

ÉRICA SILVA BIANCHETTI

**Estudo da interferência de diferentes dietas
nutricionais sobre as ações antiinflamatória e
analgésica do Etoricoxib (Arcóxia[®]).**

ORIENTADOR: Prof. Dr. José Carlos Tavares Carvalho

UNIFENAS

Alfenas-MG

2006

ÉRICA SILVA BIANCHETTI

Estudo da interferência de diferentes dietas nutricionais sobre as ações antiinflamatória e analgésica do Etoricoxib (Arcóxia[®]).

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Saúde da UNIFENAS, como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre.

ORIENTADOR: Prof. Dr. José Carlos Tavares Carvalho

UNIFENAS

Alfenas-MG

2006

BIANCHETTI, Érica Silva

Estudo da interferência de diferentes dietas nutricionais sobre as ações antiinflamatória e analgésica do Etoricoxib (Arcóxia[®]) / -- Érica Silva Bianchetti. – Alfenas : UNIFENAS, 2006. 116 p.

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Tavares Carvalho

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade José do Rosário Vellano.

1. Antiinflamatório - atividade 2. Interferência de diferentes dietas

CDU: 615 (043)

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais, Oswaldo e Marília, que sempre se esforçaram, batalharam e lutaram, me apoiando a nunca desistir e a realizar os meus sonhos e, principalmente, por esta etapa que estamos concluindo.

Ao meu amor, Antônio Carlos C. Coelho Jr., que me incentivou estando ao meu lado nos momentos mais difíceis pelos quais passei, sempre com carinho, apoio, paciência e compreensão.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que tornou possível concretizar esse sonho e a vencer os obstáculos.

Ao Prof. Dr. José Carlos Tavares Carvalho, que abriu o meu caminho e orientou-me com confiança, dando-me diversas oportunidades, sendo um exemplo de vida a ser seguido.

Às minhas irmãs, Melissa e Cyntia, ao meu cunhado Luizinho, ao meu afilhado Giovanni e a minha sobrinha Luiza, que apesar da distância, sempre estiveram ao meu lado me apoiando e ajudando.

À vovó Amália, tia Marilac e tio Pietro, tio Carlinhos e tia Nheca, tia Vídia e tio Geraldo, tio Dante e tia Márcia, tio Evaldo e tia Ângela, Kathy e Marcelo, Kleber e Rita e aos meus primos e primas, por todo o carinho e por fazerem parte de minha vida.

Aos professores e coordenadores do curso de Mestrado em Saúde, que muito me ensinaram.

Aos colegas de curso, companheiros e amigos, presentes nos momentos alegres e nos momentos difíceis que atravessamos.

Aos amigos do Laboratório de Fitofármacos, Luiz Gustavo, Yris, Walkíria, Lucimara, Marcelo, Lamara, Conceição, Cida, Guilherme e Lucimari, que tanto me auxiliaram nos experimentos e em todos os momentos.

Aos funcionários da UNIFENAS pelo acolhimento e dedicação.

Aos amigos Marina, Vanessa, Ana Augusta, Lúcia Helena, Linneu, Jean, Adriana, Evelyn, por me mostrarem o que são realmente verdadeiros amigos e por poder contar com vocês nos momentos em que precisei.

A D. Terezinha e Dr. Antônio Carlos, pelas pessoas maravilhosas que foram comigo, e por aparecerem em minha vida.

A todas as pessoas que me apoiaram e acreditaram em mim, possibilitando a concretização desse trabalho.

RESUMO

O etoricoxib (Arcóxia[®]) um medicamento novo, posicionado para liderar a próxima geração de inibidores seletivos de COX-2, é um coxib de segunda geração, potente e de ação rápida, sendo motivo atualmente de muitos ensaios clínicos. É o mais seletivo de COX-2 de todos os coxibs. O objetivo deste estudo foi estudar em modelos *in vivo* a interferência sobre a atividade antiinflamatória e analgésica do etoricoxib, antiinflamatório inibidor seletivo de COX-2, associado a diferentes tipos de dietas nutricionais, observando as possíveis interações entre este AINE com as dietas empregadas, e observar possíveis efeitos adversos ao nível gástrico e hematológico com o uso da associação do etoricoxib com as dietas nutricionais. Para tanto, foram utilizados os seguintes ensaios: a) edema de pata por carragenina; b) teste do granuloma; c) dermatite induzida por óleo de croton; d) permeabilidade vascular em ratos; e) contorções em camundongos; f) teste da formalina; g) úlcera por estresse e h) avaliação dos parâmetros hematológicos após tratamento sub-crônico. No edema por carragenina, o grupo tratado com etoricoxib produziu inibição no pico máximo do edema, de 49,04% (1.061 ± 0.1886); no tratado com etoricoxib + dieta hiperprotéica, a inibição foi de 30,2% (1.4537 ± 0.0955); no tratado com etoricoxib + dieta hiperlipídica, a inibição foi de 35,96% (64.04 ± 0.0578); no tratado com etoricoxib + dieta hiperglicídica, a inibição foi de 35,36% (1.346 ± 0.0423) e no grupo tratado com etoricoxib + dieta padrão, a inibição foi de 33% (1.3968 ± 0.047), todos em relação ao grupo controle (2.0825 ± 0.1886) apresentando resultados significativos estatisticamente ($p < 0,01$). Entretanto, quando comparados entre si, os grupos tratados com etoricoxib associado às diferentes dietas, não houve diferença estatística significativa. No teste do granuloma, a administração diária de 1 mg/kg/v.o de etoricoxib, durante 6 dias, inibiu de forma significativa a formação do tecido granulomatoso ($p < 0,01$) em 57,02% (153.2 ± 21.908) e 59% (144.98 ± 9.632) pelo grupo tratado com etoricoxib + dieta hiperlipídica, respectivamente; no grupo tratado com etoricoxib + dieta hiperprotéica, a inibição foi de 47,5% (185.575 ± 26.043); no tratado com etoricoxib + dieta hiperglicídica, a inibição foi de 38,5% (217.4 ± 21.318); e no tratado com etoricoxib + dieta padrão, foi 47,13% (166.583 ± 2.229), todas em relação ao grupo controle (353.475 ± 37.692). Na dermatite por óleo de cróton, o edema no grupo controle foi de 10,33 mg. Neste experimento observou-se que o tratamento dos animais com etoricoxib (1mg/kg) associado aos diferentes tipos de dietas nutricionais, apresentou inibição do processo edematogênico, mas não de forma significativa quando comparado com o grupo controle. Para o grupo tratado com etoricoxib, a inibição foi de 7,86% (9.525 ± 1.354), etoricoxib + dieta hiperprotéica foi de 31,43% (7.0875 ± 1.160), etoricoxib + dieta hiperlipídica foi de 35,6% (6.6625 ± 1.523), etoricoxib + dieta hiperglicídica foi de 39,5% (6.2571 ± 1.362) e etoricoxib + dieta padrão foi de 30,7% (7.1875 ± 1.130), $*p < 0.05$ (teste "t" de Student), quando comparado ao grupo controle (10.3375 ± 1.462). Na permeabilidade vascular por histamina, o etoricoxib (1mg/kg), etoricoxib + dieta hiperprotéica, etoricoxib + dieta hiperlipídica, etoricoxib + dieta hiperglicídica e etoricoxib + dieta padrão apresentaram inibições de 5,29%, -18,4%, -31,3%, 4,05% e 15,82%, respectivamente, não sendo significativas quando comparados ao grupo controle

(527.862 ± 66.869). No teste de contorções, a administração de etoricoxib (1mg/kg) produziu 9,32% (49.86 ± 4.166) de inibição do processo algogênico e, quando associado as diferentes dietas nutricionais, a inibição foi de: dieta hiperprotéica 29,27% (38.9 ± 6.166), dieta hiperlipídica 11,36% (48.75 ± 5.384), hiperglicídica 9,81% (49.6 ± 6.775) e dieta padrão -7,3% (59 ± 4.946). No teste da formalina, tanto na fase aguda, quanto na fase tardia, todos os tratamentos produziram inibições significativas do processo hiperalgésico ($p < 0.05$), cujas percentagens de inibições foram de 47,74% para etoricoxib (1mg/kg) (62.71 ± 8.462), 74,64% para etoricoxib (1mg/kg) + dieta hiperprotéica (30.428 ± 5.163), 68,61% para etoricoxib (1mg/kg) + dieta hiperglicídica (37.67 ± 5.308), 46,46% para etoricoxib (1mg/kg) + dieta hiperlipídica (64.25 ± 5.662), e 68,2% para etoricoxib (1mg/kg) + dieta padrão (38.17 ± 5.528), quando comparados ao grupo controle (120 ± 5.021). Na fase tardia, as percentagens de inibições foram de 84,4% (10.142 ± 2.98) para etoricoxib, 82,65% (11.28 ± 2.705) para etoricoxib + dieta hiperprotéica, 66,16% (22 ± 11.781) para etoricoxib + dieta hiperlipídica, 98,72% (0,18 ± 0.0) para etoricoxib + dieta hiperglicídica e 99,74% (0.16 ± 0.1667) para etoricoxib + dieta padrão, em comparação com o grupo controle (65 ± 4.167). No teste de úlcera por estresse, observou-se que o tratamento dos animais com etoricoxib (1mg/kg) + dieta padrão foi o grupo que apresentou maior índice de lesão, comparado aos outros grupos de tratamentos. Já o grupo tratado com etoricoxib (1mg/kg) + dieta hiperglicídica foi o que apresentou menor índice de lesão, cuja significância, quando comparado ao grupo controle, foi de $p < 0.01$ (teste "t" de Student). Os parâmetros hematológicos nos grupos tratados com etoricoxib (1mg/kg) + dieta hiperlipídica (19.637 ± 3.879) e etoricoxib + dieta hiperglicídica (19.3 ± 4.562) apresentaram diferenças estatisticamente significativas para o hematócrito (HCT) em relação ao grupo tratado apenas com etoricoxib (40.5375 ± 2.410) para $p < 0.01$ (teste "t" de student). Quanto à hemoglobina (HGB) foi significativa a diferença para o grupo tratado com etoricoxib + dieta hiperglicídica (8.9 ± 1.940) em relação ao grupo tratado com etoricoxib (19.9 ± 2.134) ($p < 0.05$, teste "t" de Student). Na dosagem de hemácias, o grupo etoricoxib + dieta hiperglicídica (3.82125 ± 0.893) apresentou diferença significativa quando comparada com o grupo tratado com etoricoxib (9.4037 ± 1.027) ($p < 0.01$, teste "t" de Student). Em relação aos outros parâmetros hematológicos, não foram observadas diferenças significativas estatisticamente. Na avaliação do desenvolvimento ponderal dos animais tratados com etoricoxib (1mg/kg) e etoricoxib associado aos diferentes tipos de dietas nutricionais, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos tratados e o controle; entretanto, o grupo tratado com etoricoxib + dieta hiperglicídica apresentou desenvolvimento ponderal menor que os outros grupos. Em relação à diurese, pôde-se observar ocorrência de variações em todos os grupos. Para os consumos de água e ração, houve variações praticamente semelhantes em todos os grupos experimentais. Quanto ao peso dos órgãos dos diferentes grupos de animais tratados com etoricoxib (1mg/kg), e etoricoxib associado a diferentes dietas nutricionais, não apresentaram diferenças significativas quando comparados ao grupo controle. O peso médio dos órgãos encontram-se dentro dos parâmetros normais para a espécie animal (ratos). A partir dos resultados obtidos, pode-se sugerir que: a) A associação do etoricoxib aos diferentes tipos de dietas empregadas não alterou o efeito antiinflamatório, nos ensaios empregados; b) A associação do etoricoxib aos diferentes tipos de

dietas empregadas potencializou o efeito analgésico, principalmente quando associado à dieta hiperprotéica para dor periférica e dieta hiperglicídica para dor central; c) A associação do etoricoxib à dieta hiperglicídica diminui o índice de lesão gástrica; d) O tratamento com etoricoxib isolado não interferiu sobre os parâmetros hematológicos avaliados; e) A associação do etoricoxib à dieta hiperglicídica provocou interferência sobre a taxa de hemoglobina e hemácias; f) O tratamento em fase sub-crônica (30 dias) com etoricoxib e etoricoxib associado às diferentes dietas nutricionais não produziu alterações sobre o desenvolvimento ponderal, diurese, consumo de água e ração.

Palavras-chave: *antiinflamatório não esteróideais, inibidores da COX-2, Etoricoxib, interação com dietas nutricionais.*

ABSTRACT

Study of the interference of different nutritional diets in the anti-inflammatory and analgesic actions of Etoricoxib (Arcoxia®)

Etoricoxib is a new medicine expected to lead the next generation of selective inhibitors of COX-2. Presently the focus of many clinical assays, it is a potent fast-action second generation coxib and the most selective of all. The purpose of this study was to evaluate the interference of different nutritional diets in the anti-inflammatory and analgesic actions of etoricoxib, and also the interactions of this NSAID plus different diets and their gastric and hematological side effects. The following assays were carried out: a) paw edema induced by carrageenin; b) granuloma test; c) dermatitis induced by croton oil; d) vascular permeability in rats; e) writhing test in mice; f) formalin test; g) gastric ulcers by stress, and h) evaluation of the hematological parameters after sub-chronic treatment. With regard to edema by carrageenin, the etoricoxib-treated group showed a maximum peak of edema: 49.04% (1.061 ± 0.1886); the other groups showed the following percentages of inhibition: etoricoxib + hyperproteic diet: 30.2% (1.4537 ± 0.0955); etoricoxib + hyperlipidic diet: 35.96% (64.04 ± 0.0578); etoricoxib + hyperglycidic diet: 35.35% (1.346 ± 0.0423); etoricoxib + standardized diet: 33% (1.2968 ± 0.047), all of them in relation to the control group (2.0825 ± 0.1886), and the results were statistically significant ($p < 0.01$). However, when the groups treated with etoricoxib associated to different diets were compared, there was no statistically significant difference. In the granuloma test, the daily oral administration of 1 mg/kg of etoricoxib during 6 days significantly ($p < 0.01$) inhibited the formation of granulomatous tissue: 57.02% (153.2 ± 21.908); the other groups showed the following percentages of inhibition: etoricoxib + hyperlipidic diet, 59% (144.98 ± 9.632); etoricoxib + hyperproteic diet: 47.5% (185.575 ± 26.043); etoricoxib + hyperglycidic diet: 38.5% (217.4 ± 21.318); etoricoxib + standardized diet: 47.13% (166.583 ± 2.229), all of them in relation to the control group (353.475 ± 37.692). In the croton oil-induced dermatitis, the edema of the control group had 10.33 mg. The treatment with etoricoxib (1 mg/kg) associated with different nutritional diets showed inhibition of the edema, but not significantly when compared to the control group. The inhibition percentages were: etoricoxib-treated group, 7.86% (9.525 ± 1.345); etoricoxib + hyperproteic diet: 31.43% (7.0875 ± 1.160); etoricoxib + hyperlipidic diet: 35.6% (6.6625 ± 1.523); etoricoxib + hyperglycidic diet: 39.5% (6.2571 ± 1.362); etoricoxib + standardized diet: 30.7% (7.1875 ± 1.130), $*p < 0.05$ (Student's *t* test), when compared to the control group (10.3375 ± 1.462). In the vascular permeability by histamine, etoricoxib (1 mg/kg), etoricoxib + hyperproteic diet, etoricoxib + hyperlipidic diet, etoricoxib + hyperglycidic diet and etoricoxib + standardized diet exhibited the following inhibition percentages: 5.29%, -31.4%, -31.3%, 4.05% and 15.82, respectively. These results were not significant when compared to the control group (527.862 ± 66.869). In the writhing test, the administration of etoricoxib (1mg/kg) inhibited the algogenic process in 9.32% (49.86 ± 4.166). When associated with different nutritional diets, the inhibition percentages were: hyperproteic diet, 29.27% (38.9 ± 6.166); hyperlipidic diet: 11.36% (48.75 ± 5.384); hyperglycidic

diet: 9.81% (49.6 ± 6.775); standardized diet: -7.3% (59 ± 4.946). In the formalin test, both in the acute and late phase, all the treatments caused significant ($p < 0.05$) inhibitions of the hyperalgesic process: etoricoxib (1mg/kg), 47.74% (62.71 ± 8.462); etoricoxib + hyperproteic diet: 74.64% (30.428 ± 5.163); etoricoxib + hyperglycidic diet: 68.61% (37.67 ± 5.308); etoricoxib + hyperlipidic diet: 46.46% (64.25 ± 5.662); etoricoxib + standardized diet: 68.2% (38.17 ± 5.528), when compared to the control group (120 ± 5.021). In the late phase, the percentages of inhibition were 84.4% (10.142 ± 2.98) for etoricoxib; 82.65% (11.28 ± 2.705) for etoricoxib + hyperproteic diet; 66.16% (22 ± 11.781) for etoricoxib + hyperlipidic diet; 98.72% (0.18 ± 0.0) for etoricoxib + hyperglycidic diet; and 99.74% (0.16 ± 0.1667) for etoricoxib + standardized diet, in comparison with the control group (65 ± 4.167). In the test of stress-induced ulcer, the animals treated with etoricoxib (1mg/kg) + standardized diet showed the highest lesion index, when compared to the other groups. The lowest lesion index was shown by the group treated with etoricoxib + hyperlipidic diet, whose significance was $p < 0.01$ (Student's *t* test), when compared to the control group. The hematological parameters in the groups treated with etoricoxib (1mg/kg) + hyperlipidic diet (19.637 ± 3.879) and etoricoxib + hyperglycidic diet (19.3 ± 4.562) showed statistically significant differences in the hematocrit (HCT) in relation to the group treated only with etoricoxib (40.5375 ± 2.410) for $p < 0.01$ (Student's *t* test). There was a significant difference in the group treated with etoricoxib + hyperglycidic diet (8.9 ± 1.940) in relation to the group treated with etoricoxib (19.9 ± 2.134) (Student's *t* test). In the erythrocyte dosage, the group etoricoxib + hyperglycidic diet (3.82125 ± 0.893) showed a significant difference when compared to the group treated with etoricoxib (9.4037 ± 1.027) ($p < 0.01$, Student's *t* test). No statistically significant differences were observed in the other hematological parameters. The evaluation of the ponderal development of the animals treated with etoricoxib (1mg/kg) and etoricoxib associated with different kinds of nutritional diets showed no significant differences between the treated and control groups; however, the group treated with etoricoxib + hyperglycidic diet revealed lower ponderal development than the other groups. With regard to diuresis, there were variations in all the groups. For water and feed consumption, variations were practically similar in all the experimental groups. The weight of the organs from different groups of animals treated with etoricoxib (1mg/kg), and etoricoxib associated with different nutritional diets, showed no significant differences when compared to the control group. The mean weight of the organs are within the normal parameters for rats. The results suggest that: a) the association of etoricoxib to different kinds of diets did not change the anti-inflammatory effect in the present assays; b) the association of different types of diets potentialized the analgesic effect, mainly when associated to hyperproteic diet, for peripheral pain, and hyperglycidic diet, for central pain; c) the association of etoricoxib to hyperglycidic diet decreases the gastric lesion index; d) the use of etoricoxib alone did not interfere with the hematological parameters; e) the association of etoricoxib to hyperglycidic diet interfered with the hemoglobin and erythrocyte index; f) the treatment of the sub-chronic phase (30 days) with etoricoxib alone and etoricoxib associated to different nutritional diets caused no changes on the ponderal development, diuresis, and water and feed consumption.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; COX-2 inhibitors; etoricoxib; interaction with nutritional diets.

SIGLAS E ABREVIATURAS

A.A.	–	Ácido araquidônico
ACE	–	Acetilcolinesterase
AIN	–	American Institute of Nutrition
AIN-93 M	–	Dieta purificada para manutenção de peso de animais de laboratório pelo American Institute of Nutrition
AINES	–	Antiinflamatório não esteroide
AINESs	–	Antiinflamatórios não esteroidais
AMPc	–	Adenosina mono-fosfatada-cíclica
BK	–	Bradicinina
COX	–	Ciclooxigenase
COX-1	–	Ciclooxigenase - 1
COX-2	–	Ciclooxigenase - 2
ETB	–	Etoricoxib
FDA	–	Food and Drug Administration
FSR	–	Fluxo sanguíneo renal
GI	–	Gastrointestinal
IASP	–	International Association for the Study of Pain
IL	–	Interleucina
INFα	–	Interferons alfa
INFβ	–	Interferons beta
LPS	–	Endotoxina lipopolissacarídica
NPMN	–	Neutrófilos polimorfonucleados
PG	–	Prostaglandina
PGs	–	Prostaglandinas
PGHS	–	Enzima prostaglandina-endoperóxido sintetase
PMN	–	Nociceptores polimodais
PPAR	–	Receptor nuclear
TNFα	–	Fator de necrose tumoral alfa
5-HT	–	5-hidroxitriptamina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	01
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	09
2.1 INTERAÇÃO ALIMENTO VERSUS MEDICAMENTO.....	09
2.2 ABSORÇÃO E METABOLISMO DOS FÁRMACOS/NUTRIENTES.....	10
2.3 MODIFICAÇÃO DO PH NO CONTEÚDO GI.....	12
2.4 INTERCONVERSÃO DOS PRINCIPAIS ALIMENTOS.....	13
2.5 DIETAS PURIFICADAS PARA ANIMAIS DE LABORATÓRIOS / AIN- 93M.....	14
2.6 DOR.....	14
2.7 INFLAMAÇÃO.....	17
2.8 EICOSANÓIDES.....	22
2.8.1 Estrutura e biossíntese.....	23
2.9 ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS.....	25
2.9.1 Mecanismo de ação.....	26
2.10 FORMAS DA ISOENZIMA COX.....	27
2.11 CLASSIFICAÇÃO DOS AINES.....	29
2.12 INIBIDORES DA COX E EFEITOS ADVERSOS.....	30
2.12.1 Efeitos gastrointestinais (GI).....	31
2.12.2 Outros efeitos adversos.....	32
2.13 INIBIDORES ESPECÍFICOS DE COX-2.....	34
2.14 CLASSES ESTRUTURAIS DE FÁRMACOS SELETIVOS DE COX-2..	37
2.14.1 Efeitos colaterais e toxicidades.....	38
2.15 ETORICOXIB.....	41
3 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS.....	43
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	44
4.1 COMPOSIÇÃO DAS DIETAS.....	44
4.1.1 Dieta Hiperprotéica.....	46
4.1.2 Dieta Hiperglicídica.....	47
4.1.3 Dieta Hiperlipídica.....	48
4.2 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA DO ETORICOXIB APÓS TRATAMENTO COM DIFERENTES DIETAS NUTRICIONAIS.....	48
4.2.1 Animais.....	48
4.2.2 Vias de administração e tratamentos.....	49
4.2.3 Medida do edema intraplantar.....	50

4.2.4 Indução do tecido granulomatoso.....	50
4.2.5 Dermatite induzida pelo óleo de croton.....	51
4.2.6 Permeabilidade vascular em ratos.....	52
4.2.7 Avaliação da atividade analgésica do etoricoxib.....	53
4.2.7.1 Contorções em camundongos.....	53
4.2.7.2 Teste da formalina.....	53
4.2.8 Teste para avaliação da potência em relação a lesão gástrica (lesões agudas induzidas por estresse).....	54
4.3 AVALIAÇÃO EM FASE DE TRATAMENTO SUBCRÔNICO (30 DIAS) COM ETORICOXIB ASSOCIADO AOS DIFERENTES TIPOS DE DIETAS NUTRICIONAIS.....	55
4.4 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS APÓS TRATAMENTO SUBCRÔNICO COM ETORICOXIB ASSOCIADO AOS DIFERENTES TIPOS DE DIETAS NUTRICIONAIS.....	56
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	56
5 RESULTADOS.....	58
5.1 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA DO ETORICOXIB APÓS TRATAMENTO COM DIFERENTES TIPOS DE DIETAS NUTRICIONAIS.....	58
5.1.1 Medida do edema intraplantar.....	58
5.1.2 Indução do tecido granulomatoso.....	59
5.1.3 Dermatite induzida pelo óleo de croton.....	60
5.1.4 Permeabilidade vascular em ratos.....	61
5.1.5 Avaliação da atividade analgésica do etoricoxib.....	63
5.1.5.1 Contorções em camundongos.....	63
5.1.5.2 Teste da formalina.....	64
5.1.6 Teste para avaliação da potência em relação à lesão gástrica (lesões agudas induzidas por estresse).....	65
5.1.7 Avaliação dos parâmetros hematológicos após tratamento subcrônico com etoricoxib associado aos diferentes tipos de dietas....	66
5.1.8 Avaliação em fase de tratamento subcrônico (30 dias) com etoricoxib associado aos diferentes tipos de dietas nutricionais.....	70
6 DISCUSSÃO.....	76
7 CONCLUSÃO.....	87
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	89

ANEXOS.....	95
MANUSCRITO.....	110

1 INTRODUÇÃO

Desde a época da medicina filosófica Grega até a metade do século XIX, o descobrimento de agentes medicinais foi catalogado como uma arte empírica, onde se combinaram o folclore e guias mitológicos para a utilização de produtos vegetais e minerais que constituíam a farmacopéia. Em 1500 aC se utilizavam obras de Arrayán; Hipócrates (460 – 377 aC) usou pela primeira vez cortes de Salgueiro para dores corporais (FERNANDEZ et al., 2004).

Em 1761, Edmund Stone escreveu na Academia Real Britânica suas observações em pacientes febris tratados com poções de cortes de salgueiro. O ingrediente ativo do corte do tronco de salgueiro é um glicosídeo amargo chamado salicina, encontrado pela primeira vez em sua forma pura por Leroux em 1829. Por hidrólise, a salicina libera glucose e álcool salicílico, que pode ser convertido em ácido salicílico tanto *in vivo* como por manipulação química. Em 1869, Kolbe conseguiu sintetizar o salicitato. Entre 1893 e 1897, o químico alemão Félix Hoffman, da Companhia Bayer, iniciou uma nova etapa na farmacologia ao converter o ácido salicílico em ácido acetil salicílico, conhecido hoje como a aspirina. No século XX, desde a década de 50, surgiu o restante dos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) (WOLLHEIM, 2000).

As manifestações de artrites estão comumente presentes desde quando o homem caminha pela Terra, mas a primeira história descrita sobre o tratamento de distúrbios inflamatórios reumáticos foi notificada em pedras do período Sumeriano. Nas pedras estava descrito o uso do salgueiro para tratar estas condições dolorosas. Os egípcios também utilizavam como analgésico o salgueiro, com decocção da murta para tratar dores uterinas e das articulações (PEPPER e SING, 2000). Na

história humana, o tratamento das inflamações das articulações e condições músculo-esqueléticas vem progredindo desde o 18º até 21º centenário da descoberta do ácido acetilsalicílico (aspirina) até chegar aos AINEs, ultimamente em alta pela descoberta de novas classes de agentes inibitórios específicos (RUBINS e RUBINS, 2002).

