumo de ração e água entre os três grupos (ZAR, 1996; TRIOLA, 1999).

## **5. RESULTADOS**

### **5.1. PESO CORPORAL E COMPORTAMENTO DE INGESTA**

#### **5.1.1. PESO CORPORAL**

O peso corporal dos animais do grupo controle (A) variou entre 199,83g e 260,73g, no primeiro dia, e entre 192,13 g e 273,75 g, no último dia (TAB. 1), enquanto que os dos animais dos grupos tratados (B) variou entre 214,03g e 289,13g e 217,19g e 286,32g e (C) variou entre 136,75 ml e 290,88 ml, nos mesmos dias (TAB. 2 e 3) em anexo.

O menor valor médio de peso corpóreo (230,42 g) foi encontrado no grupo controle (A), no 4º dia do experimento e o maior valor no grupo C (251,92) no 2º dia. (TAB 4; FIG 5).

TABELA 4. Peso corporal médio (g) dos animais dos grupos controle, tratado com 0,5 mg/dia e tratado com 5,0 mg/dia de Etoricoxib por via oral durante o período de 10 dias.

DIAS	GRUPO	GRUPO TRATADO	GRUPO TRATADO
	CONTROLE*	COM 0,5 MG*	COM 5,0 MG*
2	231,37 ± 23,78 (14)	242,49 ± 21,94 (14)	251,92 ± 18,73 (13)
4	230,42 ± 24,44 (14)	234,64 ± 23,26 (14)	244,91 ± 17,58 (13)
6	232,62 ± 24,41 (14)	236,19 ± 24,36 (14)	243,62 ± 20,04 (13)
8	233,65 ± 22,98 (14)	238,13 ± 25,56 (14)	245,13 ± 19,07 (13)
10	236,14 ± 23,64 (14)	242,16 ± 24,89 (14)	249,38 ± 18,53 (13)

\* Resultado em média ± desvio padrão. Entre parentesis o número de casos analisados.

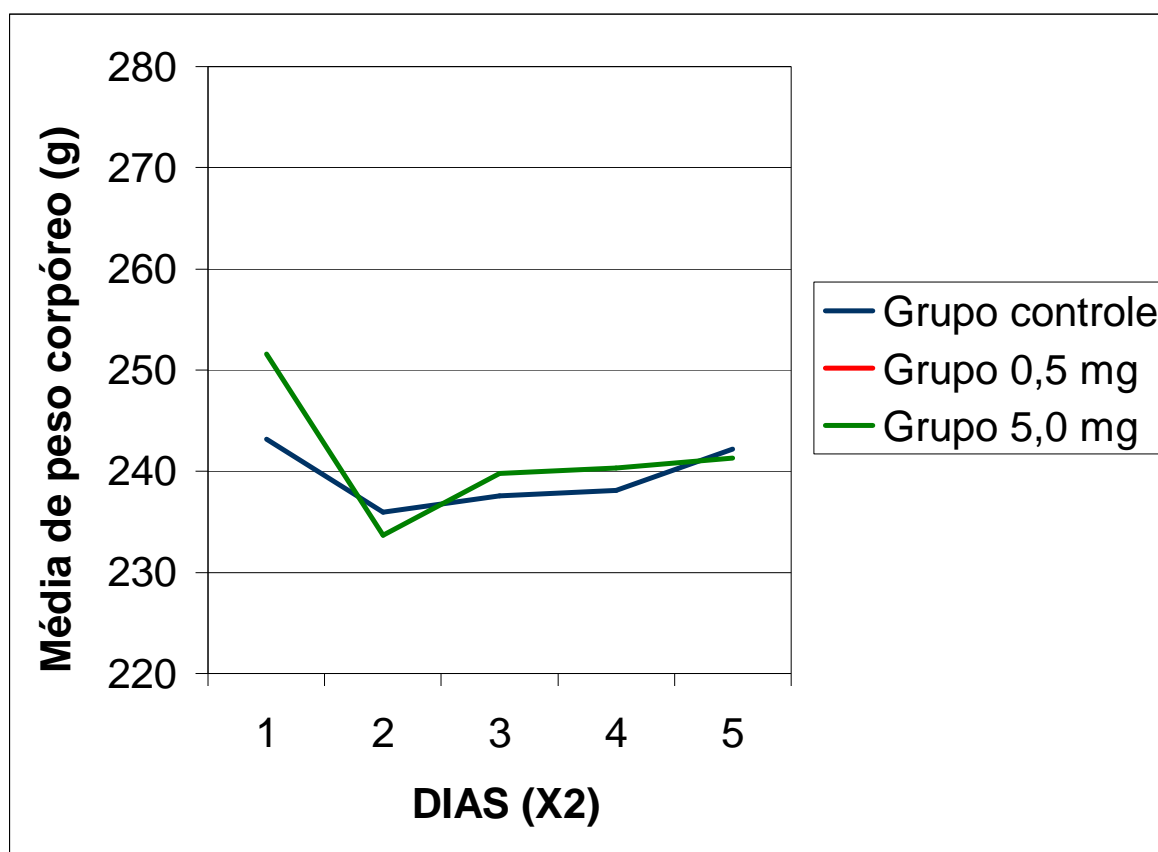


FIGURA 05. Médias do peso corpóreo (g) dos 3 grupos durante os 10 dias do experimento.

## 5.1.1.2. CONSUMO DE RAÇÃO

O consumo de ração dos animais do grupo controle (A) variou entre 4,83 g e 19,57 g no primeiro dia, e entre 17,06g e 25,89g, no último dia (TAB 5), enquanto que os dos animais dos grupos tratados (B) variou entre 3,58 g e 18,06 g e 3,58 g e 24,80 e 5,57 ml e (C) variou entre 22,65 ml e 0,62 ml e 45,82 ml, nos mesmos dias (TAB 6 e 7).

O menor consumo médio de ração (12,53 g) foi encontrado no grupo B no dia zero e o maior consumo (22,60 g) no grupo C, no 8º dia. (TAB 8; FIG 6)

TABELA 8. Consumo médio de ração (g) dos animais dos grupos controle, tratado com 0,5 mg/dia e tratado com 5,0 mg/dia de Etoricoxib por via oral durante o período de 10 dias.

DIAS	GRUPO	GRUPO TRATADO	GRUPO TRATADO
	CONTROLE*	COM 0,5 MG*	COM 5,0 MG*
1	14,16 ± 4,57 (13)	12,53 ± 3,52 (13)	16,31 ± 3,07 (13)
2	14,39 ± 3,38 (12)	14,15 ± 3,67 (15)	16,81 ± 1,54 (13)
3	15,95 ± 4,32 (13)	13,81 ± 5,34 (14)	16,49 ± 3,97 (12)
4	18,47 ± 2,94 (13)	14,44 ± 4,30 (13)	16,74 ± 5,00 (12)
5	17,03 ± 2,68 (13)	15,07 ± 4,53 (14)	16,42 ± 4,56 (12)
6	19,24 ± 3,51 (13)	16,91 ± 3,85 (14)	19,02 ± 5,36 (13)
7	21,95 ± 2,66 (13)	20,25 ± 3,58 (13)	18,84 ± 3,52 (13)
8	18,59 ± 2,83 (13)	17,87 ± 4,65 (14)	22,60 ± 16,18 (13)
9	20,61 ± 2,71 (13)	20,18 ± 2,67 (13)	20,15 ± 7,06 (13)
10	21,10 ± 2,60 (13)	20,74 ± 2,52 (13)	20,53 ± 8,44 (13)

