

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

AVALIAÇÕES HEMATOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS DO USO DE
DICLOFENACO DE SÓDIO, MELOXICAM E FIROCOXIBE EM
RATOS WISTAR

CRISTIANE MORAES BARBOSA

Botucatu – SP
2008

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

AVALIAÇÕES HEMATOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS DO USO DE
DICLOFENACO DE SÓDIO, MELOXICAM E FIROCOXIBE EM
RATOS WISTAR

CRISTIANE MORAES BARBOSA

Dissertação apresentada junto ao
Programa de Pós-Graduação em
Medicina Veterinária para obtenção do
título de Mestre.

Orientadora: Profa. Ass. Dra. Michiko Sakate

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Barbosa, Cristiane Moraes.

Avaliações hematológicas e bioquímicas do uso de diclofenaco de sódio, meloxicam e firocoxibe em ratos wistar / Cristiane Moraes Barbosa - Botucatu : [s.n.], 2008.

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, 2008.

Orientador: Prof^a. Ass. Dr^a. Michiko Sakate.

Assunto CAPES: 50501062

1. Agentes antiinflamatórios. 2. Rato – Estudos experimentais.

CDD 636.08960

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

Nome do Autor: Cristiane Moraes Barbosa

Título: AVALIAÇÕES HEMATOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS DO USO DE DICLOFENACO DE SÓDIO, MELOXICAM E FIROCOXIBE EM RATOS WISTAR

COMISSÃO EXAMINADORA

Professora Assistente Doutora Michiko Sakate
Presidente e Orientadora
Departamento de Clínica Veterinária
FMVZ – UNESP - Botucatu

Professora Assistente Doutora Regina Kiomi Takahira
Membro
Departamento de Clínica Veterinária
FMVZ – UNESP - Botucatu

Professor Assistente Doutor Mário Roberto Hatayde
Membro
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária
FCAV – UNESP – Jaboticabal

Data da Defesa: 28 de fevereiro de 2008.

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais, Delormi e Wanda,

Que sempre acreditaram em meus sonhos e me apoiaram em minhas
decisões.

Faço deste mérito também de vocês!

Muito obrigada por tudo o que vocês
têm feito com amor e dedicação para as suas filhas.

Amo vocês!

À Liliana,

Minha irmãzinha querida e grande amiga!

Que Deus permita estarmos sempre juntas.

Te amo!

Ao meu amor e namorado, Romeu,

Pelo apoio, amizade, carinho e conselhos.

Razão da minha vida!

Te amo!

À Profa. Dra. Michiko Sakate,

Pelos ensinamentos, orientações e momentos de apoio,
sem eles não seria possível a concretização dessa
etapa e sonho da minha vida.
Agradeço o privilégio de tê-la como orientadora e amiga!

A todos os meus amigos,

Obrigada por me presentear com a amizade e carinho de vocês!

À minha gatinha Xuxa,

Razão de eu ter escolhido ser Médica Veterinária.
Sinto muito a sua falta!

AGRADECIMENTOS

A Deus, por tudo!

À toda a minha família, pelo companheirismo, amizade e amor.

Ao meu querido pai, pela amizade, ensinamentos, incentivo e amor dedicado a mim.

À minha amada mãezinha, pelas palavras amigas e torcida pela minha vitória profissional e pessoal. Minha melhor amiga!

À minha irmã Liliana, pela amizade, paciência e amor.

Ao meu amor, Romeu, por você fazer parte da minha vida.

À minha orientadora, Profa. Dra. Michiko Sakate, por se dispor a me orientar, sempre acreditando em meu potencial! Que me transmitiu seus conhecimentos e lições de vida com carinho. A ela meu agradecimento eterno e sincero.

Às minhas queridas amigas Aline, Fernanda e Angélica, pela amizade e por vocês estarem presentes em momentos fundamentais da minha vida. Vocês sempre serão as minhas irmãs de coração!

Aos amigos conquistados durante a graduação, residência e mestrado na FMVZ- UNESP/ Botucatu, pela amizade e aprendizado. Foram muitos momentos alegres e inesquecíveis.

Às minhas amigas companheiras e agregadas da república Ku-Hall, pela amizade eterna.

Aos companheiros de residência na CMPA (2004-2005), Youko, Hugo, Raquel, Juliana, Fernanda, Cris Otoni, Fernanda, Marcelo (Kuxi), João, Karin e Izabela, pela amizade, aprendizado e apoio. Alguns de vocês me incentivaram para a realização do mestrado, obrigada!

À Elisângela (Tata), companheira de *kitnet*, confidências e amiga para todas os momentos. Sempre pode contar comigo!

À Andréa (Sal), pela amizade, viagens, risadas, confidências.

Aos meus companheiros de mestrado, Hugo, Yudney e Cynthia, pela amizade, apoio, ajuda e aprendizado. Vou sentir falta de vocês!

À Annelise e à Carminha, companheiras de experimento, pela convivência, dedicação, amizade e troca de experiências!

A todos meus amigos de São Paulo, pela amizade e companheiros de momentos especiais.

Aos residentes do Laboratório Clínico do Hospital Veterinário da FMVZ- Unesp/ Botucatu Eduardo, Danielle e Lia, em especial a Livia, pelos hemogramas e exames bioquímicos realizados do presente estudo e amizade.

A todos os professores da FMVZ- Unesp / Botucatu, pelo aprendizado desde a graduação, residência e mestrado.

Ao Professor Luciano Barbosa, do Departamento de Estatística do Instituto de Biociências da UNESP de Botucatu, pelas sugestões e ensinamentos na realização deste trabalho.

À Professora Regina Takahira, pelos ensinamentos, amizade e por fazer parte da minha banca de mestrado.

Ao Professor Mário Roberto Hatayde, por fazer parte da minha banca de mestrado.

Aos funcionários da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu, pelo convívio e auxílio.

À seção de pós-graduação da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu, pelo auxílio.

A todos os funcionários do Biotério de Experimentação do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu, pelo auxílio na realização deste trabalho.

Ao Mário Batista Bruno, funcionário do Biotério de Experimentação do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu, pela ajuda na manipulação com os animais e na realização deste trabalho.

Ao pós-graduando Dijon Henrique Salomé de Campos do Biotério de Experimentação do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu, pelo fornecimento dos animais para a realização deste trabalho.

Ao professor Dr. Luiz Shiguero Matsubara do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu e ao funcionário José Georgette, responsável pelo Biotério de Experimentação do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu, pela autorização e realização deste trabalho no Biotério de Experimentação.

À Luciana Pizzani e à Rosemary Cristina da Silva, funcionárias da Divisão de Biblioteca e Documentação da UNESP- Botucatu, pela orientação e correções das referências.

À Rosemeire Aparecida Vicente, funcionária da Divisão de Biblioteca e Documentação da UNESP- Botucatu, pela confecção da ficha catológica.

À Universidade Estadual Paulista (UNESP), campus Botucatu.

À Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), UNESP- Botucatu.

À CAPES, pelo auxílio financeiro durante o meu mestrado.

À Fundunesp, pelo auxílio pesquisa, sendo fundamental para a realização deste experimento.

Agradeço a todos que colaboraram direta ou indiretamente à execução deste trabalho.

Aos ratos de experimentação, que são sacrificados em benefício da ciência e de outros animais.

Às minhas lindas e queridas gatinhas Jade e Kika, grande incentivo na minha profissão.

Aos animais, minha grande paixão, sem eles nada disso teria propósito!

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Valores médios e desvio padrão das hemácias (μL) segundo grupos e momentos de avaliação.....	29
Tabela 2	Valores médios e desvio padrão da concentração de hemoglobina (g/dL) segundo grupos e momentos de avaliação.....	31
Tabela 3	Valores médios e desvio padrão do hematócrito (%) segundo grupos e momentos de avaliação.....	33
Tabela 4	Valores médios e desvio padrão da proteína plasmática (g/dL) segundo grupos e momentos de avaliação.....	35
Tabela 5	Valores médios e desvio padrão das plaquetas (μL) segundo grupos e momentos de avaliação.....	37
Tabela 6	Valores médios e desvio padrão dos leucócitos (μL) segundo grupos e momentos de avaliação.....	38
Tabela 7	Valores médios e desvio padrão dos bastonetes (μL) segundo grupos e momentos de avaliação.....	40
Tabela 8	Valores médios e desvio padrão dos neutrófilos (μL) segundo grupos e momentos de avaliação.....	42
Tabela 9	Valores médios e desvio padrão dos linfócitos (μL) segundo grupos e momentos de avaliação.....	44
Tabela 10	Valores médios e desvio padrão dos eosinófilos (μL) segundo grupos e momentos de avaliação.....	45
Tabela 11	Valores médios e desvio padrão dos basófilos (μL) segundo grupos e momentos de avaliação.....	47
Tabela 12	Valores médios e desvio padrão dos monócitos (μL) segundo grupos e momentos de avaliação.....	49
Tabela 13	Valores médios e desvio padrão da AST (UI/L) segundo grupos e momentos de avaliação.....	51
Tabela 14	Valores médios e desvio padrão da FA (UI/L) segundo grupos e momentos de avaliação.....	53
Tabela 15	Valores médios e desvio padrão da GGT (UI/L) segundo grupos e momentos de avaliação.....	54

Tabela 16	Valores médios e desvio padrão da PT sérica (g/dL) segundo grupos e momentos de avaliação.....	56
Tabela 17	Valores médios e desvio padrão da albumina (g/dL) segundo grupos e momentos de avaliação.....	58
Tabela 18	Valores médios e desvio padrão da globulina (g/dL) segundo grupos e momentos de avaliação.....	60
Tabela 19	Valores médios e desvio padrão da uréia (mg/dL) segundo grupos e momentos de avaliação.....	62
Tabela 20	Valores médios e desvio padrão da creatinina (mg/dL) segundo grupos e momentos de avaliação.....	64
Tabela 21	Valores médios e desvio padrão do sódio (mEq/L) segundo grupos e momentos de avaliação.....	66
Tabela 22	Valores médios e desvio padrão do potássio (mEq/L) segundo grupos e momentos de avaliação.....	68

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Valores individuais e médias da contagem de hemácias (/μL) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.....	92
Quadro 2	Valores individuais e médias da contagem de hemácias (/μL) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.....	92
Quadro 3	Valores individuais e médias da contagem de hemácias (/μL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.....	92
Quadro 4	Valores individuais e médias da contagem de hemácias (/μL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.....	92
Quadro 5	Valores individuais e médias da contagem de hemácias (/μL) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.....	93
Quadro 6	Valores individuais e médias da contagem de hemácias (/μL) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.....	93
Quadro 7	Valores individuais e médias da concentração de hemoglobina (g/dL) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.....	93
Quadro 8	Valores individuais e médias da concentração de hemoglobina (g/dL) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.....	93
Quadro 9	Valores individuais e médias da concentração de hemoglobina (g/dL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.....	94
Quadro 10	Valores individuais e médias da concentração de hemoglobina (g/dL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.....	94
Quadro 11	Valores individuais e médias da concentração de hemoglobina (g/dL) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.....	94
Quadro 12	Valores individuais e médias da concentração de hemoglobina (g/dL) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.....	94

Quadro 13	Valores individuais e médias do hematócrito (%) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.....	95
Quadro 14	Valores individuais e médias do hematócrito (%) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.....	95
Quadro 15	Valores individuais e médias do hematócrito (%) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.....	95
Quadro 16	Valores individuais e médias do hematócrito (%) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.....	95
Quadro 17	Valores individuais e médias do hematócrito (%) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.....	96
Quadro 18	Valores individuais e médias do hematócrito (%) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.....	96
Quadro 19	Valores individuais e médias da proteína plasmática (g/dL) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.....	96
Quadro 20	Valores individuais e médias da proteína plasmática (g/dL) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.....	96
Quadro 21	Valores individuais e médias da proteína plasmática (g/dL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.....	97
Quadro 22	Valores individuais e médias da proteína plasmática (g/dL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.....	97
Quadro 23	Valores individuais e médias da proteína plasmática (g/dL) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.....	97
Quadro 24	Valores individuais e médias da proteína plasmática (g/dL) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.....	97

Quadro 25	Valores individuais e médias da contagem das plaquetas (/μL) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.....	98
Quadro 26	Valores individuais e médias da contagem das plaquetas (/μL) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.....	98
Quadro 27	Valores individuais e médias da contagem das plaquetas (/μL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.....	98
Quadro 28	Valores individuais e médias da contagem das plaquetas (/μL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.....	98
Quadro 29	Valores individuais e médias da contagem das plaquetas (/μL) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.....	99
Quadro 30	Valores individuais e médias da contagem das plaquetas (/μL) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.....	99
Quadro 31	Valores individuais e médias da contagem dos leucócitos (/μL) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.....	99
Quadro 32	Valores individuais e médias da contagem dos leucócitos (/μL) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.....	99
Quadro 33	Valores individuais e médias da contagem dos leucócitos (/μL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.....	100
Quadro 34	Valores individuais e médias da contagem dos leucócitos (/μL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.....	100
Quadro 35	Valores individuais e médias da contagem dos leucócitos (/μL) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.....	100
Quadro 36	Valores individuais e médias da contagem dos leucócitos (/μL) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.....	100

Quadro 37	Valores individuais e médias dos bastonetes (μL) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.....	101
Quadro 38	Valores individuais e médias dos bastonetes (μL) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.....	101
Quadro 39	Valores individuais e médias dos bastonetes (μL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.....	101
Quadro 40	Valores individuais e médias dos bastonetes (μL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.....	101
Quadro 41	Valores individuais e médias dos bastonetes (μL) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.....	102
Quadro 42	Valores individuais e médias dos bastonetes (μL) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.....	102
Quadro 43	Valores individuais e médias dos neutrófilos (μL) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.....	102
Quadro 44	Valores individuais e médias dos neutrófilos (μL) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.....	102
Quadro 45	Valores individuais e médias dos neutrófilos (μL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.....	103
Quadro 46	Valores individuais e médias dos neutrófilos (μL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.....	103
Quadro 47	Valores individuais e médias dos neutrófilos (μL) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.....	103
Quadro 48	Valores individuais e médias dos neutrófilos (μL) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.....	103

Quadro 49	Valores individuais e médias dos linfócitos (μL) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.....	104
Quadro 50	Valores individuais e médias dos linfócitos (μL) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.....	104
Quadro 51	Valores individuais e médias dos linfócitos (μL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.....	104
Quadro 52	Valores individuais e médias dos linfócitos (μL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.....	104
Quadro 53	Valores individuais e médias dos linfócitos (μL) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.....	105
Quadro 54	Valores individuais e médias dos linfócitos (μL) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.....	105
Quadro 55	Valores individuais e médias dos eosinófilos (μL) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.....	105
Quadro 56	Valores individuais e médias dos eosinófilos (μL) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.....	105
Quadro 57	Valores individuais e médias dos eosinófilos (μL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.....	106
Quadro 58	Valores individuais e médias dos eosinófilos (μL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.....	106
Quadro 59	Valores individuais e médias dos eosinófilos (μL) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.....	106
Quadro 60	Valores individuais e médias dos eosinófilos (μL) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.....	106

Quadro 61	Valores individuais e médias dos basófilos (μL) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.....	107
Quadro 62	Valores individuais e médias dos basófilos (μL) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.....	107
Quadro 63	Valores individuais e médias dos basófilos (μL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.....	107
Quadro 64	Valores individuais e médias dos basófilos (μL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.....	107
Quadro 65	Valores individuais e médias dos basófilos (μL) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.....	108
Quadro 66	Valores individuais e médias dos basófilos (μL) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.....	108
Quadro 67	Valores individuais e médias dos monócitos (μL) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.....	108
Quadro 68	Valores individuais e médias dos monócitos (μL) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.....	108
Quadro 69	Valores individuais e médias dos monócitos (μL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.....	109
Quadro 70	Valores individuais e médias dos monócitos (μL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.....	109
Quadro 71	Valores individuais e médias dos monócitos (μL) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.....	109
Quadro 72	Valores individuais e médias dos monócitos (μL) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.....	109

Quadro 73	Valores individuais e médias da AST (UI/L) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.....	110
Quadro 74	Valores individuais e médias da AST (UI/L) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.....	110
Quadro 75	Valores individuais e médias da AST (UI/L) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.....	110
Quadro 76	Valores individuais e médias da AST (UI/L) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.....	110
Quadro 77	Valores individuais e médias da AST (UI/L) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.....	111
Quadro 78	Valores individuais e médias da AST (UI/L) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.....	111
Quadro 79	Valores individuais e médias da FA (UI/L) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.....	111
Quadro 80	Valores individuais e médias da FA (UI/L) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.....	111
Quadro 81	Valores individuais e médias da FA (UI/L) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.....	112
Quadro 82	Valores individuais e médias da FA (UI/L) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.....	112
Quadro 83	Valores individuais e médias da FA (UI/L) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.....	112
Quadro 84	Valores individuais e médias da FA (UI/L) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.....	112

Quadro 85	Valores individuais e médias da GGT (UI/L) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.....	113
Quadro 86	Valores individuais e médias da GGT (UI/L) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.....	113
Quadro 87	Valores individuais e médias da GGT (UI/L) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.....	113
Quadro 88	Valores individuais e médias da GGT (UI/L) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.....	113
Quadro 89	Valores individuais e médias da GGT (UI/L) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.....	114
Quadro 90	Valores individuais e médias da GGT (UI/L) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.....	114
Quadro 91	Valores individuais e médias da PT sérica (g/dL) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.....	114
Quadro 92	Valores individuais e médias da PT sérica (g/dL) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.....	114
Quadro 93	Valores individuais e médias da PT sérica (g/dL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.....	115
Quadro 94	Valores individuais e médias da PT sérica (g/dL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.....	115
Quadro 95	Valores individuais e médias da PT sérica (g/dL) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.....	115
Quadro 96	Valores individuais e médias da PT sérica (g/dL) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.....	115