Segundo Cañás (2003), a grande quantidade de AINEs em expansão desde os anos 70 criou conflitos na decisão e seleção terapêutica. Isto derivou da necessidade de um real conhecimento dos mecanismos farmacodinâmicos de cada um dos antiinflamatórios como também a sua cinética e resposta clínica. Na década de 70, iniciou-se uma etapa fundamental na compreensão dos AINEs. Descreveram-se os papéis das prostaglandinas (PGs) sobre a febre, dor, contração uterina, circulação sanguínea, secreção e proteção gástrica. Em 1971, Vane publicou suas observações do efeito inibitório sobre a enzima ciclooxigenase (COX) e a diminuição subsequente da produção de PGs, provocada pela aspirina e logo depois por indometacina, englobando-se por anos os efeitos terapêuticos e as reações adversas no mesmo conceito farmacodinâmico antiprostaglandínico.

Em 1990, Needleman e, em 1991, Xie, com novas técnicas *in vitro*, e utilizando lipopolissacarídeos bacterianos, descreveram a síntese de uma proteína COX. Identificou-se a COX induzida como uma isoforma distinta da descrita por Vane e codificada por um gene diferente. Foi chamada de COX-2.

Este descobrimento modificou, nos últimos anos, os conhecimentos, explicando-se que as ações antiinflamatórias surgem pela inibição de COX-2 (induzida), enquanto que os efeitos adversos estão relacionados com a inibição da COX-1 (constitutiva) (DALLOB et al., 2003).

A febre pode ser resultado de infecção, inflamação, neoplasias ou outras condições patológicas (BRODY, LARNER e MINNEMAN, 2004). Um aspecto comum a esses estados é o aumento da formação de citocinas, como a interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interferons α e β (INF α e β) e o fator de necrose tumoral α (TNF α). As citocinas provocam a febre ao induzir a formação de PGs (PGE₂), que por sua vez, atuam no interior do hipotálamo, produzindo a elevação do ponto fixo da temperatura. Esse processo parece ser mediado pelo AMPc, desencadeando a reação febril (RANKIN, 2004). Quando a produção de PGs é bloqueada por medicamentos, a febre é abolida, ou pelo menos reduzida. De acordo com Meduri e Yates (2004), esta pode ser a explicação pelo qual o ácido acetilsalicílico reduz a febre, uma vez que este medicamento impede a formação de PGs a partir do ácido araquidônico. Os fármacos que, além de possuírem atividade antipirética, têm efeito analgésico, são úteis para controlar a dor de intensidade baixa a moderada, principalmente aquela associada à inflamação ou lesão tecidual, como, por exemplo, a bursite, artrite, dor de origem muscular, dismenorréia, dor de dente, operatória, pós-parto, enfim, todas as condições que estão associadas ao aumento da síntese de PGs (CARPENTER, 2001).

As PGs sensibilizam as terminações nervosas aferentes para mediadores como a bradicinina. Assim, a dor será percebida mesmo com concentrações muito baixas desses mediadores, que, por si só e nessas baixas concentrações, não causariam dor (BONET e WALSH, 2004).

Os analgésicos e antipiréticos são fármacos que atuam em estados febris, promovendo o retorno da temperatura normal e que são capazes de aliviar a dor inflamatória. Além de apresentarem, na sua maioria, atividade antiinflamatória (RANKIN, 2004).

Os principais *agentes antiinflamatórios* são representados pelos glicocorticóides e pelos antiinflamatórios não-esteróides, como já dito. Outros agentes antiinflamatórios incluem os agentes anti-reumatóides e os fármacos utilizados no tratamento da gota (RANG, 2004).

Drogas antiinflamatórias não-esteroidais (AINEs) estão entre as terapias mais usadas ultimamente, primárias para o tratamento da dor e inflamação, especialmente artrites.

Até o ano de 1998, considerava-se racional classificar os AINEs segundo a sua estrutura química. Na atualidade, considera-se que este somente tem importância em situações relacionadas a fenômenos idiossincráticos e de hipersensibilidade a um composto de grupo químico particular. Com a descoberta dos chamados Coxibs, inibidores seletivos da COX-2, a tendência atual é agrupá-los segundo a sua capacidade (em uma determinada concentração e utilizando métodos *in vitro*) de inibir em 50% a COX-2 e comparar com a concentração necessária para inibir em 50% a COX-1 (FERNANDEZ et al., 2004).

Segundo Tyndall (2000), as variações que se tem visto nos dados reportados nos últimos anos se relacionam aos diversos métodos experimentais de investigação utilizados para obter resultados de um AINE, em valores que indiquem a sua seletividade para COX.

A estimulação de todas as células nucleadas, especialmente dos neutrófilos polimorfonucleados (NPMN), origina como resposta biológica imediata a ativação de uma ou várias fosfolipases associadas à membrana celular (TYNDALL, 2000; WOLLHEIM, 2000). Esta interação produz uma hidrólise nos fosfolipídios, originando-se ácidos graxos livres poliinsaturados, sendo o mais comum o ácido araquidônico (A.A.). A enzima que catalisa a conversão do A.A. em PGs é a COX ou

PGH-sintetase. Em uma ação bifuncional, o primeiro gera a instável PGG_2 , uma reação da própria ciclooxygenase, onde é imediatamente convertida em PGH_2 , pela mesma enzima em uma reação de peroxidase. Os produtos finais do metabolismo de A.A. são PGs, tromboxanos e prostaciclina (RODRIGUES et al., 2003; DALLOB et al., 2003). As PGs mais importantes são: PGE_2 , PGD_2 , $\text{PGF}_2 \alpha$, PGI_2 , a prostaciclina e o tromboxano TXA_2 , como mostra a Figura 1.

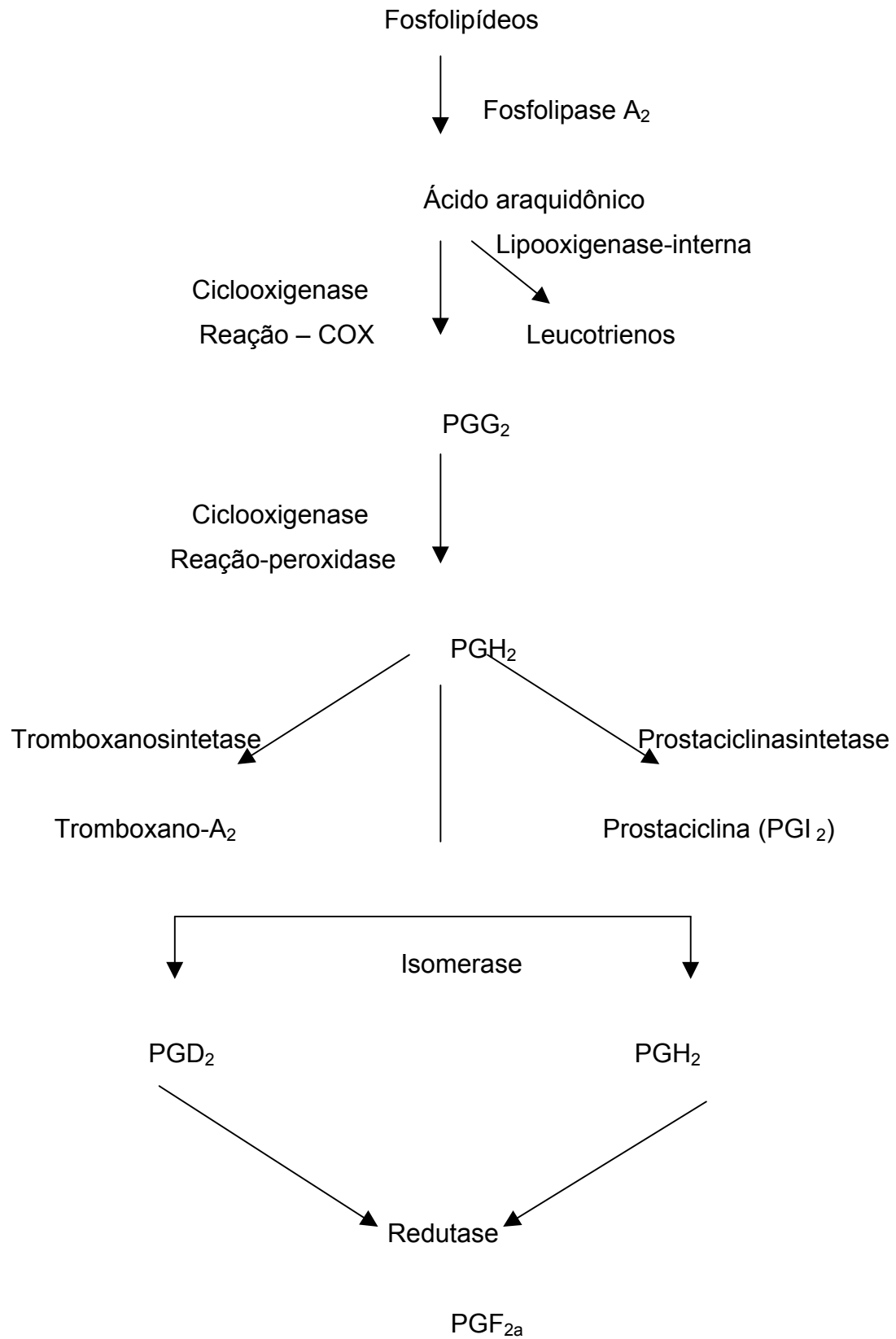


Figura 1- Esquema da cascata do ácido araquidônico

As PGs são produzidas por muitas células e também estão presentes em tecidos que respondem por vários processos biológicos. Elas mediam um número de aspectos característicos da resposta corporal por injúria tecidual ou inflamação. Demais efeitos das PGs incluem propriedades citoprotetoras do trato gastrointestinal (GI) e controle de funções nos rins (VANE, 2002). Em experimento pesquisado por Gilroy et al., (1999), a PGE_2 é a mais importante PG que medeia os sintomas típicos da inflamação. Em adição, as funções pró-inflamatórias de PGs são também evidentes em atividade antiinflamatória de certas ciclooxigenases-2 derivadas de PGs *in vivo*.

Silverstein (2000) cita que em concentrações normais e em baixos estímulos fisiológicos, as PGs regulam numerosas funções que incluem: coagulação, ovulação, início do parto, metabolismo ósseo com ativação osteoclástica, desenvolvimento e crescimento do sistema nervoso, cura de feridas, citoproteção gástrica, filtrado glomerular, tônus vascular e respostas imunes. Suas ações são exercidas sobre receptores específicos transcriptores. São conhecidos como EP1 todo o receptor citoplasmático e PPAR, todo o receptor nuclear.

Semelhante à aspirina, todos os outros AINEs exercem sua ação por bloqueio da COX. Entretanto, a administração de AINEs induz deficiência de PGs requeridas para funções fisiológicas mencionadas acima.

MacRae (2004), considerando o amplo papel das PGs na fisiologia humana, cita não ser surpreendente que a supressão sistêmica de sua síntese através da inibição de COX-1 provoque reações adversas particularmente gástricas, renais e na coagulação. A administração de AINEs pode também causar distúrbios renais e efeitos hipertensivos, pela reduzida produção de PGs, tais como PGI_2 , PGE_2 e PDG_2 .

que regulam a corrente sanguínea renal, a taxa de filtração glomerular, especialmente em pacientes com função renal debilitada (DALLOB et al, 2003).

Devido a estes problemas, um maior índice de AINEs vêm sendo pesquisados, possuindo atividade antiinflamatória e analgésica, porém com menos efeitos adversos ou ausentes.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 INTERAÇÃO ALIMENTO VERSUS MEDICAMENTO

As interações entre drogas e nutrientes começaram a ser estudadas de forma mais profunda na década de 60, embora este estudo em nosso país esteja sendo realizado de forma tímida (REIS E COPLE, 2002).

O alimento, independente da cultura do indivíduo e da época vivida, é um fator essencial e indispensável à manutenção e à ordem da saúde. Sua importância está associada à sua capacidade de fornecer ao corpo humano nutrientes necessários ao seu sustento. Para o equilíbrio harmônico desta tarefa, é fundamental sua ingestão em quantidade e qualidade adequadas de modo que as funções específicas sejam mantidas para a integridade funcional e estrutural do organismo (FERREIRA, 2002).

Por outro lado, os nutrientes são capazes de interagir com fármacos, sendo um problema na prática clínica, devido às reações de risco/benefício do uso do medicamento. Estas interações são facilitadas pelo fato de a maioria das drogas serem usadas oralmente. Os nutrientes podem modificar os efeitos dos fármacos por interferirem em processos farmacocinéticos como absorção, distribuição, biotransformação e excreção, acarretando prejuízo terapêutico. A absorção de nutrientes e de alguns fármacos ocorre por mecanismos semelhantes e freqüentemente competitivos, e, portanto, apresentam, como principal sítio de ação, o trato gastrointestinal. Um maior conhecimento em relação a este processo conduz a um controle mais efetivo da administração do medicamento e da ingestão de

alimentos, favorecendo, assim, a adoção de terapias mais eficazes (WIX e DOERING, 2002).

Segundo Power e Moore (2001), entre os efeitos da interação podemos encontrar a ineficácia da droga, o nutriente causando efeito adverso sobre a biodisponibilidade do medicamento, as reações medicamentosas adversas por incompatibilidade entre nutrientes e medicamentos e o medicamento podendo causar deficiências nutricionais e efeitos colaterais que, em segunda intenção, também afetarão o estado nutricional do indivíduo. A magnitude da interação depende da natureza física e química do medicamento, da formulação na qual o alimento é administrado, do tipo e volume da refeição, da ordem da ingestão dos alimentos e medicamentos, da concentração e tempo de uso da droga e da idade e estado nutricional do paciente (REIS e COPLE, 2002).

Esta interação pode ocorrer a nível intraluminal, por captação de nutrientes no lúmen (transporte para a mucosa intestinal), ao nível de pós-absorção e de excreção (RANG et al., 2004).

2.2 ABSORÇÃO E METABOLISMO DOS FÁRMACOS / NUTRIENTES

A maioria dos fármacos administrados oralmente são absorvidos por difusão passiva, enquanto os nutrientes são absorvidos, preferencialmente, por mecanismo de transporte ativo (POWER e MOORE, 2001).

A composição da dieta e o tipo de alimentação podem modificar a absorção dos medicamentos. Dependendo do fármaco administrado, sua absorção pode ser aumentada, retardada ou diminuída pela ingesta simultânea de alimentos, pela presença de alimentos na luz do trato GI, por nutrientes componentes específicos

dos alimentos ou por componentes não nutricionais da dieta. Um grande volume de alimentos no estômago pode simplesmente atuar como uma barreira mecânica ao acesso da droga à superfície da mucosa do trato GI. Alguns componentes dos alimentos, em geral proteínas, formam complexos com alguns medicamentos, produzindo moléculas grandes demais para atravessarem as membranas e alcançarem a corrente sanguínea (RANG et al., 2004).

Quando um medicamento é administrado com uma refeição, pode ocorrer retardo em sua absorção, resultando em níveis séricos mais baixos. Retardo na absorção de uma droga, quando esta é administrada com alimentos, não significa, necessariamente, que menor quantidade da droga seja absorvida. Significa, porém, que o tempo necessário para sua total absorção será aumentado, o que geralmente resulta em níveis séricos da droga com picos mais baixos (FERREIRA, 2000).

Os mecanismos conhecidos pelos quais os alimentos ou nutrientes aceleram a absorção e/ou modificam a biodisponibilidade dos medicamentos são os seguintes (AUGUSTO et al., 1995):

- o alimento, ao ser ingerido e absorvido, aumenta o fluxo sanguíneo esplênico e, por esta razão, facilita a absorção medicamentosa;
- possuem menor solubilidade *in vitro*. Acredita-se que o tempo de esvaziamento gástrico retardado, causado pela presença de alimentos no estômago, possibilite a desintegração e dissolução das fórmulas medicamentosas;
- o alimento aumenta o tempo de absorção das formas farmacêuticas dos medicamentos, e o esvaziamento gástrico retardado pode possibilitar a chegada gradativa da droga a partir do estômago até o local de absorção no intestino delgado, ou ocorrer absorção sem saturação do processo absorptivo; e
- os nutrientes podem promover a absorção de medicamentos.

Entre os fatores que afetam a distribuição de drogas, estão a composição corporal, o volume total de líquido corporal e a associação com proteínas plasmáticas. Desses três fatores, o último parece ser o mais importante. Após serem absorvidos, diversos medicamentos são transportados na forma complexa, e a albumina é o ligante e agente transportador mais comum. A afinidade da droga com os sítios dos transportadores protéicos plasmáticos é bastante variada, dependente do tamanho molecular da droga, geometria, polaridade e valência (REIS e COPLE, 2002).

A composição da dieta também pode alterar esse transporte. Dietas hiperlipídicas podem levar o aumento nos níveis plasmáticos de ácidos graxos livres, o que afeta a associação do medicamento com a proteína. Os AGL se associam à albumina nos mesmos sítios onde se associam diversos medicamentos, resultando em associação competitiva e deslocamento da droga (RANG et al, 2004). Os componentes nutritivos e não-nutritivos podem influenciar o metabolismo das drogas, tanto no trato GI quanto no fígado. Entre os fatores dietéticos que podem aumentar esse metabolismo estão a dieta hiperprotéica, hipoglicídica, aminoácidos contendo enxofre, vegetais, café, chá, chocolate e fibras dietéticas (FERREIRA, 2002).

2.3 MODIFICAÇÃO DO PH NO CONTEÚDO GI

Após a ingestão de alimentos ou líquidos, o pH de 1.5 do estômago se eleva para 3.0 aproximadamente. Esta elevação pode afetar a desintegração das cápsulas, drágeas ou comprimidos e, conseqüentemente, a absorção do princípio ativo. O pH também interfere na estabilidade, assim como na ionização dos

fármacos, promovendo uma alteração na velocidade e extensão de absorção (PENILDON, 2002).

2.4 INTERCONVERSÃO DOS PRINCIPAIS ALIMENTOS

O fato dos animais aumentarem de peso quando submetidos a uma dieta em que predominam os alimentos glicídicos, confirma a facilidade de conversão dos glicídeos em lipídeos. Neste contexto, as reações de maior importância são a conversão da dihidroxicetona fosfato em glicerol fosfato, e a transformação do piruvato em acetil-CoA, uma vez que o Acetil-CoA é iniciante da síntese lipídica, principalmente dos ácidos graxos de cadeia longa. Esta reação, que é catalisada pela piruvato desidrogenase, é essencialmente irreversível, o que impede a conversão de acetil-CoA em piruvato, formado pela degradação dos ácidos graxos (PENILDON, 2002).

Quando a dieta se apresenta rica em alimentos de alto teor glicídico, há uma maior formação de triglicerídeos sangüíneos, e em outros, quando a dieta é rica em gorduras, há uma maior produção de colesterol, elevando a colesterolemia. Isto ocorre devido os glicídeos formarem piruvato, acetil-CoA, oxaloacetato e glicerol fosfato, metabolizando então o acetil CoA e não o deixando participar na síntese de colesterol e sim, na formação de triglicerídeos (POWER e MOORE, 2001).

Na maioria dos casos em que há desintegração protéica e de aminoácidos há também de lipídeos, indicando que a conversão positiva de aminoácidos em lipídeos não é processo significativo, exceto talvez, se administrar ao animal dieta rica em proteína (VERBURG e ISAKSON, 2002).

2.5 DIETAS PURIFICADAS PARA ANIMAIS DE LABORATÓRIOS / AIN-93 M

Em 1973, um Comitê foi formado pelo American Institute of Nutrition (AIN) para identificar modelos dietéticos para estudos nutricionais com animais de laboratório. O objetivo do trabalho do Comitê era estabelecer diretrizes que pudessem ajudar cientistas em experiências limitadas de aspecto nutricional, obtendo-se segurança nesses estudos para um conhecimento maior da necessidade nutricional em dietas livres de impurezas, sendo padronizadas para pesquisas laboratoriais.

Duffy et al., (2002), estudando as implicações dos efeitos da dieta purificada AIN-93M, sugeriram que é indicada para estudos crônicos com roedores e para estudos que envolvam investigações histopatológicas e fisiológicas.

2.6 DOR

Muitas, se não a maioria das afecções do corpo, causam dor. Além disso, a capacidade de diagnosticar diferentes doenças depende, em grande parte, do conhecimento relativamente alto das qualidades de dor.

A Associação Internacional do estudo da Dor (IASP – International Association for the Study of Pain) publicou a seguinte definição para dor, que reflete o que se aprendeu sobre a dor nos últimos quatro anos: “dor é uma expressão sensorial e emocional desagradável, associada a um dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal dano” (BROSSEAU et al., 2002).

A dor é um sistema de alerta que informa ao hospedeiro que a parte lesada precisa ser protegida e que a retirada do agente da área pode ser uma medida

prudente. A dor é uma sensação subjetiva. Com exceção do encéfalo, todos os tecidos do organismo possuem terminações livres, os nociceptores, que são ativados por estímulos térmicos, mecânicos ou químicos. O impulso vai da área da agressão para o sistema nervoso central, mas, no final, são os centros cerebrais superiores que determinam a extensão da dor e estes centros podem receber outros sinais que podem modificar a dor. As disfunções fisiológicas levam à manifestações de hiperalgesia, onde o organismo reage de forma exacerbada a estímulos leves, e alodinia, que é caracterizada por resposta a um estímulo não-nocivo. A dor pode persistir após a retirada do estímulo nocivo. A estimulação nociceptiva periférica é mediada por vários neurotransmissores como 5-HT, o mais ativo, histamina e acetilcolina. A bradicinina é potencializada pela liberação de prostaglandinas, atua em receptores acoplados à proteína G, produzindo mensageiros intracelulares. Foi descoberto recentemente um receptor de ATP restrito a neurônios sensoriais, que é um mediador potencial de dor, principalmente isquêmica, como ácido láctico e íon potássio. A dor pode ser classificada em rápida ou lenta, dependendo das fibras condutoras do estímulo nocivo. A dor rápida, chamada aguda, envolve fibras A-delta ($A\delta$) composta por neurônios mielinizados. A dor lenta, pulsátil, crônica, aparece após 1 segundo do estímulo nocivo, é conduzida por fibras C, não mielinizadas, encontradas na pele, tecidos profundos e órgãos internos. Existem sensações dolorosas que se manifestam em proporções inadequadas à função fisiológica, havendo necessidade de administrar substâncias bloqueadoras e analgésicas (TORTORA e GRABOWSKI, 2002; RANG et al., 2004; CONSTANZO, 2004).

Jonhson (2003) classificou a dor em dois tipos principais distintos: dor aguda e dor lenta. A dor aguda ocorre em cerca de 0.1 segundo da aplicação de um estímulo doloroso, enquanto a dor lenta só se manifesta após um segundo ou mais

e, então, aumenta lentamente, em período de muitos segundos, por vezes até minutos. A dor aguda não é sentida na maioria dos tecidos mais profundos do corpo. A dor lenta tem muitos outros nomes, tais como dor em queimação, dor lancinante, dor pulsátil, dor nauseante e dor crônica. Esse tipo de dor está geralmente associado à desnutrição tecidual. Ela pode se tornar lancinante e pode levar a um sofrimento prolongado e insuportável. Pode ocorrer tanto na pele como em quase todos os tecidos ou órgãos internos.

Quando acontece um estímulo doloroso, o organismo faz a transdução, transformando o estímulo nocivo em potencial de ação, que é captado por nociceptores (receptores nocivos). É feita a liberação de substâncias químicas, genericamente denominadas algogênicas, em decorrência de processos inflamatórios, isquêmicos e traumáticos. Essas substâncias são produzidas no local, como a histamina, serotonina, bradicinina, citocinas e derivados do A.A. (CONSTANZO, 2004).

O desenvolvimento de métodos para a medida de dor e seu alívio, em animais de laboratório, tem sido incrementado drasticamente nos últimos anos. O princípio da maioria deles se baseia na indução da dor através de um estímulo, supostamente doloroso e previamente escolhido, que determina uma resposta mensurável de preferência quantitativa, com valores diretamente proporcionais à intensidade do estímulo que, com a introdução de um procedimento ou substância, é diminuída (analgésico) ou aumentada (hiperalgésico). Os principais métodos, ou pelo menos os de maior utilização, são os obtidos através do estímulo mecânico (compressão da pata) ou químico (teste da formalina e de contorções) (RANG et al., 2004).

Segundo Rodrigues et al. (2003), a reação inflamatória aguda consiste em dois componentes: 1) uma reação inata, não imunológica, que se acredita ter aparecido no início da evolução; ocorre de alguma forma ou de outra na maioria dos organismos multicelulares; e 2) a resposta imune específica adquirida. É preciso assinalar que existem muitos sistemas de apoio, de modo que a resposta a determinado patógeno pode ser produzida de diversas maneiras, o que é importante para uma reação que tem valor para a sobrevivência do indivíduo.

Os organismos vivos - em especial os mamíferos - possuem uma habilidade inata de defesa própria, contra as agressões, baseada em quatro elementos (SANTOS JÚNIOR, 2003):

- 1 - Barreira externa;
- 2- Sistema interno inespecífico que reage contra a agressão e os invasores;
- 3- Mecanismo de resposta antigênica específica, e
- 4- Integridade das membranas compartimentais.

A reação fisiológica primária ante a agressão tecidual – seja ela física (mecânica ou química) ou biológica (bactérias, vírus ou qualquer outro organismo vivo) é a inflamação (BROSSEAU et al., 2002).

Para entender o mecanismo de ação das drogas é necessário compreender como se origina um processo inflamatório.

2.7 INFLAMAÇÃO

Por muito tempo, a inflamação foi considerada como doença, e somente a partir do século XVIII, é que Hunter propôs ser ela uma resposta benéfica. Desde Celsus (contemporâneo de Cristo), caracteriza-se a inflamação por quatro sinais

“cardinais”: Rubor, Calor, Tumor e Dor. Virchow, no século XIX, acrescentou um quinto sinal: a perda da função.

Carvalho (2004) descreveu a inflamação como uma resposta protetora imediata que ocorre nos tecidos circunjacentes, sempre que há lesão ou destruição celular. O processo inflamatório envolve uma série de fenômenos que podem ser desencadeados não só por agentes infecciosos, como também por agentes físicos (radiação, queimadura, trauma), químicos (substâncias cáusticas), isquemia e interações antígeno-anticorpo. Cada estímulo provoca um padrão característico de resposta que, apesar da diversidade e complexidade dos mediadores químicos, apresentam variação relativamente pequena.

A inflamação é uma resposta celular e humoral de magnitude variável com repercussões meramente locais, loco-regionais ou sistêmicas, cujo disparo é produtor de uma cascata de eventos que envolvem complementos, cininas, fibrinolíticos e coagulantes estimulados, juntos, com a ativação de fagócitos e das células endoteliais. Mediada por diferentes mecanismos, ela ocorre em três fases distintas, sendo: a. fase aguda – evento transitório caracterizado pelos sinais clássicos da inflamação; b. fase subaguda retardada, onde se nota, predominantemente, a infiltração leucocitária e, c. fase crônica, onde a proliferação é fato de destaque com a ocorrência da degeneração tissular e da reparação fibrótica (SANTOS JÚNIOR, 2003). Essas três fases são desejáveis e importantes e podem ser consideradas benignas dentro de padrões em que as atividades celulares e dos mediadores permanecem apropriadamente regulados e podem ser identificadas por alterações locais notáveis pelos seguintes sinais e sintomas: o rubor, calor, tumor e dor (VERBURG e ISAKSON, 2002).