\* Resultado em média ± desvio padrão. Entre parentesis o número de casos analisados

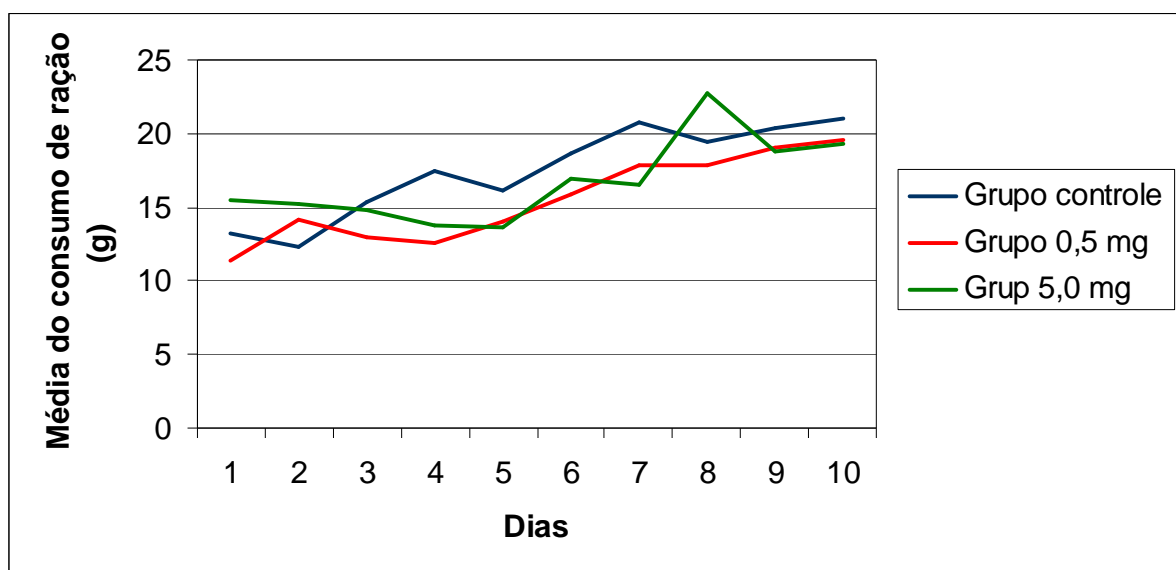


FIGURA 06. Médias do consumo de ração (g) dos três grupos durante os 10 dias de experimento

#### 5.1.1.3. CONSUMO DE ÁGUA

O Consumo de água dos animais do grupo controle (A) variou entre 3 ml e 26,25 ml, no primeiro dia, e entre 37,6 ml e 63 ml (TAB. 9), no último dia, enquanto que os dos animais dos grupos tratados (B) variou entre 14,25 ml e 31,25 ml e 25 ml e 68,2 ml e (C) variou entre 11,25 ml e 25,5ml e 10 ml e 58,7 ml, nos mesmos dias (TAB. 10 e TAB. 11).

O menor consumo médio de água (19,66 ml) foi encontrado no grupo B, no 4º dia do experimento e o maior consumo (56,28 ml) foi observado no grupo A, no 10º dia. (TAB. 12; FIG. 7).



TABELA 12. Consumo médio de água (ml) dos animais dos grupos controle, tratado com 0,5 mg/dia e tratado com 5,0 mg/dia de Etoricoxib por via oral durante o período de 10 dias.

DIAS	GRUPO	GRUPO TRATADO	GRUPO TRATADO
	CONTROLE*	COM 0,5 MG*	COM 5,0 MG*
2	21,25 ± 4,31 (13)	19,81 ± 5,21 (15)	23,04 ± 3,96 (12)
4	25,64 ± 9,64 (14)	19,66 ± 8,57 (15)	23,76 ± 7,75 (13)
6	53,89 ± 10,33 (14)	46,93 ± 10,72 (15)	45,43 ± 6,04 (13)
8	52,78 ± 7,54 (14)	52,27 ± 11,51 (14)	48,76 ± 18,16 (13)
10	56,28 ± 6,94 (14)	54,30 ± 10,56 (14)	48,34 ± 8,31 (13)

\* Resultado em média ± desvio padrão. Entre parentesis o número de casos analisados.

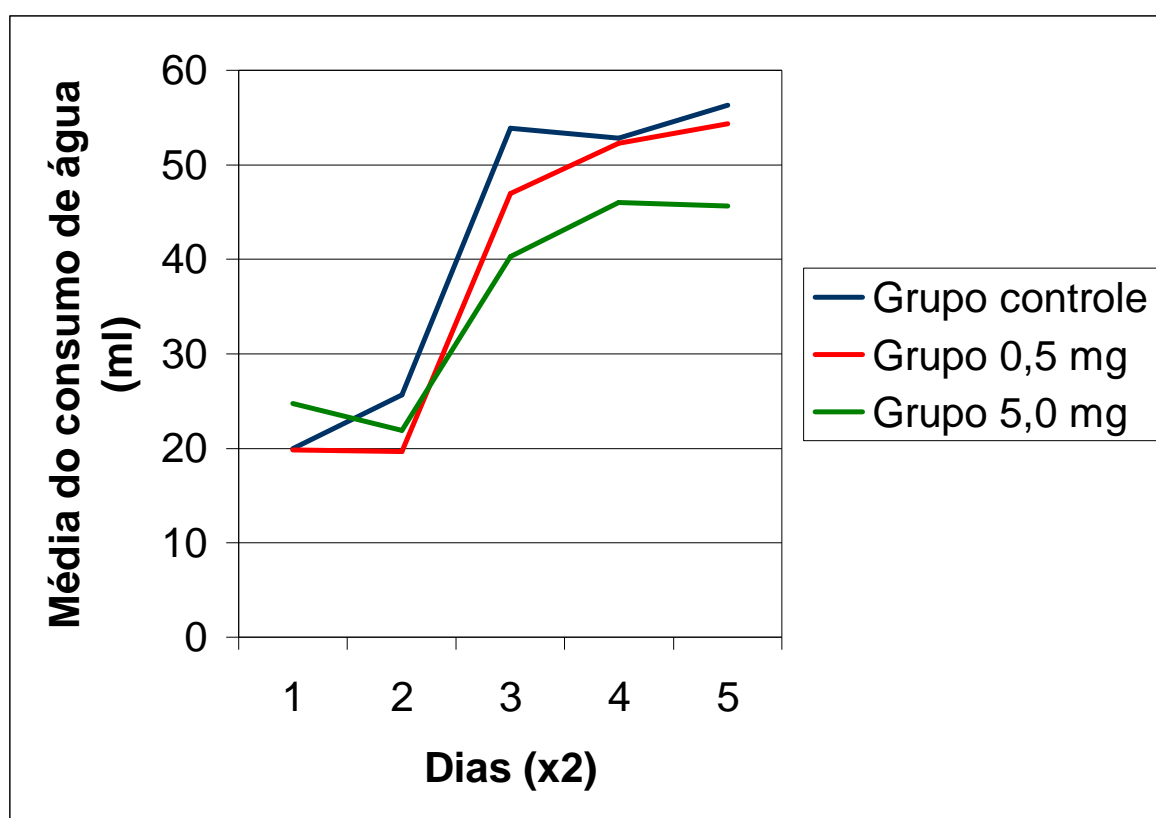


FIGURA 07. Médias de consumo de água (ml) dos três grupos, durante os 10 dias de experimento.