Quadro 97	Valores individuais e médias da albumina (g/dL) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.....	116
Quadro 98	Valores individuais e médias da albumina (g/dL) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.....	116
Quadro 99	Valores individuais e médias da albumina (g/dL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.....	116
Quadro 100	Valores individuais e médias da albumina (g/dL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.....	116
Quadro 101	Valores individuais e médias da albumina (g/dL) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.....	117
Quadro 102	Valores individuais e médias da albumina (g/dL) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.....	117
Quadro 103	Valores individuais e médias da globulina (g/dL) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.....	117
Quadro 104	Valores individuais e médias da globulina (g/dL) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.....	117
Quadro 105	Valores individuais e médias da globulina (g/dL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.....	118
Quadro 106	Valores individuais e médias da globulina (g/dL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.....	118
Quadro 107	Valores individuais e médias da globulina (g/dL) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.....	118
Quadro 108	Valores individuais e médias da globulina (g/dL) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.....	118

Quadro 109	Valores individuais e médias da uréia (mg/dL) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.....	119
Quadro 110	Valores individuais e médias da uréia (mg/dL) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.....	119
Quadro 111	Valores individuais e médias da uréia (mg/dL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.....	119
Quadro 112	Valores individuais e médias da uréia (mg/dL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.....	119
Quadro 113	Valores individuais e médias da uréia (mg/dL) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.....	120
Quadro 114	Valores individuais e médias da uréia (mg/dL) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.....	120
Quadro 115	Valores individuais e médias da creatinina (mg/dL) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.....	120
Quadro 116	Valores individuais e médias da creatinina (mg/dL) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.....	120
Quadro 117	Valores individuais e médias da creatinina (mg/dL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.....	121
Quadro 118	Valores individuais e médias da creatinina (mg/dL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.....	121
Quadro 119	Valores individuais e médias da creatinina (mg/dL) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.....	121
Quadro 120	Valores individuais e médias da creatinina (mg/dL) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.....	121

Quadro 121	Valores individuais e médias do sódio (mEq/L) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.....	122
Quadro 122	Valores individuais e médias do sódio (mEq/L) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.....	122
Quadro 123	Valores individuais e médias do sódio (mEq/L) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.....	122
Quadro 124	Valores individuais e médias do sódio (mEq/L) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.....	122
Quadro 125	Valores individuais e médias do sódio (mEq/L) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.....	123
Quadro 126	Valores individuais e médias do sódio (mEq/L) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.....	123
Quadro 127	Valores individuais e médias do potássio (mEq/L) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.....	123
Quadro 128	Valores individuais e médias do potássio (mEq/L) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.....	123
Quadro 129	Valores individuais e médias do potássio (mEq/L) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.....	124
Quadro 130	Valores individuais e médias do potássio (mEq/L) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.....	124
Quadro 131	Valores individuais e médias do potássio (mEq/L) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.....	124
Quadro 132	Valores individuais e médias do potássio (mEq/L) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.....	124

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Rato Wistar macho.....	24
Figura 2	Gaiola com ratos Wistar machos.....	24
Figura 3	Sala do Biotério de experimentação do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu.....	24
Figura 4	Administração dos medicamentos por via intragástrica: método de gavagem.....	25
Figura 5	Administração do tiopental por via intraperitoneal.....	25
Figura 6	Diluição do AINE em solução fisiológica 0,9%.....	26
Figura 7	Coleta de sangue por punção intracardíaca.....	26

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Valores médios das hemácias (μL) segundo grupos e momentos de avaliação.....	29
Gráfico 2	Valores médios da concentração de hemoglobina (g/dL) segundo grupos e momentos de avaliação.....	31
Gráfico 3	Valores médios do hematócrito (%) segundo grupos e momentos de avaliação.....	33
Gráfico 4	Valores médios da proteína plasmática (g/dL) segundo grupos e momentos de avaliação.....	35
Gráfico 5	Valores médios das plaquetas ($/\mu\text{L}$) segundo grupos e momentos de avaliação.....	37
Gráfico 6	Valores médios dos leucócitos ($/\mu\text{L}$) segundo grupos e momentos de avaliação.....	39
Gráfico 7	Valores médios dos bastonetes ($/\mu\text{L}$) segundo grupos e momentos de avaliação.....	40
Gráfico 8	Valores médios dos neutrófilos ($/\mu\text{L}$) segundo grupos e momentos de avaliação.....	42
Gráfico 9	Valores médios dos linfócitos ($/\mu\text{L}$) segundo grupos e momentos de avaliação.....	44
Gráfico 10	Valores médios dos eosinófilos ($/\mu\text{L}$) segundo grupos e momentos de avaliação.....	46
Gráfico 11	Valores médios dos basófilos ($/\mu\text{L}$) segundo grupos e momentos de avaliação.....	48
Gráfico 12	Valores médios dos monócitos ($/\mu\text{L}$) segundo grupos e momentos de avaliação.....	50

Gráfico 13	Valores médios da AST (UI/L) segundo grupos e momentos de avaliação.....	52
Gráfico 14	Valores médios da FA (UI/L) segundo grupos e momentos de avaliação.....	53
Gráfico 15	Valores médios da GGT (UI/L) segundo grupos e momentos de avaliação.....	55
Gráfico 16	Valores médios da PT sérica (g/dL) segundo grupos e momentos de avaliação.....	57
Gráfico 17	Valores médios da albumina (g/dL) segundo grupos e momentos de avaliação.....	59
Gráfico 18	Valores médios da globulina (g/dL) segundo grupos e momentos de avaliação.....	61
Gráfico 19	Valores médios da uréia (mg/dL) segundo grupos e momentos de avaliação.....	63
Gráfico 20	Valores médios da creatinina (mg/dL) segundo grupos e momentos de avaliação.....	64
Gráfico 21	Valores médios da do sódio (mEq/L) segundo grupos e momentos de avaliação.....	66
Gráfico 22	Valores médios do potássio (mEq/L) segundo grupos e momentos de avaliação.....	68

ABREVIACÕES

%- por cento

AINES- antiinflamatórios não esteroidais

AST- aspartato aminotransferase

cm- centímetro

COX- ciclooxigenase

dL- decilitro

et al- e colaboradores

FA- fosfatase alcalina

g- grama

G- grupo

GGT- gama-glutamyltransferase

h- hora

HV- Hospital Veterinário

IL- interleucina

kg- quilograma

L- litro

LOX- lipooxygenase

LT- leucotrieno

M- momento

mEq- miliequivalente

mg- miligrama

mL- mililitro

PG- prostaglandina

p.v.- peso vivo

PGI₂- prostaciclina

PT- proteína total

S.F.- solução fisiológica

TX- tromboxano

UI- unidade internacional

μL- microlitro

SUMÁRIO

	Página
RESUMO.....	xxviii
ABSTRACT.....	xxix
1. INTRODUÇÃO.....	2
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	6
3. OBJETIVOS.....	18
3.1 Objetivo geral.....	18
3.2 Objetivos específicos.....	18
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	21
4.1 Animais e ambiente de experimentação.....	21
4.2 Grupos experimentais.....	21
4.3 Momentos.....	22
4.4 Remanipulação dos AINES.....	22
4.5 Exames laboratoriais.....	22
4.6 Análise estatística.....	23
5. RESULTADOS.....	28
5.1. Hemograma.....	28
5.1.1 Hemácias.....	28
5.1.2 Hemoglobina.....	30
5.1.3 Hematócrito.....	32
5.1.4 Proteína plasmática.....	34
5.1.5 Plaquetas.....	36
5.1.6 Leucócitos.....	38
5.1.7. Bastonetes.....	39
5.1.8 Neutrófilos.....	41
5.1.9 Linfócitos.....	43
5.1.10 Eosinófilos.....	45
5.1.11 Basófilos.....	46
5.1.12 Monócitos.....	48
5.2. Exames bioquímicos.....	51
5.2.1 AST.....	51

5.2.2	FA.....	52
5.2.3	GGT.....	54
5.2.4	PT sérica.....	55
5.2.5	Albumina.....	57
5.2.6	Globulina.....	59
5.2.7	Uréia.....	61
5.2.8	Creatinina.....	63
5.2.9	Sódio.....	65
5.2.10	Potássio.....	67
6.	DISCUSSÃO.....	70
6.1.	Considerações iniciais.....	70
6.2.	Hemograma.....	71
6.3.	Exames bioquímicos.....	74
7.	CONCLUSÕES.....	80
8.	REFERÊNCIAS	82
	ANEXOS.....	92

BARBOSA, C.M. **Avaliações hematológicas e bioquímicas do uso de diclofenaco de sódio, meloxicam e firocoxibe em ratos Wistar.** Botucatu, 2008. 124p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

RESUMO

O presente trabalho avaliou os parâmetros hematológicos e bioquímicos do uso de diclofenaco de sódio, meloxicam e firocoxibe em ratos Wistar. Os ratos foram distribuídos em grupos: G1 (controle), G2 (diclofenaco de sódio: 15 mg/kg), G3 (meloxicam: 2,0 mg/ kg), G4 (meloxicam: 10,0 mg/ kg), G5 (firocoxibe: 5,0 mg/ kg) e G6 (firocoxibe: 25,0 mg/ kg). Os fármacos foram administrados por via intragástrica (*gavage*) a cada 24 horas, durante 5 dias e avaliados em 3 momentos: M1 (48 horas após o início do tratamento), M2 (96 horas após o início do tratamento) e M3 (72 horas após o término do tratamento). Em cada momento de cada grupo, foram avaliados de 5 a 7 animais e realizados os exames laboratoriais. Não foram observadas alterações significativas nos parâmetros bioquímicos e hematológicos com o uso de meloxicam e firocoxibe. O diclofenaco de sódio produziu alterações no eritrograma (redução do hematócrito e na taxa de hemoglobina) durante o tratamento e não alterou a contagem das plaquetas e leucometria, com exceção dos basófilos. Não produziu alterações nas atividades de AST, FA, GGT, uréia, creatinina e potássio. Entretanto, causou diminuições temporárias da albumina e globulina e elevações nos valores séricos de sódio. Conclui-se que o diclofenaco de sódio não produz grandes alterações no hemograma e exames bioquímicos, mas deve ser usado com cautela em roedores. O meloxicam e firocoxibe não produzem alterações e efeitos deletérios dose-dependentes no hemograma e parâmetros bioquímicos, portanto são drogas seguras em ratos.

Palavras-chave: diclofenaco de sódio, meloxicam, firocoxibe, exames laboratoriais e ratos Wistar.

BARBOSA, C.M. **Evaluations hematological and biochemical by the use of sodium diclofenac, meloxicam and firocoxib in Wistar rats.** Botucatu, 2008. 124 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

ABSTRACT

This work has evaluated the hematological and biochemical profile by the use of sodium diclofenac, meloxicam and firocoxib in Wistar rats. The rats were distributed in groups: G1 (control), G2 (diclofenac sodium: 15 mg/kg), G3 (meloxicam: 2,0 mg/ kg), G4 (meloxicam: 10,0 mg/ kg), G5 (firocoxib: 5,0 mg/ kg) e G6 (firocoxib: 25,0 mg/ kg). The drugs were administered intragastrically (gavage) once a day, during 5 days and evaluated in 3 moments: M1 (48 hours after the beginning of the treatment), M2 (96 hours after the beginning of the treatment) and M3 (72 hours after the ending of treatment). In each moment of each group, 5 to 7 animals were evaluated and laboratory exams were performed. There were no significant changes observed in the biochemical and hematological parameters by the use of meloxicam and firocoxib. One of effects of the sodium diclofenac was eritrogram variation as hematocrit and hemoglobin decrease during the treatment. In addition, the platelets and leukogram counts did not change except for basophil. There was no changes in AST, ALP, GGT, urea, creatinine and potassium values. However, the values of globulim and albumim decreased temporarily and the serum values of sodium incresead. It can concluded that diclofenac sodium does not provide large variations in the hemogram and biochemical profile, but it must be used with care in rodents. The meloxicam and firocoxib does not provide delleterly effects in the hemogram and biochemical profile, thus these drugs can be considered safe in rats.

Key words: sodium diclofenac, meloxicam, firocoxib, laboratories parameters and Wistar rats.

Introdução

1. INTRODUÇÃO

O uso de drogas antiinflamatórias não esteroidais (AINES) vem aumentando na clínica de pequenos animais e continua ocorrendo uma elevação na incidência de intoxicações agudas e crônicas, podendo culminar na morte dos animais (VOLLMAR, 1993).

Os AINES têm sido efetivos no alívio das dores aguda e crônica na maioria das espécies animais (LASCELLES et al., 2007). Pequenos roedores como as cobaias, hamsters, ratos e gerbilos são bons animais de estimação desde que cuidadosamente manuseados e tratados. Esses animais, quando sofrem traumas, muitas vezes ficam sem o aporte de analgésicos ou em outras situações, surgem dúvidas em relação à dose ou aos efeitos colaterais destes medicamentos (SILVA, 2004).

Atualmente, há mais de cinquenta diferentes AINES no mercado e há, ainda, um fluxo contínuo de novas preparações (BOOTHE, 2001). O foco no desenvolvimento de novos AINES está voltado para substâncias que comprovadamente causem maior alívio da dor e da inflamação e simultaneamente menos efeitos colaterais (JONES & BUDSBERG, 2000). A maioria das pesquisas na Medicina Veterinária está direcionada às alterações gastrointestinais dos AINES e há poucos relatos de estudos das alterações hematológicas e bioquímicas causadas por AINES nos animais.

Os efeitos colaterais do diclofenaco em humanos incluem lesões gastrointestinais, renais e hepáticas (POURJAFAR & DERAKHSHANFAR, 2004). Em cães são descritos principalmente grave gastroenterite hemorrágica (ANDRADE & JERICÓ, 2002) e nefrotoxicidade (RAMESH et al., 2002), não sendo recomendado o seu uso nesta espécie (ANDRADE & JERICÓ, 2002).

O meloxicam é aprovado para uso em cães e gatos e é um medicamento muito utilizado na clínica de pequenos animais. Foi demonstrada, por Alencar et al. (2003), uma estreita margem de segurança em cães, quando administrada cinco e dez vezes a dose terapêutica durante 16 dias de tratamento, produzindo efeitos deletérios dose-dependentes no trato gastrointestinal e nas células sangüíneas. Porém, neste estudo, não foi

avaliada a segurança do AINE meloxicam nos sistemas renal e hepático em cães.

As alterações gastrointestinais têm sido reportadas comumente em cães, a toxicidade renal é relativamente baixa e a hepatotoxicidade do meloxicam é desconhecida nesta espécie (PLUMB, 2005). Em humanos, foi relatado por Staerckel e Horsman (1999) o primeiro caso de hepatite com o meloxicam e na veterinária foi relatada, por NAKAGAWA et al. (2005), em Husky Siberiano, necrose hepatocelular aguda associada com a administração alternada de meloxicam e carprofeno.

Os coxibes foram desenvolvidos na tentativa de diminuir a incidência de efeitos adversos da inibição da COX-1 (HILÁRIO et al., 2006). Em humanos, os AINES COX-2 seletivos têm sido relacionados à insuficiência renal (BRICKS & SILVA, 2005) e ao aumento da incidência de fenômenos tromboembólicos (BASSANEZI & OLIVEIRA FILHO, 2006; BRICKS & SILVA, 2005). Recentes relatos de casos em humanos associaram o celecoxibe ao desenvolvimento de hepatite e pancreatite (KUMMER & COELHO, 2002).

O firocoxibe é um inibidor altamente seletivo da COX 2 e é membro da classe coxibe desenvolvido especialmente para uso veterinário (HANSON et al., 2004). Como toda medicação de recente lançamento, avaliações detalhadas são necessárias para o estabelecimento da real segurança do composto aos animais. Steagall et al. (2007) avaliaram os efeitos adversos do firocoxibe em 6 cães saudáveis tratados durante 28 dias e concluíram que este AINE não causa efeitos adversos no trato gastrointestinal e não induz alterações hematológicas e bioquímicas.

Não existem estudos do firocoxibe em roedores e nem dosagens recomendadas para esta espécie até o presente momento.

A existência de poucos trabalhos na comparação dos antiinflamatórios não esteroidais de acordo com a sua capacidade de inibição COX- 1 e 2 em relação às avaliações hematológicas e bioquímicas, a escassez de dados sobre o novo antiinflamatório firocoxibe em cães e a ausência de dados do mesmo em roedores, estimularam o desenvolvimento deste projeto, que se

propôs investigar as alterações laboratoriais pelo uso dos AINES diclofenaco de sódio, meloxicam e firocoxibe em ratos Wistar.

Revisão de Literatura

1. REVISÃO DE LITERATURA

As drogas antiinflamatórias não esteróides são extensamente utilizadas pelos seres humanos e animais (ANDRADE & JERICÓ, 2002) e possuem propriedades analgésicas, antipiréticas e antiinflamatórias (MADDISON, 2007; LUZ et al., 2006). Os AINES têm sido efetivos no alívio das dores aguda e crônica na maioria das espécies animais (LASCELLES et al., 2007).

Atualmente, há mais de cinquenta diferentes AINES no mercado e há, ainda, um fluxo contínuo de novas preparações (BOOTHE, 2001). Mas, seu uso como antiinflamatório continua sendo limitado pela incidência de efeitos indesejados, principalmente sobre o trato gastrointestinal (MÜLLER et al., 2004).

Estima-se que mais de 30 milhões de pessoas tomem AINES diariamente, apesar de sua toxicidade e de seus efeitos adversos. Eles são amplamente prescritos além de serem adquiridos, com frequência, sem receitas médicas (LUZ et al., 2006). São riscos de intoxicação por AINES, em animais de estimação, o consumo acidental do medicamento pelo armazenamento inadequado e administração das drogas aos animais pelos proprietários (JONES et al., 1992) sem prescrição médico-veterinária em doses superiores àquela recomendada (FITZGERALD & BRONSTEIN, 2006).