Segundo Bozza e Ayoub (2003), a inflamação é um mecanismo natural de

defesa contra qualquer agressão de agente externo. É caracterizada por reação de diversos vasos sanguíneos. Geralmente há acúmulo de fluidos e leucócitos com função de diluir e isolar agentes lesivos. A intensidade da inflamação depende da extensão do traumatismo. Alguns farmacologistas dividem a resposta inflamatória em três fases: aguda, resposta imune e inflamação crônica.

As fases inflamatórias são especificadas por Carvalho (2004). Na fase aguda, que é transitória, há aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação. Há extravasamento de proteínas aumentando a viscosidade sanguínea. Na fase subaguda (tardia), ocorre migração de leucócitos e células sanguíneas até o agressor, obedecendo a um gradiente químico (quimiotaxia). O reconhecimento do agressor é feito através de marcadores protéicos ligados ao agente agressor, fenômeno conhecido por opsonização. Ocorre a fagocitose, morte do microorganismo e degradação. A fase proliferativa crônica é caracterizada por degeneração tecidual e fibrose.

Um processo inflamatório não desaparece na primeira fase (aguda). Pode evoluir para cura completa, cura com seqüelas e inflamação crônica, podendo levar a óbito, dependendo da extensão da lesão e do comprometimento de órgãos com perda de função. A resposta inflamatória crônica de hipersensibilidade tardia pode manifestar-se sob forma de granuloma, que são nódulos de tecidos de granulação. São compostos por fibroblastos, capilares e macrófagos modificados. Geralmente é observada a presença de células gigantes formadas por fusão de macrófagos modificados, podendo existir necrose central. Podem surgir em decorrência de infecções micobacterianas e fúngicas. Os granulomas podem se originar tanto de organismos vivos como de agentes exógenos não-vivos e indigeríveis que podem

desencadear a formação de células gigantes (BOZZA et al., 2003; ACROWE et al., 2003).

A resposta natural do organismo pode também ser notada de forma mais dinâmica pelas alterações cardiovasculares, respiratórias e neuro-endócrinas – aumento da função cardíaca (taquicardia, aumento da contractilidade e consequentemente do débito cardíaco), aumento da frequência respiratória (taquipnéia) e aumento da função hormonal (catecolaminas, cortisol, hormônio antidiurético, hormônio do crescimento, glucagon e insulina). Essa resposta natural, em geral, é acompanhada de uma necessidade maior de fluidos, reflexo da depressão do compartimento intravascular por causa do aparecimento do “terceiro espaço”, onde os líquidos são acumulados em bactérias (TORTORA & GRABOWSKI, 2002).

Embora havendo uma sucessão previsível desses fenômenos, as características, extensão e gravidade das alterações teciduais são modificadas por muitos fatores relacionados com o hospedeiro (estado nutricional, hormonal, fatores genéticos) e com a patogenicidade de agente agressor. É importante salientar que existem diferentes tipos de inflamação que dependem da natureza do agente agressor, dos componentes de reconhecimento do sistema imune, da produção de mediadores, das células acumuladas no sítio de ativação e do tempo que levam para alcançar o efeito máximo (CARVALHO, 2004).

Logo após o início da inflamação, a área afetada é invadida por neutrófilos e macrófagos que começam a exercer suas funções de limpeza, para livrar os tecidos dos agentes tóxicos e infecciosos. No entanto, a resposta dos macrófagos e neutrófilos ocorre em estágios diferentes. Os macrófagos, já presentes nos tecidos, imediatamente começam sua função fagocitária. Portanto, representam a primeira

linha de defesa contra a infecção, durante aproximadamente a primeira hora. Contudo, seu número não é muito grande (SANTOS JÚNIOR, 2003). Poucas horas após o início de inflamação aguda, o número de neutrófilos do sangue chega a aumentar, algumas vezes, de quatro a cinco vezes – atingindo valores da ordem de 15.000 a 25.000 por milímetro cúbico. Isso é resultado de uma combinação de substâncias químicas que são liberadas pelos tecidos inflamados e chamadas, em seu conjunto, de fator indutor de leucocitose ou de fator liberador de granulócitos. Esse fator difunde do tecido inflamado para o sangue, que o leva até à medula óssea. Dessa forma, grande número de neutrófilos é, quase que imediatamente, transferido do reservatório da medula óssea para o sangue circulante (RANKIN, 2004).

Na primeira fase da inflamação, há liberação de substâncias vasodilatadoras, como histamina, PGs, leucotrienos e complemento. Têm, nesse processo, a função de estimular a liberação de histamina, atrair neutrófilos por quimiotaxia, estimular fagocitose, e algumas podem destruir bactérias (TORTORA & GRABOWSKI, 2002). Basófilos e mastócitos podem ser ativados diretamente por uma variedade de substâncias biológicas, como compostos polibásicos, peptídeos, citocinas, anafilotoxinas e derivados do complemento. Os mastócitos são células mononucleares localizadas no tecido, em superfície de contato com meio externo como mucosas, serosas, e pele. Contém poderosos mediadores de reações inflamatórias agudas (ABBAS, LICHTMAN e POBER, 2003).

Portanto, lesadas as membranas, a conjuntura, que é grave, pode ser piorada com a inadequação terapêutica do uso excessivo de cristalóides (HASHIN, 2002), gelatinas, albuminas e até mesmo com hemácias (JOHNSON et al., 2003). Essas podem, ao lado do desejável efeito de aumentar o transporte de oxigênio e promover

o complemento do conteúdo do intravascular, provocar reações indesejáveis, principalmente no que diz respeito a processos imuno-inflamatórios, além da possível capacidade para ativar a desastrosa cascata da reação inflamatória sistêmica (ZALLEN, 2000).

Os mediadores importantes na cicatrização, nos processos de reparo e nas reações inflamatórias crônicas são, entre outros, o fator de crescimento derivado das plaquetas, o fator de crescimento endotelial vascular, o fator de crescimento transformador e vários fatores de crescimento dos fibroblastos (RANG et al., 2004).

2.8 EICOSANÓIDES

Ao contrário da histamina, os eicosanóides não são encontrados pré-formados nos tecidos; são produzidos de novo a partir de fosfolípidos. Eles estão implicados no controle de numerosos processos fisiológicos e estão entre os mais importantes mediadores e moduladores da reação inflamatória (GUPTA e CROFFOD, 2001).

O interesse pelos eicosanóides surgiu na década de 1930, após relatos de que o sêmen continha uma substância que provocava a contração do músculo liso uterino. Acreditou-se que a substância tivesse sua origem na próstata e, assim, recebeu a designação errônea de PG. Posteriormente, ficou claro que a PG não era apenas uma substância, mas toda uma família de compostos, que eram produzidos em muitos, se não na maioria, dos tecidos e que derivam do A.A. (RANG et al., 2004).

2.8.1 Estrutura e biossíntese

A principal fonte dos eicosanóides é o A.A., um ácido graxo insaturado de 20 carbonos contendo quatro duplas ligações. Ele é encontrado esterificado nos fosfolípidos, geralmente na posição 2. Os principais eicosanóides são as prostaglandinas, os tromboxanos e os leucotrienos, embora sejam também produzidos outros derivados do araquidonato, como, por exemplo, as lipoxinas. A etapa inicial que limita a velocidade na síntese de eicosanóides é a liberação do araquidonato no processo de uma única etapa ou em duas etapas. O processo em uma etapa envolve a fosfolipase A_2 , ao passo que o processo em duas etapas envolve a fosfolipase C e, a seguir, a diacilglicerol lipase ou fosfolipase D, seguindo-se pela fosfolipase A_2 (PENILDON, 2002).

A partir do A.A. são formados os eicosanóides pelas vias ciclooxigenase (COX) e lipooxigenase, obtendo-se PGs, tromboxanos, fator ativador de plaquetas e leucotrienos como os principais mediadores da inflamação. Os tromboxanos e PGs são chamados prostanóides e obtidos pela via COX. As ciclooxigenases são COX-1, COX-2 e COX-3. A COX-1 é constitutiva, ocorrendo na maioria das células, provável responsável pela homeostasia normal. A COX-2 é induzida em células inflamatórias, sendo alvo de estudos para antiinflamatórios. Existe a COX-2 constitutiva, encontrada no SNC. Estudos mostram importância da COX-2 na hemodinâmica real e provável envolvimento em processos neoplásicos. A COX-3 foi descrita recentemente por Chandrasekharan, em 2002. Nos seres humanos, o RNAm da COX-3 é expresso em maior quantidade no córtex cerebral e no coração. O acetaminofeno (Paracetamol) e alguns analgésicos-antipiréticos têm ação seletiva sobre essa isoforma (RANG et al., 2004).

As PGs atuam sobre nociceptores polimodais (PMN), principais neurônios sensoriais periféricos que respondem aos estímulos nódicos. A maioria dos PMN são constituídos por fibras C não mielinizadas e respondem a estímulos térmicos, mecânicos e químicos. As PGE_2 , PGI_2 e PGD_2 são potentes vasodilatadores intrínsecos. Fazem sinergia com a histamina e bradicinina, contribuindo para o aparecimento de eritema nas áreas inflamadas. Esses prostanóides não causam dor, mas potencializam a ação da bradicinina, que sensibiliza as fibras C aferentes. A PGE_2 está envolvida na produção de febre. Tem concentração aumentada no líquido em processos inflamatórios. São liberadas por células lesadas e intensificam os efeitos da histamina e cininas. Sua síntese é inibida no hipotálamo causando ação antipirética. As PGs podem apresentar ação moduladora em processos inflamatórios, agindo sobre células inflamatórias diminuindo sua atividade. A PGE_2 diminui a liberação de enzimas lisossomais e a produção de metabólitos tóxicos do oxigênio, tendo utilização clínica em medicamentos contra a hemorragia pós-parto, prevenção de úlcera péptica, desobstrução arterial em recém-nascidos com malformações congênitas, inibição de agregação plaquetária, glaucoma de ângulo aberto e em outras patologias (VANE, 2002).

A maioria das PGs são produzidas no rim, como PGI_2 e PGE_2 que causam vasodilatação das arteríolas aferentes e eferentes. Têm ação moduladora do FSN (fluxo sanguíneo renal). Sem essa ação protetora, haveria falência renal após hemorragia. A PGD_2 tem ação vasodilatadora e broncoconstritora, promove a quimiotaxia dos neutrófilos e o seu acúmulo nos sítios inflamatórios. Tem síntese inibida por inibidores da COX, como a aspirina e outros AINEs. As prostaglandinas da série F são vasoconstritoras. As PGs estimulam a formação de AMPc em vários tipos de células inflamatórias inibindo inúmeras respostas biológicas, como a

liberação de mediadores nos mastócitos, blastogênese de linfócitos e reações citotóxicas mediadas por linfócitos. Em reações imunológicas a maior produção de PGE_2 é encontrada nos mastócitos (ABBAS, LICHTMAN e POBER, 2003; CARVALHO, 2004).

Os tromboxanos são mediadores originados também pela via COX. Nas plaquetas é sintetizado o tromboxano A_2 . Seus efeitos principais são a vasoconstrição de arteríolas e veias, agregação plaquetária e alteração da resistência vascular dos pulmões junto a outras substâncias (CONSTANZO, 2004; RANG et al., 2004).

Os leucotrienos são produtos das vias de lipooxigenase, que são enzimas solúveis localizadas no citosol e encontradas nos pulmões, plaquetas, mastócitos e leucócitos. Os leucotrienos estimulam a liberação de citocinas nos macrófagos e linfócitos. Podem causar aderência, quimiotaxia e ativação de polimorfonucleares e monócitos, estimulam proliferação de macrófagos e linfócitos. Causam broncoconstrição prolongada. A administração de aspirina exacerba essa broncoconstrição, sendo a causa mais provável a inibição de PGD_2 com aumento de leucotrienos (ABBAS, LICHTMAN e POBER, 2003; RANG et al., 2004).

2.9 ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS

Segundo Sing (2000), como uma classe, os AINEs são as drogas mais usadas nos Estados Unidos, com mais de 70 milhões de prescrições feitas anualmente. Eles possuem atividades antiinflamatória e antipirética, sendo efetivos em várias condições músculo-esqueléticas. São usados para administrar condições degenerativas das articulações, como osteoartrites e condições inflamatórias, tais

como artrites reumatóides, como bem administrados em distúrbios inflamatórios dos tecidos lisos, como bursites e tendinites.

Dentre estes, incluem a Aspirina, os fármacos como o Ibuprofeno e Diclofenaco e os “coxibs”, como o Celecoxib, Parecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib e Etoricoxib. Todos estes AINEs são assim considerados por possuírem efeitos similares em doses relevantes no tratamento de inflamações (WAMER, 2002).

2.9.1 Mecanismo de ação

Segundo Dallob et al. (2003), a COX também conhecida como H₂-sintetase, catalisa a primeira etapa na síntese de prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclina (conhecidos coletivamente como prostanóides) a partir do A.A.. A COX é uma enzima bifuncional que catalisa a oxidação do A.A. a endoperóxido cíclico PGG₂ e a redução peroxidativa deste a PGH₂. A PGH₂ é convertida logo a uma variedade de PGs e outros compostos por sintetases celulares.

Muitos estudos indicam ser a inibição da síntese das PGs o principal mecanismo das ações terapêuticas dos AINEs. A indometacina é uma exceção notável porque ela é mais potente nos testes inflamatórios, do que no ensaio de inibição enzimática. Em sua maioria, inibem tanto a atividade da COX-1 (constitucional), quando a COX-2 (induzida na presença de inflamação) e, desta forma, as sínteses das PGs e dos tromboxanos. A inibição da COX-2 parece mediar, pelo menos em parte, as ações analgésica e antiinflamatória desses medicamentos, porém, a inibição simultânea da COX-1 provoca efeitos colaterais indesejáveis, principalmente os que levam às úlceras gástricas resultantes de PGs e tromboxanos (GOLDMAN e SCHUTZER, 2002).

MacRae (2004) cita a COX-3 e descreve como ocorre a inibição das COX por um AINE. Os AINEs não específicos causam bloqueio tanto na COX-1 como na COX-2, através da ligação de um hidrogênio com a arginina na posição 120, de forma reversível para a maioria, excluindo o araquidonato. A aspirina se liga de forma irreversível à serina na posição 530 e à acetila. A COX-2 apresenta uma bolsa lateral, pois possui uma valina na posição 523 em substituição à isoleucina, sendo mais volumosa. Essa bolsa lateral é o provável sítio de ligação para os medicamentos seletivos da COX-2. O objetivo das pesquisas com antiinflamatórios COX-2 seletivos é diminuir efeitos adversos, como os transtornos GI gerados pela inibição de PGs protetoras da mucosa.

2.10 FORMAS DA ISOENZIMA COX

Até aproximadamente 1980, era convicto que a formação de PGs somente estava limitada à taxa de avaliação do A.A., o substrato da COX. Entretanto, várias observações feitas em 1988 por Needleman, sugeriram que este ponto estava incorreto. Foi notado que a taxa de COX-protéica em tecidos inflamados era significativamente maior do que em tecidos normais. Os vários efeitos tiveram início em fibroblastos humanos estimulados por IL-1 (SING, 2000).

Portanto, estava evidente que a endotoxina lipopolissacarídica (LPS) podia estimular a atividade da COX com conseguinte geração de PGs em monócitos de várias formas. Outros experimentos indicaram que LPS-induzida, sínteses de PGH podiam ser supridas por Dexametasona ou citocinas (IL-1, IL-4 e IL-13) anti-inflamatórias, que inibiam a indução de COX expressada (BOVILL, 2002).

A COX-1 é uma forma constitutiva responsável pela produção de PGs comprometidas nos sinais e funções celulares de manutenção, como a manutenção da homeostasia vascular e a coordenação de ações dos hormônios circulantes (CANÃS, 2003).

Em contraste, a COX-2 é amplamente detectada quando há indução por estímulos inflamatórios em células, como as sinoviais, macrófagos e células endoteliais. Tais estímulos são as citocinas ($IL-1\beta$, $TNF\alpha$) pró-inflamatórias, lipopolissacarídeos, tais como LPS, mitogêneses e oncogêneses, fator de crescimento (de fibroblastos, FGF, plaquetário, PDGF, epidérmico), hormônios (H. luteinizados, LH) e desordens hemostáticas de água-eletrolítica (RODRIGUES et al., 2003).

Agora se sabe que tais condições basais e constitutivas da enzima COX-1 são expressas em quase todos os tecidos, incluindo o cólon, rins, baço, estômago, fígado, pulmões, coração e cérebro. Nos rins e estômago, por exemplo, os prostanóides sintetizados por COX-1 agem como vasodilatadores. Nos rins, esses prostanóides ajudam a manter o fluxo sanguíneo renal e filtração glomerular durante períodos de vasoconstrição sistêmica. No antrogastrico, surge similar vasodilatação local para manter as defesas mucosais. A COX-1 em plaquetas gera tromboxanos que iniciam uma função crucial para mediar agregação plaquetária (FERNANDEZ, 2004).

Entretanto, as funções de COX-1 e COX-2 são mais complexas. Largos estudos com animais têm sugerido um espectro amplo da atividade biológica de COX-2. Assim, por indução de células inflamatórias, a COX-2 é conhecida por induzir respostas nos rins por depleções sódicas ou em estado hiperfiltrado, em neurônios pós-sinápticos excitatórios do cérebro, após estimulação eletroconvulsiva

em adenoma do cólon e células com carcinoma; estes estudos abrem um novo espectro para a terapia com inibidores seletivos da COX-2 (BOVILL, 2002).

2.11 CLASSIFICAÇÃO DOS AINES

Constituem um grupo heterogêneo de compostos CARVALHO, 2004).

A classificação dos AINEs foi estabelecida por Kurumbail, 1996. Os inibidores são distinguidos de acordo com a interação por enzimas protéicas:

- inibidores irreversíveis de COX-1 ou COX-2: aspirina ou acetilatos de aminoácido serina, onde o AA endógeno é impedido de alcançar o centro catalítico;
- inibidores de COX-1 e COX-2 reversíveis e competitivos: inibidores tais como ibuprofeno, piroxicam ou ácido mefenâmico, competem com o AA para ligar-se ao centro catalítico;
- inibidores de COX-1 e COX-2 reversíveis e baixo tempo dependente: indometacina e flurbiprofeno, vistos para atuar por interações iônicas entre função carboxílica e argenina residual da enzima. Esse efeito é visto para influenciar a hélice D da proteína, seguida por uma perda remarcada da flexibilidade da enzima protéica;
- inibidores de COX-2 irreversíveis e baixo tempo-dependente: representantes deste grupo são inibidores seletivos de COX-2, os chamados coxibs. Eles são fracos competidores inibitórios de COX-1, mas inibem COX-2 em um processo de baixo tempo-dependente.

2.12 INIBIDORES DA COX E EFEITOS ADVERSOS

Vários AINEs atuam inibindo a síntese de PGs, na qual está associada com a inflamação e sintomas desencadeados da dor, dilatação e contração. Entretanto, as PGs também são essenciais nas funções fisiológicas normais, manutenção da função endócrina, integridade da mucosa GI, homeostasia renal e hemostasias (WAMER, 2002). Como já dito, os AINEs inibem a enzima COX, na qual catalisam a síntese de PGs.

A principal limitação dos AINEs clássicos reside na incidência de efeitos gastro-irritantes e, menos frequentemente, nefrotóxicos, resultantes do mecanismo de ação desta classe de agentes terapêuticos que atuam inibindo a biossíntese de PGs ao nível da enzima prostaglandina-endoperóxido sintetase (PGHS). O reconhecimento das diferenças morfológicas entre as duas isoformas de PGHS, sendo a forma constitutiva (PGHS-1) relacionada aos efeitos secundários dos AINEs clássicos e a segunda isoforma, mais recentemente descoberta (PGHS-2), a induzida, permitiu prever-se a possibilidade de se desenvolverem inibidores seletivos desta última, como estratégia para se obter efeito antiinflamatório desprovido de efeitos colaterais indesejáveis (MACRAE, 2004).

Segundo Dallob et al. (2003), a indução da PGHS-2 por agentes pró-inflamatórios conhecidos (IL-1; lipopolissacarídeo; TNF- α ; éteres de forbol; fator de transformação de crescimento β_1 ; soro; endotelina-1; fator de ativação plaquetária) explica a elevada concentração desta isoforma nos tecidos inflamados e, conseqüentemente, a maior concentração de PGs nos sítios inflamatórios. Por outro lado, a PGHS-1 é a isoforma da PGHS que, sob condições fisiológicas, produz PGs

necessárias à modulação das funções gastrointestinais, renais e a homeostase vascular.

Os AINEs clássicos disponíveis no mercado reduzem a biossíntese de PGs fisiológicas e fisiopatológicas através da inibição indiscriminada da PGHS-1 e PGHS-2 (RANI et al., 2004). É possível que a inibição da PGHS-2 seja responsável pelo efeito antiinflamatório apresentado pelos AINEs e que a inibição da PGHS-1 seja responsável pelos efeitos secundários indesejados destes agentes (RODRIGUES et al., 2003).

2.12.1 Efeitos gastrointestinais (GI)

A mais freqüente ocorrência de sérios efeitos adversos dos AINEs são efeitos GI, como úlceras pépticas, hemorragias e perfurações. Estes têm um significativo impacto sobre a qualidade de vida e cuidados médicos, e tem estimado uma causa de 2.000 mortes por ano em pacientes usando estes fármacos por dois meses ou mais. Todos os AINEs, incluindo os coxibs, são contra-indicados em pacientes com úlcera péptica ativa (BOMBARDIER et al., 2000).

Fatores que aumentam o risco de tais eventos, especialmente em idosos, incluem história de úlcera desencadeada, uso concomitante de aspirina, um coagulante ou um corticosteróide, presença de sérias co-morbidades como diabetes, distúrbios cardiovasculares e renais, e uso prolongado de altas dosagens ou concomitante uso de mais de um AINE (SING, 2000).

Baseando-se em reportagens da Yellow Card, o Comitê de Segurança de Medicina (CSM) tem analisado informações sobre a toxicidade GI de AINEs.

Os AINEs clássicos produzem injúria da mucosa GI por irritação local e efeitos sistêmicos. Essa inibição indiscriminada de COX-1/2 impede os mecanismos de proteção mucosal (BUTTGEREIT et al., 2001), que são dependentes de PGs. Elas possuem propriedades citoprotetoras, que protegem a integridade da mucosa por estimularem o muco e secreção de bicarbonato, mantendo o fluxo sangüíneo da mucosa, estabilizando a haste da membrana celular e promovendo proliferação de células epiteliais (GRIFFIN, 2001).

A inibição de COX-1 altera esses mecanismos, intensificando o risco dos efeitos adversos. Entretanto, com o avanço de inibidores seletivos COX-2, que oferecem uma superior profilaxia em relação aos AINEs convencionais, clínicos agora têm uma alternativa para tratar condições inflamatórias com menores toxicidades GI, porém, pesquisas ainda estão em andamento (GUPTA, 2001).

Silverstein (2000), estudando o risco relativo de lesões gástricas em pacientes tratados com AINEs clássicos, verificou os fatores de riscos associados ao seu desenvolvimento, notificando-se: idade maior de 65 anos; história prévia de úlcera péptica; co-medicação com anticoagulantes e glicocorticóides; co-morbidade, especialmente insuficiência renal, hepática e cardíaca; e uso múltiplo e crônico de doses elevadas de AINEs.

2.12.2 Outros efeitos adversos

Diversos diferentes efeitos existem com o uso dessas drogas, tais como desregramento de funções renais e cardiovasculares são notadas, incluindo os inibidores seletivos de COX-2, que podem precipitar deficiência renal aguda e síndrome congestiva do coração em vários pacientes (GOTZSCHE, 2002).

Fatores de risco para a toxicidade renal incluem o uso crônico de AINEs e distúrbios renais. A COX-2 foi localizada na mácula densa cortical e células medulares intersticiais dos rins. Já a COX-1 é fundada na vasculatura, nos ductos coletores e na alça de Henle. Da presença de ambas isoformas na vasculatura, surge a questão de onde é a origem predominante da produção aumentada de PGs vasodilatadoras, que são essenciais para a preservação do fluxo sanguíneo renal na presença depletada de volume sanguíneo. Inibindo estas respostas homeostáticas, acometem vários efeitos renais colaterais associados com a terapia de AINEs não seletivos (JÚNI, 2002).

Existem evidências de que a depleção de PGs renais permite um aumento no sistema Renina-Angiotensina, causando uma vasoconstrição (TYNDALL, 2000). A descompensação renal, em pacientes com nefropatia severa, associada à terapia com AINEs clássicos, é uma maior causa de internação em centros nefrológicos (VANE, 2002). A retenção de água e sódio contribui para a descompensação em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, devendo-se destacar também, como causa de reações adversas, algumas interações medicamentosas com vários fármacos anti-hipertensivos, incluindo diuréticos, inibidores da enzima que convertem a angiotensina e propranolol (TYNDALL, 2000; WOLLHEIM, 2000).

A fisiologia renal de alguns animais, como os ratos, é conhecida em situações provocadas pelo aumento da síntese de renina e depleção de sal, aumentando a expressão de COX-2 na mácula densa. Assim, bloqueando a COX-2, a produção de renina é inibida (VANE, 2002). Não se conhece até onde se pode aplicar estas observações a humanos, mas já se tem descrito edema e retenção de sódio no começo da inibição da COX-2 (MACRAE, 2004).

O uso de certas drogas anti-hipertensivas, tais como β -bloqueadores, inibidores de acetilcolinesterase (ACE) e diuréticos, são também fatores de risco, sendo que AINEs causam uma mudança na eliminação de sódio (CARDINALI, 2001). Toxicidade pulmonar também pode ocorrer. Fatores de risco incluem história de asma, pólipos nasais e urticária com reações alérgicas (RAY, 2002).

Os AINEs não seletivos inibem a produção de tromboxanos A_2 (de atividades com ação plaquetária) e prostaciclina (com efeitos anti-agregatórios e vasodilatadores). A COX-2 em AINEs seletivos tem efeito na produção de prostaciclina, mas menor efeito sobre a síntese de tromboxano A_2 . Assim, teoricamente, o uso pode predispor a efeitos trombóticos e cardiovasculares. Em outra mão, ateroscleroses envolvem processos inflamatórios e a inibição de COX-2 pode potencialmente ter efeitos anti-ateratogênicos (CHAN, 2002).