## 5.2. COMPORTAMENTO BIOLÓGICO DA MUCOSA GÁSTRICA

### 5.2.1. ALTERAÇÕES MACROSCÓPICAS

O estômago e duodeno dos ratos dos grupos controle, tratado com 0,5 mg/dia e tratado com 5,0 mg/dia de Etoricoxib (A, B e C) apresentaram-se com coloração rósea-pálida, sem enantema e sem erosões ou úlceras, evidenciando que, nas 4 regiões estudadas, não houve alterações macroscópicas.

### 5.2.2. ALTERAÇÕES MICROSCÓPICAS

Não foi observado infiltrado neutrofílico na submucosa e/ou na lâmina própria, nem congestão, erosões ou úlceras, em nenhum corte histológico.

Observou-se infiltrado eosinofílico leve e difuso na submuosa em todos os cortes histológicos de todos os grupos estudados (FIG. 8)

Observou-se infiltrado linfoplasmocitário leve e difuso na submucosa das quatro regiões estudadas apenas nos animais que receberam a dose maior de Etoricoxib (5,0 mg/dia) (FIG. 9)

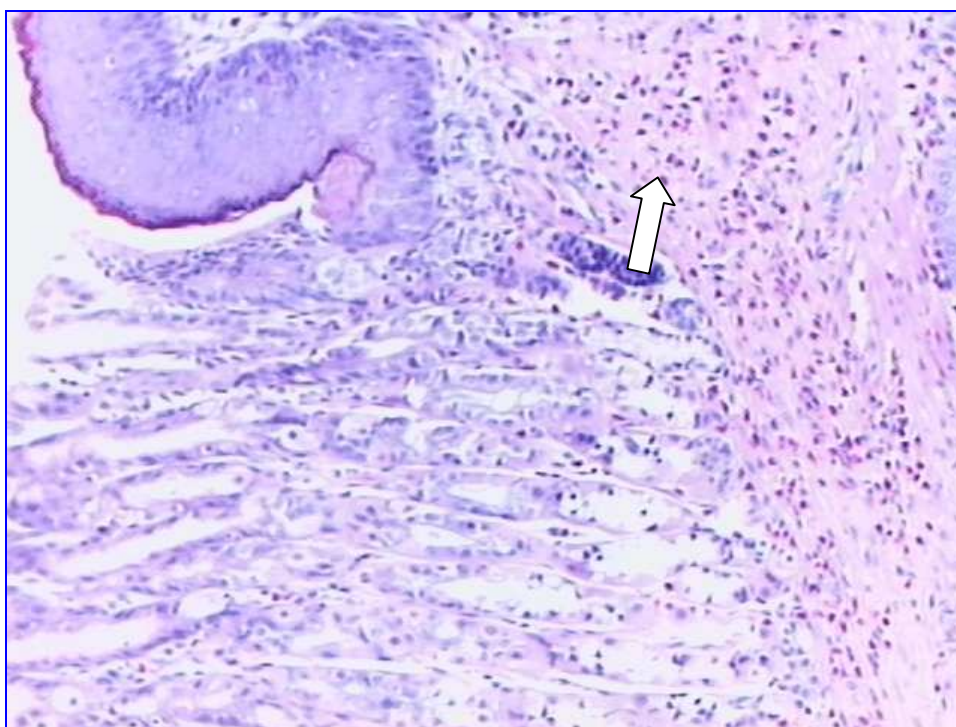


Figura 8. Transição escamosa/glandular do corpo gástrico apresentando leve infiltrado eosinofílico – grupo controle - HE 100x.

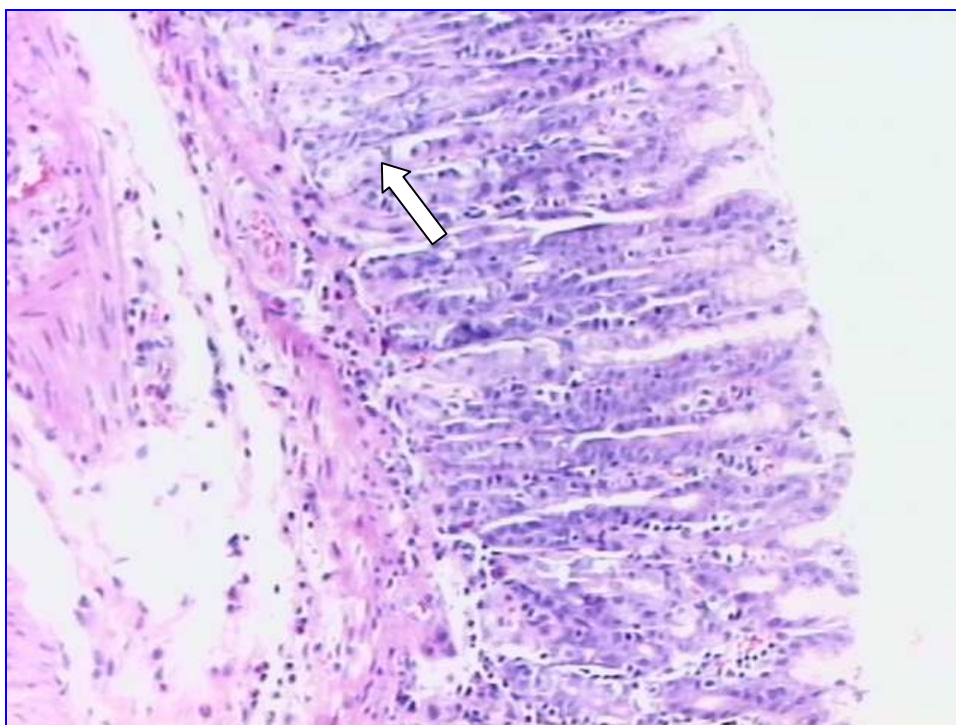


Figura 9. Mucosa glandular do corpo gástrico apresentando infiltrado linfoplasmocitário leve – grupo C – HE 100x.

## 6. DISCUSSÃO

A Literatura é rica em publicações sobre os efeitos danosos dos inibidores das prostaglandinas (AINES) sobre a mucosa gastroduodenal de várias espécies animais, inclusive no homem (TOGNINI, 2000). Apesar disto, os AINES são largamente empregados para uso humano e veterinário. São freqüentes os relatos de erosões, úlceras e hemorragias provocadas pelo uso destas drogas, sendo que a maioria das substâncias, usada até bem pouco tempo, agia inibindo a COX1 e a COX2. Mais recentemente, com a identificação de modelos inflamatórios induzidos pela COX2, houve o desenvolvimento de inibidores específicos desta última enzima, dentre os quais o Etoricoxib (Mc MURRAY, 2002). Estes antiinflamatórios, chamados de segunda geração, foram desenvolvidos buscando alta seletividade para a COX2, sendo eficazes na modulação da dor, com efeito antiinflamatório e com a vantagem de não apresentarem efeitos colaterais gastrintestinais significantes (TOGNINI, 2000; Mc MURRAY, 2002; RIENDEAU, 2001; SCHUMACHER, 2002).