Um estudo retrospectivo do Hospital Veterinário (HV) da Universidade de São Paulo, entre 1998 e 2000, revelou que, dos 5136 animais atendidos no setor de emergência, 250 eram casos de intoxicações, sendo 203 (81,2%) em cães e 47 (18,8%) em gatos. As causas de intoxicações mais comuns em cães foram 28,9 % de produtos terapêuticos, sendo 86,4% destes por AINES e em gatos foram 29,9 % de produtos terapêuticos, sendo 50,0% destes por AINES (XAVIER & KOGIKA, 2002). No HV da Universidade Estadual Paulista - Campus de Botucatu, entre 2004 e 2006, foram atendidos 242 casos de intoxicações, sendo 212 (87,6%) em cães e 30 (12,4%) em gatos. As intoxicações por AINES são as maiores responsáveis com 31,40% (n=76) do total de cães intoxicados, sendo 92,10% diclofenaco de sódio ou de potássio e 7,9% outros AINES. Em gatos, a principal causa de intoxicação foi o

fluoracetato de sódio, com 43,33% do total dos casos de intoxicação (n=13). As intoxicações por produtos terapêuticos em gatos foram 16,67%, sendo 60% por AINES (66,66% diclofenaco de sódio e 33,33% outros AINES) (BARBOSA et al., 2007).

A ação dos AINES é dose / resposta limitada (efeito teto), ou seja, a sua administração em doses superiores às recomendadas não proporciona analgesia suplementar, mas poderá aumentar a incidência de efeitos colaterais (BASSANEZI & OLIVEIRA FILHO, 2006).

A ação dos AINES deve-se à inibição das enzimas ciclooxygenases, que convertem o ácido araquidônico liberado das membranas fosfolipídicas em prostaglandinas (PGs) (LASCELLES et al., 2007; BRICKS & SILVA, 2005) e tromboxanos (TXs) (VANE et al., 1998). Na produção das PGs a partir do ácido araquidônico, a primeira enzima envolvida é a COX. Esta converte, por oxigenação, o ácido araquidônico em dois componentes instáveis: a prostaglandina G_2 (PGG_2) e a prostaglandina H_2 (PGH_2) (HILÁRIO et al., 2006). Essas PGs são posteriormente transformadas por isomerases em prostaciclina (PGI_2), tromboxano A_2 (TXA_2), prostaglandina D_2 (PGD_2), prostaglandina E_2 (PGE_2) e prostaglandina F_2 -alfa (PGF_2 -alfa) (HILÁRIO et al., 2006; BRICKS & SILVA, 2005). A enzima COX está presente em duas isoformas, COX-1 (isoforma constitutiva) e COX-2 (isoforma indutiva) (FRESNO et al., 2005). A COX-1, presente na maioria dos tecidos, está relacionada à função renal, à agregação plaquetária e à proteção da mucosa gástrica (BASSANEZI & OLIVEIRA FILHO, 2006). É a única isoforma presente nas plaquetas, participando na formação de TXA_2 (ARAUJO et al., 2005).

Por outro lado, a enzima COX-2 tem sua expressão aumentada principalmente em processos inflamatórios (LASCELLES et al., 2007), primariamente por células como macrófagos, monócitos e sinoviócitos (HILÁRIO et al., 2006), em resposta a mediadores da inflamação (LASCELLES et al., 2007) e sua expressão tem sido demonstrada em alguns tecidos (ARAUJO et al., 2005) e órgãos, como rins, cérebro, ovário, útero, cartilagem, ossos e endotélio vascular (BRICKS & SILVA, 2005; HILÁRIO et al., 2006). A COX-2 é induzida pelas citocinas interleucina (IL)-1, IL-2 e fator de necrose tumoral (TNF) e outros mediadores no sítio da inflamação (como fatores de

crescimento e endotoxinas). Ela provavelmente também é expressa no sistema nervoso central, e tem papel na mediação da dor e da febre. A expressão da COX-2 pode ser inibida por glicocorticóides, IL-4, IL-10 e IL-14 (CARVALHO et al., 2004).

Mais recentemente, foi descrita uma terceira COX, chamada COX-3 (HILÁRIO et al., 2006). A COX-3 está presente principalmente no córtex cerebral, e é inibida seletivamente por drogas analgésicas e antipiréticas, como a dipirona e o acetaminofeno. Assim, a inibição da COX-3 pode representar o mecanismo primário central da ação analgésica destas drogas (BASSANEZI & OLIVEIRA FILHO, 2006). A dipirona e o acetaminofeno não têm ação antiinflamatória (BRICKS & SILVA, 2005).

Outros produtos do metabolismo do ácido araquidônico são os leucotrienos (LT) e a sua produção é mediada pela enzima lipooxigenase (LOX). Os principais LT e seus efeitos conhecidos até o momento são: LTB₄ (aumento da permeabilidade vascular, quimiotaxia, agregação e adesão dos leucócitos às células endoteliais), LTC₄ (vasoconstrição), LTD₄ (broncoconstritor), LTE₄ (aumento da permeabilidade vascular) (MONTENEGRO & FECCHIO, 1999). Alguns antiinflamatórios como o tepoxalim e o ketoprofeno inibem a LOX, mas esta inibição tem pouca duração em relação à inibição da COX (MADDISON, 2007).

Dessa forma, os AINES passaram a ser caracterizados de acordo com a sua capacidade de inibição COX- 1 e/ ou 2 (PAIRET & VAN RYN, 2001), e são classificados como inibidores não seletivos e inibidores seletivos COX-2, de acordo com testes realizados *in vitro* e *in vivo* (BRICKS & SILVA, 2005).

Assim, a maior parte dos efeitos colaterais dos AINES está relacionada com a utilização de AINES não seletivos e com ação COX-1, devido principalmente aos efeitos adversos gastrointestinais (BASSANEZI & OLIVEIRA FILHO, 2006), com bloqueio da síntese de PGs gástricas, aumentando a secreção ácida do estômago. Podem ocorrer gastrites, úlceras e hemorragias gástricas e gastroenterites (ANDRADE & JERICÓ, 2002).

Desde a década de 1990, vêm sendo introduzidas, no mercado, AINES com maior especificidade para COX-2, como, por exemplos, o meloxicam, carprofeno, nimesulide, celecoxibe e outros (DOIG et al., 2000). Os inibidores seletivos de COX-2 foram desenvolvidos na tentativa de diminuir a incidência

de efeitos adversos da inibição da COX-1 (HILÁRIO et al., 2006). Entretanto, alguns estudos revelam que os inibidores seletivos da COX-2 também causam lesões gastrointestinais, acompanhados ou não de sintomas. O risco de efeitos adversos gastrointestinais parece estar diretamente associado à dose e ao tempo de uso (BRICKS & SILVA, 2005). Os AINES preferencialmente seletivos da COX-2 causam menos ulceração gastrointestinal do que os AINES não seletivos. Sinais de irritação gastrointestinal (vômito e diarreia) ainda ocorrem em aproximadamente 10% dos animais tratados com AINES preferencialmente seletivos de COX-2 (PERKOWSKI, 2006). O potencial ulcerogênico em algumas espécies está aumentado pelo tratamento concomitante com corticosteróides, desidratação e choque hipovolêmico (MADDISON, 2007).

Em humanos, os AINES COX-2 seletivos têm sido relacionados à insuficiência renal (BRICKS & SILVA, 2005) e ao aumento da incidência de fenômenos tromboembólicos (BASSANEZI & OLIVEIRA FILHO, 2006; BRICKS & SILVA, 2005) como infarto agudo de miocárdio e acidente vascular cerebral, o que levou a retirada de alguns destes fármacos do mercado (BASSANEZI & OLIVEIRA FILHO, 2006).

A toxicidade renal dos AINES deve-se à presença das COX-1 e COX-2 neste órgão (BRICKS & SILVA, 2005).

Nos rins, as PGs são importantes moduladores fisiológicos do tônus vascular e do equilíbrio hídrico dos mamíferos (KUMMER & COELHO, 2002). PGE_2 , PGD_2 e PGI_2 são potentes agentes vasodilatadores. As PGs renais também são natriuréticos (inibem a reabsorção de cloreto de sódio na alça ascendente de Henle e nos túbulos coletores) (DELFINO & MOCELIN, 1995).

Em condições de normais de volemia, a secreção de PGs renais é baixa (LASCELLES et al., 2007; DELFINO & MOCELIN, 1995) e as mesmas não desempenham papel importante na manutenção do fluxo sanguíneo renal e da filtração glomerular. Nestas condições, a inibição de sua síntese por AINES não produz alterações significativas na função renal (DELFINO & MOCELIN, 1995). Diante de hipovolemia, o sistema renina-angiotensina e aldosterona renal é ativado, o que contribui para vasoconstrição sistêmica e maior reabsorção de sódio e água, na tentativa de manter os níveis hídricos adequados. Ao mesmo tempo, a angiotensina provoca síntese de prostaglandinas renais vasodilatadoras pela COX-1 presente nos endotélio,

glomérulo e ductos coletores renais (KUMMER & COELHO, 2002). O aumento concomitante das PGs renais contrabalança os efeitos renais de vasoconstrição, contribuindo para a manutenção da filtração glomerular (DELFINO & MOCELIN, 1995). Na presença de AINES, e conseqüente inibição das PGs, esse mecanismo protetor falha, podendo ocasionar isquemia e danos renais irreversíveis. Têm sido relatadas falência renal aguda e morte em cães e gatos (LASCELLES et al., 2007).

A síntese de PGs em túbulos renais distais interfere com o metabolismo de sódio e água, sendo as PGs produzidas principalmente por intermédio da COX-1. AINES convencionais podem ocasionar edema e retenção de sódio, os quais estão entre os efeitos adversos mais comuns dos AINES em relação ao rim (KUMMER & COELHO, 2002). A redução do fluxo sangüíneo e reabsorção tubular aumentada de sódio parecem ser os mecanismos responsáveis pelo edema associado ao uso de AINES (DELFINO & MOCELIN, 1995).

Pelos conseqüentes efeitos antinatriuréticos e vasoconstritores dos AINES convencionais, o advento dos inibidores específicos da COX-2 trouxe a possibilidade de diminuir o índice destes efeitos colaterais (KUMMER & COELHO, 2002). Foi demonstrado que ambas isoformas são expressas no rim de cães, ratos, macacos e humanos (BOOTHE, 2001). A COX-1 é expressa nos vasos, células glomerulares mesangiais e ductos coletores nos rins dos mamíferos e a COX-2, por sua vez, é expressa na mácula densa/alça ascendente de Henle cortical e células medulares intersticiais nos rins de ratos, coelhos, cães e humanos, assim como baixos níveis da sua expressão ocorrem em podócitos e arteríolas renais (HARRIS, 2008). Não é conhecida, ainda, a distribuição e expressão das COXs-1 e 2 em diferentes condições no rim dos felinos (LASCELLES et al., 2007).

PGs derivadas da COX-2 também podem ter papel crítico na manutenção do fluxo sangüíneo medular renal e excreção de sódio. PGs medulares intersticiais podem modular a reabsorção de soluto e água por meio de efeitos diretos na absorção de sódio pelos ramo ascendente da alça de Henle e ducto coletor. Estas observações sugerem que a inibição da COX-2 na medula renal deve aumentar a retenção de sódio, comprometer o fluxo sangüíneo medular,

piorar a lesão hipóxica, prejudicando assim a viabilidade da célula intersticial medular (KUMMER & COELHO, 2002).

Desse modo, inibidores específicos da COX-2 são capazes de desenvolver efeitos colaterais no sistema renal semelhantes aos ocasionados pelos AINES convencionais (KUMMER & COELHO, 2002). Estes promovem alterações da função renal, resultando principalmente em edema periférico, hipertensão, inibição da excreção renal de sódio e hipercalemia (CARVALHO et al, 2004). A inibição da síntese de PGs resulta numa diminuição da liberação de renina. A diminuição da liberação de renina tem acarretado hipoaldosteronismo e hipercalemia (DELFINO E MOCELIN, 1995). O celecoxibe e o rofecoxibe produzem moderada hipercalemia (CARVALHO et al, 2004). Os AINES diclofenaco, flubiprofeno, rofecoxibe e celecoxibe reduzem significativamente a excreção de sódio e potássio urinária. Por outro lado, o meloxicam não influenciou na excreção urinária destes eletrólitos (HARIRFOROOSH & JAMALI, 2005).

Existe risco de doença renal crônica devido ao uso prolongado e de altas doses de AINE ligada à persistente inibição da síntese de PGs, acarretando isquemia medular (DELFINO E MOCELIN, 1995).

Em humanos, inúmeros trabalhos têm sido publicados recentemente sobre a toxicidade cardiovascular dos diversos AINES, especialmente dos inibidores seletivos da COX-2. Ainda não está estabelecido se o risco é específico de um inibidor seletivo COX-2. O mecanismo responsável pela toxicidade cardiovascular dos inibidores da COX-2 ainda não está totalmente esclarecido. A hipótese mais provável envolve a ruptura no balanço da prostaciclina e do TXA₂. A prostaciclina é vasodilatadora e inibe a agregação plaquetária e a proliferação vascular, ao passo que o TXA₂ causa agregação plaquetária, vasoconstrição e proliferação da musculatura lisa. As plaquetas, que expressam somente COX-1, são as produtoras primárias de TXA₂, e as células endoteliais produzem a prostaciclina em resposta ao COX-2. Os AINES, que inibem tanto COX-1 quanto COX-2 mantêm certa homeostase em relação à prostaciclina e ao TXA₂. Já os inibidores seletivos da COX-2 atuam predominantemente na prostaciclina, desviando o balanço em favor do tromboxano (HILÁRIO et al., 2006), podendo provocar a trombose

(LASCELLES et al., 2007). Há indicativos que a cardiotoxicidade seja dose-dependente e proporcional à seletividade para COX-2 (ARAUJO et al, 2005).

Em cães, não há relatos de problemas cardíacos com o uso de celecoxibe e rofecoxibe como foram observados em humanos (WISMER, 2005). Não há estudos publicados que avaliam a administração crônica de drogas seletivas para COX-2 na incidência de trombose vascular em gatos (LASCELLES et al., 2007).

Podem ocorrer trombocitopenias com o uso de AINES (ANDRADE & JERICÓ, 2002). Com a inibição da atividade da enzima COX-1 pelos AINES não seletivos ocorre diminuição na formação dos TXs e por isso pode haver redução na agregação plaquetária ou até inibição da hemostasia primária. A hemostasia primária é mediada pela interação entre endotélio vascular e plaquetas. AINES com alta afinidade para COX-2 parecem preservar a função plaquetária e não têm efeito relevante na produção de TXs ou na agregação plaquetária (FRESNO et al., 2005).

Outras alterações hematológicas que podem ocorrer com o uso de AINES são anemia aplásica, leucopenias e agranulocitoses (ANDRADE & JERICÓ, 2002). A anemia aplásica é um distúrbio de células precursoras hematopoiéticas caracterizado por prejuízo na função medular óssea e produção inadequada de granulócitos, hemácias e plaquetas, que resulta em pancitopenia no sangue periférico, sendo uma das causas a toxicidade pela fenilbutazona (TILLEY & SMITH, 2003). A agranulocitose é uma doença rara, descrita no homem pela primeira vez em 1922 e caracterizada hematologicamente por redução grave no número de granulócitos. Atualmente, cita-se como causa mais comum da agranulocitose aguda, a exposição a agentes tóxicos e ao uso de uma variedade de medicamentos, resultando em uma reação idiossincrática (IMAGAWA, 2006).

Anemia regenerativa ou não-regenerativa pode ser observada dependendo da duração do sangramento (TILLEY & SMITH, 2003) que ocorre secundariamente à irritação e ulceração gástrica, ou mesmo pelos achados de insuficiência renal decorrentes da incapacidade do rim a liberar quantidades adequadas de eritropoetina, achados freqüentes em cães tratados com AINES (ALENCAR et al, 2003).

Portanto, a toxicidade dos AINES depende, entre diversos fatores, da sua ação mais ou menos seletiva sobre as COXs 1 e 2. Estes efeitos também dependem da dose, tempo de uso, uso concomitante com outros medicamentos, além de doenças pré-existentes (BRICKS & SILVA, 2005).

O diclofenaco de sódio e o potássico são bastante utilizados na medicina humana com altas potências antiinflamatória e analgésica. Promovem inibição inespecífica das ciclooxigenase e lipoxigenase (ANDRADE & JERICÓ, 2002). Entretanto, a aplicação destas drogas tem sido limitada devido a seus efeitos colaterais que incluem lesões gastrointestinais, renais e hepáticas (POURJAFAR & DERA KHSHANFAR, 2004). Em cães, pode haver grave gastroenterite hemorrágica, não sendo recomendado o seu uso nesta espécie (ANDRADE & JERICÓ, 2002). O diclofenaco de sódio foi administrado em cães na dose de 3 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas durante 4 dias por RAMESH et al. (2002). A droga produziu úlceras gástricas e nefropatia, porém não foram demonstradas alterações hepáticas. Em humanos, os AINES, particularmente diclofenaco de sódio, têm sido associados a graves quadros de hepatotoxicidade (KUMMER & COELHO, 2002).

A toxicidade hepática causada por AINES pode ser intrínseca (previsível e relacionada à dosagem) ou idiossincrática (PAPICH, 2002). As reações de idiossincrasia podem ser aleatórias e não estar relacionadas com a duração do tratamento e a dosagem. Implicam em uma susceptibilidade incomum nos animais afetados, resultando em anormalidades metabólicas, hipersensibilidade, eventos imunomediados, apesar destes mecanismos específicos de injúria ainda não serem totalmente conhecidos. A toxicidade hepática associada ao carprofeno pode ser idiossincrática (MACPHAIL et al., 1998).

Em humanos, a toxicidade hepática pode ocorrer principalmente com os inibidores da COX-1 (HILÁRIO et al., 2006). Em cães, a hepatotoxicidade foi associada com o uso de 5 a 180 dias do carprofeno. Entretanto, ainda não é clara se a hepatotoxicidade é específica do carprofeno, pois não há estudos comparativos com diferentes AINES (LASCELLES et al., 2007).

Em gatos, não há relatos de hepatotoxicidades com o uso de AINES, possivelmente pelo número relativamente menor de gatos que é tratado com

estas drogas quando comparado ao dos cães. Uma das hipóteses que explicam a hepatotoxicidade dos AINES é que os metabólitos do ácido glicurônico produzidos podem se ligar covalentemente a proteínas hepáticas, promovendo uma resposta imunológica no fígado. Em gatos, este mecanismo está minimizado pela redução na glicuronização dos AINES (LASCELLES et al., 2007).