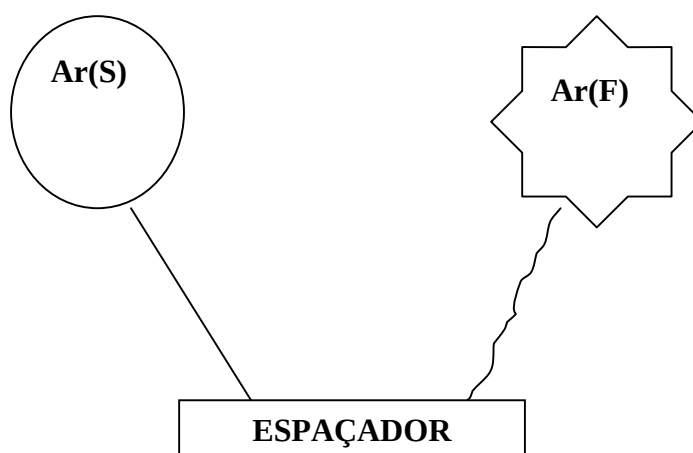
2.13 INIBIDORES ESPECÍFICOS DA COX-2

O planejamento de inibidores seletivos de PGHS-2 (RANI et al., 2004) passou a representar para o químico medicinal nova e atraente estratégia terapêutica, mais efetiva e segura, de combate aos quadros inflamatórios, especialmente crônicos, como artrite reumatóide. Sabe-se que o efeito inibitório mais potente dos AINEs sobre a PGHS é obtido através de inibição irreversível tempo-dependente, a qual, provavelmente, envolve a formação de ligação inicial rápida e reversível do inibidor à enzima, seguida por mudança conformacional mais lenta e essencialmente irreversível do complexo enzima inibidor (RODRIGUES et al., 2003).

O mecanismo de inibição dos inibidores seletivos de PGHS-2, descritos na literatura (DALLOB et al., 2003), tem sido relatado como sendo irreversível e tempo-

dependente, enquanto a sua ação sob a PGHS-1 se caracteriza pela reversibilidade. Este componente tempo-dependente é, aparentemente, a base para a seletividade desta nova geração de AINEs (CLAN e DANNHARDT, 2002).

A maioria dos AINEs clássicos possuem uma função ácido carboxílico, que interage ionicamente com o grupo guanidina do resíduo Arg de ambas as isoformas de PGHS humana (hPGHS). Outra característica estrutural importante nos compostos seletivos é a presença de dois anéis aromáticos, substituídos ou não, intercalados por um heteroátomo (O, S, NH) ou por um anel central (heterocíclico, carbocíclico ou aromático, como mostra a figura 2 (DALLOB et al., 2003; RODRIGUES et al., 2003).



Onde,

Ar(S) = anel aromático substituído (ou não)

Ar(F) = anel aromático funcionalizado (metilsulfona ou sulfonamida)

Espaçador = heteroátomo ou anel central (heterociclo ou carbociclo ou aromático)

Figura 2 – Esquema da característica estrutural dos compostos seletivos

Teoricamente, agentes que inibem seletivamente a COX-2, preservam os efeitos antiinflamatório e analgésico de AINEs clássicos, afetando a COX-1 e conservam importantes funções fisiológicas, evitando toxicidade associada a este grupo de fármacos (HAWK, LUBET e LIMBURG, 2002).

A seletividade para COX-2 tem sido medida usando uma variedade de ensaios, os quais freqüentemente dão valores muito diferentes na relação de seletividade COX-2:COX-1. Os ensaios bioquímicos que vêm sendo realizados com plasma sangüíneo são mais certos, pois refletem a maneira mais correta de seletividade em pacientes. Estes se baseiam na produção de tromboxano B₂ durante a coagulação do sangue (um índice da atividade plaquetária de COX-1) e na produção de PGE₂ por lipopolissacarídeos bacterianos (LPS) no sangue (um índice da atividade de COX-2 nos monócitos) (HARPER, 2001).

O primeiro inibidor da COX-2, o celecoxib (Celebrex[®]), foi introduzido em 1999 e vem sendo a droga mais bem-sucedida lançada na história por todo esse tempo. Depois, o segundo inibidor seletivo de COX-2, o Rofecoxib (Vioxx[®]) foi criado. Em outubro de 2002, celecoxib e rofecoxib excederam 3 milhões de dólares nos Estados Unidos, e o volume de prescrições ultrapassou \$100 milhões em 2001. Em novembro deste mesmo ano, o terceiro inibidor, Valdecoxib (Bextra[®]) foi aprovado pela Food and Drug Administration/FDA (GOLDMAN & SCHUTZER, 2002).

Os demais inibidores seletivos estão em pesquisa e em fase de desenvolvimento. Posicionados para liderar a próxima geração de inibidores seletivos de COX-2 estão o Etoricoxib (Arcóxia[®]) e Parecoxib. Esses fármacos foram aprovados pelo FDA para o tratamento de artrite reumatóide e osteoartrites, dor aguda e dismenorréia primária (LIPSKY, 2001).

O etoricoxib é um coxib de segunda geração, potente e de ação rápida, sendo motivo atualmente de muitos ensaios clínicos. É o mais seletivo de COX-2 de todos os coxibs. Nos ensaios com plasma sangüíneo, a razão de seletividade para COX-2 foi de 106, fazendo com que o etoricoxib seja aproximadamente três vezes mais seletivo que o rofecoxib e valdecoxib, e 15 vezes mais seletivo que o celecoxib (DALLOB et al., 2003).

2.14 CLASSES ESTRUTURAIS DE FÁRMACOS SELETIVOS DA COX-2

As estruturas químicas de inibidores COX-2 são heterogêneas. Ao contrário dos AINEs clássicos, essa nova classe de enzimas inibitórias são isentas de um grupo carboxílico; embora haja afinidade efetiva de COX-2 por uma diferente orientação da enzima, não há formação de sódio aumentado nos canais hidrofóbicos da enzima (WADLEIGH, 2000).

Os inibidores seletivos da COX-2 seguem por diferentes classes estruturais (GARAVITO, 2002):

- Diaril ou éter-aril-heteroaril;
- Diaril Vicinal Heterocíclico: tais como celecoxib, rofecoxib, etoricoxib...,
- Modificados, conhecidos AINEs por improvisar seletiva COX-2;
- Componentes antioxidativos e,
- Derivados 1,2-diariletilenos.

Os inibidores seletivos de COX-2 também têm recebido a denominação de “aspirinas melhoradas”, pois estão menos associados aos efeitos colaterais dos AINEs convencionais (RODRIGUES et al., 2003). Esta afirmação se baseou na

premissa de que esses inibidores não interferiam com as funções fisiológicas relacionadas com a COX-1.

2.14.1 Efeitos colaterais e toxicidades

Além das diversas atividades terapapêuticas em comum, os AINEs podem apresentar vários efeitos colaterais, sendo o mais comum a tendência a produzir a ulceração gástrica ou intestinal. Os pacientes que usam AINE por períodos longos têm risco relativo cerca de três vezes maior de desenvolver complicações GI, em comparação com os pacientes que não usam este medicamento (CARVALHO, 2004).

A toxicidade associada com a terapia de AINEs se deve, principalmente, à inibição de COX-1, enquanto que os efeitos terapêuticos derivam da inibição da enzima induzida COX-2. Os compostos que inibem de maneira seletiva a COX-2 apresentam menor toxicidade gástrica e renal, do que os que normalmente se associam ao uso de um AINE clássico. Existe considerável evidência à respeito de que os inibidores seletivos causam significantes complicações GI menores que os não-seletivos (VANE, 2002). Sendo assim, devido à única isoforma presente nas plaquetas ser a COX-1, os inibidores COX-2 não teriam que ter implicações sobre a hemostasia. Portanto, apesar das evidências sugerirem que inibidores seletivos seriam muito benéficos, surgem novas evidências que levam a pensar que, inibindo as funções fisiológicas das PGs, pode não ser tão benéfico quanto se imagina. A idéia de que existe uma clara distinção entre as funções fisiológicas e patológicas das isoformas de COX, está começando a ser menos sustentável, já que suas ações se entremesclam consideravelmente. De fato, em algumas circunstâncias, as PGs

poderiam ser benéficas na resolução da inflamação e do dano tissular. Assim, como os inibidores seletivos da COX-2 são eficazes na inflamação aguda, poderiam exercer uma fase tardia na qual produziram PGs anti-inflamatórias por mediação da COX (MACRAE, 2004).

Ray (2002), mediante estudos recentes, demonstrou que a COX-2 encontra-se expressa construtivamente nos neurônios e células epiteliais gástricas, e poderiam ser importantes na transmissão neural da proteção gástrica. A COX-2 do endotélio vascular também pode ser importante na vasoconstrição. Em um estudo, foi sugerido que a COX-2 poderia ter um papel crucial na proteção contra o dano gástrico (CHAN, 2002).

As PGs desempenham um papel importante na cicatrização das úlceras estomacais e o RNAm codifica a síntese de COX-2, sendo este intensamente induzido na mucosa gástrica em um processo de úlcera (MACRAE, 2004). Em ratos, a inibição dessa COX tem uma influência negativa na cicatrização de úlcera gástrica. A administração em ratos com celecoxib e rofecoxib durante cinco dias, não provocou lesões nas mucosas GI sadias; ao contrário, quando foi administrado em ratos com mucosa GI danificada, agravaram-se e complicaram-se mais as úlceras e, além disso, provocou necroses no intestino delgado, comprovando a influência negativa na cicatrização de úlceras gástricas frente à inibição de COX-2 (CARDINALI, 2001).

Em outro estudo, os coxibs têm demonstrado estaticamente significantes reduções em sintomas GI aumentados (dor abdominal, náusea e azia), comparados com AINEs clássicos, sendo nestes os efeitos maiores. Na pesquisa, pacientes tratados com rofecoxib tiveram menos sintomas GI (3,5%) quando comparados com 4,9% em pacientes tratados com naproxeno (HENRY e McGETTINGAN, 2000).

As PGs desempenham uma função fisiológica importante nos rins, mantendo a perfusão renal, especialmente ante um decréscimo do volume plasmático da pressão perfusada. Em pacientes usando AINEs, notou-se que eles podem provocar transtornos na hemodinâmica renal, terminando em insuficiência renal aguda. As PGs também regulam a liberação do hormônio antidiurético (ADH), e inibindo-o, pode resultar em retenção sódica, edema e redução do efeito anti-hipertensivo dos diuréticos (BOMBARDIER, 2000).

Quando os efeitos renais adversos são atribuídos à inibição de COX-1, se reconhece que COX-2 desempenha função fisiológica da homeostasia renal. A COX-2 é a única isoforma que foi detectada na mácula densa e sua expressão dispara-se com restrição de sal. Pode ter papel fundamental em tal, já que em estudos com ratos privados de COX-2, eles desenvolveram uma nefropatia progressiva à medida que iam envelhecendo (PENNING, 2002).

Até hoje, não existem evidências sólidas em humanos sobre os efeitos renais adversos com AINEs seletivos para a COX-2. Portanto, por ser limitada a experiência com estas drogas, recomenda-se seu uso com precaução em pacientes susceptíveis as doenças referidas, pois eles podem desestabilizar o controle da pressão em pacientes tratados com essa patologia, efeito em parte, por suas ações na função renal (TALLEY, 2000).

Hoje, com certeza, possuímos um arsenal terapêutico de drogas realmente ativas e seguras para uso humano. No mundo todo existem várias instituições nacionais e internacionais que se encarregam de monitorar constantemente as exigências para o licenciamento de novos medicamentos e também acompanhamento para longo tempo de uso, nas possíveis interações da droga com o organismo humano.

2.15 ETORICOXIB

O desenvolvimento de novos inibidores seletivos da COX-2, tais como o etoricoxib (Arcóxia[®]), dá uma nova oportunidade de expandir a função e o uso desses inibidores na prática clínica (BOMBARDIER, 2000).

Segundo Rodrigues et al. (2003), o etoricoxib (MK-0663, 5-cloro-6'-metil-3[4-(metilsulfonil)fenil]-2,3'-bipiridina) é um potente inibidor seletivo de COX-2 com um IC_{50} *in vitro* de 1.09 μ M em LPS estimulando a PGE_2 no plasma sanguíneo contendo COX-2 e 116 μ M em Tromboxano B_2 sérico em plasma sanguíneo contendo COX-1. Em estudos pré-clínicos, o etoricoxib demonstrou inibição de COX-2 sem apresentar efeitos sobre COX-1, resultando atividade antiinflamatória em vários modelos animais de roedores e primatas. *In vitro* com sangue plasmático, foi indicado que o etoricoxib tem alta seletividade por COX-2.

A farmacocinética desta droga é linear às relevantes doses clínicas, à meia-vida farmacocinética e respostas farmacológicas, onde suportam o doseamento de uma única dose diária (AGRAWAL et al., 2002). Em adição, os resultados *in vitro* de estudos do seu metabolismo têm indicado que etoricoxib é metabolizado via 6'-metil por hidroxilação e oxidado em 1'-N. Esses metabólitos não inibem a COX-1, mas contribuem significativamente na inibição de COX-2, sendo formadas pelo P-450s (CHAURET et al., 2001; KASSAHUN, FLETCHER e VARNUM, 2001).

Baseando-se em resultados do estudo da American Society For Pharmacology and Experimental Therapeutics (2003), foi concluído que o etoricoxib tem um baixo *clearance* produzido (relativo para circulação sanguínea hepática) com um tempo de meia-vida de 24.8 horas. Quando administrado oralmente, ele é rapidamente absorvido (T_{max} de 1 hora), apresentando uma boa absorção

(aproximadamente 86% do total equivalente da droga). A combinação de baixo *clearance* e boa absorção oferecem um aumento para absoluta bioavaliação oral de ~ 83%. Portanto, o etoricoxib é metabolizado extensivamente (>98%) via hidroxilação-6'-metil (maior) e oxidação-1'-N. Ambos metabólitos são excretados diretamente ou são metabolizados adicionalmente por metabólitos secundários que também são excretados (urina > fezes).

3 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

Tendo em vista o grande uso de antiinflamatórios não esteroidais, e os escassos resultados que demonstrem a ocorrência de interações destes com alimentos e/ou nutrientes, torna-se de grande valia o desenvolvimento de pesquisas que envolvam o uso de dietas e as avaliações das ações específicas destes fármacos. Pois, os resultados até certo ponto podem ser benéficos, melhorando o espectro da ação antiinflamatória destes fármacos, ou maléficos, desencadeando efeitos tóxico-colaterias não previstos com seu uso isolado. Portanto, este trabalho teve como objetivo:

- a) Estudar em modelos *in vivo* a interferência sobre a atividade antiinflamatória e analgésica do Etoricoxib, antiinflamatório inibidor seletivo de COX-2, associado a diferentes tipos de dietas nutricionais, observando as possíveis interações entre este AINE com as dietas empregadas;
- b) Observar possíveis efeitos adversos ao nível gástrico e hematológico com o uso da associação de Etoricoxib com as dietas nutricionais.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 COMPOSIÇÃO DAS DIETAS

A partir da dieta AIN-93M (DUFFY et al., 2002), foram obtidas as dietas experimentais modificando-se a composição de nutrientes. Assim obtiveram-se as dietas hiperprotéica, hiperglicídica e hiperlipídica, com seus respectivos valores quantitativos (para 100 gramas) em porcentagem (Tabela 1).

As dietas foram preparadas diariamente, misturando-se todos os componentes, sendo que as vitaminas foram introduzidas por último, para não perderem suas propriedades e características relevantes. Após a obtenção da mistura, devido ao fato de os animais terem maior afinidade e tolerância pela ração em formato cilíndrico (péletes), do que pela ração em pó, foram preparados cilindros da dieta obtida, reduzindo assim, o desperdício e tornando o alimento mais fácil de ser manuseado. Estes péletes foram moldados à mão com um pouco de água e, em seguida, colocados para secagem em estufa, até adquirirem aspecto endurecido e consistente, e na quantidade de 40g/dia (ratos) e 20g/dia (camundongos), para introdução nos recipientes das gaiolas metabólicas.

Tabela 1- Dieta padrão para manutenção de roedores adultos: **AIN-93M**.

Componentes	g/kg – dieta	% - 100g
Amido de milho	465.692	46.7%
Caseína ($\geq 85\%$ de proteína)	140.000	12%
Amido dextrinizado	155.000	15.5%
Sacarose	100.000	10%
Óleo de soja	40.000	10%
Fibra	50.000	3.7%
Mix-Mineral	35.000	-
Mix-Vitamina	10.000	-
L-cistina	1.800	2.1%
Colina	2.500	-
Buritidroquinona (BHT)	0.008	-

Porcentagem dos macronutrientes:

Proteína: 14.1%

Carboidrato: 75.9%

Lipídeo: 10%

Fonte: American Institute of Nutrition (1980) – AIN-93M

4.1.1 Dieta Hiperprotéica (100 gramas)

Componentes	Valores	Porcentagem
Amido de Milho	46.5 g	46.7%
Amido Dextrinizado (amido de milho+sacarose)	7.75g + 7.75g	15.5%
Caseína (fonte principal de proteína)	30.0 g	25.7%
Sacarose	10.0 g	10%
Óleo de soja	4.0mL	10%
Celulose	5.0 g	3.7%
Mix –mineral	3.5 g	-
Mix –vitamínico	1.0 g	-
Cisteína	1.8 g	2.1%
Colina	0.25 g	
BHT	0.008 g	

Porcentagem dos macronutrientes

Proteína: 27.8%

Carboidrato: 75.9%

Lipídeos: 10%

4.1.2 Dieta Hiperglicídica (100 gramas)

COMPONENTES	Valores	Porcentagem
Amido de Milho (maior fonte de carboidrato)	60.45 g	60.45%
Amido Dextrinizado (amido de milho+sacarose)	7.75g + 7.75g	15.5%
Caseína	14.0 g	12%
Sacarose	10.0 g	10%
Óleo de soja	4.0mL	10%
Celulose	5.0 g	3.7%
Mix –mineral	3.5 g	-
Mix –vitamínico	1.0 g	-
Cisteína	1.8 g	2.1%
Colina	0.25 g	-
BHT	0.008 g	-

Porcentagem dos macronutrientes

Proteína: 14.1%

Carboidrato: 89.6%

Lipídeos: 10%

4.1.3 Dieta Hiperlipídica (100 gramas)

Componentes	Valores	Porcentagem
Amido de Milho	46.5 g	46.7%
Amido Dextrinizado (amido de milho+sacarose)	7.75g + 7.75g	15.5%
Caseína	14.0 g	12%
Sacarose	10.0 g	10%
Óleo de soja (fonte principal de lipídeo)	10.0mL	25%
Celulose	5.0 g	3.7%
Mix –mineral	3.5 g	-
Mix –vitamínico	1.0 g	-
Cisteína	1.8 g	2.1%
Colina	0.25 g	-
BHT	0.008 g	-

Porcentagem dos macronutrientes

Proteína: 14.1%

Carboidrato: 75.9%

Lipídeo: 25%

4.2 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA DO ETORICOXIB APÓS TRATAMENTO COM DIFERENTES DIETAS NUTRICIONAIS

4.2.1 Animais

O projeto inicial foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFENAS, cujo parecer recebeu o registro nº. 17A/2004.

Foram utilizados ratos Wistar albinos machos (n = 8/grupo), pesando em torno de 180 ± 20 g, e camundongos Swiss albinos machos (n = 8/grupo), com peso entre

20 $\pm$ 5g, provenientes do Biotério Central da Universidade de Alfenas/UNIFENAS – Campus de Alfenas, Minas Gerais. Os animais foram divididos em diferentes grupos dependendo do tipo de dieta, e mantidos em gaiolas metabólicas por 30 dias, em estantes climatizadas, com umidade e temperatura controladas, e período claro e escuro de 12 horas, sendo controlado automaticamente.

4.2.2 Vias de administração e tratamentos

Os diferentes grupos de animais foram tratados por trinta dias com as dietas acima descritas, e o etoricoxib foi administrado por via oral na dose de 1 mg/kg, dose esta recomendada para uso humano, 30 minutos antes da indução do estímulo inflamatório ou algogênico, foram utilizados os seguintes esquemas de tratamento:

Grupo 1: Tratados com água destilada (0.5 mL/animal) e ração comercial (40g diariamente);

Grupo 2: Tratado com antiinflamatório padrão (indometacina 10mg/kg) e ração comercial (40g diariamente);

Grupo 3: Tratado com Etoricoxib (1mg/kg) e ração comercial (40g diariamente);

Grupo 4: Tratado com Etoricoxib (1mg/kg) e dieta hiperprotéica (40g diariamente) ;

Grupo 5: Tratado com Etoricoxib (1mg/kg) e dieta hiperlipídica (40g diariamente);

Grupo 6: Tratado com Etoricoxib (1mg/kg) e dieta hiperglicídica (40g diariamente) e,

Grupo 7: Tratado com Etoricoxib (1mg/kg) e dieta padrão (40g diariamente).

4.2.3 Medida do edema intraplantar

Neste ensaio, diferentes grupos de animais (ratos, n = 8/grupo) foram tratados por via oral com etoricoxib (1mg/kg), seguindo o esquema de tratamento em relação às diferentes dietas. Para a medida do edema intraplantar, foi utilizado o método descrito por Carvalho (1998), que tem como base o uso do sistema pletismográfico. Para tanto, carragenina (1.000 µg/pata - 0.1 mL, Iota Carrageenan Sigma) foi injetada na pata direita dos animais, e igual volume de solução salina foi injetado na pata esquerda, e foram realizadas medidas até 5h após a aplicação desta. Para medida do processo edematogênico, foi utilizado o sistema Ugo Basile (Pletismômetro - Mod. 7140), o qual consiste na imersão das patas dos animais em uma cuba, contendo solução iônica transdutora, e o volume da pata foi estabelecido diretamente em mL, através de um sistema computadorizado digital.

4.2.4 Indução do tecido granulomatoso

Os diferentes grupos de animais, tratados com as dietas, foram submetidos à indução do tecido granulomatoso. Em condições assépticas e sob anestesia com tiopental sódico (45 mg/kg, i.p), realizou-se uma incisão longitudinal ventral em cada animal e implantaram-se, através de divulsão do tecido subcutâneo, quatro cilindros de algodão hidrófilo branco (Johnson & Johnson) de 5mm de comprimento, pesando 40 mg cada, em quatro pontos eqüidistantes da incisão. Os cilindros de algodão foram previamente esterilizados por autoclavagem em lotes de quatro unidades,

pesando 160 mg e, imediatamente antes do implante, foram tratados com 0,4 mL de solução aquosa de ampicilina injetável 5% (Ariston) segundo o método de Meier et al. (1950) e Niemegeers et al. (1975). Administrou-se por via oral, diariamente, o esquema de tratamento proposto para as dietas, mais etoricoxib (1 mg/kg), começando o tratamento 2 horas depois da implantação dos péletes até o 6º dia. Durante este período, os animais receberam as dietas indicadas para cada grupo. No sétimo dia, os animais foram submetidos à eutanásia em câmara de CO₂, os granulomas foram removidos por dissecação, submetidos à secagem por 24 horas em temperatura de 60°C. A seguir, seus pesos foram determinados em balança analítica (Explorer Ohaus – Marte); o peso do granuloma foi calculado pela diferença entre os pesos secos inicial e final.

4.2.5 Dermatite induzida pelo óleo de cróton

O método utilizado foi o descrito por Tubaro et al. (1985), no qual a inflamação cutânea foi induzida pela aplicação de 0.1mL (1 mg/orelha) de uma solução de óleo de croton em acetona na superfície da orelha direita dos camundongos, pesando 20 a 25g. Na orelha esquerda, foi aplicado o mesmo volume de acetona. Trinta minutos após aplicação deste estímulo, foi realizado o tratamento com etoricoxib (1 mg/kg), seguindo o esquema de tratamento com as dietas. A resposta antiinflamatória foi avaliada após 6 h da aplicação do estímulo, quando os camundongos foram submetidos à eutanásia, e uma amostra de 8 mm de diâmetro da orelha foi retirada e estabelecida a diferença do peso entre a amostra da orelha controle (esquerda) e a orelha estimulada (direita). Os resultados obtidos foram expressos em peso (mg).

4.2.6 Permeabilidade vascular em ratos

O método utilizado foi o descrito por Mustard et al. (1965) e Lykbe et al. (1969), consistindo na determinação espectrofotométrica da quantidade de corante extravasado para o espaço intersticial por ação de um mediador.

Foram utilizados ratos wistar (machos), previamente tratados com as diferentes dietas, e posteriormente com etoricoxib (1 mg/kg), e outro grupo com ciproheptadina (10 mg/kg, v.o) (CARVALHO, 1993). Após trinta minutos do tratamento, os animais foram anestesiados com tiopentobarbital sódico (45 mg/kg), e a região dorsal foi depilada. Após este procedimento, receberam injeção endovenosa de azul de Evans (25 mg/kg) e 10 minutos depois foi injetado, por via intradérmica, o mediador histamina (50 µg/animal) solubilizado em solução salina. Cada animal recebeu 5 injeções com volume de 0,1 mL, variando os locais de aplicação. Trinta minutos após a última injeção, os animais foram submetidos à eutanásia por deslocamento cervical, as suas peles foram retiradas e as áreas próximas aos locais das injeções foram removidas com auxílio de um “punch” de biopsia de 1,5 cm de diâmetro. Em seguida, separadamente, foram fragmentadas e colocadas em tubos de ensaio, contendo 3 mL de formamida e mantidas na estufa a 37°C por 24 horas. Este material foi filtrado e centrifugado (2500 rpm), durante 10 minutos.

A quantidade de azul de Evans foi determinada espectrofotometricamente, utilizando-se comprimento de onda de 620 nm. As concentrações do corante foram obtidas a partir da densidade óptica (DO), multiplicada por um fator calculado através da curva padrão.

4.2.7 Avaliação da atividade analgésica do etoricoxib

Para avaliar a resposta nociceptiva, correlacionando-a com o efeito antiinflamatório, utilizaram-se os seguintes testes:

4.2.7.1 Contorções em camundongos

Previamente, diferentes grupos de animais (camundongos, n = 8/grupo) foram tratados por via oral com etoricoxib (1 mg/kg), indometacina (10 mg/kg) e com as dietas de acordo com os esquemas propostos. Os animais foram submetidos ao teste de contorções, pelo método preconizado por Koster et al. (1959). As contorções foram induzidas através da administração intraperitoneal de ácido acético 1% v/v (0,25 mL/animal). As respostas, caracterizadas pela contração da região abdominal e extensão das patas traseiras, foram observadas e os resultados expressos em Média $\pm$ EPM do número de contorções no intervalo de 20 minutos.

4.2.7.2 Teste da formalina

O método utilizado foi o descrito por Dubuisson & Dennis (1977). Após o tratamento com as diferentes dietas, foram aplicados subcutaneamente 20 μ L de solução de formaldeído a 1% na região plantar da pata traseira esquerda de camundongos. Observou-se o tempo que os animais levaram lambendo a pata que recebeu a solução de formalina durante 5 minutos após a aplicação e por mais 5 minutos após 20 minutos da aplicação do estímulo algogênico.

Administrou-se etoricoxib aos animais (1 mg/kg, v.o.) 1 hora antes da aplicação da formalina. Outro grupo recebeu morfina (5 mg/kg, i.p.) administrada 30 minutos antes da formalina, como droga padrão para este ensaio.