LAUDANNO *et al* (2000) estudaram as doses ulcerogênicas da Indometacina, inibidora seletiva da COX1, em comparação com o Celecoxib, inibidor seletivo da COX2, com relação à produção de úlceras gástricas antrais e necrose na mucosa do intestino delgado e colon. Concluíram que o Celecoxib quando administrado por via oral ou subcutânea a cada 12 horas, durante cinco dias, não provocou lesão na mucosa gastrintestinal, quando administrado em animais com mucosa íntegra. Estudaram também o efeito do Celecoxib e Rofecoxib em ratas Wistar saudáveis, administrados por via oral e subcutânea, não encontrando lesões necróticas na

superfície da mucosa gastrointestinal. O efeito das mesmas substâncias na mucosa gastrointestinal pré-sensibilizada pela Indometacina foi avaliado, concluindo que os danos já existentes na mucosa, causados pelo inibidor não seletivo da COX1, foram agravados pela administração de Celecoxib e Rofecoxib. Em outro experimento administraram em ratos altas doses (25 mg/Kg) de Ketoprofeno e Ketorolac, inibidores da COX1, e quantificaram os danos macroscópicos e microscópicos após 24 horas. Foram observadas lesões necróticas e ulcerativas importantes, com neutrofilia e infiltração leucocitária ( $p < 0,001$ ), que foram similares aos causados pela Indometacina. (LAUDANNO *et al* 2000a, 2000b, 2001, 2002)

Os AINES representam a causa mais comum de injúria macroscópica da mucosa gástrica e o mais grave efeito colateral de medicamentos nos Estados Unidos. A incidência de lesão gastroduodenal em pacientes sob terapia crônica varia entre 31% e 68%. A lesão gástrica resultante é freqüentemente referida como gastropatia por AINES, e pode ser de natureza aguda, representada pelas erosões, ou crônica, representada por úlceras. Cerca de 50% dos pacientes em uso prolongado de AINES têm erosão da mucosa gastroduodenal, e 25% têm úlcera. Estes antiinflamatórios produzem lesão aguda de mucosa dentro de 7 a 14 dias da administração. Após a absorção, deixa de haver a fosforilação oxidativa mitocondrial com redução do nível de ATP, que leva à perda da integridade das junções intercelulares e aumento da permeabilidade de mucosa. Ocorre ainda a saída de íons de cálcio e hidrogênio da mitocôndria, o que leva a uma depleção dos estoques de ATP, promovendo dano por radicais de oxigênio. As células lesadas liberam ácido aracdônico, mas a conversão do ácido aracdônico em prostaglandinas é impedida pela inibição da ciclooxigenase. Como resultado a mucosa gastroduodenal torna-se vulnerável a fatores agressivos luminiais como o ácido clorídrico, pepsina, bile e agentes microbiológicos. Embora os AINES induzam à inflamação na profundidade das criptas, pequenos defeitos mucosos superficiais podem ser observados, bem como extravasamento de eritrócitos na lâmina própria subjacente. O grau de inflamação associado a estas lesões tende a ser mínimo sendo que, casualmente, pode ser identificado um infiltrado neutrofílico ou eosinofílico na junção entre o tecido necrótico e o tecido viável (FENOGLIO-PREISER, 1999).

Embora haja relatos de experiências com humanos, não encontramos na literatura nenhuma descrição, experimental, de possíveis efeitos do Etoricoxib sobre a mucosa gastroduodenal.

CRYER(2003) observou que, em estudos prospectivos, avaliando a ulceração endoscópica gastrointestinal (úlceras hemorrágicas, perfuradas ou doloridas), o percentual de lesão

encontrado em grupos tratados com inibidor seletivo da COX2 foi equivalente ao dos grupos que receberam placebo, e muito menor que o dos grupos tratados com AINES não seletivos.

HUNT *et al.* (2003b) observaram que a incidência de úlceras endoscopicamente detectáveis foi significativamente menor com Etoricoxib 120 mg que com Ibuprofen 2400mg. O tratamento com Etoricoxib reduziu em aproximadamente 50% a incidência de reações adversas do trato gastrointestinal superior relatadas e confirmadas, quando comparado com tratamentos com AINES não seletivos. A reduzida toxicidade do Etoricoxib (menor perda de sangue fecal e menos lesões endoscopicamente detectáveis) sugere que o uso desta droga poderia ser associado com a incidência reduzida de perfurações, úlceras ou sangramentos gastrointestinais (HUNT *et al.* 2003a)

Os resultados macroscópicos do presente trabalho estão de acordo com os encontrados em humanos na literatura, já que estômago e duodeno dos ratos dos grupos controle, tratados com 0,5 mg/dia e 5,0 mg/dia de Etoricoxib, apresentavam mucosa gastroduodenal normal, com coloração rósea-pálida, sem enantema, erosões ou úlceras.

Microscopicamente todos os ratos, tanto no grupo controle como nos dois grupos tratados, apresentaram, qualitativamente, um infiltrado eosinofílico de igual intensidade, na submucosa das quatro regiões estudadas. Os animais do grupo tratado com 5,0 mg/dia de Etoricoxib apresentaram, ainda, aumento do componente linfoplasmocitário em lâmina própria, nas quatro regiões estudadas, aumento este graduado qualitativamente como leve. Nenhum dos animais dos três grupos apresentou erosões ou úlceras nos cortes estudados. O infiltrado eosinofílico poderia ser decorrente do contato com substâncias alergênicas do ambiente; contudo, não teve significância neste experimento, uma vez que foi encontrado nos três grupos. MOUTINHO (2004), estudando os efeitos biológicos da Tartrazina, que é um alérgeno conhecido, também encontrou infiltrado de eosinófilos na submucosa de ratos Wistar. Houve aumento da concentração do componente linfoplasmocitário na lâmina própria, em todas as regiões estudadas do grupo tratado com 5,0 mg/dia de Etoricoxib, graduada como leve (+). Novos experimentos deverão ser conduzidos para verificar se tal aumento pode ser correlacionado à administração oral do Etoricoxib. (FENOGLIO-PREISER, 1999).

A ingestão de água e alimentos, com o conseqüente efeito sobre o peso corporal, pode ser um indicador de toxicidade, uma vez que a lesão da mucosa gastroduodenal pode torná-la sensível à ação das substâncias ingeridas e ao próprio ácido clorídrico secretado pelo estômago.

FRAGA (2003) estudou o efeito do Alendronato sódico sobre a mucosa gástrica, peso corporal, consumo de água e ração de ratos wistar. Concluiu que os animais com maior

número e intensidade de alterações microscópicas e área de enantema leve na região antral, apresentaram menor ganho de peso que os animais dos grupos controle e tratado com menor dosagem da droga. O consumo de ração não apresentou alteração significativa, e o consumo de água foi maior nos grupos que receberam alendronato que no grupo controle.

TOGNINI *et al* (2000) estudaram a evolução do peso corporal de ratos submetidos à administração intramuscular de Meloxicam, que também é um inibidor da COX2, e não encontraram alterações significantes.

Nos resultados dos três grupos, após dez dias de administração oral de solução fisiológica e de Etoricoxib, nas doses de 0,5 mg/dia e 5,0 mg/dia, não constatou-se diferenças significantes no ganho ponderal ( $p > 0,05$ ). A medição da ingestão de água e ração também não apresentou diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle e os grupos estudados ( $p > 0,005$ ). A morte de animais ocorridas durante o experimento foi causada por asfixia ou por doença do trato respiratório, em decorrência da intubação e administração pulmonar inadvertida de solução fisiológica ou Etoricoxib.