A primeira geração dos inibidores específicos da COX-2 é representada pelos nimesulide, etodolaco e meloxicam. A descoberta da especificidade destes produtos foi, na realidade, constatada após a comercialização, principalmente pelas observações clínicas na redução da incidência de efeitos colaterais gastrointestinais, a qual posteriormente confirmada por estudos *in vitro*. Inicialmente, sugeriu-se que o meloxicam inibia seletivamente a COX-2, baseando-se em estudos *in vitro*. No entanto, quando testados *in vivo*, em seres humanos, sua especificidade para COX-2 foi somente cerca de dez vezes maior do que aquela para a COX-1, apresentando ainda inibição plaquetária (CARVALHO et al., 2004).

Em cães, o meloxicam não apresenta substancial seletividade para a enzima COX-2, uma vez que produz efeitos deletérios, dose-dependentes, no trato gastrointestinal e nas células sangüíneas (ALENCAR et al., 2003). A toxicidade renal é relativamente baixa e muito raramente, efeitos graves (incluindo morte) têm sido reportados. A hepatotoxicidade do meloxicam em cães ainda não está bem estudada (PLUMB, 2005).

Em 1999, foi relatado por Staerke e Horsmans, o primeiro caso em humanos de toxicidade hepática do meloxicam em um paciente com artrite reumatóide que desenvolveu hepatite citolítica aguda com o uso desta droga. Na veterinária, foi relatado por Nakagawa et al. (2005), em Husky Siberiano, necrose hepatocelular aguda associada com a administração alternada de meloxicam e carprofeno.

Em ratos, foram demonstradas lesões gástricas quando foram comparados o meloxicam e piroxicam (VILLEGAS et al., 2002). O piroxicam é um inibidor inespecífico da COX (ALENCAR et al., 2003). Foram testadas as drogas meloxicam (3,75 mg/kg) e piroxicam (5 mg/kg) numa administração subcrônica (14 e 28 dias) destes medicamentos. Neste estudo, os resultados

mostraram que o meloxicam causa lesões gástricas na mesma proporção que outros AINES tradicionais e não induz importantes mudanças nos parâmetros hematológico, renal e hepático (VILLEGAS et al., 2002).

A modificação de algumas drogas, notadamente o nimesulide, visando o aumento de sua seletividade sobre a COX-2, originou estruturas sem um grupamento carboxílico e com a presença de grupos sulfonamida ou de sulfona, chamadas inibidores específicos de segunda geração. Neste grupo incluem o celecoxibe e o rofecoxibe (CARVALHO et al., 2004). Por pouparem a COX-1, os coxibes foram introduzidos como uma nova classe de AINES de eficiências antiinflamatória e analgésica equivalentes aos AINES convencionais (CANNON & BREEDVELD, 2001).

Recentes relatos de casos em humanos associaram o celecoxibe ao desenvolvimento de hepatite e pancreatite. Em uma revisão de casos clínicos envolvendo 7400 pacientes, verificou-se disfunção hepática em 0,8% daqueles tratados com celecoxibe comparados com 0,9 % dos tratados com placebo e 3,7 % dos que usaram diclofenaco de sódio (KUMMER & COELHO, 2002).

O firocoxibe é um inibidor altamente seletivo da COX-2 e é membro da classe coxibe desenvolvido especialmente para uso veterinário (HANSON et al., 2004). McCann et al. (2004) compararam as relações de seletividade para os diversos AINES em cães. Os resultados demonstraram que o firocoxibe é 380 vezes mais seletivo para COX-2 do que à COX-1, sendo atualmente considerado o inibidor mais seletivo da COX-2 para uso em cães.

Hanson et al. (2004) trataram 575 cães com osteoartrite com diferentes AINES. 292 cães foram tratados com firocoxibe, 132 com carprofeno e 152 com etodolaco. Foram relatadas diarreia em 3,1 % dos animais tratados com firocoxibe, 6,8 % com carprofeno e 8,6 % com etodolaco e melena em 0,3 % com firocoxibe e 3,3 % com etodolaco. Concluíram que o uso do firocoxibe, durante 30 dias, controla a dor e a inflamação associadas com a osteoartrite e apresenta baixos efeitos colaterais quando comparado aos tratamentos com carprofeno e etodolaco.

Steagall et al. (2007) avaliaram os efeitos adversos do firocoxibe em 6 cães sadios tratados durante 28 dias e concluíram que este AINE não causa

efeitos adversos no trato gastrointestinal, não induz alterações hematológicas e bioquímicas e apresenta boa tolerância por parte dos cães. Ryan et al. (2006) também relataram baixo índice de alterações gastrointestinais em cães tratados com firocoxibe. Porém, foram observadas alterações de comportamento, ficando os animais hiperativos após o tratamento com este antiinflamatório.

Existem várias controversias na Medicina Veterinária em torno dos AINES em relação a segurança, eficácia, hepato e nefrotoxicidades, porém não há estudos, até o presente momento, que sejam capazes de responder todas estas questões (TABOABA & PAPICH, 2006). Devido a este fato, a alta incidência de casos de intoxicação por AINES na clínica de pequenos animais e a existência de poucos trabalhos dos AINES diclofenaco de sódio, meloxicam e firocoxibe, sustentam a proposta do presente estudo em avaliar as alterações hematológicas e bioquímicas do uso de diclofenaco de sódio, meloxicam e firocoxibe em ratos.

Objetivos

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliações hematológicas e bioquímicas do uso dos antiinflamatórios não esteroidais diclofenaco de sódio, meloxicam e firocoxibe em ratos Wistar .

3.2. Objetivos específicos

- Avaliações hematológicas dos ratos wistar tratados com os AINES diclofenaco de sódio, meloxicam e firocoxibe.
- Avaliação de bioquímica sérica dos ratos wistar tratados com os AINES diclofenaco de sódio, meloxicam e firocoxibe.
- Estudo comparativo entre a dose terapêutica e em concentração cinco vezes a dose terapêutica do antiinflamatório meloxicam em ratos wistar, avaliando a margem de segurança entre estas duas dosagens por meio de exames laboratoriais.

- Estudo comparativo entre duas diferentes dosagens do antiinflamatório firocoxibe em ratos wistar, avaliando a margem de segurança entre estas duas dosagens por meio de exames laboratoriais. A primeira dose utilizada foi a mesma recomendada para cães e a segunda foi em concentração cinco vezes maior que a primeira dose.

Material e Métodos

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Animais e ambiente de experimentação

Foram utilizados ratos Wistar, machos, de 2 meses de idade, adultos e peso corporal entre 230 e 280 gramas (Figura 01), provenientes do Biotério de Experimentação do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UNESP - campus de Botucatu.

Os animais foram mantidos em gaiolas coletivas de 46 x 30 x 16 cm composta de caixa de polipropileno e grade de aço cromado (5 a 7 animais em cada gaiola forradas com maravalha) (Figura 02) no biotério de experimentação do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UNESP - campus de Botucatu, em ambiente com controle de luz (ciclos de 12 horas) e temperatura constante (25°C), umidade do ar de 55-65%, tempo de exaustão de 10 trocas de ar da sala/hora (Figura 03), recebendo dieta padrão para animais de laboratório (Purina®) e água *ad libitum*.

4.2. Grupos experimentais

Foram utilizados 94 ratos Wistar, divididos em 6 grupos (G) experimentais:

- G1-controle : 0,3 mL/ 100 g de peso vivo (p.v.) de solução fisiológica (S.F.) por via intragástrica a cada 24 horas (BAUCK & BIHUN, 1997).
- G2- diclofenaco de sódio (Voltaren®, Novartis): 15 mg/ kg por via intragástrica a cada 24 horas
- G3- meloxicam (Meloxicam®, EMS): 2,0 mg/ kg por via intragástrica a cada 24 horas
- G4- meloxicam: 10 mg/kg por via intragástrica a cada 24 horas
- G5- firocoxibe (Previcox®, Merial): 5,0 mg/kg por via intragástrica a cada 24 horas
- G6- firocoxibe: 25,0 mg/kg por via intragástrica a cada 24 horas

A duração do tratamento foi de 5 dias.

A administração dos medicamentos por via intragástrica foi realizada através do método de *gavage* (figura 04) conforme descrito por BAUCK & BIHUN (1997).

4.3. Momentos

Cada grupo foi separado em sub-grupos de 5 animais para cada momento de avaliação. O número dos animais foi diferente nos sub-grupos: G1 em M1 e M2 (6 animais) e G2 em M3 (7 animais).

Momentos (M) de avaliação:

- M1 – 48h após o início do tratamento
- M2 – 96h após o início do tratamento
- M3 – 72h após o término do tratamento

Os animais foram submetidos à eutanásia no final de cada momento e para tal procedimento foi utilizado pentobarbital na dose de 150mg/kg por via intraperitoneal (figura 05).

4.4. Remanipulação dos AINES

Os AINES diclofenaco de sódio, meloxicam e firocoxibe foram remanipulados na Farmácia Cruz Vermelha, Botucatu- SP. O excipiente utilizado foi inerte para a remanipulação dos medicamentos. O conteúdo da cápsula foi diluído em solução fisiológica 0,9 % (figura 06) para a administração por via intragástrica.

4.5. Exames laboratoriais

Foram realizados hemograma, contagem de plaquetas e bioquímica sérica (uréia, creatinina, aspartato aminotransferase- AST, fosfatase alcalina-

FA, gama-glutamilttransferase- GGT, proteínas totais- PT, albumina, globulina, sódio e potássio) que foram executados de acordo com os métodos convencionais do Laboratório Clínico do HV da Universidade Estadual Paulista (UNESP), campus Botucatu- SP.

Foi realizada diluição manual em câmara hematómica para as contagens das hemácias, leucócitos e plaquetas e realizado diferencial em 100 leucócitos. Para a dosagem da hemoglobina foi utilizado o método da cianometahemoglobina por meio do aparelho Celm SB- 190. A mensuração da PT plasmática foi realizada por refratometria e o hematócrito pelo método do microhematócrito. Para a dosagens dos exames bioquímicos foram utilizados kits comerciais da Katal® (uréia, AST, FA, GGT, PT, albumina), Laborlab® (creatinina) e Celm® (sódio e potássio). Foram utilizados métodos de espectrofotometria (colorimétrico) nas dosagens de uréia, PT sérica e albumina e método cinético nas dosagens de AST, FA , GGT e creatinina, ambos os métodos utilizando o aparelho Celm SB-190 e com atividade enzimática a 37° C. Foi utilizado o método de fotometria de Chama por meio do aparelho FC-280 nas dosagens de sódio e potássio.

O sangue dos animais foi coletado por punção intracardíaca, uma única vez (figura 07). Para o hemograma, foram colhidos 2 mL de sangue em tubo plástico tipo *ependorf*, descartável com anticoagulante EDTA (ácido etilenodiamino tetracético, sal dissódico) a 10% e para os exames bioquímicos foram colhidos 6 a 8 mL de sangue em tubo vacutainer com gel, descartável, de plástico e sem anticoagulante.

4.6. Análise Estatística

Para comparação entre os momentos e entre os grupos, foi utilizada a análise de variância de um delineamento completamente casualizado. Nas análises cujo valor de F foi significativo ($p < 0,05$), foi realizado um teste de comparações múltiplas entre as médias, como o teste de Tukey ou de Duncan (MORRISON, 1990).



Figura 01. Rato Wistar macho



Figura 02. Gaiola com ratos Wistar machos



Figura 03. Sala do Biotério de experimentação do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu



Figura 04. Administração dos medicamentos por via intragástrica: método de *gavage*



Figura 05. Administração do tiopental por via intraperitoneal



Figura 06. Diluição do AINE em solução fisiológica 0,9%

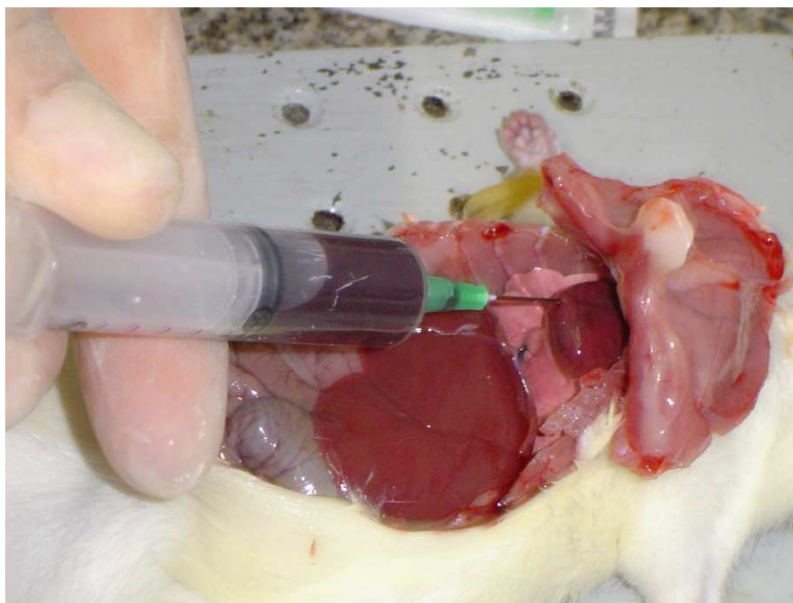


Figura 07. Coleta de sangue por punção intracardiaca

Resultados

5. RESULTADOS

5.1. Hemograma

5.1.1. Hemácias

Os valores individuais e médios das hemácias dos animais dos grupos estão anexos (ANEXOS – Quadros 1 a 6).

A tabela 1 mostra os valores médios e desvio padrão das hemácias dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação e o gráfico 1 ilustra os valores médios das hemácias dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) desta variável entre os grupos, nos momentos M1 e M2. Porém, houve diferença estatisticamente significativa ($p<0,05$) no M3, entre os grupos G2 e G3. Os valores médios das hemácias do G2 foram estatisticamente menores em comparação com os do G3 neste momento e não foram significativos em comparação aos do G1.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) entre os diferentes momentos de avaliação das hemácias nos grupos G1, G2, G4 e G5. Houve diferença significativa ($p<0,05$) no G3 entre os momentos M1 e M2 ; M2 e M3 e no G6 entre os momentos M1 e M2; M1 e M3. No G3, os animais apresentaram valores médios significativamente menores das hemácias no M2 em comparação aos momentos M1 e M3 deste grupo, sem diferença significativa destes valores com o G1. Os valores médios das hemácias dos momentos M2 e M3 foram significativamente menores em comparação ao M1 do G6, sem diferença significativa destes valores com o G1.

Tabela 1 – Valores médios e desvio padrão das hemácias (/μL) segundo grupos e momentos de avaliação.

GRUPOS	MOMENTOS			
	M1	M2	M3	p
G1	5.748.333,33 ± 946.539,31 ^{Aa}	5.115.000,00 ± 977.972,39 ^{Aa}	5.414.000,00 ± 899.655,49 ^{ABa}	0,525
G2	4.848.000,00 ± 944.335,75 ^{Aa}	4.080.000,00 ± 677.384,68 ^{Aa}	4.557.142,85 ± 579.013,94 ^{Aa}	0,273
G3	6.118.000,00 ± 185.795,59 ^{Ab}	4.568.000,00 ± 347.879,29 ^{Aa}	5.822.000,00 ± 710.190,12 ^{Bb}	< 0,001
G4	5.914.000,00 ± 552.430,99 ^{Aa}	5.120.000,00 ± 961.483,23 ^{Aa}	5.560.000,00 ± 313.368,79 ^{ABa}	0,209
G5	6.196.000,00 ± 901.792,66 ^{Aa}	5.236.000,00 ± 855.529,08 ^{Aa}	5.198.000,00 ± 575.126,07 ^{ABa}	0,119
G6	6.360.000,00 ± 687.640,90 ^{Ab}	5.038.000,00 ± 483.342,53 ^{Aa}	5.066.000,00 ± 748.919,22 ^{ABa}	0,011
p	0,055	0,166	0,044	

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

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

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

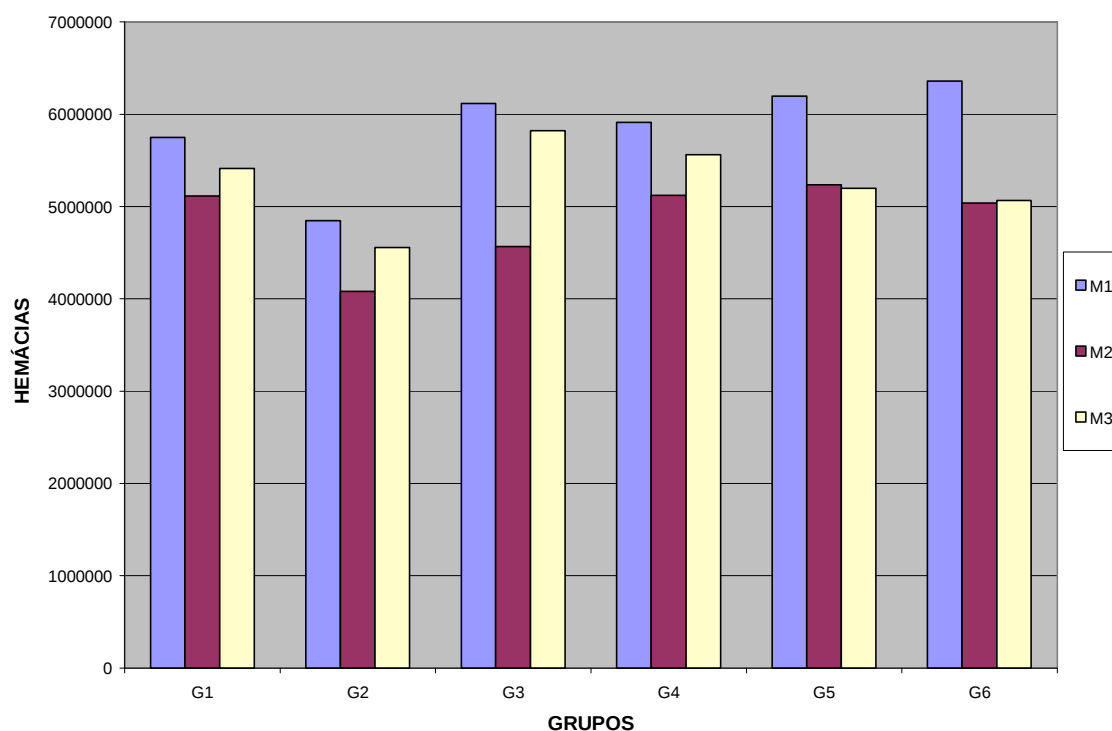


Gráfico 1. Valores médios das hemácias (μ/L) segundo grupos e momentos de avaliação.