4.2.8 Teste para avaliação da potência em relação à lesão gástrica (lesões agudas induzidas por estresse)

A indução das lesões gástricas por estresse foi baseada no método descrito por Takagi et al. (1964) e Takagi & Okabe (1968). Após o tratamento com as dietas, os ratos foram mantidos em jejum durante 24 horas. Após este período, os diferentes grupos foram tratados oralmente com etoricoxib (1 mg/kg). Após trinta minutos, cada rato foi imobilizado em um compartimento individual (tubo contensor), seguindo-se o método descrito por Basile et al. (1990), e, a seguir, imersos verticalmente, até ao nível da região xifóide, em reservatório contendo água corrente à temperatura de 25°C, onde permaneceram por 17 horas. Após este período, os animais foram retirados do tubo contensor e submetidos a overdose de CO₂/O₂. Seus estômagos foram imediatamente retirados, abertos ao longo da grande curvatura, fixados, abertos em uma lâmina de isopor e submetidos ao exame das lesões usando-se lupa estereomicroscópica binocular com amplitude de 10 x. O número e severidade das lesões induzidas pelo estresse foram contados e classificados nos seguintes tipos:

Tipo I: Presença de edema, hiperemia e hemorragias puntiformes (Petéquias);

Tipo II: Presença de lesões hemorrágicas com pequenas erosões na submucosa;

Tipo III: Presença de erosões severas com bordas hemorrágicas e algumas lesões invasivas.

O índice de lesão foi determinado a partir da seguinte fórmula (BASILE et al., 1990):

$$IL = \frac{(N_3 \times 3) + (N_2 \times 2) + (N_1 \times 1)}{n}$$

Onde: N3, N2, N1 = Número de ulcerações encontradas de cada tipo, e n = número de animais utilizados no experimento.

4.3 AVALIAÇÃO EM FASE DE TRATAMENTO SUBCRÔNICO (30 DIAS) COM ETORICOXIB ASSOCIADO AOS DIFERENTES TIPOS DE DIETAS NUTRICIONAIS

Para avaliação subcrônica, foram utilizados 56 ratos Wistar com peso inicial em torno de 100g. Estes animais foram divididos em sete grupos, submetidos ao tratamento com as dietas, seguindo-se os esquemas anteriormente descritos. Todos os animais foram mantidos, durante todo o período experimental (30 dias), em gaiolas metabólicas, em sala climatizada, com períodos de claro e escuro de 12 horas, controlado automaticamente. O consumo de ração, água e diurese foram registrados diariamente, e o desenvolvimento ponderal dos animais avaliado a cada 5 dias. Os resultados observados foram expressos como média $\pm$ EPM de cada grupo experimental.

4.4 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS APÓS TRATAMENTO SUBCRÔNICO COM ETORICOXIB ASSOCIADO AOS DIFERENTES TIPOS DE DIETAS

Dos animais submetidos ao tratamento com as dietas e etoricoxib, seguindo-se os esquemas anteriormente propostos, foram analisados os parâmetros hematológicos. Para tanto, os animais foram anestesiados com tiopental sódico (45 mg/kg), e amostras de sangue total coletadas com seringas plásticas heparinizadas. Os parâmetros hematológicos, tais como: eritrócitos, hemácias, hematócrito, volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média, concentração de hemoglobina corpuscular média, hemoglobina e leucócitos foram determinados, usando-se o contador de células sangüíneas automático, modelo CC-530/550 (CELM-05). Células sangüíneas foram colocadas em suspensão em uma solução isotônica líquida condutiva, aspiradas mecanicamente através de um orifício microscópico, no qual circulava uma corrente elétrica constante. No instante em que cada célula passava através do orifício, a impedância do sistema era modificada, consequentemente pulsos elétricos proporcionais ao tamanho de cada célula foram gerados, amplificados e processados digitalmente. A concentração de hemoglobina foi determinada utilizando o princípio de Lambert-Beer de integração fotométrica.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise estatística dos resultados obtidos nos diversos ensaios, foi utilizado o teste “t” de Student (não pareado); resultados com níveis de significância para $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Foi ainda

empregado análise de variância (ANOVA), seguida do teste de Tukey-Kramer, resultados com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

5 RESULTADOS

5.1 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA DO ETORICOXIB APÓS TRATAMENTO COM DIFERENTES TIPOS DE DIETAS NUTRICIONAIS

5.1.1 Medida do edema intraplantar

A injeção de carragenina na pata dos animais produziu edema visível e mensurável, cujo pico máximo foi observado 4h após a injeção do agente inflamatório (Figura 1). O grupo tratado com etoricoxib produziu inibição no pico máximo do edema de 49,04% (1.061 ± 0.188), no tratado com etoricoxib + dieta hiperprotéica, a inibição foi de 30,2% (1.453 ± 0.095), no tratado com etoricoxib + dieta hiperlipídica, a inibição foi de 35,96% (64.040 ± 0.057), no tratado com etoricoxib + dieta hiperglicídica, a inibição foi de 35,36% (1.346 ± 0.042) e no grupo tratado com etoricoxib + dieta padrão, a inibição foi de 33% (1.396 ± 0.047), todos em relação ao grupo controle 100% (2.082 ± 0.188), apresentando resultados significativos estatisticamente ($p < 0,01$) (Figura 1). Entretanto, quando comparados entre si, os grupos tratados com etoricoxib associado às diferentes dietas não mostraram diferenças estatísticas significativas.

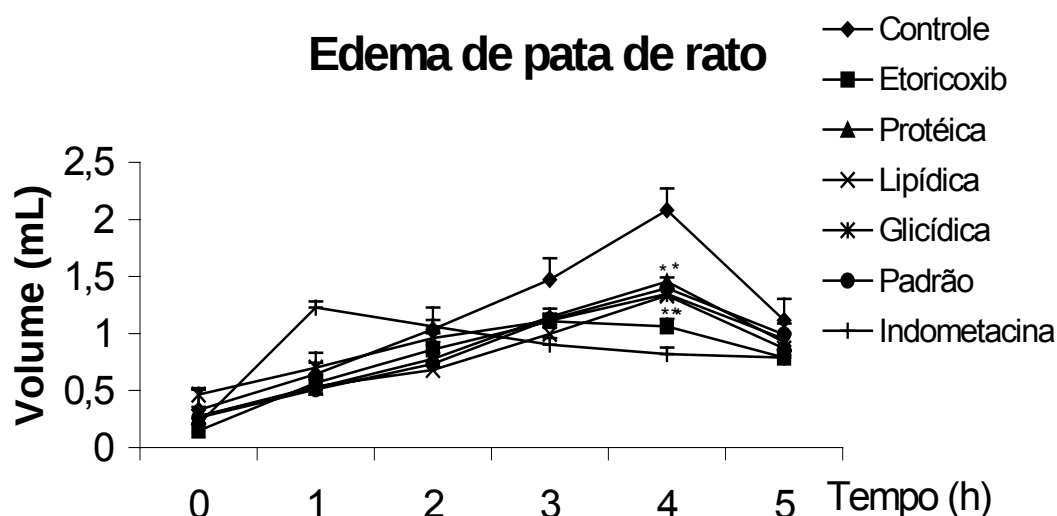


Figura 1. Efeito da administração (p.o.) de etoricoxib (1 mg/kg) e etoricoxib associado a diferentes tipos de dietas nutricionais sobre o edema de pata de rato, induzida por injeção intraplantar de carragenina (1000 µg/pata). Cada ponto representa a média $\pm$ EPM de 8 animais/grupo. ** $p < 0,01$ (teste “t” de Student).

5.1.2 Indução do tecido granulomatoso

A implantação dos péletes na região subcutânea dos animais produziu tecido granulomatoso, observado em todos os grupos no final do sétimo dia, sendo que, no grupo controle, esta formação foi mais expressiva. A administração diária de 1 mg/kg/v.o de etoricoxib, durante 6 dias, inibiu de forma significativa a formação do tecido granulomatoso ($p < 0,01$) em 57,02% (153.200 ± 21.908) e 59% (144.980 ± 9.632) pelo grupo tratado com etoricoxib e etoricoxib + dieta hiperlipídica, respectivamente; no grupo tratado com etoricoxib + dieta hiperprotéica, a inibição foi de 47,5% (185.575 ± 26.043); no tratado com etoricoxib + dieta hiperglicídica, a inibição foi de 38,5% (217.4 ± 21.318) e no tratado com etoricoxib + dieta padrão foi

47,13% (166.583 ± 2.229), todas em relação ao grupo controle 100% (353.475 ± 37.692), enquanto que no grupo tratado com dexametasona (0,2 mg/kg/v.o) a inibição foi de 47,1% (Figura 2).

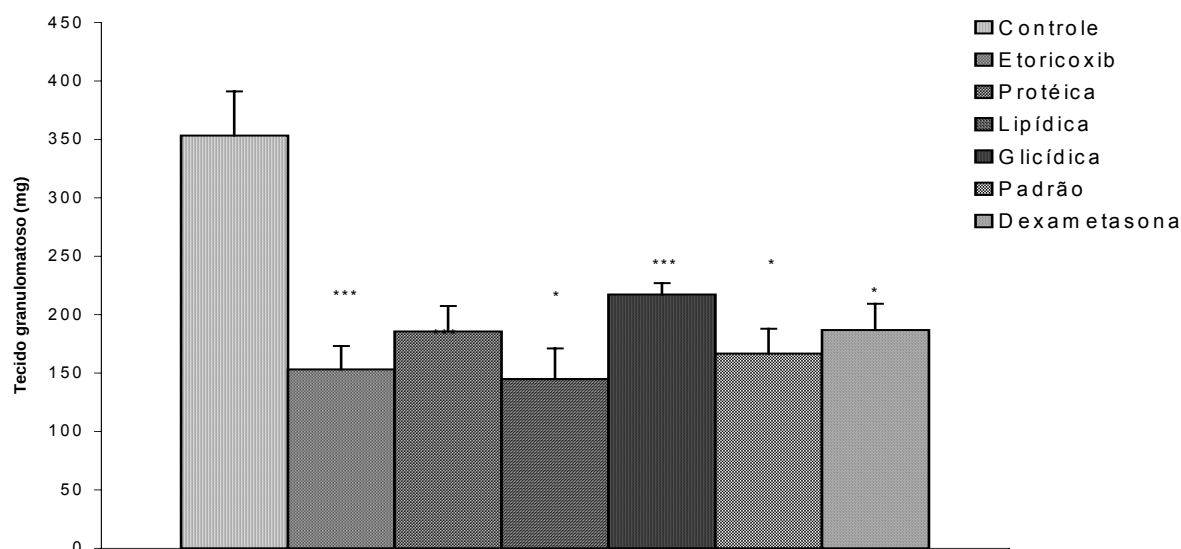


Figura 2. Efeito da administração por via oral do etoricoxib (1 mg/kg), etoricoxib associado a diferentes dietas nutricionais e dexametasona (0,2 mg/kg), durante 6 dias sobre a formação do tecido granulomatoso. Cada barra representa a Média $\pm$ EPM dos grupos de $n = 8/\text{grupo}$. * $p < 0,05$, *** $p < 0,01$ (teste “t” de Student).

5.1.3 Dermatite induzida pelo óleo de cróton

A aplicação tópica do óleo de croton induziu inflamação aguda cujo pico máximo no grupo controle foi de 10,33 mg de edema. Neste experimento observou-se que o tratamento dos animais com etoricoxib (1mg/kg), associado aos diferentes tipos de dietas nutricionais, apresentou inibição do processo edematogênico, mas não de forma significativa quando comparado com o grupo controle. Para o grupo tratado com etoricoxib, a inibição foi de 7,86% (9.525 ± 1.354), etoricoxib + dieta

hiperprotéica foi de 31,43% (7.087 ± 1.160), etoricoxib + dieta hiperlipídica foi de 35,6% (6.662 ± 1.523), etoricoxib + dieta hiperglicídica foi de 39,5% (6.257 ± 1.362) e etoricoxib + dieta padrão foi de 30,7% (7.187 ± 1.130), enquanto que a inibição do grupo tratado com dexametasona foi de 58,16% (4.325 ± 0.743 , * $p < 0,05$ (teste “t” de Student), quando comparado ao grupo controle (10.337 ± 1.462) (Figura 3). Ressalta-se que a inibição provocada pelos tratamentos com etoricoxib associado às dietas foi significativamente diferente do tratado somente com o etoricoxib.

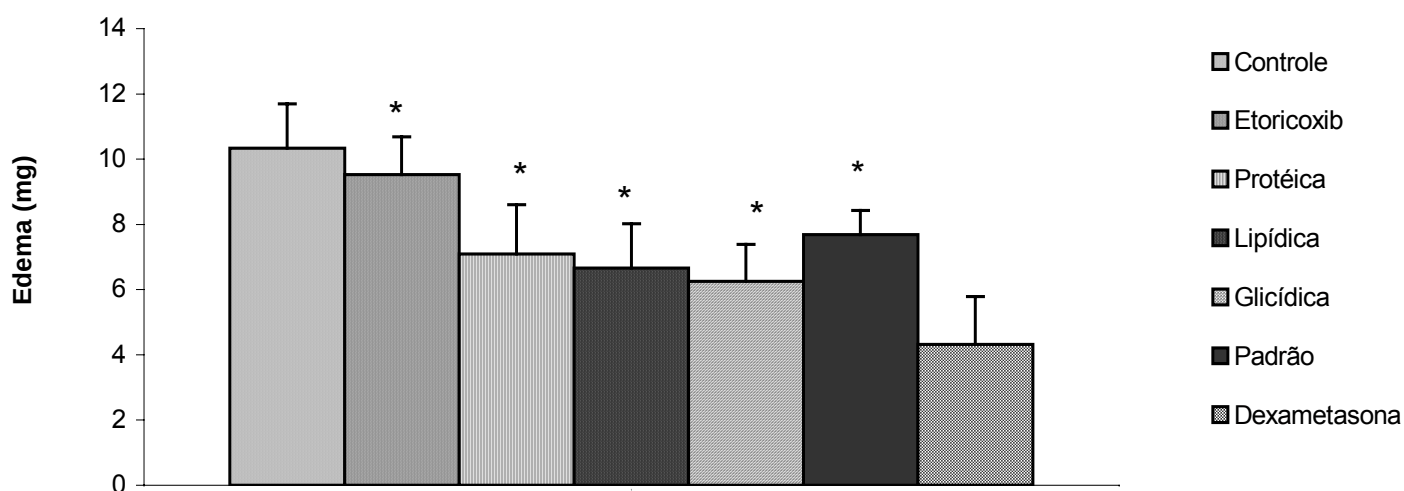


Figura 3. Efeito da administração do etoricoxib (1 mg/kg, v.o), etoricoxib associado a diferentes dietas nutricionais, e dexametasona sobre o edema induzido pelo óleo de croton em camundongos (2,5µg/orelha). As barras representam a média ± EPM de n = 8/grupo. * $p < 0,05$ (teste “t” de Student).

5.1.4 Permeabilidade vascular em ratos

Pela aplicação da histamina, foi possível observar o aumento da permeabilidade vascular, detectada pelo extravasamento do corante azul de Evans

nos diversos grupos experimentais. A Ciproeptadina, usada como droga padrão inibitória, com a dose de 10 mg/kg inibiu significativamente ($p < 0,05$) o extravasamento do corante em 74,75% (133.276 ± 10.297), enquanto que etoricoxib (1mg/kg), etoricoxib + dieta hiperprotéica, etoricoxib + dieta hiperlipídica, etoricoxib + dieta hiperglicídica e etoricoxib + dieta padrão apresentaram inibições de 5,29%, -18,4%, -31,3%, 4,05% e 15,82%, respectivamente, não sendo significativas quando comparadas ao grupo controle (527.862 ± 66.869) (Figura 4).

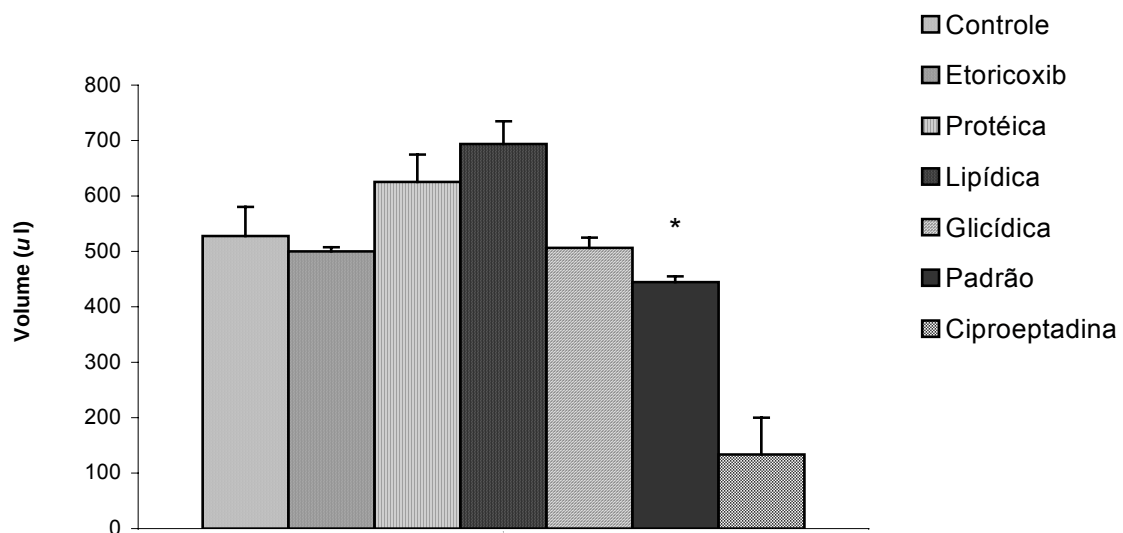


Figura 4. Efeito da administração do etoricoxib (1 mg/kg, v.o), etoricoxib associado a diferentes dietas nutricionais, e ciproheptadina sobre a permeabilidade vascular induzida por histamina (50 μg/animal). As barras representam a média ± EPM de n = 8/grupo. * $p < 0,05$ (teste “t” de Student).

5.1.5 Avaliação da atividade analgésica do etoricoxib

5.1.5.1 Contorções em camundongos

A administração intraperitoneal de ácido acético produziu efeito hiperalgésico, expressado pelas contorções do dorso e extensão das patas traseiras dos animais, as quais foram registradas no período de vinte minutos. A administração de etoricoxib (1mg/kg) produziu 9,32% (49.860 ± 4.166) de inibição do processo algogênico, e, quando associado as diferentes dietas nutricionais, a inibição foi de: dieta hiperprotéica, 29,27% (38.900 ± 6.166); dieta hiperlipídica, 11,36% (48.750 ± 5.384); hiperglicídica, 9,81% (49.600 ± 6.775) e dieta padrão -7,3% (59 ± 4.946), respectivamente, sendo que somente a associação com a dieta hiperprotéica mostrou-se estatisticamente significativa, quando comparada ao grupo controle ($p < 0,05$). Já o grupo tratado com indometacina 26,55% (40.4 ± 3.311) produziu efeito inibitório significativo (Figura 5).

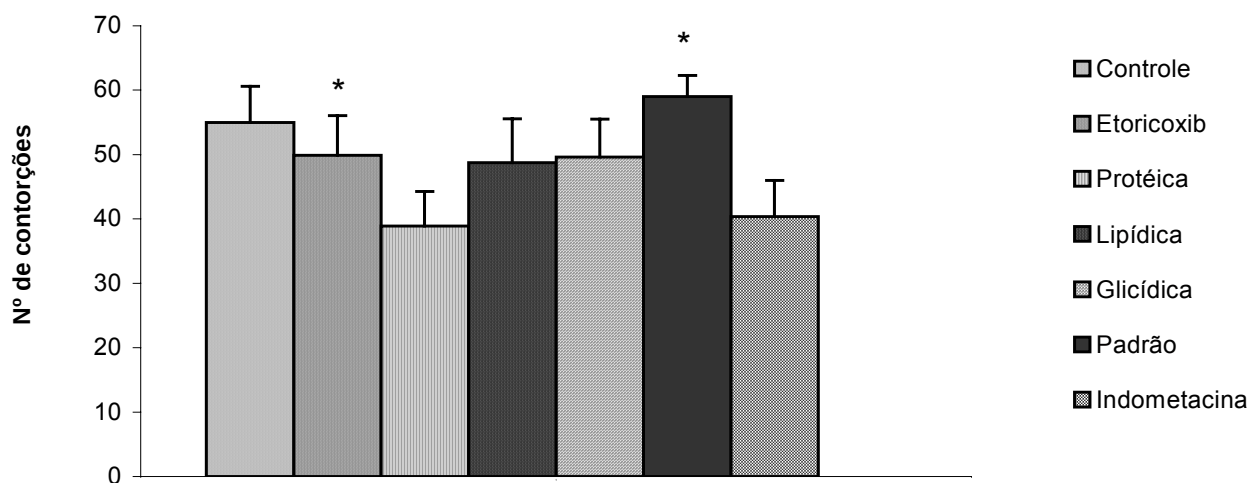


Figura 5. Efeito da administração do etoricoxib (1 mg/kg, v.o), etoricoxib associado a diferentes dietas nutricionais, e indometacina (10 mg/kg) sobre contorções induzidas por ácido acético (0,25 mL/animal). As barras representam a média $\pm$ EPM de $n = 8$ /grupo. * $p < 0,05$ (teste “t” de Student).

5.1.5.2 Teste da formalina

No teste da formalina, tanto na fase aguda, quanto na fase tardia, todos os tratamentos produziram inibições significativas do processo hiperalgésico ($p < 0,05$), cujas percentagens de inibições foram de 47,74%, para etoricoxib (1mg/kg) (62.710 ± 8.462); 74,64%, para etoricoxib (1mg/kg) + dieta hiperprotéica (30.428 ± 5.163); 68,61%, para etoricoxib (1mg/kg) + dieta hiperglicídica (37.670 ± 5.308); 46,46%, para etoricoxib (1mg/kg) + dieta hiperlipídica (64.250 ± 5.662), e 68,2%, para etoricoxib (1mg/kg) + dieta padrão (38.170 ± 5.528), quando comparada ao grupo controle (120 ± 5.021) (Figura 6).

Na fase tardia, as percentagens de inibições foram de 84,4% (10.142 ± 2.98) para etoricoxib, 82,65% (11.280 ± 2.705) para etoricoxib + dieta hiperprotéica, 66,16% (22.000 ± 11.781) para etoricoxib + dieta hiperlipídica, 98,72% ($0,180 \pm 0.0$) para etoricoxib + dieta hiperglicídica e 99,74% (0.160 ± 0.1667) para etoricoxib + dieta padrão, em comparação com o grupo controle (65 ± 4.167) (Figura 6).

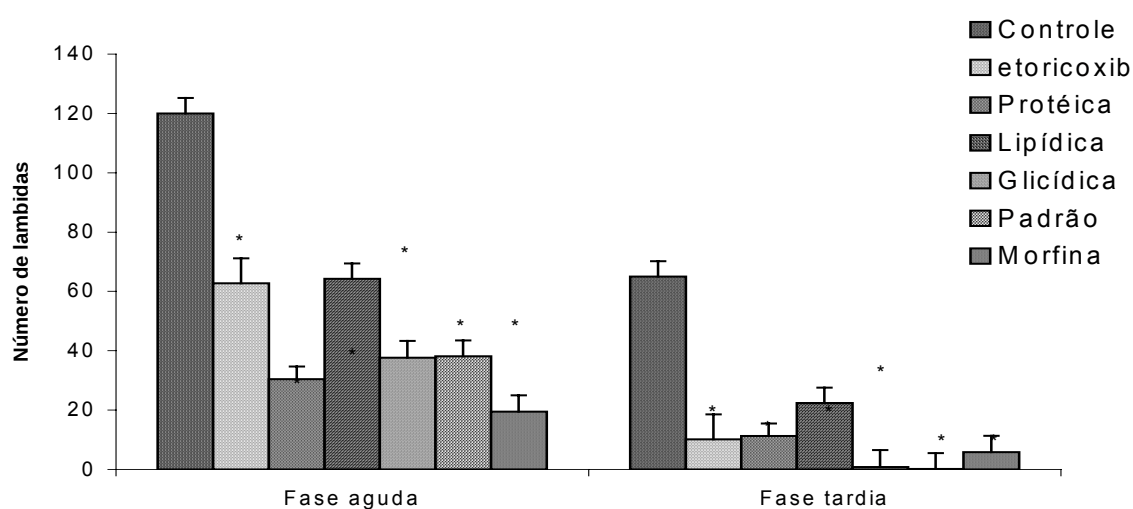


Figura 6. Efeito da administração do etoricoxib (1 mg/kg, v.o), etoricoxib associado a diferentes dietas nutricionais, e morfina (5 mg/kg) sobre o processo hiperalgésico produzido pela injeção de formalina (20 uL) nas patas dos animais. As barras representam a média $\pm$ EPM de $n = 8/\text{grupo}$. * $p < 0,05$ (teste “t” de Student).

5.1.6 Teste para avaliação da potência em relação à lesão gástrica (lesões agudas induzidas por estresse)

Neste experimento, observou-se que o tratamento dos animais com etoricoxib (1mg/kg) + dieta padrão foi o que apresentou maior índice de lesão, comparado aos outros grupos de tratamentos. Já o grupo tratado com etoricoxib (1mg/kg) + dieta

hiperglicídica foi o que apresentou menor índice de lesão, cuja significância, quando comparado ao grupo controle, foi de $p < 0,01$ (teste “t” de Student) (Figura 7).

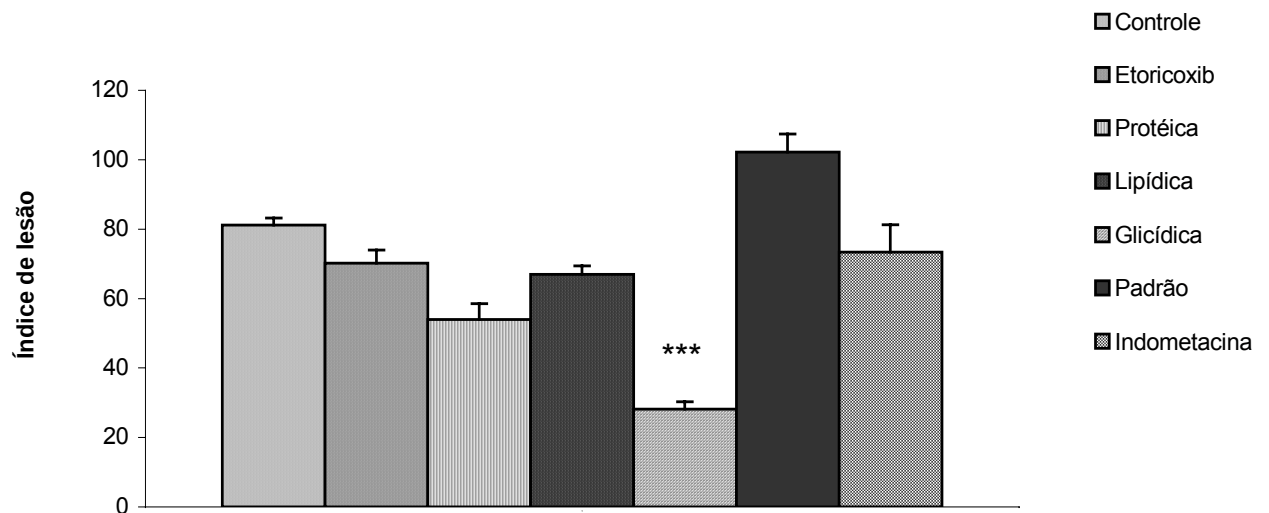


Figura 7. Efeito da administração do etoricoxib (1 mg/kg, v.o), etoricoxib associado a diferentes dietas nutricionais, e indometacina (10 mg/kg) sobre lesões gástricas produzidas por estresse (banho de imersão por 17h). As barras representam a média ± EPM de $n = 8$ /grupo. *** $p < 0,01$ (teste “t” de Student).