Os resultados do presente trabalho são concordantes com os descritos para humanos na literatura, já que não foram encontradas alterações histológicas significantes na mucosa gastroduodenal nem modificação no consumo de água e alimentos que poderiam indicar toxicidade. Encontramos apenas infiltrado linfoplasmocitário leve, nos animais que receberam altas doses de Etoricoxib. Todavia, ressaltamos que o estudo foi desenvolvido durante 10 dias, tempo relativamente curto, onde poderiam ser evidenciadas as lesões provocadas agudamente. Outros estudos se fazem necessários para a identificação dos possíveis efeitos desta substância quando usada por tempo prolongado.

## 7. CONCLUSÕES

1. A administração oral de Etoricoxib nas doses de 0,5 mg/dia e 5,0 mg/dia durante dez dias não modificou de forma estatisticamente significativa a evolução do peso corporal e do consumo de ração e água em ratos Wistar.
2. A administração oral de Etoricoxib nas doses de 0,5 mg/dia e 5,0 mg/dia durante dez dias não causou enantema, erosões ou úlceras gastroduodenais nos animais.
3. Foi observado infiltrado eosinofílico leve e difuso na submucosa das quatro regiões estudadas, tanto nos animais do grupo controle quanto nos dos grupos que receberam 0,5 mg/dia e 5,0 mg/dia de Etoricoxib.
4. Foi observado infiltrado linfoplasmocitário leve e difuso na submucosa das quatro regiões estudadas apenas no grupo tratado com 5,0 mg/dia de Etoricoxib.



## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AJUEBOR, M, N.; SINGH, A.; WALLACE, J, L. Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin D(2) is an early anti-inflammatory signal in experimental colitis. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.** 279 (1): G238-44.
- BAKALOVA, R.; MATSUURA, T. & KANNO, I. 2002. The cyclooxygenase inhibitors indomethacin and rofecoxib reduce regional cerebral blood flow evoked by somatosensory stimulation in rats. **Experimental Biology and Medicine** 227: 465-273.
- BRZOSOWSKY, T.; KONTUREK, P, C.; KONTUREK, S, J.; PAJDO, R.; SCHUPPAN, D.; DROZDOWICZ, D.; PTAK, <sup>a</sup>; PAWLIK, M.; NAKAMURA, T.; HAHN, E, G. 2000. Involvement of cyclooxygenase (COX)-2 products in acceleration of ulcer healing by gastrin na hepatocyte growth factor. **J Physiol Pharmacol.** 51 (4 Pt 1):751-73.
- CRYER B. 2003. The role of cyclooxygenase selective inhibitors in the gastrointestinal tract. **Curr Gastroenterol Rep**; 5(6):453-8.

- ENGELHARDT, G.; BOGEL, R.; SCHNITZLER, C. & UTZMANN, R. 1996a. Meloxicam: Influence on Arachidonic Acid Metabolism. 1. In vitro Findings. **Biochemical Pharmacology** **51**(1): 21-28.
- ENGELHARDT, G.; HOMMA, D.; SCHLEGEL, K; SCHNITZLER, C. & UTZMANN, R. 1996b. General pharmacology of Meloxicam-part II: Effects on Blood Pressure, Blood Flow, Heart Rate, ECG, Respiratory Minute Volume and Interactions with Paracetamol, Pirenzepine, Chlorthalidone, Phenprocuomon and Tolbutamine. **Gen Pharmacol.** **27**(4): 679-88.
- FENOGLIO-PREISER , C.M. 1999. **Gastrointestinal pathology: an atlas and text.** second edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, chapter 6 page 166-168 and chapter 19 page 810-811.
- FLOREY, K., 1979. Aspirin, p. 1- 46. in: FLOREY, K. **Analytical Profiles of Drugs Substances.** vol. 4, New York, ed. Academic Press.
- FRAGA, R.O. 2001 **Comportamento de Ratas Wistar Submetidas à Administração Oral de Alendronato Sódico.** Dissertação de mestrado, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG. 75p.
- GERSTENFELD, L, C.; THIEDE, M.; SEIBERT, K.; MIELKE, C.; PHIPPARD, D.; SVAGR, B.; CULLINANE, D.; EINHORN, T, A. 2003. Differential inhibition of fracture healing by non-selective and cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. **J Orthop Res.** **21**(4) : 670-5.
- GRUBBS, C, J.; LUBERT, R, A.; KOKI,A, T.; LEAHY, K, M.; MASFERRER, J, L.; STEELE, V, E.; KELLOFF, G, J.; HILL, D, L.; SEIBERT,K. 2000. Celecoxib inhibits N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine-induced urinary bladder cancers in male B6D2F1 mice and female Fischer-344 rats. **Cancer res.** **15**;60(20):5599-602.

- HARRIS, R, E.; ALSHAFIE, G, A.; ABOU-ISSA, H. & SEIBERT, K. 2000. chemoprevention of breast câncer in rats by celecoxib, a cyclooxygenase 2 inhibitor. **Cancer res.** **15**;60(8):2101-3.
- HAWKEY, C. J. 1997. The gastroenterologist's Caseload: Contribution of the Rheumatologist. **Semin Arthritis Rheum.** **26**(6 Suppl 1): 11-5.
- HUNT RH; HARPER S; CALLEGARI P; YU C; QUAN H; EVANS J; JAMES C; BOWEN B; RASHID F. 2003. Complementary studies of the gastrointestinal safety of the cyclooxygenase-2-selective inhibitor etoricoxib. **Aliment Pharmacol Ther**; 17(2):201-10.
- HUNT RH; HARPER S; WATSON DJ; YU C; QUAN H; LEE M; EVANS JK; OXENIUS B. 2003. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. **Am J Gastroenterol**; 98(8):1725-33.
- JACKSON, L. & HAWKEY, C. J., 2000. COX-2 Selective Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Do They Really Offer Any Advantages?. **Drugs.** **59**(6): 1207-1216.
- LAUDANNO, O. M; CESOLARI, J. A; ESNARRIAGA, J; RISTA, L; PIOMBO, G; MAGLIONE, G; ARAMBERRY, L. J; GODOY, A; ROCASPANA, A. 2000. Daño gastrointestinal inducido por celecoxib y rofecoxib, en ratas / Gastrointestinal damage induced by celecoxib and rofecoxib in rats. **Acta gastroenterol. latinoam**; **30**(1):27-33.
- LAUDANNO, O. M; ESNARRIAGA, J. M.; CESOLARI, J.A.; MAGLIONE, C. B; ARAMBERRY, L.O. J; SANBRANO, J.S.; PIOMBO, G.; RISTA, L.. 2000. Celecoxib vs indometacina y lesiones gastricas agudas en ratas / Celecobix vs indomethacin and acute gastric lesions in rats. **Medicina (B.Aires)**; **60**(2):221-4.