5.1.2. HEMOGLOBINA

Os valores individuais e médios da concentração de hemoglobina dos animais dos grupos estão anexos (ANEXOS – Quadros 7 a 12).

A tabela 2 mostra os valores médios e desvio padrão da concentração de hemoglobina dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação e o gráfico 2 ilustra os valores médios da hemoglobina dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) desta variável entre os grupos, no M3. Porém, houve diferença estatisticamente significativa ($p<0,05$) no M1, entre os grupos G1 e G2; G2 e G3; G2 e G5; G2 e G6. Os valores médios da hemoglobina do G2 foram estatisticamente menores em comparação aos dos grupos G1, G3, G5 e G6 neste momento. Também houve diferença estatisticamente significativa ($p<0,05$) no M2, entre os grupos G1 e G2; G2 e G3; G2 e G4; G2 e G5; G2 e G6. Os valores médios da hemoglobina do G2 foram estatisticamente menores em comparação aos dos grupos G1, G3, G4, G5 e G6 neste momento.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) entre os diferentes momentos de avaliação da hemoglobina nos grupos G1, G2, G3, G4 e G6. Porém, houve diferença significativa ($p<0,05$) no G5 entre os momentos 1 e 2, sendo que os animais do M1 apresentaram valores médios da hemoglobina significativamente menores em comparação ao M2 deste grupo, sem diferença significativa destes valores com o G1.

Tabela 2 – Valores médios e desvio padrão da concentração de hemoglobina (g/dL) segundo grupos e momentos de avaliação.

GRUPOS	MOMENTOS			
	M1	M2	M3	p
G1	12,67 ±0,95 ^{Aa}	12,97 ±1,46 ^{Aa}	12,16 ±0,45 ^{Aa}	0,477
G2	9,84 ±1,57 ^{Ba}	10,22 ±1,51 ^{Ba}	11,84 ±1,14 ^{Aa}	0,054
G3	12,14 ±0,44 ^{Aa}	12,38 ±0,45 ^{Aa}	12,24 ±0,56 ^{Aa}	0,741
G4	11,58 ±0,68 ^{ABa}	12,48 ±0,99 ^{Aa}	11,82 ±0,50 ^{Aa}	0,188
G5	11,94 ±0,34 ^{Aa}	12,94 ±0,57 ^{Ab}	12,34 ±0,55 ^{Aab}	0,024
G6	12,40 ±0,83 ^{Aa}	12,60 ±0,49 ^{Aa}	12,44 ±0,65 ^{Aa}	0,885
p	< 0,001	0,003	0,639	

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

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

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

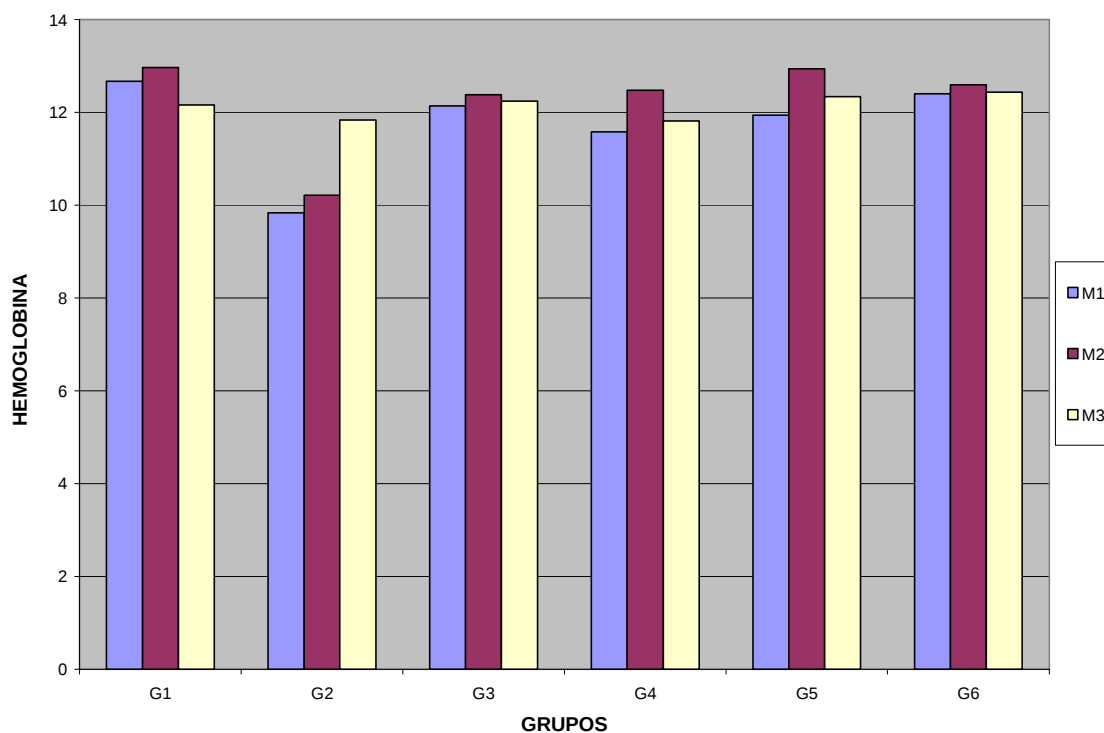


Gráfico 2. Valores médios da concentração de hemoglobina (g/dL) segundo grupos e momentos de avaliação.

5.1.3. HEMATÓCRITO

Os valores individuais e médios do hematócrito dos animais dos grupos estão anexos (ANEXOS – Quadros 13 a 18).

A tabela 3 mostra os valores médios e desvio padrão do hematócrito dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação e o gráfico 3 ilustra os valores médios do hematócrito dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) desta variável entre os grupos, no M3. Porém, houve diferença estatisticamente significativa ($p<0,05$) no M1, entre os grupos G1 e G2; G2 e G6. Os valores médios do hematócrito do G2 foram estatisticamente menores em comparação aos dos grupos G1 e G6 neste momento. Também houve diferença estatisticamente significativa ($p<0,05$) no M2, entre os grupos G1 e G2; G2 e G3; G2 e G4; G2 e G5; G2 e G6. Os valores médios do hematócrito do grupo G2 foram estatisticamente menores em comparação aos dos grupos G1, G3, G4, G5 e G6 neste momento.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) entre os diferentes momentos de avaliação do hematócrito em todos os grupos.

Tabela 3 – Valores médios e desvio padrão do hematócrito (%) segundo grupos e momentos de avaliação.

GRUPOS	MOMENTOS			p
	M1	M2	M3	
G1	42,50 ±3,15 ^B	43,50 ±4,85 ^B	42,40 ±1,52 ^A	0,846
G2	35,60 ±5,27 ^A	34,20 ±4,92 ^A	39,29 ±3,40 ^A	0,157
G3	40,80 ±0,84 ^{AB}	42,20 ±1,34 ^B	40,20 ±2,12 ^A	0,378
G4	40,80 ±2,59 ^{AB}	42,20 ±2,86 ^B	40,20 ±1,30 ^A	0,413
G5	39,80 ±3,49 ^{AB}	44,20 ±1,64 ^B	42,00 ±3,08 ^A	0,089
G6	43,60 ±1,82 ^B	43,20 ±1,30 ^B	43,20 ±1,64 ^A	0,902
p	0,009	<0,001	0,090	

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

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

Letras maiúsculas: comparação ente grupos (linhas); Letras iguais não diferem entre si; p<0,05

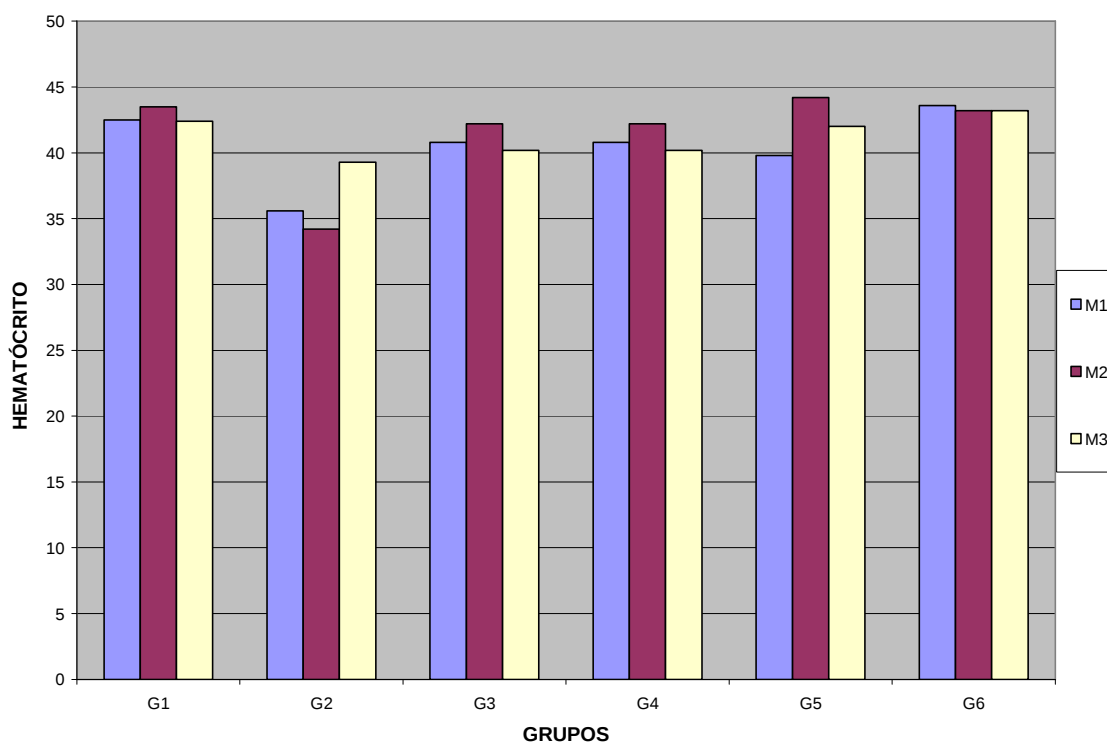


Gráfico 3. Valores médios do hematócrito (%) segundo grupos e momentos de avaliação.

5.1.4. Proteína plasmática

Os valores individuais e médios da proteína plasmática dos animais dos grupos estão anexos (Quadros – Tabelas 19 a 24).

A tabela 4 mostra os valores médios e desvio padrão da proteína plasmática dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação e o gráfico 4 ilustra os valores médios da proteína plasmática dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) desta variável entre os grupos, nos momentos M1 e M3. Porém, houve diferença estatisticamente significativa ($p<0,05$) no M2, entre os grupos G2 e G3; G2 e G4; G2 e G5; G2 e G6. Os valores médios da proteína plasmática do G2 foram estatisticamente menores em comparação aos dos grupos G3, G4, G5 e G6 neste momento e não foram significativos em comparação aos do G1.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) entre os diferentes momentos de avaliação da proteína plasmática dos grupos G3, G4, G5. Porém, houve diferença estatisticamente significativa ($p<0,05$) no G1, entre os momentos M1 e M3; M2 e M3. Os valores médios da proteína plasmática do M3 foram estatisticamente maiores em comparação aos dos M1 e M2 nestes grupo. Também houve diferença estatisticamente significativa ($p<0,05$) no G2, entre os momentos M1 e M3; M2 e M3. Os valores médios da proteína plasmática do M3 foram estatisticamente maiores em comparação aos dos M1 e M2 neste grupo, sem diferença significativa destes valores com o G1. Contudo, houve diferença estatisticamente significativa ($p<0,05$) no G6, entre os momentos M1 e M3. Os valores médios da proteína plasmática do M3 foram estatisticamente maiores em comparação aos do M1, sem diferença significativa destes valores com o G1.

Tabela 4 – Valores médios e desvio padrão da proteína plasmática (g/dL) segundo grupos e momentos de avaliação.

GRUPOS	MOMENTOS			
	M1	M2	M3	P
G1	6,00 $\pm 0,25^{Aa}$	6,03 $\pm 0,23^{ABa}$	6,52 $\pm 0,48^{Ab}$	0,039
G2	5,48 $\pm 0,23^{Aa}$	5,56 $\pm 0,26^{Aa}$	5,89 $\pm 0,16^{Ab}$	0,011
G3	5,68 $\pm 0,27^{Aa}$	6,08 $\pm 0,23^{Ba}$	6,16 $\pm 0,61^{Aa}$	0,176
G4	5,64 $\pm 0,57^{Aa}$	6,20 $\pm 0,28^{Ba}$	6,32 $\pm 0,52^{Aa}$	0,094
G5	5,96 $\pm 0,61^{Aa}$	6,16 $\pm 0,39^{Ba}$	6,28 $\pm 0,52^{Aa}$	0,620
G6	5,84 $\pm 0,26^{Aa}$	6,32 $\pm 0,11^{Bab}$	6,40 $\pm 0,46^{Ab}$	0,033
p	0,266	0,002	0,270	

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

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

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

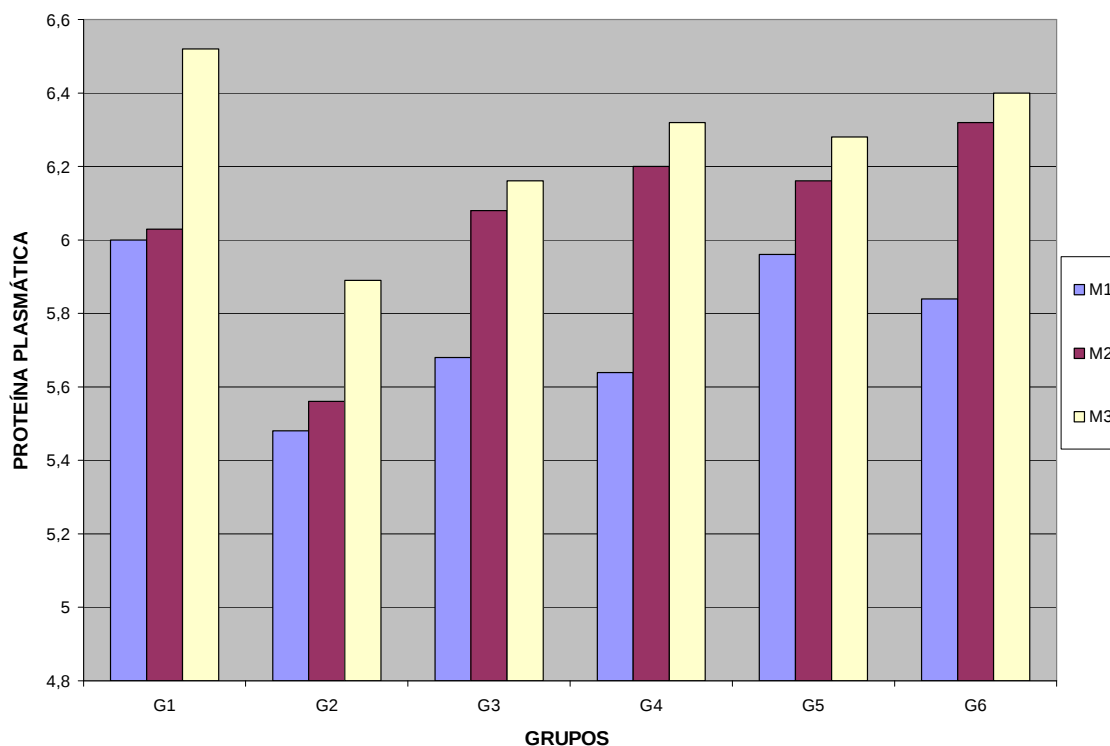


Gráfico 4. Valores médios da proteína plasmática (g/dL) segundo grupos e momentos de avaliação.

5.1.5. Plaquetas

Os valores individuais e médios das plaquetas dos animais dos grupos estão anexos (ANEXOS – Quadros 25 a 30).

A tabela 5 mostra os valores médios e desvio padrão das plaquetas dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação e o gráfico 1 ilustra os valores médios das plaquetas dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) desta variável entre os grupos.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) entre os diferentes momentos de avaliação das plaquetas nos grupos G1, G3, G4, G5 e G6. No entanto, houve diferença significativa ($p<0,05$) no G2 entre os momentos M1 e M3. No M3 do grupo 2, os animais apresentaram valores médios de plaquetas significativamente maiores em comparação aos do M1 deste grupo, sem diferença significativa destes valores com os do G1.

Tabela 5 – Valores médios e desvio padrão das plaquetas (μL) segundo grupos e momentos de avaliação.

GRUPOS	MOMENTOS			
	M1	M2	M3	p
G1	628.304,17 $\pm 133.518,95^a$	624.095,83 $\pm 132.541,26^a$	674.175,00 $\pm 131.251,43^a$	0,795
G2	514.080,00 $\pm 44.740,58^a$	622.545,00 $\pm 45.642,05^{ab}$	763.632,14 $\pm 164.266,45^b$	0,007
G3	738.815,00 $\pm 142.182,39^a$	636.290,00 $\pm 72.628,39^a$	645.895,00 $\pm 154.545,68^a$	0,406
G4	662.055,00 $\pm 245.083,74^a$	687.305,00 $\pm 139.988,42^a$	694.355,00 $\pm 208.400,67^a$	0,966
G5	563.660,00 $\pm 123.844,99^a$	644.885,00 $\pm 83.374,72^a$	670.640,00 $\pm 53.551,43^a$	0,198
G6	623.675,00 $\pm 193.067,58^a$	610.040,00 $\pm 165.571,47^a$	728.715,00 $\pm 61.529,23^a$	0,423
p	0,335	0,920	0,743	

G1: controle 0,3 mL/ 100 g de p.v. de S.F.; G2: diclofenaco de sódio 15 mg/ kg; G3: meloxicam 2,0 mg/ kg; G4: meloxicam 10 mg/kg; G5: firocoxibe 5,0 mg/kg; G6: firocoxibe: 25,0 mg/kg. M1: 48 h após o início do tratamento; M2: 96h após o início do tratamento; M3: 72h após o término do tratamento.