5.1.7 Avaliação dos parâmetros hematológicos após tratamento subcrônico com etoricoxib associado aos diferentes tipos de dietas

Os parâmetros hematológicos foram avaliados no final do tratamento com etoricoxib associado aos diferentes tipos de dietas nutricionais, ou seja, no 31º dia. Os grupos tratados com etoricoxib (1mg/kg) + dieta hiperlipídica (19.637 ± 3.879) e etoricoxib + dieta hiperglicídica (19.300 ± 4.562) apresentaram diferenças estatisticamente significativas para o hematócrito (HCT) em relação ao grupo tratado

apenas com etoricoxib (40.537 ± 2.410) para $p < 0,01$ (teste “t” de student). Quanto à hemoglobina (HGB), foi significativa a diferença para o grupo tratado com etoricoxib + dieta hiperglicídica (8.900 ± 1.940) em relação ao grupo tratado com etoricoxib (19.900 ± 2.134) ($p < 0,05$, teste “t” de Student). Na dosagem de hemácias, o grupo etoricoxib + dieta hiperglicídica (3.821 ± 0.893) apresentou diferença significativa quando comparada com o grupo tratado com etoricoxib (9.403 ± 1.027) ($p < 0,01$, teste “t” de Student). Em relação aos outros parâmetros hematológicos, não foram observadas diferenças significativas estatisticamente (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1. Parâmetros hematológicos de animais (ratos) tratados com etoricoxib (1mg/kg), etoricoxib associado a diferentes tipos de dietas nutricionais e dexametasona (5mg/kg), em fase de tratamento subcrônico (30 dias).

Parâmetros	Controle	Dexametasona	Etoricoxib	Etoricoxib + dieta Hiperprotéica
Hemácias / mm ³	5.0575 ± 0.8503	4.50875 ± 0.3091	9.40375 ± 1.027	7.10875 ± 0.4665
Hemoglobina g/dL	13.6125 ± 2.315	12.4875 ± 0.7197	19.9 ± 2.134	15.7375 ± 0.8573
HCT %	28.75 ± 5.155	29.6714 ± 2.689	40.5375 ± 2.410	33.625 ± 1.202
HCM pg	29.7 ± 5.101	27.95 ± 1.059	21.725 ± 0.7736	22.4375 ± 0.2345
CHCM %	51.45 ± 9.462	43.6625 ± 1.922	42.2625 ± 1.098	45.2 ± 0.5141
VCM fl	56.9 ± 2.855	64.625 ± 2.849	51.4625 ± 0.6814	49.5 ± 0.5503
Leucócitos x 10 ³ /mm ³	9.8375 ± 1.491	14.5 ± 1.983	14.1375 ± 1.694	19.675 ± 1.283

Os números representam a média erro padrão da média de n = 5 por grupo.

Tabela 2. Parâmetros hematológicos de animais ratos tratados com etoricoxib (1mg/kg), etoricoxib associado a diferentes tipos de dietas nutricionais e dexametasona (5mg/kg), em fase de tratamento subcrônico (30 dias).

Parâmetros	Etoricoxib + dieta Hiperlipídica	Etoricoxib + dieta Hiperglicídica	Etoricoxib + Dieta Padrão
Hemácias / mm ³	6.5525 ± 0.4665	3.82125 ± 0.893**	5.4957 ± 0.1169
Hemoglobina d/dL	14.9625 ± 3.223	8.9 ± 1.940*	12.7166 ± 0.4556
HCT %	19.637 ± 3.879*	19.3 ± 4.562**	37.8142 ± 1.219
HCM pg	28.7375 ± 3.421	30.5124 ± 6.0	23.7833 ± 0.6019
CHCM %	53.9125 ± 3.486	49.4125 ± 4.206	34.05 ± 0.7397
VCM fl	55.575 ± 2.548	59.0375 ± 5.144	68.7857 ± 1.428
Leucócito X 10 ³ /mm ³	16.3625 ± 3.066	14.5 ± 2.863	17.25 ± 2.413

Os números representam a média erro padrão da média de n = 8 por grupo. * p < 0.05, ** p < 0.01, teste “t” de Student.

5.1.8 Avaliação em fase de tratamento subcrônico (30 dias) com etoricoxib associado aos diferentes tipos de dietas nutricionais

Na avaliação do desenvolvimento ponderal dos animais tratados com etoricoxib (1mg/kg) e etoricoxib associado aos diferentes tipos de dietas nutricionais, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos tratados e o controle, entretanto o grupo tratado com etoricoxib + dieta hiperglicídica apresentou desenvolvimento ponderal menor que os outros grupos (Figura 9).

Em relação à diurese, pode-se observar ocorrência de variações em todos os grupos (Figura 10). Para os consumos de água e ração, houve variações praticamente semelhantes em todos os grupos experimentais (Figuras 11 e 12).

Quanto ao peso dos órgãos dos diferentes grupos de animais tratados com etoricoxib (1mg/kg), e etoricoxib associado a diferentes dietas nutricionais, não apresentaram diferenças significativas quando comparados ao grupo controle (Figura 13). O peso médio dos órgãos encontram-se dentro dos parâmetros normais para a espécie animal (ratos).

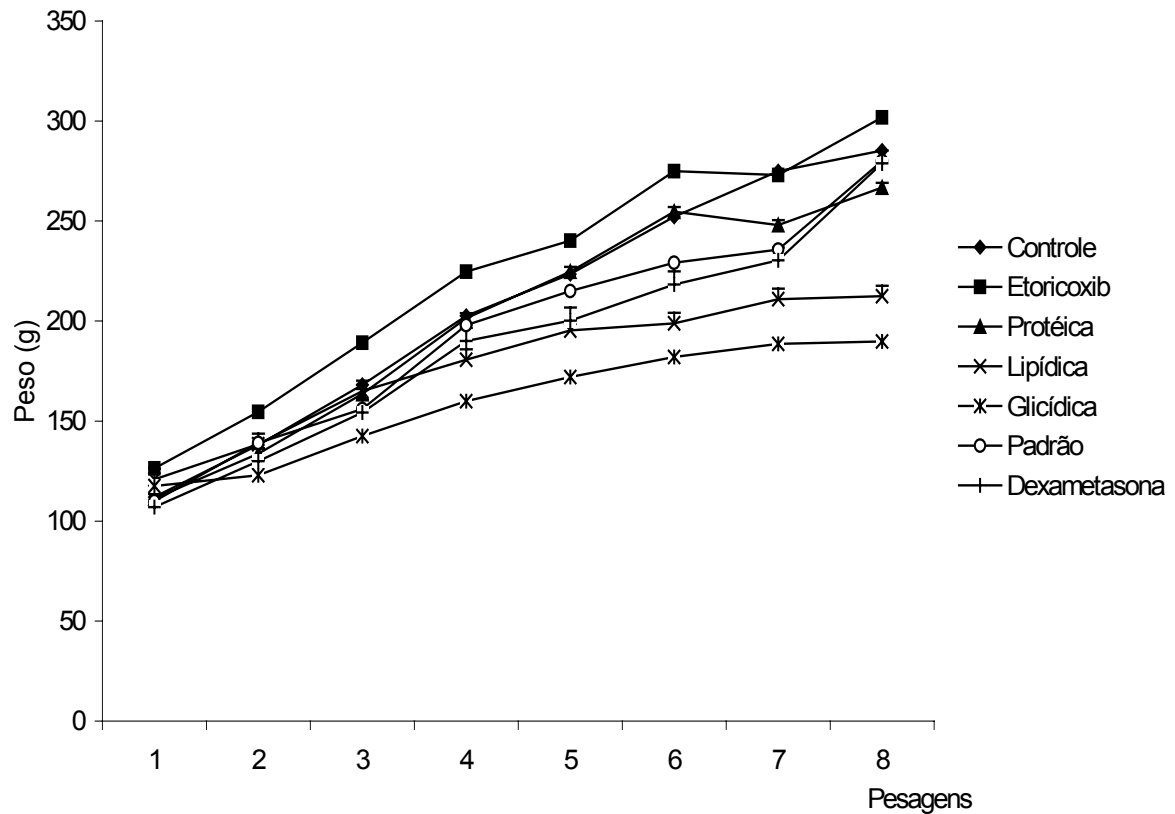


Figura 9. Desenvolvimento ponderal dos animais (ratos) tratados com etoricoxib (1mg/kg) e etoricoxib associado a diferentes dietas nutricionais, em fase de tratamento subcrônico (30 dias). Cada ponto representa a média $\pm$ EPM do número de animais de cada grupo (n = 8/grupo).

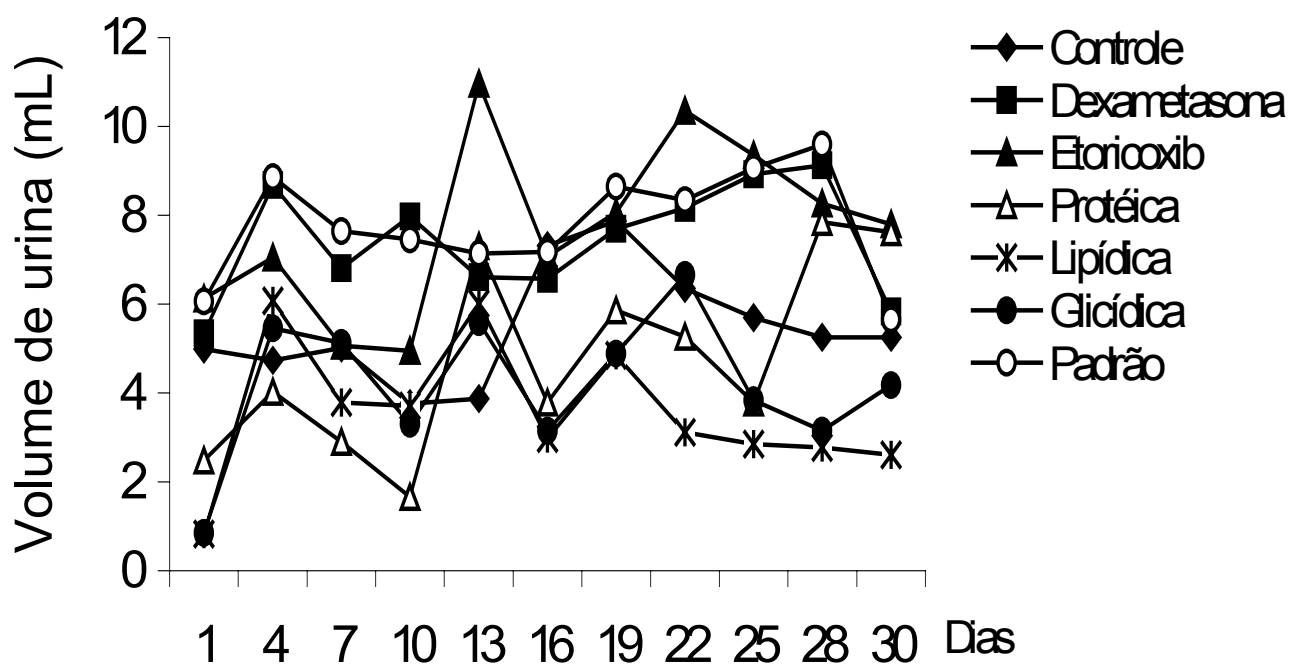


Figura 10. Controle da diurese dos animais (ratos) tratados com etoricoxib (1mg/kg) e etoricoxib associado a diferentes dietas nutricionais, em fase de tratamento subcrônico (30 dias). Cada ponto representa a média $\pm$ EPM do número de animais de cada grupo (n = 8/grupo).

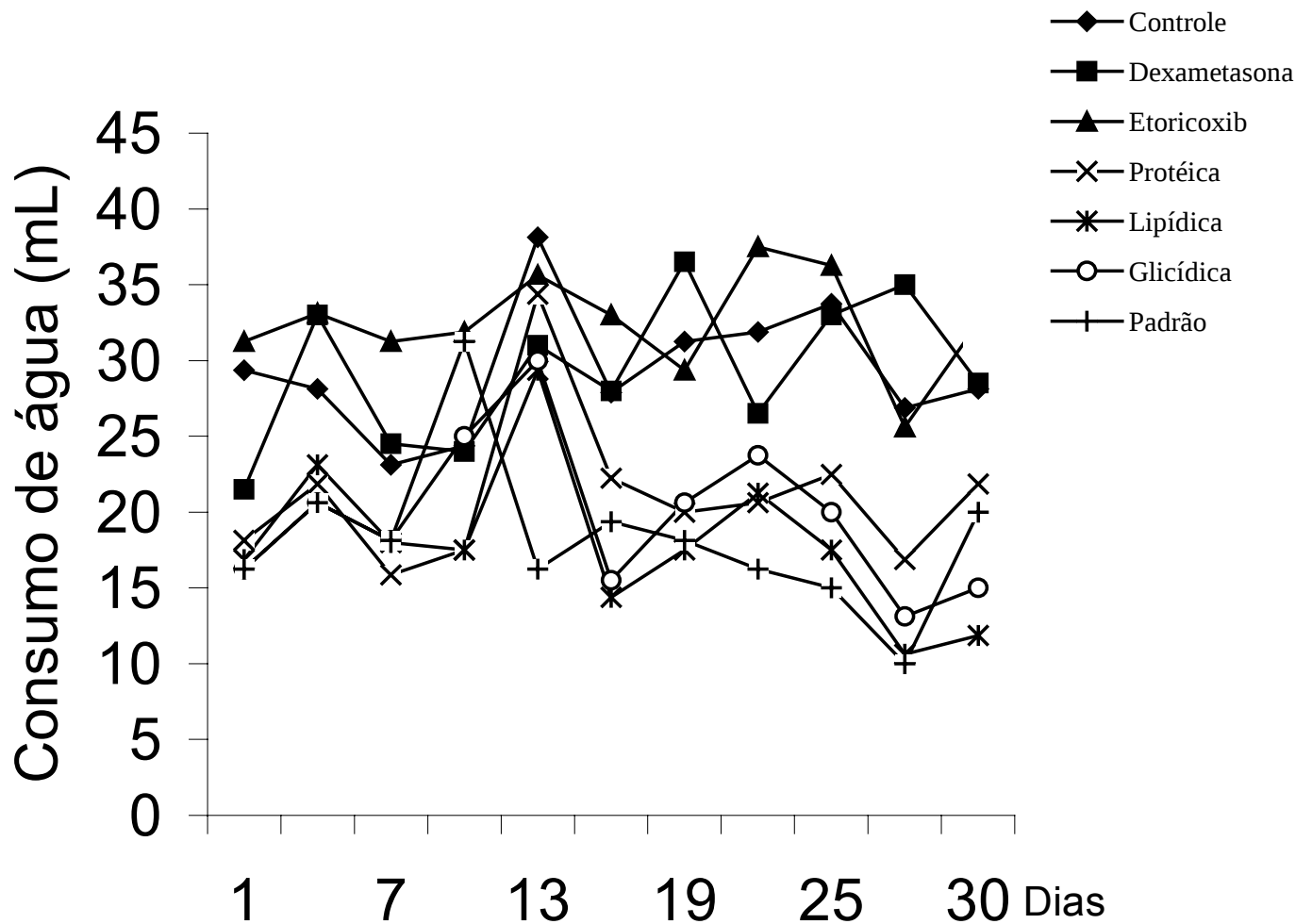


Figura 11. Consumo de água dos animais (ratos) tratados com etoricoxib (1mg/kg) e etoricoxib associado a diferentes dietas nutricionais, em fase de tratamento subcrônico (30 dias). Cada ponto representa a média $\pm$ EPM do número de animais de cada grupo (n = 8/grupo).

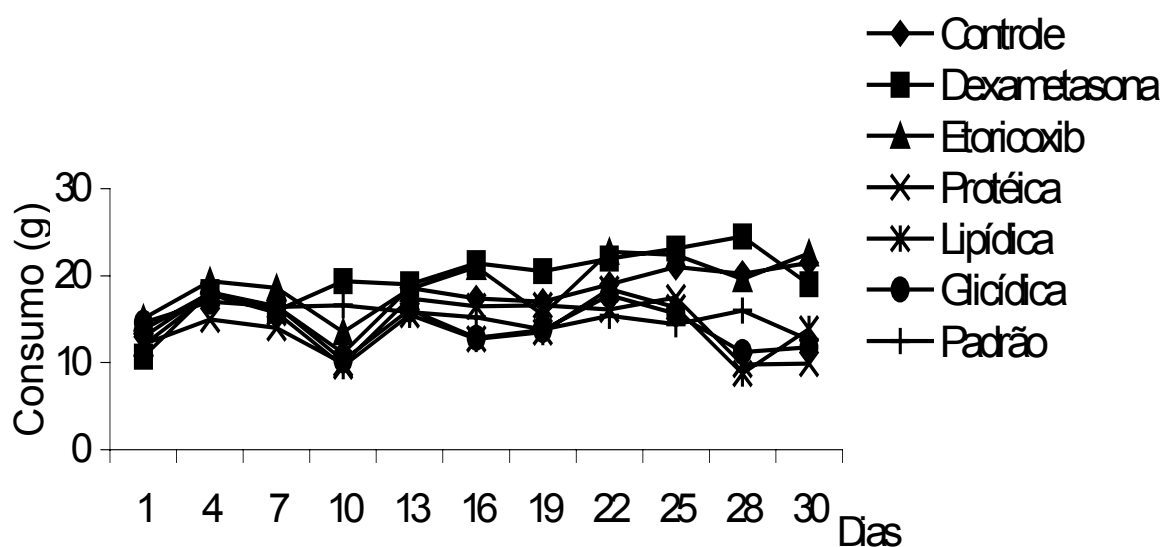


Figura 12. Consumo de ração dos animais (ratos) tratados com etoricoxib (1mg/kg) e etoricoxib associado a diferentes dietas nutricionais, em fase de tratamento subcrônico (30 dias). Cada ponto representa a média $\pm$ EPM do número de animais de cada grupo (n = 8/grupo).

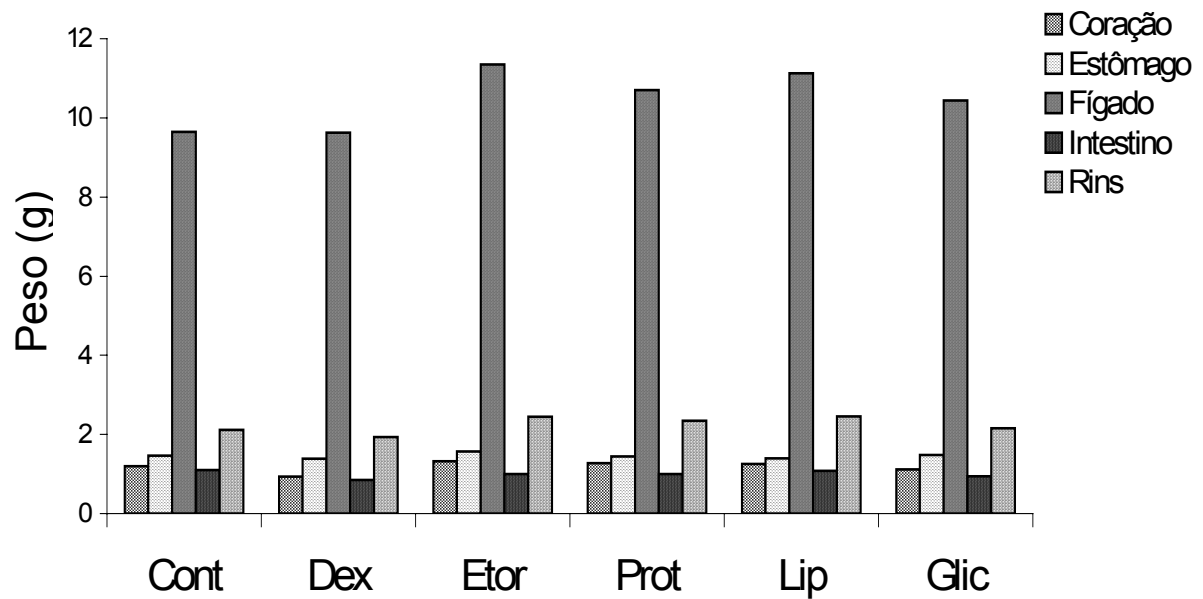


Figura 13. Peso dos órgãos dos animais (ratos) tratados com etoricoxib (1mg/kg) e etoricoxib associado a diferentes dietas nutricionais, em fase de tratamento subcrônico (30 dias). Cada ponto representa a média $\pm$ EPM do número de animais de cada grupo (n = 8/grupo).

6 DISCUSSÃO

Os princípios dos estudos de interação de drogas se baseiam nas perspectivas do uso de determinadas drogas em esquemas terapêuticos combinados, no desenvolvimento de novas drogas ou em drogas que já foram aprovadas, mas ainda não foi avaliado o seu uso concomitantemente com outras drogas, alimentos e bebidas. Neste caso específico, o etoricoxib (Arcóxia®) é um medicamento novo, posicionado para liderar a próxima geração de inibidores seletivos de COX-2. Este fármaco foi aprovado pelo FDA para o tratamento de artrite reumatóide e osteoartrites, dor aguda e dismenorréia primária (LIPSKY, 2001).

O etoricoxib é um coxib de segunda geração, potente e de ação rápida, sendo motivo atualmente de muitos ensaios clínicos. É o mais seletivo de COX-2 de todos os coxibs. Nos ensaios com plasma sanguíneo, a razão de seletividade para COX-2 foi de 106, fazendo com que o etoricoxib seja aproximadamente 3 vezes mais seletivo que o rofecoxib e valdecoxib, e 15 vezes mais seletivo que celecoxib (DALLOB et al., 2003).

No estudo de interação, é considerada também a capacidade da droga de causar modificações que podem afetar outras drogas, e, até o presente momento, não foi apresentado nenhum estudo que descreva possíveis interações para o etoricoxib.

Para o uso de drogas como componente de terapia combinada ou para uma droga com alta possibilidade de uso com outras drogas, a possibilidade de ocorrência de interação, a eficácia clínica e a segurança da droga deverão ser avaliadas através de estudos não clínicos de farmacocinética, toxicidade e estudos farmacológicos.

Se necessário, os estudos clínicos ou não clínicos de interação de drogas devem ser conduzidos para que se possa avaliar a possibilidade de interação e a sua influência na terapia. Drogas que requerem particular atenção são aquelas que causam severos efeitos colaterais.

Determinados medicamentos são utilizados concomitantemente com outras drogas e muitas vezes a interação droga-droga ocorre devido a este uso. Entretanto, poucos estudos de interação são relatados, e alguns deles descrevem reações adversas sérias (TERESI et al., 1994).

A interação de drogas é um fenômeno que ocorre com o uso concomitante de drogas, drogas e alimentos, ou pelo estilo de vida, com o uso de cigarro, álcool e outras bebidas, que podem afetar a farmacocinética da droga e/ou a eficácia ou produzir efeitos colaterais pela interação farmacodinâmica (LEWIS et al., 1995).

O estado nutricional, e/ou a ingestão de nutrientes específicos pode modificar a disposição da droga, por interferir na absorção, distribuição, e na metabolização.

Delzenne et al. (2001) demonstraram que nutrientes interferem com o metabolismo de drogas por modificarem enzimas que participam da reação de fase I (citocromo-P450 dependente da função oxidase) e de fase II (glucuronosil, sulfonil - ... transferases), ou pela modulação de coenzimas (NADPH, ácido UDP-glucurônico). Componentes dos alimentos envolvidos na modificação do metabolismo de drogas são macro-nutrientes (carboidratos, lipídeos, proteínas, etanol), micronutrientes (vitaminas, minerais) ou fitoquímicos.

Especificamente neste estudo avaliou-se, em nível pré-clínico, a interação do medicamento etoricoxib com dietas hiperlipídica, hiperprotéica, hiperglicídica e dieta padrão frente a sua ação antiinflamatória e analgésica.

Muitos dos métodos usados para testar drogas antiinflamatórias são baseados na habilidade de tais agentes inibirem o edema induzido pela injeção de agentes inflamatórios como a carragenina.

Muitos estudos indicam ser a inibição da síntese das prostaglandinas o principal mecanismo das ações terapêuticas dos AINE (antiinflamatórios não esteróidais). A indometacina é uma exceção notável porque ela é mais potente nos testes inflamatórios do que no ensaio de inibição enzimática, como mostrado no ensaio de edema de pata de rato nos grupos tratados com etoricoxib e diferentes tipos de dietas nutricionais (CARVALHO, 2004).

A resposta edematogênica é um dos sinais da resposta inflamatória decorrente do aumento da permeabilidade vascular, que ocorre na microcirculação, devido à ação dos mediadores liberados (RANG et al., 2004).

A carragenina é um polissacarídeo extraído de algas que induz resposta inflamatória local mensurável. É o modelo de edema de pata mais utilizado para avaliar efeito antiinflamatório de drogas, geralmente quantificado por pletismômetro. Apresenta duas fases inflamatórias e uma terceira não característica (MELO, 2002). Na primeira hora, logo após injeção da carragenina, há aumento da permeabilidade vascular mediada por histamina e serotonina. Na segunda hora, o aumento da permeabilidade é ocasionado por cininas. Na terceira hora, o aumento da permeabilidade vascular ocorre devido à ação das prostaglandinas.

A administração de carragenina nas patas de ratos induziu edema de forma gradual, mensurável a partir da primeira hora após sua indução, sendo o pico máximo de edema obtido na quarta hora.

O tratamento com etoricoxib na dose de 1 mg/kg, correspondente à dose de uso humano (trinta minutos após a aplicação do estímulo edematogênico),

associado aos diferentes tipos de dietas nutricionais, inibiu o edema significativamente a partir da terceira hora, sugerindo não produzir interação com as dietas que possam afetar a ação antiedematogênica (Figura 1).

Os granulomas são nódulos de tecido de granulação, compostos por fibroblastos, capilares e macrófagos modificados. Pode ser encontrada necrose central. Na formação do granuloma ocorre, inicialmente, proliferação de macrófagos, que podem vir a sofrer fusão originando células gigantes multinucleadas, ocupando a porção central do granuloma. Na periferia encontram-se linfócitos T, responsáveis pela hipersensibilidade tardia. Vasos sanguíneos e fibroblastos proliferam na periferia do granuloma para nutri-lo e dar suporte à estrutura (TROWBRIDGE, 2002).