- LAUDANNO, O.M.; CESOLARI, J.A.; ESNARRIAGA, J.; RISTA, L.; PIOMBO, G.;  
MAGLIONE, C.; ARAMBERRY, L.; SAMBRANO, J.; GODOY, A.; ROCASPANA, A.  
2001. Gastrointestinal damage induced by celecoxib and rofecoxib in rats. **Dig Dis Sci**;  
**46(4):779-84.**
- LAUDANNO, O. M.; PIOMBO, G.; CESOLARI, J. A. M; GODOY, A.; ROCASPANA, A.;  
ARAMBERRY, L. 2002. ketoprofeno: aine preferencial inhibidor COX-1, sin lesión  
gastrointestinal, en ratas / Dexketoprofene, selective cox-1 inhibitor nsaid, without  
gastrointestinal injury in rats. **Acta gastroenterol. latinoam**; **32(1):17-17.**
- MASFERRER, J, L.; LEAHY, K, M.; KOKI, A, T.; ZWEIFEL, B, S.; SETTLE, S, L.;  
WOERNER, B, M.; EDWARDS, D, A.; FLICKINGER, A, G.; MOORE, R, J.;  
SEIBERT, K. 2000. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2  
Inhibitors. *Cancer res.* 1; 60 (5): 1306-11.
- Mc MURRAY, R,W & HARDY, K,J, 2002. Cox – 2 inhibitors: Today and tomorrow.  
**American Journal of The Medical Sciences** **323** (4): 181 – 189.
- MOUTINHO, I.L.D. **Uso Prolongado do Corante alimentar Tartrazina: efeitos biológicos  
na mucosa gástrica, no peso corporal e ingesta de ratos Wistar.** 2004. Dissertação  
de mestrado, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora,  
Juiz de Fora, MG.
- PELT, J. M. 1986. **La Médecine Par les Plantes.** Paris, Fayard, 99p.
- PRADO, W. A. & PONTES, R. M. C. 2002. Presurgical Ketoprofen, But not Morfine,  
Dipyron, Diclofenac or Tenoxicam, Preemts Post-Incisional Mechanical Allodynia  
in Rats. **Braz J Med Biol Res** **35(1): 111-119.**

RIENDEAU, D.; PERCIVAL, M. D.; BRIDEAU, C.; CHARLESON, S.; DUBÉ, D.; ETHIER, D.; FALGUEYRET, J. P.; FRIESEN, R. W.; GORDON, R.; GREIG, G.; GUAY, J.; MANCINI, J.; OUELLET, M.; WONG, E.; XU, L.; BOYCE, S.; VISCO, D.; GIARD, Y.; PRASIT, P.; ZAMBONI, R.; RODGER, I. W.; GRESSER, M.; FORD-HUTCHINSON, A. W.; YOUNG, R. N. & CHAN, C. 2001. Etoricoxib, (MK-0663): Preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. **J Pharmacol Exp Ther**; 296(2):558-66.

SCHNAIDER, T. B.; ANDRADE, C. H. V.; JULIANO, Y.; NOVO, N. F.; ENGELMAN, M. F. B.; SCHNAIDER, G. S. & SCHNAIDER, C. S. 2000. Estudo histopatológico do efeito do tenoxicam e do seu diluente no endotélio venoso, em coelhos. **Acta Cir. Bras.** 15(2).

SCHNAIDER, T. B.; ANDRADE, C. H. V.; JULIANO, Y.; NOVO, N. F.; ENGELMAN, M. F. B.; SCHNAIDER, G. S. & SCHNAIDER, C. S. 2001. Estudo morfométrico do efeito do tenoxicam e seu diluente no endotélio venoso, em coelhos. **Acta Cir. Bras.** 16(3).

SCHNAIDER, T. B.; SILVA, A. L.; ENGELMAN, M. F. B.; JULIANO, Y.; NOVO, N. F.; SCHNAIDER, G. S. & SCHNAIDER, C. S. 2002. Estudo morfométrico do efeito do tenoxicam com água bidestilada ou com cloreto de sódio a 0,9% no endotélio venoso, em coelhos. **Acta Cir. Bras.** 17(2).

SCHUMACHER, H. R.; BOICE, J. A.; DAIKH, D. I.; MUKHOPADHYAY, S.; MALMSTROM, K.; NG, J.; TATE, G. A. & MOLINA, J. 2002. Randomized double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. **BMJ.** 22; 324 (7352):1488-92

SMECUOL, E.; BAI, J. C.; SUGAI, E.; VAZQUEZ, H.; NIVELONI, S.; PEDREIRA, S.; MAURINO, E.; MEDDINGS, J. 2001. Acute Gastrointestinal Permeability Responses to Different Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. **Gut.** 49(5): 650 – 655.

TOGNINI, J. R. F.; FAGUNDES, D. J.; NOVO, N. F. & JULIANO, Y. 2000. Estudo Biomecânico e Morfológico da Cicatrização da Parede Abdominal Sob Ação de Meloxicam. **Acta cir. Bras.** 15(3).

TRIOLA, M. F. 1999. **Introdução à Estatística**. Rio de Janeiro, Livros Técnicos e científicos Editora S.A., 7ª edição, 412p.

UHLE, V. A.; PICCINATO, C. E.; CAMPOS, A. D. & CHERRI, J. 2000. Efeito do meloxicam sobre a lesão de isquemia e reperfusão em músculo esquelético de ratos. **Acta Cir. Bras.**15(Suppl 2).

ZAR, J. H. 1998. **Bioestatistical Analysis**. New Jersey, Prentice Hall, 4<sup>th</sup>. Edition, 930p.

## 9. ANEXOS

### 9.1. RELATÓRIO TÉCNICO DE DILUIÇÃO DO MEDICAMENTO INDUSTRIALIZADO ARCOXIA 90 mg<sup>TM</sup>

#### 9.1.1. Objetivo:

Preparação de suspensões farmacêuticas, via oral, para uso veterinário, a partir de comprimidos industrializados de arcoxia 90 mg<sup>TM</sup>.

#### 9.1.2. Material:

- 14 Comprimidos de arcoxia 90 mg<sup>TM</sup>, perfazendo um total de 1,26g de medicamento
- Gal e Pistilo de porcelana
- Cálice graduado
- Polvix 200®: é um recipiente base, neutro, para uso em suspensões farmacêuticas orais, composta por sorbitol, Celulose Microcristalina, CMC, Lauril Sulfato de Sódio e Metilparabeno.
- Álcool 96,2°GL para solubilizar o medicamento
- Mixer para produção de suspensão
- Água destilada

### 9.1.3. Método:

Após efetuados os cálculos para determinação da quantidade de comprimidos a ser utilizada, concluiu-se que seria necessário 13 comprimidos para a suspensão 5,0mg/ml e 1 comprimido para a suspensão 0,5mg/ml.

Num grau de porcelana pulverizou-se 13 comprimidos de arcoxia 90<sup>TM</sup> mg. Numa balança pesou-se 0,1g do medicamento que foi solubilizado com álcool 96,2°GL, em seguida à solução (álcool + medicamento) adicionou-se a base inerte de água destilada e Polvix 200® em quantidade suficiente para 200 ml. Para a preparação da segunda suspensão, pesou-se o restante do medicamento pulverizado, 1,0g de arcoxia 90 mg<sup>TM</sup>, que foi posteriormente solubilizado com álcool 96,2°GL. Em seguida verteu-se a solução de álcool e medicamento para um cálice graduado e acrescentou-se a base inerte de água destilada e Polvix 200® em quantidade suficiente para 200 ml.