Letras minúsculas: comparação entre momentos (colunas); Letras iguais não diferem entre si; $p < 0,05$

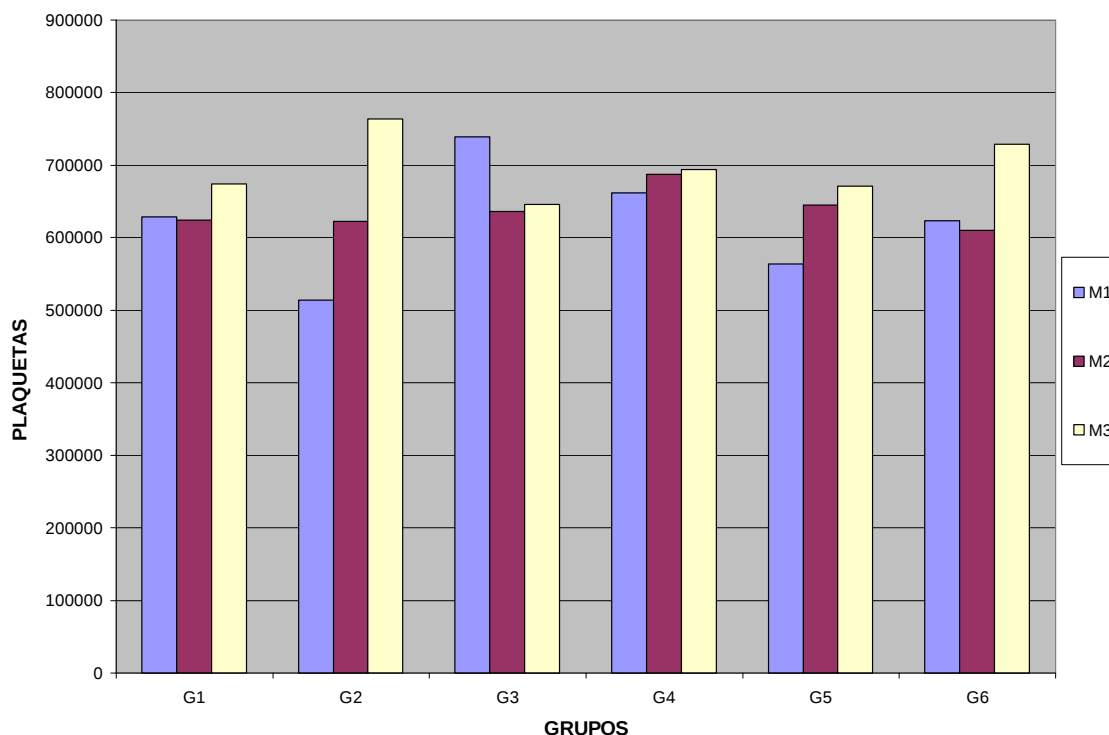


Gráfico 5. Valores médios das plaquetas (μL) segundo grupos e momentos de avaliação.

5.1.6. Leucócitos

Os valores individuais e médias dos leucócitos dos animais dos grupos estão anexos (ANEXOS – Quadros 31 a 36).

A tabela 6 mostra os valores médios e desvio padrão dos leucócitos dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação e o gráfico 6 ilustra os valores médios dos leucócitos dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) desta variável entre os diferentes momentos de avaliação e grupos.

Tabela 6 – Valores médios e desvio padrão dos leucócitos ($/\mu\text{L}$) segundo grupos e momentos de avaliação.

GRUPOS	MOMENTOS			p
	M1	M2	M3	
G1	6.890,33 $\pm 1.710,060$	7.180,00 $\pm 1.813,935$	6.390,00 $\pm 1.298,268$	0,732
G2	7.526,00 $\pm 2.237,706$	6.778,00 $\pm 1.448,610$	8.448,57 $\pm 2.545,142$	0,442
G3	7.346,00 $\pm 1.180,881$	6.268,00 $\pm 1.179,161$	7.582,00 $\pm 1.528,764$	0,276
G4	6.520,00 $\pm 1.690,266$	8.192,00 $\pm 2.163,486$	7.520,00 $\pm 1.029,296$	0,325
G5	5.541,00 $\pm 865,971$	7.726,00 $\pm 1.697,006$	6.024,00 $\pm 1.360,562$	0,059
G6	6.061,40 $\pm 923,607$	5.816,00 $\pm 1.717,420$	5.586,00 $\pm 796,166$	0,829
p	0,314	0,269	0,050	

G1: controle 0,3 mL/ 100 g de p.v. de S.F.; G2: diclofenaco de sódio 15 mg/ kg; G3: meloxicam 2,0 mg/ kg; G4: meloxicam 10 mg/kg; G5: firocoxibe 5,0 mg/kg; G6: firocoxibe: 25,0 mg/kg. M1: 48 h após o início do tratamento; M2: 96h após o início do tratamento; M3: 72h após o término do tratamento

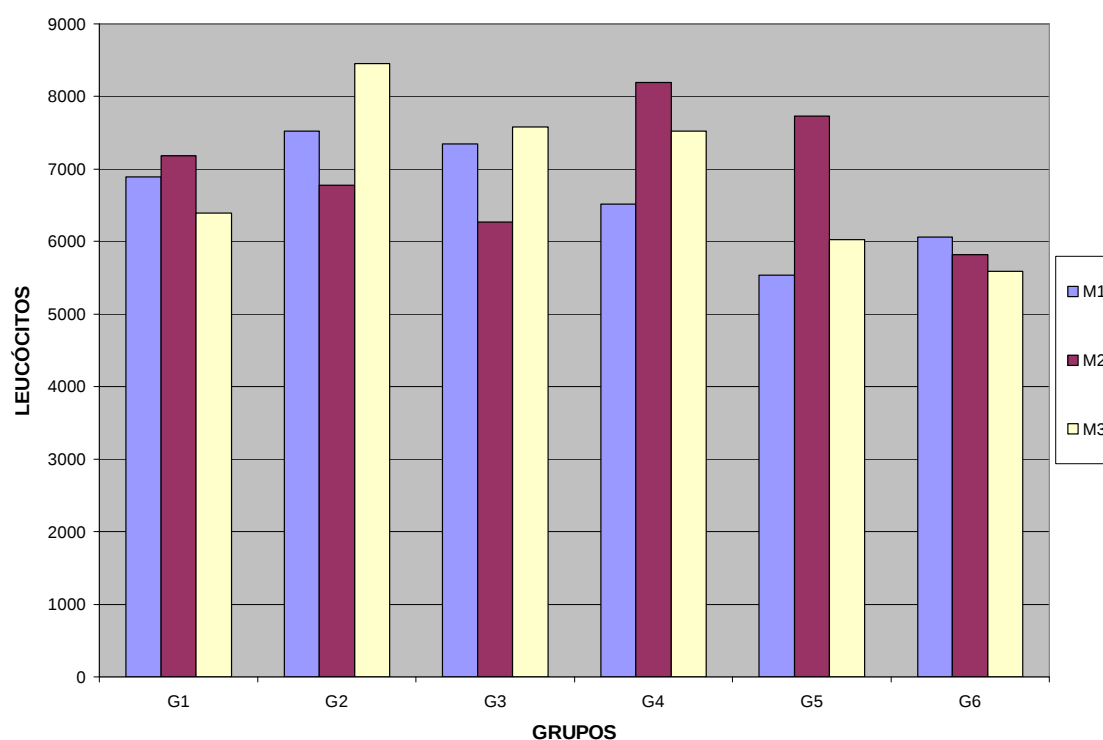


Gráfico 6. Valores médios dos leucócitos (μL) segundo grupos e momentos de avaliação.

5.1.7. Bastonetes

Os valores individuais e médios dos bastonetes dos animais dos grupos estão anexos (ANEXOS –Quadros 37 a 42).

A tabela 7 mostra os valores médios e desvio padrão dos bastonetes dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação e o gráfico 7 ilustra os valores médios dos bastonetes dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) desta variável entre os diferentes momentos de avaliação e grupos.

Tabela 7 – Valores médios e desvio padrão dos bastonetes (μL) segundo grupos e momentos de avaliação.

GRUPOS	MOMENTOS			
	M1	M2	M3	p
G1	14,67 $\pm 35,93$	0,00 $\pm 0,00$	0,00 $\pm 0,00$	0,427
G2	0,00 $\pm 0,00$	0,00 $\pm 0,00$	0,00 $\pm 0,00$	1,000
G3	17,80 $\pm 39,80$	0,00 $\pm 0,00$	0,00 $\pm 0,00$	0,397
G4	49,20 $\pm 110,02$	0,00 $\pm 0,00$	0,00 $\pm 0,00$	0,397
G5	0,00 $\pm 0,00$	0,00 $\pm 0,00$	0,00 $\pm 0,00$	1,000
G6	0,00 $\pm 0,00$	0,00 $\pm 0,00$	0,00 $\pm 0,00$	1,000
p	0,592	1,000	1,000	

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

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

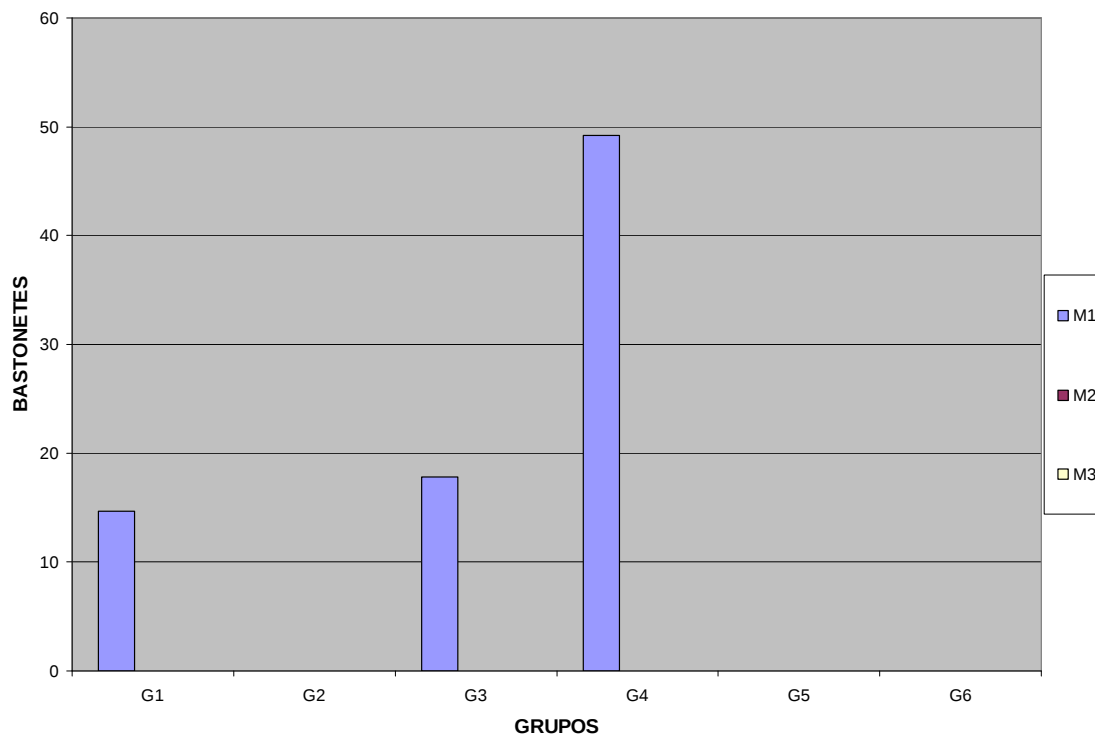


Gráfico 7. Valores médios dos bastonetes (μL) segundo grupos e momentos de avaliação.

5.1.8. Neutrófilos

Os valores individuais e médias dos neutrófilos dos animais dos grupos estão anexos (ANEXOS – Quadros 43 a 48).

A tabela 8 mostra os valores médios e desvio padrão dos neutrófilos dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação e o gráfico 8 ilustra os valores médios dos neutrófilos dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) desta variável entre os grupos.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) entre os diferentes momentos de avaliação dos neutrófilos nos grupos G1, G2, G3, G5 e G6. No entanto, houve diferença significativa ($p<0,05$) no grupo G4 entre os momentos M1 e M3. No M3 do G4, os animais apresentaram valores médios de neutrófilos significativamente maiores em comparação aos do M1 deste grupo, sem diferença significativa destes valores com os do G1.

Tabela 8 – Valores médios e desvio padrão dos neutrófilos (μL) segundo grupos e momentos de avaliação.

GRUPOS	MOMENTOS			p
	M1	M2	M3	
G1	1.736,33 $\pm 795,15^a$	1.911,83 $\pm 878,09^a$	1.682,60 $\pm 603,58^a$	0,875
G2	2.065,40 $\pm 297,93^a$	2.421,60 $\pm 639,49^a$	2.717,57 $\pm 962,69^a$	0,344
G3	1.957,00 $\pm 237,18^a$	2.198,40 $\pm 814,11^a$	2.949,20 $\pm 997,33^a$	0,138
G4	1.922,00 $\pm 798,99^a$	2.614,40 $\pm 781,20^{ab}$	3.228,20 $\pm 400,40^b$	0,034
G5	1.953,80 $\pm 1.133,05^a$	2.371,40 $\pm 950,22^a$	1.852,20 $\pm 661,64^a$	0,658
G6	2.041,20 $\pm 697,02^a$	1.635,60 $\pm 508,62^a$	2.489,60 $\pm 1.522,69^a$	0,435
p	0,980	0,388	0,089	

G1: controle 0,3 mL/ 100 g de p.v. de S.F.; G2: diclofenaco de sódio 15 mg/ kg; G3: meloxicam 2,0 mg/ kg; G4: meloxicam 10 mg/kg; G5: firocoxibe 5,0 mg/kg; G6: firocoxibe: 25,0 mg/kg. M1: 48 h após o início do tratamento; M2: 96h após o início do tratamento; M3: 72h após o término do tratamento

Letras minúsculas: comparação entre momentos (colunas); Letras iguais não diferem entre si; $p < 0,05$

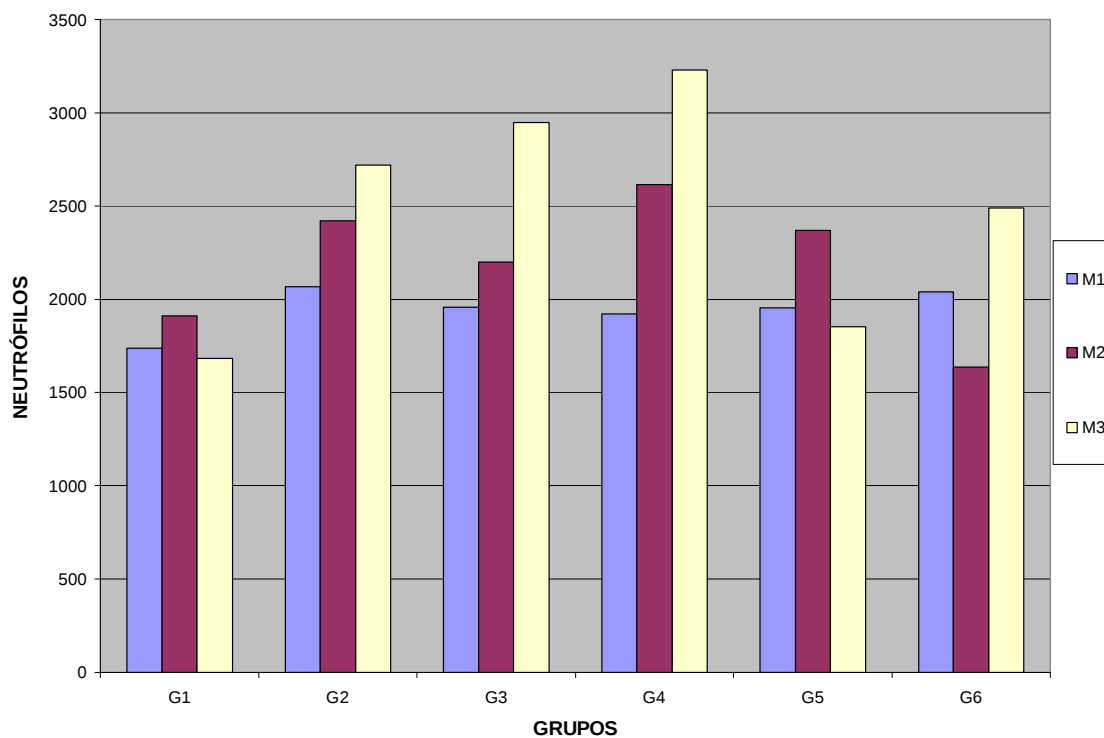


Gráfico 8. Valores médios dos neutrófilos (μL) segundo grupos e momentos de avaliação.

5.1.9. Linfócitos

Os valores individuais e médios dos linfócitos dos animais dos grupos estão anexos (ANEXOS –Quadros 49 a 54).

A tabela 9 mostra os valores médios e desvio padrão dos linfócitos dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação e o gráfico 9 ilustra os valores médios dos linfócitos dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) desta variável entre os grupos.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) entre os diferentes momentos de avaliação dos linfócitos nos grupos G1, G2, G3, G4 e G6. Porém, houve diferença significativa ($p<0,05$) no G5 entre os momentos M1 e M2. No M2 deste grupo, os animais apresentaram valores médios de linfócitos significativamente maiores em comparação aos do M1, sem diferença significativa destes valores com os do G1.

Tabela 9 – Valores médios e desvio padrão dos linfócitos (μL) segundo grupos e momentos de avaliação.