Repetto e Lesuy (2004) demonstraram a existência de três fases após a implantação dos péletes. A primeira, que compreende as primeiras três horas após a implantação, denomina-se fase transudativa; a segunda, entre três e 72 horas, fase exudativa; e a terceira, de 72 horas até o sexto dia, proliferativa.

Estas fases estão relacionadas com os fenômenos ocorridos durante o processo inflamatório. Segundo Correa (2000), os fenômenos básicos são comuns a qualquer tipo de inflamação, independentes do agente inflamatório. São divididas em cinco etapas, admitindo ocorrerem concomitantemente. A fase transudativa corresponde à fase irritativa e à vascular, onde há liberação de mediadores e aumento da permeabilidade vascular. A fase exsudativa caracteriza-se por exsudato celular e plasmático. Apresenta, ainda, uma 4ª fase, degenerativa-necrótica e uma 5ª, correspondente à proliferativa (produtiva –reparativa).

A inflamação crônica aparece quando o agente inflamatório não for vencido, caracterizando-se pela presença de elementos proliferados na área inflamada, tais como linfócitos, plasmócitos, mastócitos, monócitos e histiócitos. Além deles,

proliferam no local inflamado fibroblastos, capilares sanguíneos e outros tecidos de reparo (SANTOS JÚNIOR, 2003).

As inflamações crônicas podem originar-se da inflamação aguda devido à permanência do agente agressor, que não foi vencido e continua multiplicando e atuando, porém menos intensamente (VANE, 2002).

Os agentes antiinflamatórios provocam a modificação da reação inflamatória, em geral, inibindo a araquidonato ciclooxygenase (COX) e, portanto inibindo a produção de prostaglandinas e tromboxanos. A COX-2 é induzida nas células inflamatórias quando estas são ativadas, sendo responsável pela produção de prostanoídes da inflamação (CARDINALI, 2001).

Diante de todas as descrições acima expostas, o ensaio de granuloma representa um modelo inflamatório crônico, em que o processo de desenvolvimento pode ser inibido por drogas antiinflamatórias específicas, tais como as esteroidais.

No teste do granuloma, com os diversos tratamentos foram observados resultados inibitórios altamente significativos ($p < 0,01$) quando comparado com o grupo controle, não havendo diferença significativa quando comparado com o grupo tratado com a dexametasona, demonstrando assim, que a associação do etoricoxib aos diferentes tipos de dietas não interferiu no seu efeito sobre o processo inflamatório granulomatoso (Figura 2).

O teste mais utilizado para avaliar atividade antiinflamatória tópica de novas drogas é o teste do eritema em orelha de camundongos induzido por óleo de croton. Esse óleo é irritante vascular, causando infiltração leucocitária de polimorfonucleares, causando também edema intracelular e dermatite tópica aguda.

Na fase inicial, há degranulação dos mastócitos; em roedores, esses grânulos contêm mediadores inflamatórios com predominância de serotonina. Zibetti et al.

(2002) evidenciaram a participação da serotonina na hiperalgesia. Há ainda aumento da permeabilidade vascular e da quimiotaxia de leucócitos.

Neste ensaio, os grupos tratados com etoricoxib associado às diferentes dietas nutricionais produziram resultados estatisticamente significativos quanto à inibição do eritema pelo óleo de croton, demonstrando assim que a interação do etoricoxib com as dietas potencializou seu efeito sobre os mediadores envolvidos na resposta edematogênica, já que a resposta inibitória provocada pelo eterocoxib não foi significativa (Figura 3).

A histamina é um mensageiro químico responsável por inúmeras respostas celulares, incluindo reações alérgicas e inflamatórias, secreção de ácido gástrico e, possivelmente, neurotransmissão em determinadas partes do cérebro. Não possui aplicações clínicas, mas agentes inibidores de histamina têm aplicações terapêuticas importantes. Sintetizada no organismo a partir da descarboxilação da histidina, e secretada pelos mastócitos em reações alérgicas ou em traumas, tem ação vasodilatadora pronunciada. Atua sobre receptores H_1 , H_2 e H_3 . Tem ação de curta duração. Inicia eventos intracelulares, tais como degradação do fosfatidilinositol em IP_3 e DAG. A exsudação do plasma é induzida pela ligação histamina-endotélio. A histamina induz síntese de PGI_2 e NO, que produzem vasodilatação. Provoca vasoconstrição dos músculos intestinais e brônquicos (CHAMPE e HARVEY, 2002; ABBAS et al., 2003; CARVALHO, 2004; RANG et al., 2004).

A amina vasoativa histamina é importante para o início dos primeiros eventos da inflamação aguda porque medeia a resposta monofásica do aumento de permeabilidade. Para que tenha ação, a histamina deve ligar-se aos receptores H_1 presentes nas células endoteliais, produzindo assim espaços inter-celulares dos

quais as substâncias atravessam para o espaço intersticial (FERNANDEZ et al., 2004).

Para visualizar e quantificar o extravasamento plasmático no processo inflamatório no teste da permeabilidade vascular foi realizada a aplicação intravenosa prévia do azul de Evans, sob efeito anestésico. A ciproheptadina foi usada como medicamento clássico inibidor de receptor H_1 , o qual inibiu de forma significativa a permeabilidade vascular provocada por histamina. O tratamento com etoricoxib e etoricoxib associado às diferentes dietas não foi capaz de inibir este processo, o qual possui como característica a participação de histamina (Figura 4).

O desenvolvimento de métodos para a medida de dor e seu alívio, em animais de laboratório, tem sido incrementado nos últimos anos. O princípio da maioria deles se baseia na indução da dor através de um estímulo, supostamente doloroso, previamente escolhido, que determina uma resposta mensurável de preferência quantitativamente, com valores diretamente proporcionais à intensidade do estímulo que, com a introdução de um procedimento ou substância, é diminuída (analgésico) ou aumentada (hiperalgésico). Os principais métodos, ou pelo menos os de maior utilização, são os obtidos através do estímulo mecânico (compressão da pata) ou químico (teste da formalina e de contorções) (RANG et al., 2004).

De acordo com RANG et al. (2004), quando são injetadas substâncias irritantes intraperitonealmente, em camundongos, é manifestada uma síndrome caracterizada por contorções intermitentes do abdômen, torção do tronco e extensão das patas traseiras. Ocorre lesão tecidual e liberação de mediadores da inflamação, responsáveis pela indução do estímulo nociceptivo que pode ser bloqueado por anestésicos locais e substâncias analgésicas.

No ensaio de contorções, o tratamento com etoricoxib não produziu efeito analgésico, e somente a associação do etoricoxib com a dieta hiperprotéica levou a produção de efeito analgésico periférico (Figura 5). Ressalta-se que o etoricoxib possui como característica de baixa ação analgésica e potente ação antiinflamatória.

O modelo da formalina é excelente para estudar a antinocicepção central, que ocorre na fase aguda. Ao administrar formalina intraplantar, as fibras C aferentes são estimuladas, ocorrendo a dor aguda que persiste por cinco a dez minutos, com período de aquiescência de vinte a trinta minutos, quando acontece a fase tardia causada por inflamação e estimulação neuronal da medula espinhal (RUBINS, 2002). Há envolvimento dos receptores pós-sinápticos NMDA (N-metil-*D*-aspartato), que respondem às fibras C e A delta. Esses receptores estão associados com processos de aprendizagem e memória, estados dolorosos agudos e crônicos. Quando o estímulo sobre as fibras C é repetitivo, ocorre o “Wind-up”, havendo ampliação dos campos receptivos e da resposta dos neurônios nociceptivos espinhais, sendo liberados glutamato e substância P que estimulam os receptores NMDA. Esses receptores podem ativar a proteína C quinase, através da cascata de inositol, sendo sintetizados óxido nítrico e prostaglandinas. Esse processo leva à hiperalgesia secundária e à alodinia (WEI et al., 2001; SUÁREZ et al., 2005).

A morfina aumenta o limiar da dor e age ao nível central, diferentemente dos AINEs, porém esses têm uso indicado para diminuir em até um terço o uso de opiáceos (RANG et al., 2004).

Os resultados do teste de formalina, tanto na fase aguda, quanto na fase tardia, mostraram alta inibição do processo hiperalgésico ($p < 0,01$) quando comparados ao grupo controle. Neste caso específico, a associação do etoricoxib com a dieta hiperlipídica produziu resposta similar ao tratamento somente com

etoricoxib, e todos os outros tipos de associações levaram a efeitos inibitórios significativamente melhores que o tratamento isolado (Figura 6).

Numerosos fatores estão envolvidos nos danos provocados na mucosa gastrointestinal pelos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). Os AINEs diminuem os mecanismos de defesa do estômago em diferentes níveis, destrói a barreira da mucosa, diminui a superfície de hidrofobicidade e a corrente sanguínea da mucosa, e inibe a síntese de prostaglandinas. Os AINEs têm ação inibitória sobre a ciclooxigenase inibindo a formação de prostaglandinas, tendo como efeito adverso os danos gástricos, principalmente quando não são COX-específicos, inibindo tanto COX-1 como COX-2 (CARVALHO, 2004). A Indometacina é um potente analgésico e antiinflamatório, porém causa grandes danos na mucosa gástrica, como foi confirmado nesse experimento (Figura 7).

O desenvolvimento das úlceras pépticas ainda não está bem esclarecido, mas existem fatores que podem estar envolvidos nesse processo, como o desvio no equilíbrio entre os mecanismos de lesão da mucosa (secreção e ação do ácido e da pepsina) e mecanismos protetores da mucosa (secreção e ação do muco e do bicarbonato) (REPETTO & LESUY, 2004).

Os mecanismos protetores da mucosa podem ser anulados pelos AINES, que diminuem a síntese de prostaglandina. As prostaglandinas estimulam a secreção de muco e de bicarbonato, diminuem a secreção gástrica e causam vasodilatação, aumentando assim, a eliminação de ácido que se difunde na submucosa (RANG et al., 2004).

A toxicidade associada com a terapia de AINEs se deve, principalmente, a inibição de COX-1, quando que os efeitos terapêuticos derivam da inibição da enzima induzida COX-2. Os compostos que inibem de maneira seletiva COX-2

apresentam menor toxidade gástrica e renal, do que os que normalmente se associam ao uso de AINE clássico. Existe considerável evidência a respeito de que os inibidores seletivos causam significantes complicações GI menores que os não-seletivos (VANE, 2002).

No experimento de úlcera por estresse, o grupo tratado com etoricoxib associado à dieta padrão, nas condições do experimento, desencadeou índice de úlcera maior que os grupos tratados com etoricoxib e indometacina, sendo o grupo tratado com etoricoxib associado à dieta hiperglicídica o que produziu menor índice ulcerativo, evidenciando baixa interferência sobre a mucosa gástrica (Figura 7).

Na avaliação do desenvolvimento ponderal, diurese, consumo de ração e água nos diversos grupos tratados com etoricoxib, etoricoxib associado às diversas dietas nutricionais por 30 dias, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas, o mesmo sendo observado para o peso dos órgãos; todos estes parâmetros permaneceram dentro dos valores considerados normais para a espécie animal empregada (STEVENS et al., 1982). Em relação à diurese, pode-se observar que ocorreram variações em todos os grupos (Figura 10). A variação do volume de urina pode ocorrer devido ao isolamento dos animais em gaiolas metabólicas, como também a manipulação diária destes, que leva à ocorrência de estresse, o que influencia na diurese.

Os parâmetros hematológicos foram avaliados no final do tratamento com etoricoxib associado aos diferentes tipos de dietas nutricionais. Os grupos tratados com etoricoxib + dieta hiperlipídica e etoricoxib + dieta hiperglicídica apresentaram diferenças estatisticamente significativas para o hematócrito (HCT) em relação ao grupo tratado apenas com etoricoxib. Quanto à hemoglobina (HGB), foi significativa a diferença para o grupo tratado com etoricoxib + dieta

hiperglicídica em relação ao grupo tratado com etoricoxib. Na dosagem de hemácias, o grupo etoricoxib + dieta hiperglicídica apresentou diferença significativa quando comparada com o grupo tratado com etoricoxib. Este fato é relevante, principalmente para o grupo tratado com etoricoxib associado à dieta hiperglicídica, já que foi notória a interferência da associação desta dieta ao etoricoxib sobre estes parâmetros hematológicos. Vale ressaltar que alguns antiinflamatórios não esteroidais, tais como a aspirina, provocam alterações hematológicas quando utilizados de forma sub-crônica isoladamente (HODGSON et al., 1997).

7 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos, sugere-se que:

- a) O etoricoxib atua sobre reações inflamatórias de características aguda e crônica, envolvendo metabólitos do ácido araquidônico;
- b) A associação do etoricoxib aos diferentes tipos de dietas empregadas não alterou o efeito antiinflamatório nos ensaios empregados;
- c) O etoricoxib foi efetivo sobre os modelos de hiperalgesia, demonstrando ação analgésica periférica, envolvendo mecanismos sobre metabólitos do ácido araquidônico;
- d) A associação do etoricoxib aos diferentes tipos de dietas empregadas potencializou o efeito analgésico, principalmente quando associado à dieta hiperprotéica para dor periférica e dieta hiperglicídica para dor central;
- e) No ensaio de úlcera por estresse, o tratamento com etoricoxib não potencializou a ocorrência de úlcera gástrica;
- f) A associação do etoricoxib à dieta hiperglicídica diminui o índice de lesão gástrica;
- g) O tratamento com etoricoxib isolado não interferiu sobre os parâmetros hematológicos avaliados;
- h) As associações do etoricoxib às dietas hiperlipídica e hiperglicídica provocaram interferências sobre alguns parâmetros hematológicos;
- i) A associação do etoricoxib à dieta hiperglicídica provocou interferência sobre a taxa de hemoglobina e hemácias;

j) O tratamento em fase subcrônica (30 dias) com etoricoxib e etoricoxib associado as diferentes dietas nutricionais não produziu alterações sobre o desenvolvimento ponderal, diurese, consumo de água e ração.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. Imunologia Celular e Molecular. 4 ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2003. 302 p.

AGRAWAL, N.G.B., et al. Single and multiple-dose pharmacokinetics of etoricoxib, a highly selective inhibitor of COX-2, in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther, v. 71, p. 50, 2002.

AGROWE, F. M., et al. Caffeic acid derivatives: in vitro and in vivo anti-inflammatory properties. Free Radic Res., Florianópolis, v. 38, n.11, p.1241 -1253, 2003.

AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS. Absorption, metabolism, and excretion of etoricoxib, a potent and selective COX-2 inhibitor, in healthy male volunteers. Pharmacology and Experimental therapeutics, v. 31, p. 224-232, 2003.

AUGUSTO, A.L.P., et al. Terapia Nutricional. Sao Paulo: Atheneu., 1995.

BASILE, A. C., et al.: Pharmacology assay of *Casearia sylvestris*. I: Preventive anti-ulcer activity and toxicity of the leaf crude extract. J. Ethnopharmacol, v. 30, p. 185-187, 1990.

BOMBARDIER, C. et al. Comparasion of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with artheritis. N. Engl. J. Med., 2000.

BONNET, C.S.; WALSH, D.A. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. Rheumatology Advance, p. 5-12, 2004.

BOVILL, J.G. Farmacología y Acciones clínicas de los AINES COX-2 seletivos. BMJ, v. 3, n. 44, 2002.

BOZZA., R.; AYOUB S. S. Cox-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. v. 72, n. 2, p. 85 - 87, 2003.

BRODY, T.M.; LARNER, J.; MINNEMAN, K.P. Human Pharmacology Molecular to clinical. St. Louis, 1994.

BROSSEAU, L., et al. Efficacy of the transcutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of chronic low pack pain: a metaanalysis. Spine, FMI, v.27, n.6, p. 596-603, 2003.

BUTTGEREIT, F.; BURMESTER, G.R.; SIMON, L.P.: Gastrointestinal toxic side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and ciclooxygenase-2-specific inhibitors. American Journal of Medicine, p. 13-19, 2001.

CANÃS, M. Antiinflamatórios no esteroidais inibidores específicos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2): Los coxib. Femeba IV, n. 65, p. 8-10, 2003.

CARDINALI, V. Drug topics red book. Montvale, NJ: Medical Economics, v. 105, p. 547-58, 2001.

CARPENTER, A.B. Immunology, Inflammation and Genetics, In: Clinical care in the rheumatic diseases, Rio de Janeiro: Elsevier, 2001. p. 15-21.

CARVALHO, J.C.T., Validação química-farmacológica da espécie vegetal Pterodom emarginatus (Atividade antiinflamatória). 283p. Tese de Doutorado. FCF/USP/São Paulo, 1998.

CARVALHO, J.C.T. Fitoterápicos Anti-inflamatórios: Aspectos químicos, farmacológicos e aplicações terapêuticas. São Paulo: Tecmedd, 2004. cap.4, p. 49-68.

CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A.. Bioquímica Ilustrada. Trad. Ane Rose Bolner. 2 ed., Porto alegre: artes Médicas Sul (ARTMED), 2002. p. 271.

CHAN, F.K.L.: Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk. N. Engl. J. Med, v. 47, p. 2104-2110, 2002.

CHAURET, N., et al. In vitro metabolism considerations, including activity testing of metabolites, in the discovery and selection of the COX-2 inhibitor etoricoxib. Bioorg Med Chem Lett, v. 11, p. 1059-1062, 2001.

CLAN, W.; DANNHARDT, G. Novel insights and therapeutical application in the field of inhibitors of COX-2. Curr Med Chem, v. 11, n. 24, p. 3147 - 3161, dec. 2002.

COLLINS, F.M. Cellular antimicrobial and utilization in sepsis. Crit. Care Clin. V. 5, p. 81-88, 1978.

CONSTANZO, L. S. Fisiologia. Tradução Antônio José Magalhães da Silva Moreira; Adilson Dias Salles; João Paulo de Campos. 2 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. 465 p.

CORREA, L.; NOVELLI, M. D. Patologia Geral: Inflamação. São Paulo: Faculdade de Odontologia, USP, 2000. Disponível em: <www.fo.usp.br/lido/patoartegeral>. Acesso em: 01/03/2006.

DALLOB, A., et al. Characterization of Etoricoxib, a Novel, Selective COX-2 Inhibitor. J Clin Pharmacol, v. 43, p. 573-585, 2003.

DELZENNE, N. M.; VERBEECK, R.K.. Interactions of food and drug metabolism. J.Pharm.Belg., v. 56, n.2, p. 33-37, mar-apr. 2001.

DUFFY, P.H., et al. Effect of the AIN-93M Purified Diet and Dietary Restriction on Survival in Sprague-Dawley Rats: Implications for Chronic Studies. J. Nutr. V. 132, p. 101-107, 2002.

FERNANDEZ, P., et al. A novel cyclooxygenase-2 inhibitor modulates catabolic and antiinflammatory mediators in osteoarthritis. Biochem Pharmacol, v. 68, n.3, p. 417-421, aug. 2004.

FERREIRA, C.P. Bioquímica Básica. 4 ed. São Paulo: MNP editora, 2002. p. 45-51.

GARAVITO, R.M. Systemic Inflammatory Response Syndrome. Nature Struct. Biol. V. 3, 2002.

GILROY, S., et al. Allelopathy and Exotic Plant Invasion: From Molecules and Genes to Species Interactions. Science. v. 301. n. 5638, p. 1377 – 1380, september. 1999.

GOLDMAN, M.; SCHUTZER, S. Valdecoxib: A COX-2 Inhibitor for treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and primary dysmenorrhea. Formulary, p. 68-77, 2002.

GOTZSCHE, P.C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin Evid., v. 8, p. 1203-1211, 2002.

GRIFFIN, M.R.; SCHEIMAN, J.M. Prospects for changing the burden of nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicity. American Journal of Medicine, p. 33-36, 2001.

GUPTA, S.; CROFFOD, L.J. An update on specific COX-2 inhibitors: The Coxibs. Bulletin on the Rheumatic Diseases: For Evidence-Based Management of Rheumatic Diseases, p. 1-4, 2001.

HASHIN, R., et al. Fluid resuscitation induced cardiac. J. Trauma. V. 53, 2002.

HARPER, J.N. Metabolic Mechanism of drug-nutrient interactions. Fed. Proc., v. 44, p. 124-129, 2001.

HAWK, E.; LUBET, R.; LIMBURG, P. Chemoprevention in hereditary colorectal cancer syndromes. Bichem, v. 86, p. 2551, 2002.

HENRY, D.; McGETTINGAN, P. Commentary on rofecoxib caused fewer endoscopic gastroduodenal ulcers than ibuprofen in osteoarthritis. Evidence Based Medicine, v. 5, p. 74, 2000.

HODGSON, E.; LEVI, P.E. A textbook of modern toxicology. Stamford: Appleton & Lange, 1997.

JOHNSON, B. M.; BOLTON, J. L. ; VAN BREEMEN, R. B.. Screening botanical extracts for quinoid metabolites. Chem Res Toxicol, v. 14, n. 11, p. 1546 -1551, nov. 2001.

JOHNSON, J.L., et al. Alteration of postinjury hyperinflammatory response by means of resuscitation with a red cell substitute. J. Trauma., 2003.

JÜNI, P., et al.: Are selective COX-2 inhibitors to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug. The Lancet, v. 364, p. 2021-2022, 2002.

KASSAHUN, D.A.; FLETCHER, B.S.; VARNUM, B.C.; LIM, R.W.: Analysis of the effect of COX-2 specific inhibitors. J. Biol. Chem. v. 266, p. 12866-12872, 2001.

KOSTER, R., ANDERSON, M., BEER, E.J., 1959. Acetic acid for analgesic screening. Federation Proceedings, v. 18, p. 412 – 416. jun. 2002.

KURUMBAIL, R.G., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs-differences and similarities. Nature, v. 384, p. 644-648, 1996.

LEWIS, C.W., FRONGILLO, E.A., ROE, D.A. Drug-nutrient interactions in three long-term care facilities. J Am Diet Assoc., v. 95, p. 309-315, 1995.

LIPSKY, P.E. Recommendations for the clinical use of cyclooxygenase-2-specific inhibitors. American Journal of Medicine, p. 3-5, 2001.

MACRAE, F. Strategies against NSAID-induced gastrointestinal side effects: part 1. The Pharmaceutical Journal , v. 272, p. 187-189, 2004.

MEDURI, U.G.; YATES, C.R. Systemic Inflammation-Associated Glucocorticoid Resistance and Outcome of ARDS. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1024: 24-53, 2004.

MEIER, R., SCHULER, W., DESAULLES, P. Zur frage des mechanismus der hemmung des bindegewebswachstums durch cortisone. Experientia, v. 6, p. 469-471, 1950.

MELLO, C. B. Inibição de edema de pata de camundongos induzida por carragenina. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA EXPERIMENTAL. Resumos... Águas de Lindóia: SBFTE, 2002. 36' p.

NEEDLEMAN, P.; FU, J. The introduction and suppression of prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. J Clin Inves, v. 86, p. 1375-1379, 1990.

NIEMEGEREERS, C.J.E., AWOUTERS, F., LENAERTS, F.M. The activity of suprofen on nystatin-induced paw oedema in rats. Arzneimittel-forschung, v. 23, p. 1516-1519, 1975.

PENILDON, S. Farmacologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 1374 p.

PENNING, T.D., et al. Foods and nutritional aspects. J. Med. Chem. v. 40, 2002.

PEPPER, M.M.; SING, G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antinflammatory drugs. N. Engl. J. Med., v. 21, n. 1, p. 41-44.

POWER, D.E.; MOORE, A.O. Food medication interactions. FMI, USA, v. 55, p. 45-48, 2001.

RANG, H. P. et al. Farmacologia. Tradutores: Patrícia Lydie Voeux, Antônio José 904p., Magalhães da Silva Moreira. Rio de Janeiro: Elsevier. 2004, 904 p.

RANI, P.; SRIVASTAVA, V.K.; KUMAR, A.: Synthesis and antiinflammatory activity of heterocyclic indole derivatives. Eur J Med Chem, May 1, 2004; 39 (5): 449-52.

RANKIN, J.A. Biological mediators of acute inflammation. AACN Clin Issues, v. 15, n.1, p. 3-17, jan. 2004.

RAY, W.A., et al.: Cox-2 selective nonsteroidal and anti-inflammatory drugs and risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. Lancet, v. 360, p. 1071-1073, 2002.

REIS, N.T. COPLE, C.S. Nutrição Clínica na hipertensão arterial. Rio de Janeiro: Revinter, 2002.

REPETTO, M. G. ; LESUY, S. F.. Antioxidant properties of natural compounds used in popular medicine for gastric ulcers. Braz J Med Biol Res, v. 35, n. 5, p. 523 - 534, may 2004.

RIENDEAU, D., et al. Etoricoxib: preclinical profile and comparasion with others agents that selectively inhibit COX-2. J. Pharmacol. Exp. Ther., v. 296, p. 558-566, 2001.

RODRIGUES, A.D., et al. Absorption, metabolism, and excretion of etoricoxib, a potent and selective cyclooxygenase-2 inhibitor, in healthy male volunteers. The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics. DMD, v. 31, p. 224-232, 2003.

RUBINS, A.; RUBINS, H. Cox-2 inhibtors and rheumatoid arthirits. Retrieved, v. 103, n. 23, p. 2028-2034, 2002.

SANTOS JÚNIOR, J.C.M. Rubor, calor, tumor e dor e o paciente grave. Revista brasileira de coloproctologia, v. 23, n. 3, p. 206-210, 2003.

SILVERSTEIN, F.E.: Gastrointestinal toxicity with Celecoxib vc. NSAID for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. JAMA, v. 283, p. 1247-1255, 2000.

SING, G.: Gastrointestinal complications of prescription and over the counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs. AM. J. Ther, v. 7, p. 115-121, 2000.

STEVENS, K.R.; GALLO, M.A. Practical cobsiderations in the conduit of chronic toxicity studies. In: A. W. Hayes (Ed.). Principles and Methods of Toxicology. Raven Press, New York, p. 53-77, 1982.

SUAREZ, I. et al.. Neuronal and inducible nitric oxide synthase expression in the rat cerebellum following portacaval anastomosis. Brain Res, v. 1047, n. 2, p. 205 – 213, jun. 2005.

TALLEY, J.J.: Inflammatory pain, prostaglandin and the development of peripheral analgesics. Prog. Medicine Chemical. v. 36, p. 201-234, 2000.

TERESI, M.E., MORGAN, D.E. Attitudes of health-care professionals toward patient counseling on drug-nutrient interactions. Annals of Pharmacotherapy. v. 28, p. 576-580, 1994.

TORTORA, G. J.; GRABOWSKI, S. R. Princípios de Anatomia e Fisiologia. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

TROWBRIDGE, H.O.; EMLING, R.C.: Mediadores químicos da resposta vascular. Inflamação uma revisão do processo. São Paulo: Quitesence Publishing CO Inc., p. 27-42, 2002.

TYNDALL, A.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs into the 21st Century. New Paradigms, opportunities and questions. Zurich: EULAR, 2000. cap. 4, p. 15-16.

VANE, J. R. Nomenclature for COX-2 inhibitors. Lancet, v. 356, p. 1373, 2002.

VERBURG, P. N.; ISAKSON, P.C.: One hundred years of aspirin. Rheumatol. V. 1, p. 129-131, 2002.