## 9.2. PROTOCOLOS

## 9.2.1. PROTOCOLO DE ACOMPANHAMENTO DE PESO

PESO DOS RATOS - GRUPO:

\_\_\_\_\_

Rato	Grupo	peso 09/10	peso 11/10	peso 13/10	peso 15/10	peso 17/10	peso 19/10
1	A						
2	A						
3	A						
4	A						
5	A						
6	A						
7	A						
8	A						
9	A						
10	A						
11	A						
12	A						
13	A						
14	A						
15	A						

PESO DO POTE:

\_\_\_\_\_

9.2.2. PROTOCOLO DE ACOMPANHAMENTO DO CONSUMO DE RAÇÃO

CONSUMO DE RAÇÃO - GRUPO: \_\_\_\_\_

Rato	Grupo	Peso 09/10 c/ pote	peso 10/10 c/ pote	<b>cons.</b> <b>dia 1</b>	ajuste	peso 11/10 c/ pote	<b>cons.</b> <b>dia 2</b>	ajuste	peso 12/10 c/ pote	<b>cons.</b> <b>dia 3</b>	ajuste	peso 13/10	<b>cons.</b> <b>dia 4</b>	ajuste	peso 14/10 c/pote	<b>cons.</b> <b>dia 5</b>	ajuste 14/out	peso 15/10 c/ pote
1	A																	
2	A																	
3	A																	
4	A																	
5	A																	
6	A																	
7	A																	
8	A																	
9	A																	
10	A																	
11	A																	
12	A																	
13	A																	
14	A																	
15	A																	

PESO DO POTE (g): \_\_\_\_\_



9.3. Tabelas de resultados encontrados durante os 10 dias de experimento em relação á variação de peso corporal e estimativa de ingesta de água e ração dos três grupos.

TABELA 1. Peso corporal (g) dos 15 ratos do grupo controle, que receberam 1,0ml de solução fisiológica, por sonda gástrica, durante os 10 dias do experimento.

Rato	Grupo	peso 09/10	Peso 11/10	Peso 13/10	peso 15/10	peso 17/10	peso 19/10
1	A	235,28	209,82				
2	A	215,23	196,77	182,81	184,70	193,56	192,13
3	A	199,83	198,65	198,16	201,00	197,97	202,49
4	A	246,83	248,21	242,68	242,14	239,47	243,81
5	A	249,73	247,11	249,14	248,94	249,61	252,28
6	A	243,43	213,85	214,99	214,32	217,99	219,16
7	A	216,83	231,12	234,81	236,49	237,59	240,04
8	A	235,73	249,32	249,28	245,63	249,70	250,67
9	A	230,73	241,56	240,96	241,70	240,67	244,19
10	A	241,33	233,09	232,01	240,38	239,70	243,04
11	A	228,33	226,11	231,10	236,18	236,84	239,51
12	A	255,23	269,72	265,35	266,87	262,57	267,72
13	A	212,43	198,71	199,52	204,16	206,39	208,28
14	A	213,53	220,13	223,05	224,53	227,22	228,88
15	A	260,73	264,96	262,13	269,63	271,87	273,75

TABELA 2. Peso corporal (g) dos 15 ratos do grupo tratado, que receberam 0,5 mg/dia de Etoricoxib, por sonda gástrica, durante os 10 dias do experimento.

Rato	Grupo	peso 09/10	peso 11/10	Peso 13/10	peso 15/10	peso 17/10	peso 19/10
16	B	226,73	225,50	212,65	219,02	222,73	225,88
17	B	221,03	210,04	205,90	205,88	208,32	212,10
18	B	231,83	226,42	228,74	233,88	236,32	240,10
19	B	289,13	274,32	264,99	268,31	275,01	276,66
20	B	271,58	258,36	236,51	220,44	214,21	222,33
21	B	230,02	221,01	208,52	209,37	213,44	216,41
22	B	258,21	246,76	215,34	221,77	227,71	229,74
23	B	273,97	267,33	268,47	271,40	273,45	277,43
24	B	260,99	250,27	241,06	244,00	251,29	252,65
25	B	273,35	252,66	253,97	256,78		
26	B	262,29	257,78	260,36	264,38	267,15	270,77
27	B	285,27	273,97	268,81	272,42	272,13	277,28
28	B	214,03	215,14	217,55	214,39	209,80	217,10
29	B	224,65	226,25	215,44	217,49	217,11	222,30
30	B	243,89	241,74	240,62	243,90	245,11	249,51

TABELA 3. Peso corporal (g) dos 15 ratos do grupo tratado com 5,0 mg/dia de Etoricoxib, por sonda gástrica, durante os 10 dias do experimento.

Rato	Grupo	peso 09/10	peso 11/10	peso 13/10	peso 15/10	peso 17/10	peso 19/10
31	C	221,88	239,42	239,33	240,88	240,25	245,57
32	C	286,32	285,96	281,21	286,89	284,86	290,88
33	C	238,53	242,04	234,15	247,96	238,44	248,20
34	C	251,97	232,38	227,12	249,04	177,91	136,75
35	C	243,79	244,34	246,41	239,65	248,85	249,25
36	C	248,23	251,18	239,05	262,68	242,63	257,66
37	C	279,46	276,67	268,18	226,99	263,11	250,05
38	C	255,51	256,53	252,21	256,74	259,12	262,93
39	C	217,19	218,86	222,20	226,66	231,93	234,30
40	C	274,37	277,78	256,88	255,07	254,03	259,55
41	C	278,54	267,17	194,04	180,80		
42	C	247,55	243,88	232,46	224,23	223,70	228,97
43	C	248,56	244,08	220,77	209,98	210,03	215,01
44	C	258,16	256,40	255,87	253,79	255,71	259,75
45	C	250,09	237,79	235,08	235,54	234,01	239,78

TABELA 5. Consumo de ração (g) dos 15 ratos do grupo controle, que receberam 1,0 ml de solução fisiológica, por sonda gástrica, durante os 10 dias do experimento.

Rato	Grupo	dia 1	dia 2	dia 3	dia 4	dia 5	dia 6	dia 7	dia 8	dia 9	dia 10
1	A	5,57	0,47								
2	A	8,67	8,88	6,5	3,91	5,41	10,39	6,23	17,79	18,02	19,18
3	A	9,58	14,46	15,17	15,42	16,43	16,36	16,77	15,18	16,58	17,06
4	A	19,14	15,47	16,52	19,31	13,42	15,7	21,7	17,05	17,42	18,22
5	A	18,50	14,12	20,53	18,45	17,93	20,22	21,76	22,14	22,95	22,85
6	A	7,69	6,15	9,68	12,48	13,39	14,9	18,43	16,92	17,91	17,69
7	A	10,95	14,3	14,55	19,03	16,06	19,58	23,39	17,65	19,32	20,68
8	A	15,42	15,18	13,97	18,17	15,2	16,77	22,19	19,6	20,68	20,94
9	A	17,13	18,28	20,67	21,25	22,03	18,8	26,49	22,58	23,57	24,08
10	A	19,57	2,49	13,76	18,17	17,21	21,95	22,67	19,89	22,04	22,18
11	A	15,97	13,47	17,49	19,89	18,55	21,74	23,11	20,93	22,54	22,41
12	A	15,24	18,2	20,82	23,52	17,84	24,87	22,35	20,22	21,81	22,85
13	A	4,83	10,58	7,39	14,65	14,76	17,58	19,06	16,69	17,12	19,13
14	A	14,25	14,77	15,39	18,62	16,91	16	21,97	20,55	21,05	20,42
15	A	15,84	17,73	21,45	21,26	21,68	25,75	25,53	25,29	24,98	25,89

TABELA 6. Consumo de ração (g) dos 15 ratos do grupo tratado com 0,5 mg/dia de Etoricoxib, por sonda gástrica, durante os 10 dias do experimento.