GRUPOS	MOMENTOS			p
	M1	M2	M3	
G1	4.603,83 $\pm 1.271,69^a$	4.909,33 $\pm 1.183,51^a$	4.396,40 $\pm 1.157,92^a$	0,780
G2	4.722,60 $\pm 1.749,98^a$	4.473,60 $\pm 1.079,85^a$	5.214,43 $\pm 1.812,93^a$	0,725
G3	5.024,60 $\pm 1.034,10^a$	3.869,60 $\pm 613,20^a$	4.085,80 $\pm 680,86^a$	0,090
G4	3.992,80 $\pm 1.187,11^a$	5.167,20 $\pm 1.530,03^a$	3.783,00 $\pm 490,04^a$	0,166
G5	3.339,40 $\pm 611,74^a$	5.089,60 $\pm 860,83^b$	3.849,60 $\pm 785,61^{ab}$	0,010
G6	3.651,40 $\pm 868,47^a$	3.884,00 $\pm 1.109,71^a$	3.403,80 $\pm 455,01^a$	0,682
p	0,196	0,250	0,109	

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

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

Letras minúsculas: comparação entre momentos (colunas); Letras iguais não diferem entre si; $p < 0,05$

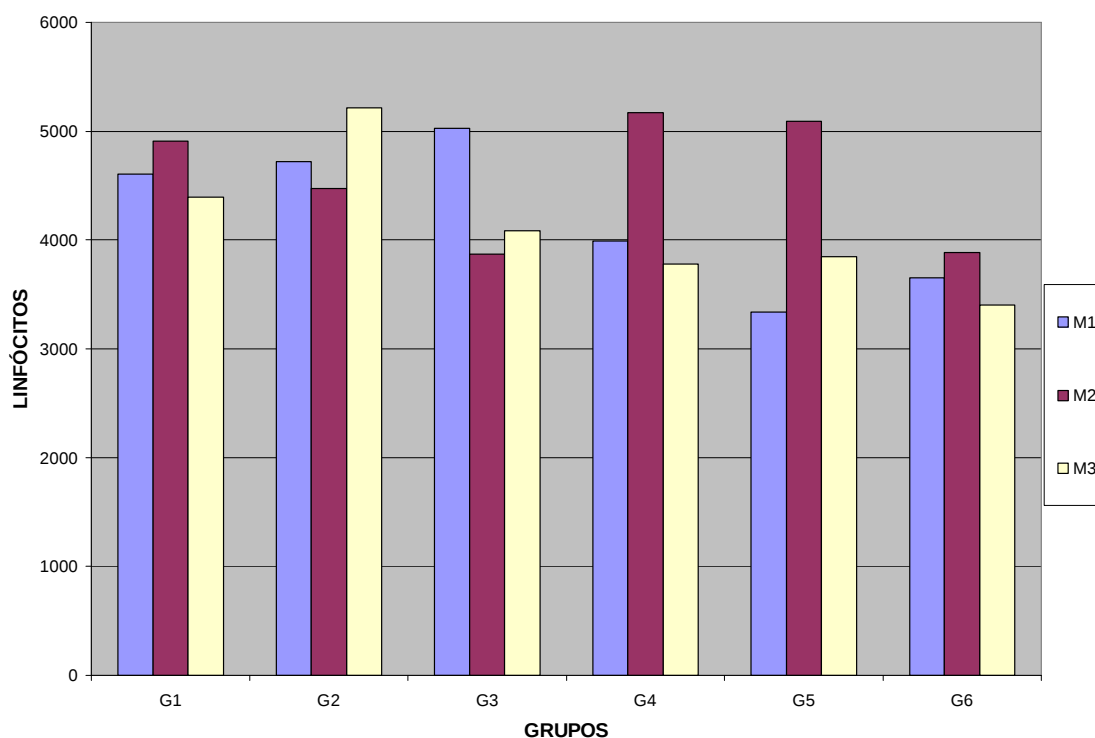


Gráfico 9. Valores médios dos linfócitos (μL) segundo grupos e momentos de avaliação.

5.1.10. Eosinófilos

Os valores individuais e médios dos eosinófilos dos animais dos grupos estão anexos (ANEXOS – Quadros 55 a 60).

A tabela 10 mostra os valores médios e desvio padrão dos eosinófilos dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação e o gráfico 10 ilustra os valores médios dos eosinófilos dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) desta variável entre os diferentes momentos de avaliação e grupos.

Tabela 10 – Valores médios e desvio padrão dos eosinófilos ($/\mu\text{L}$) segundo grupos e momentos de avaliação.

GRUPOS	MOMENTOS			p
	M1	M2	M3	
G1	161,50 $\pm 86,19$	135,83 $\pm 30,12$	76,40 $\pm 79,19$	0,155
G2	369,40 $\pm 340,75$	130,20 $\pm 94,57$	151,43 $\pm 99,56$	0,138
G3	51,00 $\pm 84,59$	105,00 $\pm 146,88$	235,60 $\pm 125,66$	0,086
G4	75,00 $\pm 57,80$	44,80 $\pm 41,80$	163,20 $\pm 217,65$	0,370
G5	81,00 $\pm 57,01$	133,20 $\pm 107,88$	42,80 $\pm 67,37$	0,244
G6	129,80 $\pm 183,94$	92,60 $\pm 106,70$	149,80 $\pm 142,72$	0,827
p	0,059	0,630	0,259	

G1: controle 0,3 mL/ 100 g de p.v. de S.F.; G2: diclofenaco de sódio 15 mg/ kg; G3: meloxicam 2,0 mg/ kg; G4: meloxicam 10 mg/kg; G5: firocoxibe 5,0 mg/kg; G6: firocoxibe: 25,0 mg/kg. M1: 48 h após o início do tratamento; M2: 96h após o início do tratamento; M3: 72h após o término do tratamento

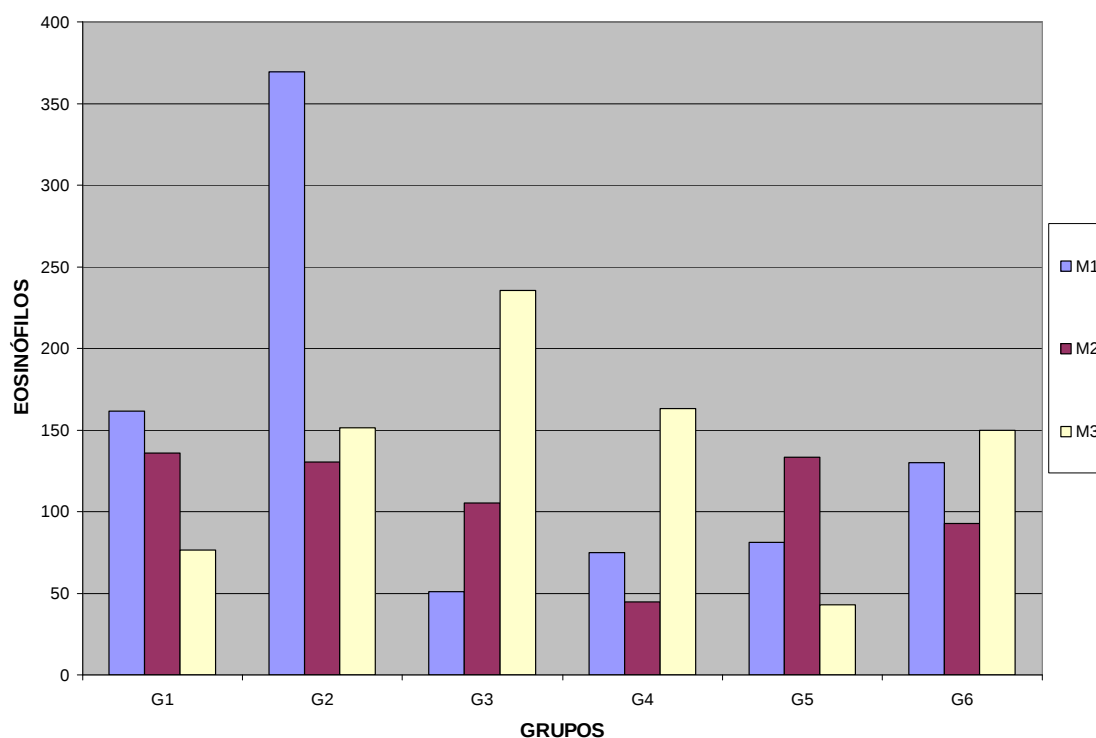


Gráfico 10. Valores médios dos eosinófilos (μL) segundo grupos e momentos de avaliação.

5.1.11. Basófilos

Os valores individuais e médios dos basófilos dos animais dos grupos estão anexos (ANEXOS – Quadros 61 a 66).

A tabela 11 mostra os valores médios e desvio padrão dos basófilos dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação e o gráfico 11 ilustra os valores médios dos basófilos dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) desta variável entre os grupos, nos momentos M1 e M2. Porém, houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) no M3, entre os grupos G1 e G2; G2 e G3. Os valores médios de basófilos do G2 foram estatisticamente maiores em comparação aos dos grupos G1 e G3 neste momento.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) entre os diferentes momentos de avaliação dos basófilos nos grupos G1, G3, G4, G5 e G6. Porém, houve diferença significativa ($p<0,05$) no G2 entre os momentos M2 e M3. No M3 deste grupo, os animais apresentaram valores médios de basófilos significativamente maiores em comparação aos do M2 do mesmo grupo.

Tabela 11 – Valores médios e desvio padrão dos basófilos ($/\mu\text{L}$) segundo grupos e momentos de avaliação.

GRUPOS	MOMENTOS			
	M1	M2	M3	p
G1	29,00 $\pm 33,61^{Aa}$	12,17 $\pm 29,80^{Aa}$	0,00 $\pm 0,0^{Aa}$	0,232
G2	59,20 $\pm 58,41^{Aab}$	0,00 $\pm 0,00^{Aa}$	105,71 $\pm 86,66^{Bb}$	0,045
G3	13,00 $\pm 29,07^{Aa}$	12,20 $\pm 27,28^{Aa}$	0,00 $\pm 0,00^{Aa}$	0,618
G4	40,00 $\pm 61,01^{Aa}$	13,80 $\pm 30,86^{Aa}$	33,80 $\pm 75,58^{ABa}$	0,767
G5	0,00 $\pm 0,00^{Aa}$	0,00 $\pm 0,00^{Aa}$	15,40 $\pm 34,44^{ABa}$	0,397
G6	0,00 $\pm 0,00^{Aa}$	9,40 $\pm 21,02^{Aa}$	25,40 $\pm 34,83^{ABa}$	0,263
p	0,137	0,852	0,019	

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

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

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

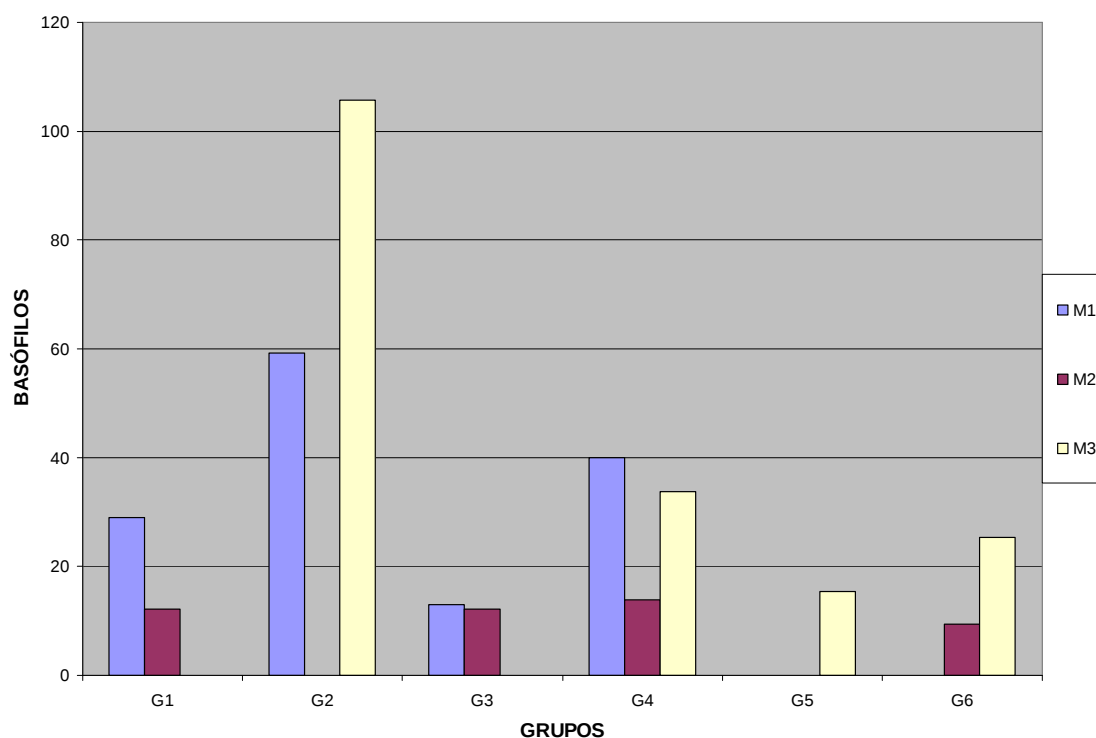


Gráfico 11. Valores médios dos basófilos (μL) segundo grupos e momentos de avaliação.

5.1.12. Monócitos

Os valores individuais e médias dos monócitos dos animais dos grupos estão anexos (ANEXOS – Quadros 67 a 72).

A tabela 12 mostra os valores médios e desvio padrão dos monócitos dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação e o gráfico 12 ilustra os valores médios dos monócitos dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) desta variável entre os grupos, nos momentos M1 e M3. Porém, houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) no M2, entre os grupos G2 e G3; G2 e G5. Os valores médios do G2 foram estatisticamente maiores em comparação

aos dos grupos G3 e G5 neste momento, mas não foram significativos em comparação aos do G1.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) entre os diferentes momentos de avaliação dos monócitos nos grupos G1, G2, G4, G5 e G6. Porém, houve diferença significativa ($p < 0,05$) no G3 entre os momentos M1 e M2; M2 e M3. No M2 deste grupo, os animais apresentaram valores médios de monócitos significativamente menores em comparação aos dos momentos M1 e M3 do mesmo grupo, mas sem diferença estatisticamente significativa destes valores com os do G1.

Tabela 12 – Valores médios e desvio padrão dos monócitos (/ μ L) segundo grupos e momentos de avaliação.

GRUPOS	MOMENTOS			p
	M1	M2	M3	
G1	345,00 $\pm 199,13^{Aa}$	211,17 $\pm 79,11^{ABa}$	234,80 $\pm 159,48^{Aa}$	0,310
G2	429,60 $\pm 309,09^{Aa}$	499,00 $\pm 231,87^{Ba}$	259,57 $\pm 188,06^{Aa}$	0,237
G3	282,40 $\pm 97,19^{Ab}$	83,40 $\pm 19,78^{Aa}$	311,40 $\pm 170,51^{Ab}$	0,016
G4	408,20 $\pm 298,10^{Aa}$	351,80 $\pm 304,63^{ABa}$	311,80 $\pm 191,16^{Aa}$	0,853
G5	166,80 $\pm 206,48^{Aa}$	131,40 $\pm 137,92^{Aa}$	264,00 $\pm 189,58^{Aa}$	0,505
G6	239,00 $\pm 184,91^{Aa}$	194,60 $\pm 189,21^{ABa}$	241,20 $\pm 121,59^{Aa}$	0,886
p	0,433	0,015	0,963	

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

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

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

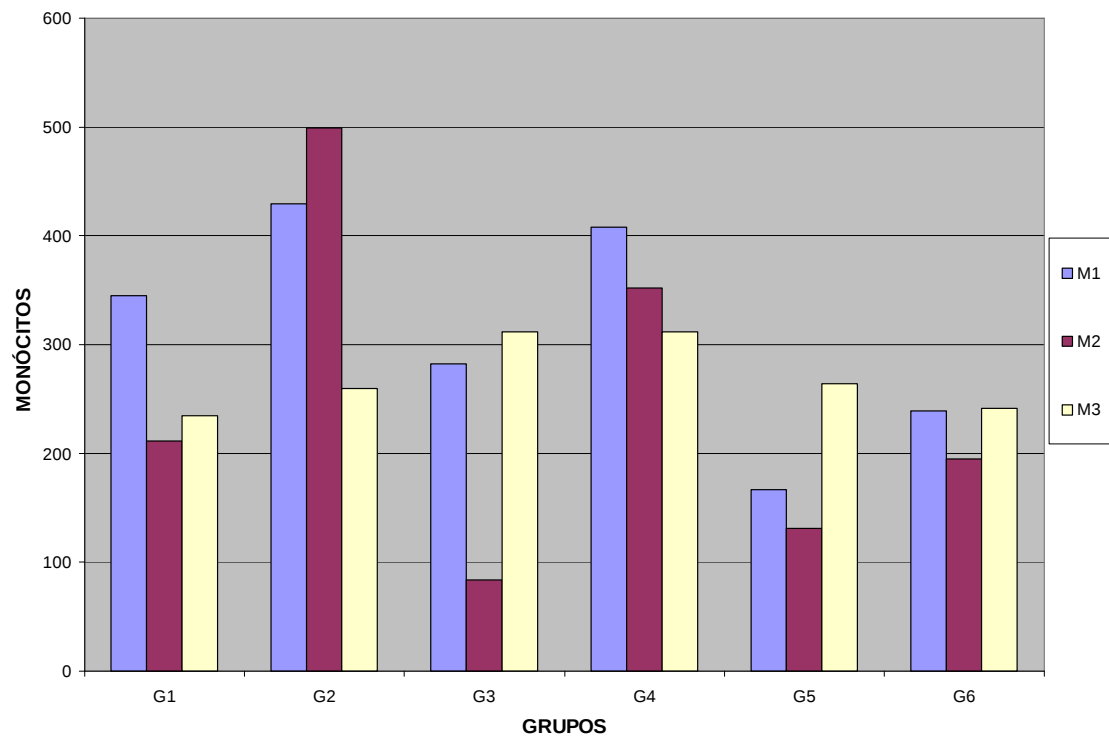


Gráfico 12. Valores médios dos monócitos (μL) segundo grupos e momentos de avaliação.