WADLEIGH, D.J.; SRINIVASA, T.R.; KOPP, E.; GHOSH, S. Pathogenesis of NSAid gastropathy. J. Biol. Chem, v. 275, 2000.

WAMER, T.D. Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than COX-2 are associated with human gastrointestinal toxicity. United States, 2002.

WEI, F.: Genetic enhancement of inflammatory pain by forebrain. NBR2B over expression. Nature Neuroscience, p.164 - 169, 2001.

WIX, A.R.; DOERING, G.: Drug nutrition. American J. of Hospital Pharmacy., v.49, p. 855-860, 2002.

WOLLHEIM, F.A.: Selective COX-2 Inhibition in man-therapeutic breakthrough or cosmetic advance? Rheumatology, v. 39, p. 35-38, 2000.

XIE, W.; CHIPMAN, J.G.; ROBERTSON, D.L.: Expression of a mitogen – responsive gene encoding prostaglandin synthetase is regulated by mRNA splicing. Proc Natl Acad Sci, USA, v. 88, p. 2692-2696, 1991.

ZALLEN, G., et al. Stored red blood cells selectively activate human neutrophils to release IL-8 and secretory PLA-2. Shock, v. 13, n.1, p. 29-33, 2000.

ZIBETI, et al. Estudo da resposta nociceptiva relacionada ao sistema serotoninérgico em camundongos através do teste da chapa quente. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA EXPERIMENTAL, 24, 2002, Águas de Lindóia, Resumos... Águas de Lindóia: SBFTE, 2002. p. 3.

ANEXOS

Efeito da administração do etoricoxib (1 mg/kg, v.o), etoricoxib associado a diferentes dietas nutricionais, e indometacina (10 mg/kg) sobre lesões gástricas produzidas por estresse (banho de imersão por 17h). Os pontos $\pm$ representam a média EPM de n = 8/grupo. ***p < 0,01 (teste “t” de Student).

GRUPO	TIPO DE LESÃO I	TIPO DE LESÃO II	TIPO DE LESÃO III	ÍNDICE DE ÚLCERAS	% DE ÚLCERAS
Controle	8.4 $\pm$ 1.56	17.2 $\pm$ 2.458	12.8 $\pm$ 1.625	81.2	100%
Indometacina	16.8 $\pm$ 4.587	12.4 $\pm$ 1.503	10.6 $\pm$ 1.288	73.4	90.5%
Etoricoxib	15.25 $\pm$ 1.25	11 $\pm$ 2.345	11 $\pm$ 1.78	70.25	86.51%
Etoricoxib + Hiperprotéica	11.66 $\pm$ 1.33	8.16 $\pm$ 0.401	8.66 $\pm$ 1.116	54*	66.5%
Etoricoxib + Hiperlipídica	14.25 $\pm$ 2.39	11 $\pm$ 2.273	10.25 $\pm$ 0.853	67	82.51%
Etoricoxib + Hiperglicídica	6.66 $\pm$ 1.606	4.16 $\pm$ 0.749	4.16 $\pm$ 0.749	28.1666***	34.7%
Etoricoxib + Padrão	20.6 $\pm$ 3.487	20.4 $\pm$ 6.112	13.6 $\pm$ 2.159	102.2	123.5%

Parâmetros hematológicos de animais (ratos) tratados com etoricoxib (1mg/kg), etoricoxib associado a diferentes tipos de dietas nutricionais e dexametasona (5mg/kg), em fase de tratamento subcrônico (30 dias).

Parâmetros	Controle	Dexametasona	Etoricoxib	Etoricoxib + dieta Hiperprotéica
HEMÁCIAS / mm³	5.0575 ± 0.8503	4.50875± 0.3091	9.40375± 1.027	7.10875 ± 0.4665
HEMOGLOBINA g/dL	13.6125 ± 2.315	12.4875 ± 0.7197	19.9 ± 2.134	15.7375 ± 0.8573
HCT %	28.75 ± 5.155	29.6714 ± 2.689	40.5375 ± 2.410	33.625 ± 1.202
HCM pg	29.7 ± 5.101	27.95 ± 1.059	21.725 ± 0.7736	22.4375 ± 0.2345
CHCM %	51.45 ± 9.462	43.6625 ± 1.922	42.2625 ± 1.098	45.2 ± 0.5141
VCM fl	56.9 ± 2.855	64.625 ± 2.849	51.4625 ± 0.6814	49.5 ± 0.5503
LEUCÓCITOS X 10³/mm³	9.8375 ± 1.491	14.5 ± 1.983	14.1375 ± 1.694	19.675 ± 1.283

Parâmetros hematológicos de animais (ratos) tratados com etoricoxib (1mg/kg), etoricoxib associado a diferentes tipos de dietas nutricionais e dexametasona (5mg/kg), em fase de tratamento subcrônico (30 dias).

Parâmetros	Etoricoxib + dieta Hiperlipídica	Etoricoxib + dieta Hiperglicídica	Etoricoxib + Dieta Padrão
HEMÁCIAS / mm³	6.5525 ± 0.4665	3.82125± 0.893*	5.4957 ± 0.1169
HEMOGLOBINA g/dL	14.9625 ± 3.223	8.9 ± 1.940*	12.7166± 0.4556
HCT %	19.637 ± 3.879*	19.3 ± 4.562*	37.8142 ± 1.219
HCM pg	28.7375 ± 3.421	30.5124 ± 6.0	23.7833 ±0.6019
CHCM %	53.9125 ± 3.486	49.4125 ± 4.206	34.05 ± 0.7397
VCM fl	55.575 ± 2.548	59.0375 ± 5.144	68.7857 ± 1.428
LEUCÓCITO x 10³/mm³	16.3625 ± 3.066	14.5 ± 2.863	17.25 ± 2.413

Desenvolvimento ponderal dos animais (ratos) tratados com etoricoxib (1mg/kg), e etoricoxib associado a diferentes dietas nutricionais, em fase de tratamento subcrônico (30 dias). Cada ponto $\pm$ representa a média EPM do número de animais de cada grupo (n = 8/grupo).

Dias	Controle	Dexametasona	Etoricoxib	Etoricoxib + Dieta Hiperprotéica
1°	112 $\pm$ 3.546	107 $\pm$ 4.013	126.375 $\pm$ 2.625	111.25 $\pm$ 1.411
5°	138 $\pm$ 3.423	130 $\pm$ 4.655	154.5 $\pm$ 4.334	133.625 $\pm$ 2.299
10°	168.125 $\pm$ 4.802	154.3 $\pm$ 6.016	189.125 $\pm$ 6.297	163.5 $\pm$ 3.375
15°	202.625 $\pm$ 4.985	190.1 $\pm$ 6.448	224.75 $\pm$ 7.260	201.375 $\pm$ 3.955
20°	223.5 $\pm$ 5.561	200.25 $\pm$ 7.350	240.25 $\pm$ 6.296	224.625 $\pm$ 2.666
25°	252.125 $\pm$ 6.122	218.3 $\pm$ 3.010	274.875 $\pm$ 8.478	254.625 $\pm$ 3.955
30°	264.625 $\pm$ 7.707	230.3 $\pm$ 5.765	288.25 $\pm$ 9.597	243.375 $\pm$ 4.939

Desenvolvimento ponderal dos animais (ratos) tratados com etoricoxib (1mg/kg), e etoricoxib associado a diferentes dietas nutricionais, em fase de tratamento subcrônico (30 dias). Cada ponto $\pm$ representa a média EPM do número de animais de cada grupo (n = 8/grupo).

Dias	Etoricoxib + Dieta Hiperlipídica	Etoricoxib + Dieta Hiperglicídica	Dieta Padrão
1°	120.875 $\pm$ 4.801	117.5 $\pm$ 2.236	110 $\pm$ 2.625
5°	138.375 $\pm$ 5.937	123 $\pm$ 3.105	139 $\pm$ 4.334
10°	165 $\pm$ 7.435	142.5 $\pm$ 3.571	156.13 $\pm$ 6.297
15°	180.625 $\pm$ 7.260	160 $\pm$ 3.168	198.1 $\pm$ 7.260
20°	195.25 $\pm$ 7.220	172 $\pm$ 3.490	215.25 $\pm$ 6.296
25°	212.375 $\pm$ 9.258	188.625 $\pm$ 4.762	229.2 $\pm$ 3.478
30°	243.375 $\pm$ 4.939	183.125 $\pm$ 4.897	235.711 $\pm$ 4.597

Controle da diurese dos animais (ratos) tratados com etoricoxib (1mg/kg), e etoricoxib associado a diferentes dietas nutricionais, em fase de tratamento subcrônico (30 dias). Cada ponto $\pm$ representa a média EPM do número de animais de cada grupo (n = 8/grupo).

Dias	Controle		Dexametasona		Etoricoxib		Etoricoxib + Dieta Hiperprotéica	
	X	EPM	X	EPM	X	EPM	X	EPM
2°	4.9875	0.6212	5.34	0.477	6.1375	0.7951	2.4875	0.5201
3°	5.175	0.4139	6.95	0.5323	5.85	0.7074	3.3625	0.6115
4°	4.7375	0.2719	8.68	0.7711	7.05	0.6159	4.0375	1.002
5°	6.0375	0.3565	5.08	0.3943	6.1375	0.9567	4.3215	0.5574
6°	6.2	0.5254	5.59	0.5711	6.975	0.4358	3.3875	0.3182
7°	5.0125	0.3420	6.81	0.5028	5.0625	0.8200	2.90	0.2500
8°	2.850	0.2673	8.077	0.5494	3.50	0.2540	1.3875	0.1817
9°	8.925	0.6244	6.52	0.3190	11.112	0.4037	7.7625	1.480
10°	3.7625	0.5301	7.98	0.5575	4.95	1.210	1.6625	0.3278
11°	5.0875	0.3925	8.7	0.4374	4.0625	0.9579	2.9	0.25
12°	3.7625	0.5301	6.66	0.5649	4.6875	0.5923	2.0875	0.2709
13°	8.925	0.6244	6.61	0.5569	10.962	0.3688	7.3125	0.8981
14°	5.0875	0.7408	7.16	0.9421	8.575	0.599	4.4875	0.6963
15°	4.9	0.5251	7.99	0.6829	8.05	0.7243	4.6125	0.7212
16°	3.875	0.4927	6.57	0.4522	7.075	0.9507	3.7875	0.7537
17°	5.325	0.4574	8.45	0.6346	8.425	0.8658	5.65	0.5388
18°	8.4875	0.5330	9.69	0.6602	9.00	1.450	5.9875	0.4332
19°	7.325	0.6425	7.69	0.5664	8.062	1.049	5.8625	0.4935
20°	4.7625	0.6692	7.66	0.4849	8.045	0.8754	5.9125	0.6859
21°	5.75	0.714	8.95	0.5973	4.125	0.8264	5.75	0.704
22°	7.875	0.3347	8.17	0.6224	10.35	0.4903	5.2625	0.6156
23°	5.1875	0.8173	8.66	0.5973	9.3625	0.6442	3.7875	0.3618
24°	5.887	0.3204	8.0	0.6326	8.0875	0.4081	4.025	0.2186
25°	6.35	0.2988	8.93	0.686	9.3625	0.7418	3.7875	0.3297
26°	6.375	0.5612	8.22	0.7857	8.3375	0.5757	3.3125	0.3159
27°	5.7	0.5007	7.32	0.8289	8.275	1.332	7.85	0.9279

28°	6.2625	0.5196	9.13	0.7143	7.85	1.289	7.6375	0.9083
29°	5.0	0.3071	7.26	0.7109	5.775	1.001	6.025	0.8614
30°	5.25	0.2612	5.84	0.4585	7.8	0.8966	7.625	1.295

Controle da diurese dos animais (ratos) tratados com etoricoxib (1mg/kg), e etoricoxib associado a diferentes dietas nutricionais, em fase de tratamento subcrônico (30 dias). Cada ponto $\pm$ representa a média EPM do número de animais de cada grupo (n = 8/grupo).

Dias	Etoricoxib + Dieta Hiperlipídica		Etoricoxib + Dieta Hiperglicídica		Etoricoxib + Dieta Padrão	
	X	EPM	X	EPM	X	EPM
2°	1.825	0.2858	6.8285	0.3871	6.06	1.236
3°	3.5625	1.267	2.4125	0.5205	7.28	0.9769
4°	6.075	1.562	5.450	0.6636	8.86	1.512
5°	4.4625	0.7339	6.3125	1.391	4.58	1.028
6°	4.7375	0.7339	4.9375	1.108	7.34	0.9590
7°	3.7875	1.067	5.1375	1.373	7.64	0.9495
8°	2.7875	0.7054	3.775	1.278	7.56	0.7075
9°	7.4375	1.832	4.800	1.557	6.76	0.6493
10°	3.7125	0.8459	3.3125	1.175	7.46	0.4600
11°	2.925	0.3294	5.1375	1.373	9.04	1.083
12°	3.8875	0.6317	4.675	1.093	7.2	0.9397
13°	6.0125	0.6343	5.600	0.5913	7.14	0.9288
14°	3.2875	1.001	4.9625	1.014	9.56	1.002
15°	6.360	0.8020	5.1125	1.109	13.94	2.554
16°	2.9875	0.6010	3.150	0.5071	7.18	0.9800
17°	4.475	0.4978	6.150	0.8892	7.82	0.7067
18°	4.4625	0.5510	4.725	0.5147	10.7	1.474
19°	4.850	0.7569	4.8875	0.5495	8.64	1.291
20°	4.2625	0.6121	8.00	1.000	8.32	1.074
21°	4.125	0.5053	3.375	0.8413	9.6	0.8538

22°	3.1125	0.6407	6.6625	1.753	8.34	1.125
23°	3.875	0.8936	6.3625	1.690	8.58	1.156
24°	4.225	0.6868	5.1875	0.7596	8.3	0.9077
25°	7.850	0.2809	3.8375	1.097	9.06	1.276
26°	4.0625	0.3122	4.500	1.064	9.08	1.194
27°	2.775	0.3981	3.1500	0.7079	7.34	1.175
28°	2.650	0.5074	3.200	0.6856	9.6	1.137
29°	2.150	0.3813	2.2375	0.4408	7.82	1.219
30°	2.6125	0.5543	4.1875	0.7298	5.66	0.9522

Consumo de água dos animais (ratos) tratados com etoricoxib (1mg/kg), e etoricoxib associado a diferentes dietas nutricionais, em fase de tratamento subcrônico (30 dias). Cada ponto $\pm$ representa a média EPM do número de animais de cada grupo (n = 8/grupo).

Dias	Controle		Dexametasona		Etoricoxib		Etoricoxib + Dieta Hiperprotéica	
	X	EPM	X	EPM	X	EPM	X	EPM
2°	29.375	3.053	21.5	1.675	31.25	1.567	18.125	1.315
3°	27.5	1.336	30	1.972	27.50	1.336	16.25	1.567
4°	28.125	1.315	33	2.380	28.12	1.315	21.875	1.875
5°	27.5	2.113	24	1.453	31.25	0.8183	16.875	0.9149
6°	16.25	1.567	29	1.795	28.75	1.567	16.25	1.567
7°	23.125	2.302	24.5	2.034	31.25	1.830	15.875	1.274
8°	17.50	1.336	29.5	1.167	23.12	1.875	13.125	1.645
9°	24.125	2.199	31.11	1.822	31.875	1.856	18.625	2.154
10°	24.375	1.475	24	1.633	31.875	2.489	17.50	1.890
11°	39.375	1.133	24	1.633	37.50	1.336	34.375	1.475
12°	37.5	1.336	31.5	1.302	33.75	1.830	30.625	1.752
13°	38.125	0.9149	31	1.633	35.625	1.752	34.375	1.475
14°	26.875	1.875	33	1.856	35.00	1.336	20.0	0.9449
15°	26.25	1.567	32.5	1.537	33.125	1.875	20.0	0.9449
16°	27.875	1.575	28	1.70	33.00	1.658	22.25	1.411
17°	29.375	1.133	29	1.453	34.375	2.203	21.875	1.619
18°	27.50	1.336	32	1.528	37.50	1.336	19.375	1.133
19°	31.250	3.629	36.5	2.587	29.375	1.475	20.0	1.336
20°	28.75	2.631	28	2.494	31.25	1.830	20.625	1.752
21°	27.50	1.336	29	1.795	32.50	2.500	20.0	1.890
22°	31.875	0.9149	26.5	1.833	37.50	1.336	20.625	1.752
23°	32.875	2.167	31.5	1.302	25.625	1.034	20.125	3.593
24°	31.875	1.875	28	2.0	35.0	2.673	20.0	0.9449
25°	33.75	1.567	33	2.0	36.25	1.830	22.50	0.9449
26°	25.625	1.990	28	2.261	31.875	0.9149	18.75	0.8183
27°	26.875	0.9149	34	2.211	25.625	3.831	16.875	1.619

28°	26.875	1.315	35	1.667	24.375	3.713	16.25	1.567
29°	25.625	1.133	32	1.106	32.50	1.637	14.375	1.475
30°	28.125	2.100	28.5	1.067	32.50	2.500	21.875	1.875

Consumo de água dos animais (ratos) tratados com etoricoxib (1mg/kg), e etoricoxib associado a diferentes dietas nutricionais, em fase de tratamento subcrônico (30 dias). Cada ponto $\pm$ representa a média EPM do número de animais de cada grupo (n = 8/grupo).

Dias	Etoricoxib + Dieta Hiperlipídica		Etoricoxib + Dieta Hiperglicídica		Etoricoxib + Dieta Padrão	
	X	EPM	X	EPM	X	EPM
2°	16.875	1.619	16.25	1.250	27	2.0
3°	16.875	2.302	31.835	1.158	27	2.0
4°	23.125	2.100	20.625	3.831	30	0.0
5°	17.50	1.136	21.25	2.266	21	1.0
6°	18.75	0.8183	20.0	3.134	27	2.0
7°	18.0	2.087	18.125	1.315	24	1.871
8°	18.00	0.7559	19.875	2.503	29	1.0
9°	17.50	1.890	25.00	2.673	20	0.0
10°	32.50	2.113	31.25	2.455	30	3.162
11°	36.875	1.315	30	0.0	24	1.871
12°	29.375	0.6250	30	0.0	22	1.225
13°	20.625	1.133	16.25	1.830	20	0.0
14°	16.25	1.250	15	1.890	29	3.317
15°	14.375	1.841	15.50	4.625	23	1.225
16°	16.875	1.619	19.375	3.332	22	2.0
17°	16.25	1.250	21.25	3.098	23	2.0
18°	17.50	1.336	20.625	3.196	21	1.0
19°	17.50	1.336	18.125	2.489	23	2.0
20°	18.75	1.567	17.50	2.988	26	2.449
21°	21.25	1.567	23.75	2.795	18	2.0
22°	16.75	3.922	16.25	2.541	25	2.236

23°	11.875	0.9149	20.625	3.590	22	2.0
24°	17.50	1.890	20	3.314	22	2.0
25°	12.50	1.336	15	1.336	20	0.0
26°	10.625	0.6250	13.125	1.315	22	1.225
27°	11.25	0.8183	14.375	1.752	22	2.0
28°	12.50	1.890	10	1.336	24	1.871
29°	11.875	0.9149	15	1.637	23	2.0
30°	19.375	1.133	20	1.212	20	0.0

Consumo de ração dos animais (ratos) tratados com etoricoxib (1mg/kg), e etoricoxib associado a diferentes dietas nutricionais, em fase de tratamento subcrônico (30 dias). Cada ponto $\pm$ representa a média EPM do número de animais de cada grupo (n = 8/grupo).

Dias	Controle		Dexametasona		Etoricoxib		Etoricoxib + Dieta Hiperprotéica	
	X	EPM	X	EPM	X	EPM	X	EPM
2°	13	1.195	10.7	0.8950	15.125	0.7181	12.125	0.8750
3°	18.25	0.8609	18.9	0.6227	20.250	1.031	14.655	0.9808
4°	18.125	0.9899	18.1	0.9363	19.375	0.7304	15	0.9636
5°	16.875	1.060	14.5	0.9220	20.125	0.7892	17.125	0.8952
6°	19.25	0.5901	16.6	1.213	20.125	0.9899	14.875	1.747
7°	16.5	0.9636	16.0	1.640	18.625	0.8438	14	1.018
8°	12.75	0.5590	19.6	1.087	15.375	0.6529	11.5	0.7319
9°	14.625	0.9808	17.2	1.104	17.125	0.9342	14	1.524
10°	11.125	0.3981	19.4	0.670	13.5	0.7319	9.875	0.8332
11°	21.625	0.9437	19.9	0.9481	24.125	0.7662	20.5	0.9449
12°	16.5	0.6268	19.3	0.30	16.125	0.9149	15.5	0.8452
13°	18.625	0.4605	19.0	0.3651	18.5	0.9063	17.375	1.085
14°	17.125	1.025	29.2	1.172	18.75	0.5261	13.125	0.6105
15°	16.875	1.217	23.8	0.7572	18.625	0.6250	12.75	0.5901
16°	17.375	0.5650	21.4	0.8327	21.0	1.323	16.5	1.102
17°	18	0.6814	22.6	0.95687	21.625	1.388	16.25	0.4910
18°	21.75	0.6196	18.3	0.6675	21.5	1.336	19	1.669
19°	17	0.9258	20.5	0.8851	15.5	0.9636	16.625	1.668
20°	15.375	0.3750	21.3	0.7461	15	0.0	12.5	0.1890
21°	15	0.0	17.5	0.833	13.6	0.845	15	0.0
22°	19	1.254	22.0	1.145	22.75	1.521	16.125	1.767
23°	20.5	0.6814	22.4	0.7775	22.50	0.6547	19.125	0.8115
24°	20.625	0.6250	20.8	0.8138	24.75	1.386	21.25	0.8814
25°	21.25	0.6478	23.1	1.08	22.375	1.224	17.5	0.8660
26°	19.25	0.750	22.2	0.904	21.125	1.329	14.75	1.250

27°	20.25	0.366	23.7	0.9781	19.625	0.2631	9.75	0.4532
28°	19.125	0.4795	24.5	0.8596	19.375	0.3750	10.625	0.4605
29°	18.875	0.897	23.1	0.8226	21.875	1.432	7.375	1.822
30°	21.5	0.8018	19.0	0.7303	22.625	1.308	9.875	1.787

Consumo de ração dos animais (ratos) tratados com etoricoxib (1mg/kg), e etoricoxib associado a diferentes dietas nutricionais, em fase de tratamento subcrônico (30 dias). Cada ponto $\pm$ representa a média EPM do número de animais de cada grupo (n = 8/grupo).

Dias	Etoricoxib + Dieta Hiperlipídica		Etoricoxib + Dieta Hiperglicídica		Etoricoxib + Dieta Padrão	
	X	EPM	X	EPM	X	EPM
2°	12	0.8864	13.8	1.158	14.625	1.532
3°	12.25	1.544	14.8	0.6633	13.0	1.909
4°	17.875	0.7892	18.0	0.8944	17	0.7792
5°	14.875	1.125	13.6	0.40	14.5	1.069
6°	15.375	0.6529	14.8	1.114	17.625	0.778
7°	15.75	0.7008	16.4	0.9798	16.5	1.018
8°	12.375	1.224	17.6	0.8124	13.125	1.903
9°	15.625	1.085	15.6	1.122	15.25	1.191
10°	9.625	1.149	16.6	0.8124	10.25	1.645
11°	19.25	1.934	15.4	0.8124	19.625	1.335
12°	17.375	0.5957	15.8	0.5831	14.375	0.5957
13°	15.5	0.1890	15.8	0.9165	16.125	0.4795
14°	12.125	0.7425	15.2	1.158	15.25	0.8609
15°	12.625	0.6797	17.2	0.7348	15.125	0.9717
16°	12.75	1.082	15.2	0.6633	12.875	0.9342
17°	15.125	0.8115	16.8	0.4899	14.375	1.487
18°	18.5	1.742	11.0	1.049	19.875	1.777
19°	13.5	0.8238	13.8	0.6633	13.75	0.7962
20°	12.375	0.1830	13.8	1.020	12.375	0.4199
21°	12.625	0.1830	9.6	0.8718	11.875	0.1250

22°	18.5	1.035	15.4	0.40	17.75	2.031
23°	19.75	1.790	14.8	0.9695	21.875	1.505
24°	18	2.809	13.0	1.095	17	1.711
25°	16.375	1.511	14.4	0.678	15.625	1.209
26°	13.75	1.146	14.2	0.80	12.5	0.9258
27°	8.75	0.5261	15.2	0.9695	11.25	0.9402
28°	15.654	0.6547	16.0	1.049	11.125	0.7181
29°	11	1.118	14.4	0.40	10.5	1.452
30°	13.875	2.216	12.6	0.60	11.75	1.176

Peso dos órgãos dos animais (ratos) tratados com etoricoxib (1mg/kg), e etoricoxib associado a diferentes dietas nutricionais, em fase de tratamento subcrônico (30 dias). Cada ponto $\pm$ representa a média EPM do número de animais de cada grupo (n = 8/grupo).

ÓRGÃOS	Controle	Dexametasona	Etoricoxib	Etoricoxib + dieta hiperprotéica
Coração	1.2 $\pm$ 0.0836	0.825 $\pm$ 0.9375	1.325 $\pm$ 0.1181	1.275 $\pm$ 0.0478
Estômago	1.46 $\pm$ 0.0400	1.387 $\pm$ 0.0548	1.575 $\pm$ 0.1031	1.45 $\pm$ 0.6455
Fígado	9.64 $\pm$ 0.3010	9.625 $\pm$ 0.2963	11.35 $\pm$ 0.6449	10.7 $\pm$ 0.1915
Intestino	1.1 $\pm$ 0.1183	0.85 $\pm$ 0.0500	1.0 $\pm$ 0.1080	1.0 $\pm$ 0.2000
Rins	2.12 $\pm$ 0.020	1.937 $\pm$ 0.0497	2.45 $\pm$ 0.0645	2.35 $\pm$ 0.09574

Peso dos órgãos dos animais (ratos) tratados com etoricoxib (1mg/kg), e etoricoxib associado a diferentes dietas nutricionais, em fase de tratamento subcrônico (30 dias). Cada ponto $\pm$ representa a média EPM do número de animais de cada grupo (n = 8/grupo).

ÓRGÃOS	Etoricoxib + dieta hiperlipídica	Etoricoxib + dieta hiperglicídica	Etoricoxib + dieta Padrão
Coração	1.26 $\pm$ 0.09274	1.12 $\pm$ 0.05831	1.1 $\pm$ 0.04472
Estômago	1.4 $\pm$ 0.04472	1.48 $\pm$ 0.05831	1.383 $\pm$ 0.060
Fígado	11.12 $\pm$ 0.6422	10.44 $\pm$ 0.1939	11.366 $\pm$ 0.430
Intestino	1.08 $\pm$ 0.1114	0.94 $\pm$ 0.09274	0.988 $\pm$ 0.0556
Rins	2.46 $\pm$ 0.1327	2.16 $\pm$ 0.09798	2.166 $\pm$ 0.0881

MANUSCRITO