Rato	Grupo	dia 1	dia 2	dia 3	dia 4	dia 5	dia 6	dia 7	dia 8	dia 9	dia 10
16	B	11,58	12,77	6,76	11,54	13,53	18,36	19,97	20,37	20,09	21,80
17	B	8,38	7,44	6,22	9,32	7,90	13,25	18,36	14,59	16,85	18,36
18	B	15,27	15,77	21,74	21,95	21,20	20,46	23,52	22,19	22,46	23,14
19	B	5,64	17,60	9,26	10,79	14,18	16,84	23,14	20,30	22,51	21,74
20	B	11,61	9,34	12,32	0,02	0,13	1,30	2,43	5,24	4,38	3,85
21	B	3,58	16,19	12,12	12,56	13,69	12,89	14,88	16,65	17,59	18,95
22	B	9,69	13,79	0,21	0,16	5,19	7,48	15,87	16,88	18,22	19,57
23	B	15,21	18,32	21,21	19,37	19,26	21,25	25,56	18,74	23,50	24,80
24	B	4,93	12,86	7,65	10,26	14,38	16,82	23,46	20,94	21,52	22,49
25	B	16,74	8,80	10,65	14,27	15,93	18,40	1,42			
26	B	11,45	19,39	20,39	21,98	22,30	21,80	23,92	25,03	24,39	16,05
27	B	10,88	11,19	15,76	12,29	15,99	15,50	17,42	18,17	19,25	22,84
28	B	13,20	16,55	17,60	16,84	15,99	15,30	15,80	14,26	15,48	17,32
29	B	18,06	17,23	14,56	12,15	14,66	18,82	21,99	17,32	20,51	21,06
30	B	15,23	15,06	17,18	14,45	16,81	19,60	19,40	19,57	20,04	21,5



TABELA 7. Consumo de ração (g) dos 15 ratos do grupo tratado com 5,0 mg/dia de Etoricoxib, por sonda gástrica, durante os 10 dias do experimento.

Rato	Grupo	dia 1	dia 2	dia 3	dia 4	dia 5	dia 6	dia 7	dia 8	dia 9	dia 10
31	C	17,53	18,13	17,99	18,47	17,29	19,87	20,03	28,15	22,68	23,62
32	C	22,65	18,97	19,86	24,17	21,49	23,33	21,64	20,84	21,94	21,47
33	C	14,14	17,11	11,13	16,60	17,76	17,45	17,46	16,35	17,09	16,97
34	C	13,88	8,70	19,08	2,51	3,36	4,83	1,97	47,81	18,20	22,66
35	C	16,23	20,15	17,58	21,12	16,79	20,80	23,41	74,49	39,57	45,82
36	C	15,79	15,59	11,72	13,33	14,75	15,11	19,36	16,04	16,84	17,41
37	C	18,21	17,32	13,21	17,31	14,33	15,96	16,48	16,47	16,30	16,42
38	C	13,81	16,09	17,79	22,01	18,39	23,48	21,88	20,79	22,05	21,57
39	C	17,12	15,06	19,17	19,23	20,64	21,38	20,60	21,21	21,06	20,96
40	C	16,10	16,19	9,85	9,84	10,72	13,72	15,32	13,99	14,34	14,55
41	C	5,57	0,47	3,09	0,22	0,21	0,89	1,17		0,69	0,62
42	C	18,13	15,46	17,42	11,25	5,95	13,14	12,06	13,13	12,78	12,66
43	C	11,88	15,48	2,52	2,33	4,55	13,37	14,46	13,65	13,83	13,98
44	C	19,20	17,42	20,83	19,16	21,79	32,18	23,50	23,02	26,23	24,25
45	C	11,34	15,61	21,43	8,43	17,16	17,59	18,78	15,70	17,36	17,28

TABELA 9. Consumo de água (ml) dos 15 ratos do grupo controle, que receberam 1,0 ml de solução fisiológica, por sonda gástrica, durante os 10 dias do experimento.

Rato	Grupo	consumo(ml) 2º dia	consumo(ml) 4º dia	consumo(ml) 6º dia	consumo(ml) 8º dia	consumo(ml) 10º dia
1	A					
2	A	3	15	36,2	41,8	45,9
3	A	17,5	18	46	51,2	54,6
4	A	24,5	30	63,3	47,6	57
5	A	25	36	64,1	61,2	63
6	A	17,5	27	48	51,2	54,1
7	A	20,5	28	59,3	49,4	58,6
8	A	20	20	48,2	38,4	37,6
9	A	26,25	31	53,3	56,6	60,7
10	A	20	28	49,4	54,4	59,8
11	A	23,25	29	51,1	59,2	60,9
12	A	26,25	31	53	61,2	62,8
13	A	15	15	51,2	50	55,1
14	A	14,25	7	51,4	51,4	58,4
15	A	26,25	44	80	65,4	59,5

TABELA 10. Consumo de água (ml) dos 15 ratos do grupo tratado com 0,5 mg/dia de Etoricoxib, durante os 10 dias do experimento.

Rato	Grupo	consumo(ml) 2º dia	Consumo(ml) 4º dia	consumo(ml) 6º dia	consumo(ml) 8º dia	consumo(ml) 10º dia
16	B	15	20	56,4	39	46
17	B	14,25	8	52,4	57,8	59,9
18	B	27,5	26	53,4	56,2	58,4
19	B	20	17	63,4	60	65,4
20	B	15	6	18,4	23,6	25
21	B	15	18	40,4	43,6	45,9
22	B	15	12	43,4	65,4	61,5
23	B	31,25	25	53,4	50,6	54,8
24	B	18,75	15	53,4	57,4	59,3
25	B	18,25	27	42,4		
26	B	16,25	35	56,4	70,4	68,2
27	B	21,25	20	45,4	54,8	56,2
28	B	22,25	22	42,4	50	51,8
29	B	26,25	11	45,4	51	53,8
30	B	21,25	33	37,4	52	54

TABELA 11. Consumo de água (ml) dos 15 ratos do grupo tratado com 5,0 mg/dia de Etoricoxib, durante os 10 dias do experimento.

Rato	Grupo	consumo(ml) 2º dia	consumo(ml) 4º dia	consumo(ml) 6º dia	consumo(ml) 8º dia	consumo(ml) 10º dia
31	C	28	33	52,4	54,8	56
32	C	25,5	28	52,3	59	58
33	C	21,25	30	46,1	48,8	50,3
34	C	15,75	4	7,3	10,1	10
35	C	25,5	23	52,2	50	53,4
36	C	22,5	26	45	43	46,2
37	C	22,5	20	41,2	41,5	43
38	C	25	20	42,4	93,6	49,3
39	C	25	41	50,1	59	58,7
40	C	20	16	36,1	46,5	48,6
41	C	11,25	15	6,1		
42	C	25	20	38	33,2	37,2
43	C	12,5	12	40,4	18,7	38,6
44	C	23,75	22	53,3	57	56
45	C	67,5	18	41,2	28,8	33,2