5.2. Exames bioquímicos

5.2.1. AST

Os valores individuais e médias da AST dos animais dos grupos estão anexos (ANEXOS – Quadros 73 a 78).

A tabela 13 mostra os valores médios e desvio padrão da AST dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação e o gráfico 13 ilustra os valores médios da AST dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) desta variável entre os diferentes momentos de avaliação e grupos.

Tabela 13 – Valores médios e desvio padrão da AST (UI/L) segundo grupos e momentos de avaliação.

GRUPOS	MOMENTOS			
	M1	M2	M3	p
G1	93,83 ±17,79	92,50 ±3,94	86,20 ±6,80	0,527
G2	79,60 ±16,70	90,40 ±10,36	79,86 ±10,02	0,302
G3	85,20 ±7,01	94,40 ±8,17	86,60 ±9,89	0,220
G4	87,60 ±10,21	87,40 ±13,26	79,80 ±6,06	0,419
G5	80,20 ±4,66	96,00 ±21,14	82,40 ±9,50	0,182
G6	80,40 ±9,53	84,80 ±8,87	82,60 ±8,62	0,748
p	0,360	0,674	0,686	

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

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

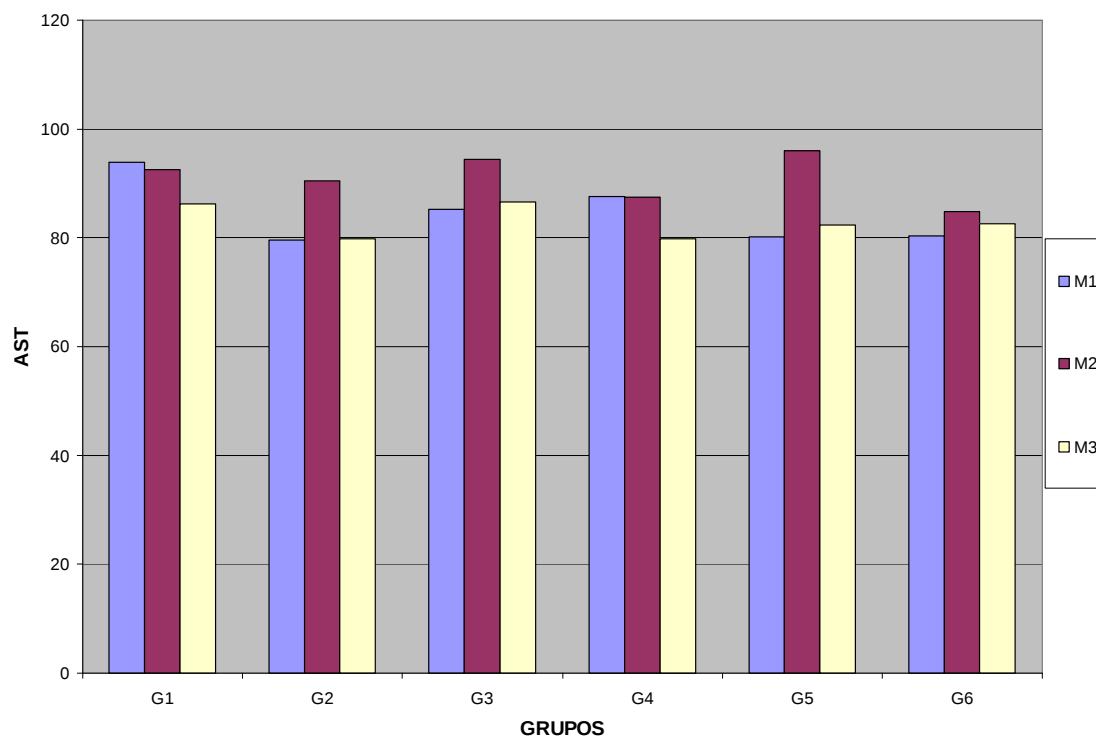


Gráfico 13. Valores médios da AST (UI/L) segundo grupos e momentos de avaliação.

5.2.2. FA

Os valores individuais e médias da FA dos animais dos grupos estão anexos (ANEXOS – Quadros 79 a 84).

A tabela 14 mostra os valores médios e desvio padrão da FA dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação e o gráfico 14 ilustra os valores médios da FA dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) desta variável entre os diferentes momentos de avaliação e grupos.

Tabela 14 – Valores médios e desvio padrão da FA (UI/L) segundo grupos e momentos de avaliação.

GRUPOS	MOMENTOS			
	M1	M2	M3	p
G1	607,35 ±155,96	557,27 ±178,16	529,56 ±75,68	0,677
G2	487,78 ±93,89	546,58 ±139,57	532,97 ±98,32	0,681
G3	616,72 ±166,99	649,20 ±290,53	575,60 ±123,95	0,854
G4	525,34 ±50,80	596,96 ±121,30	679,44 ±191,57	0,232
G5	581,06 ±70,56	563,28 ±112,86	664,52 ±133,32	0,325
G6	577,10 ±103,27	525,04 ±139,52	593,74 ±129,77	0,672
p	0,477	0,896	0,281	-

G1: controle 0,3 mL/ 100 g de p.v. de S.F.; G2: diclofenaco de sódio 15 mg/ kg; G3: meloxicam 2,0 mg/ kg; G4: meloxicam 10 mg/kg; G5: firocoxibe 5,0 mg/kg; G6: firocoxibe: 25,0 mg/kg.
M1: 48 h após o início do tratamento; M2: 96h após o início do tratamento; M3: 72h após o término do tratamento

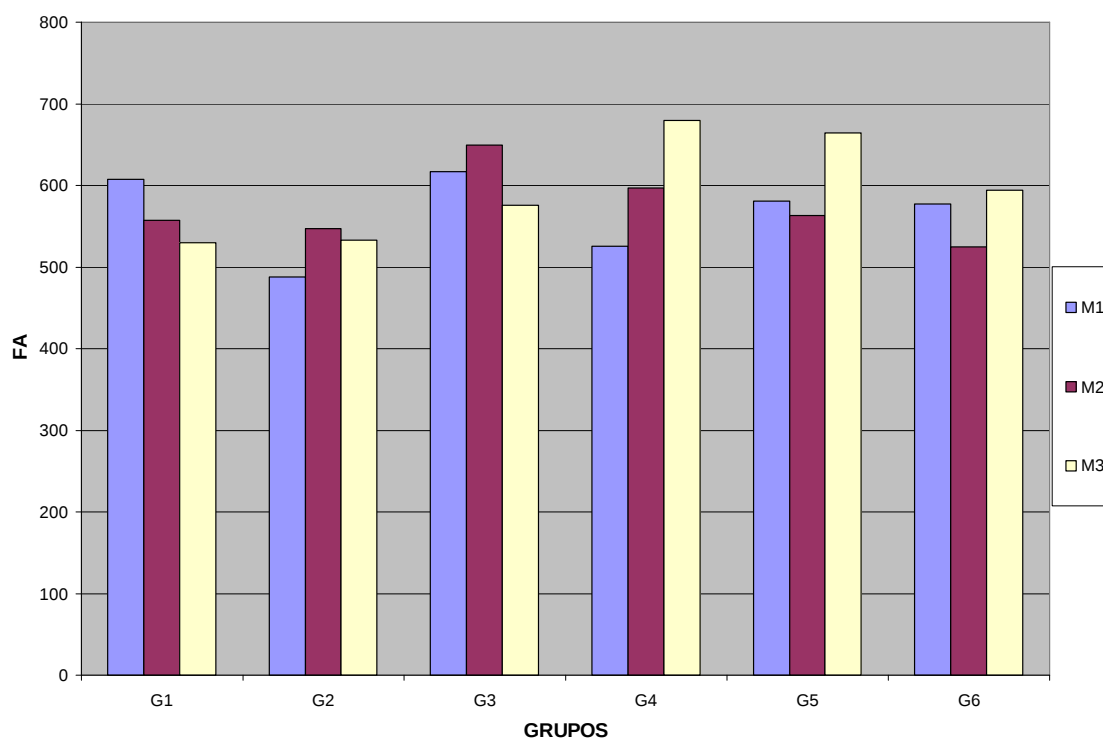


Gráfico 14. Valores médios da FA (UI/L) segundo grupos e momentos de avaliação.

5.2.3. GGT

Os valores individuais e médias da GGT dos animais dos grupos estão anexos (ANEXOS – Quadros 85 a 90).

A tabela 15 mostra os valores médios e desvio padrão da GGT dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação e o gráfico 15 ilustra os valores médios da GGT dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) desta variável entre os diferentes momentos de avaliação e grupos.

Tabela 15 – Valores médios e desvio padrão da GGT (UI/L) segundo grupos e momentos de avaliação.

GRUPOS	MOMENTOS			
	M1	M2	M3	p
G1	1,28 ±0,82	1,52 ±0,69	1,12 ±0,63	0,663
G2	1,82 ±0,80	1,40 ±0,70	1,10 ±0,55	0,223
G3	1,12 ±0,38	1,40 ±0,50	1,40 ±0,99	0,756
G4	1,12 ±0,63	1,40 ±0,86	1,40 ±0,50	0,756
G5	1,12 ±0,63	0,98 ±0,38	1,40 ±0,86	0,597
G6	1,54 ±0,91	1,40 ±0,50	0,98 ±0,38	0,383
p	0,554	0,803	0,840	

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

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

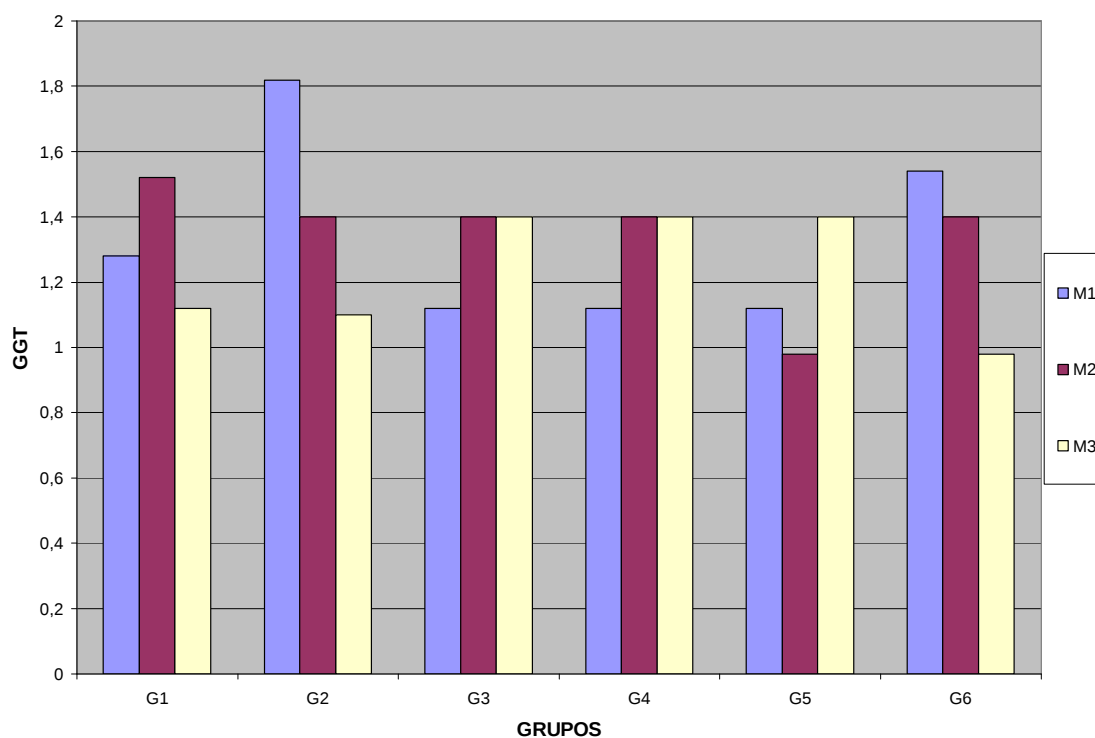


Gráfico 15. Valores médios da GGT (UI/L) segundo grupos e momentos de avaliação.

5.2.4. PT sérica

Os valores individuais e médias da PT sérica dos animais dos grupos estão anexos (ANEXOS – Quadros 91 a 96).

A tabela 16 mostra os valores médios e desvio padrão da PT sérica dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação e o gráfico 16 ilustra os valores médios da PT sérica dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) desta variável entre os grupos, no M2. Porém, houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) no M1 e M3, entre os grupos G1 e G2; G2 e G4; G2 e G5;

G2 e G6. Os valores médios da PT sérica do G2 foram estatisticamente menores em comparação aos dos grupos G1, G4, G5 e G6 nestes momentos.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) entre os diferentes momentos de avaliação da PT sérica nos grupos G1, G3, G4, G5 e G6. Houve diferença significativa ($p<0,05$) no G2 entre os momentos M1 e M2 ; M1 e M3. No G2, os animais apresentaram valores médios significativamente menores das PT séricas no M1 em comparação aos dos momentos M2 e M3 deste grupo.

Tabela 16 – Valores médios e desvio padrão da PT sérica (g/dL) segundo grupos e momentos de avaliação.

GRUPOS	MOMENTOS			p
	M1	M2	M3	
G1	5,63 $\pm 0,43^{Ba}$	5,50 $\pm 0,22^{Aa}$	5,90 $\pm 0,28^{Ba}$	0,157
G2	4,40 $\pm 0,28^{Aa}$	4,96 $\pm 0,38^{Ab}$	5,00 $\pm 0,25^{Ab}$	0,008
G3	5,04 $\pm 0,31^{ABa}$	5,48 $\pm 0,31^{Aa}$	5,56 $\pm 0,53^{ABa}$	0,125
G4	5,30 $\pm 0,85^{Ba}$	5,52 $\pm 0,63^{Aa}$	5,68 $\pm 0,48^{Ba}$	0,676
G5	5,40 $\pm 0,26^{Ba}$	5,56 $\pm 0,09^{Aa}$	5,72 $\pm 0,34^{Ba}$	0,168
G6	5,36 $\pm 0,11^{Ba}$	5,68 $\pm 0,36^{Aa}$	5,84 $\pm 0,34^{Ba}$	0,067
p	0,003	0,070	0,003	

G1: controle 0,3 mL/ 100 g de p.v. de S.F.; G2: diclofenaco de sódio 15 mg/ kg; G3: meloxicam 2,0 mg/ kg; G4: meloxicam 10 mg/kg; G5: firocoxibe 5,0 mg/kg; G6: firocoxibe: 25,0 mg/kg. M1: 48 h após o início do tratamento; M2: 96h após o início do tratamento; M3: 72h após o término do tratamento

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

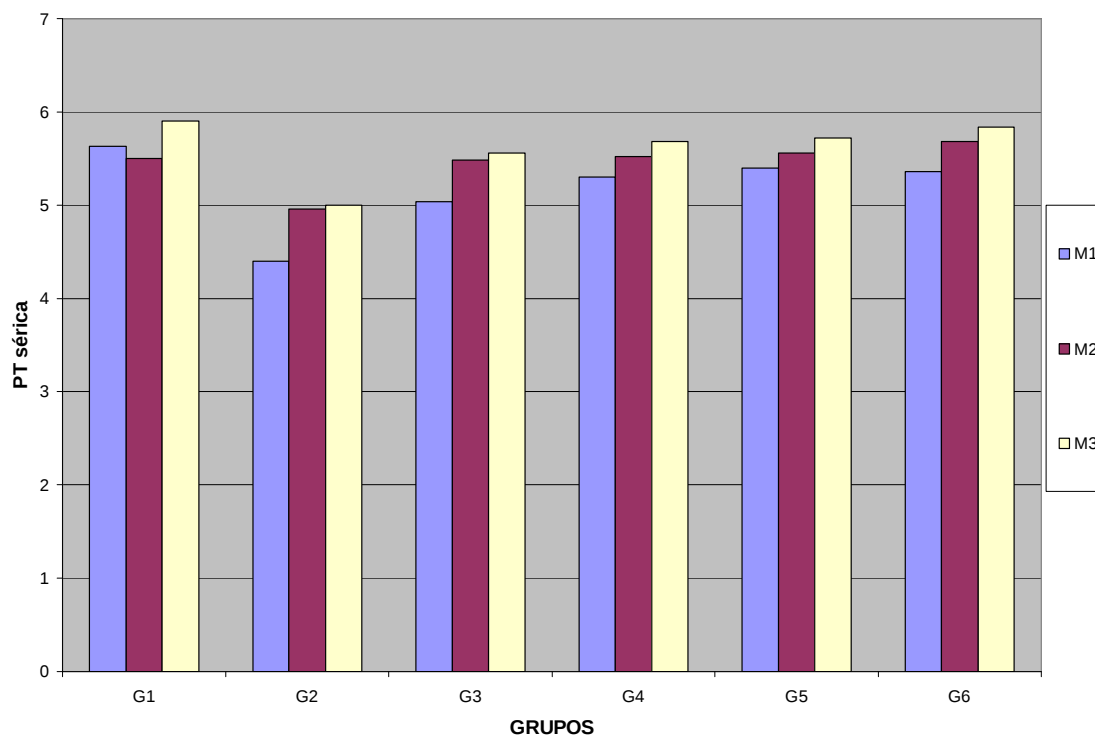


Gráfico 16. Valores médios da PT sérica (g/dL) segundo grupos e momentos de avaliação.

5.2.5. Albumina

Os valores individuais e médias da albumina dos animais dos grupos estão anexos (Quadros – Tabelas 97 a 102).

A tabela 17 mostra os valores médios e desvio padrão da albumina dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação e o gráfico 17 ilustra os valores médios da albumina dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) desta variável entre os grupos, nos momentos M1 e M3. Porém, houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) no M2, entre os grupos G1 e G2; G2 e

G5; G2 e G6. Os valores médios da albumina do G2 foram estatisticamente menores em comparação aos dos grupos G1, G5 e G6 neste momento.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) desta variável entre os diferentes momentos de avaliação.

Tabela 17 – Valores médios e desvio padrão da albumina (g/dL) segundo grupos e momentos de avaliação.

GRUPOS	MOMENTOS			p
	M1	M2	M3	
G1	3,56 $\pm 0,28^A$	3,20 $\pm 0,12^B$	3,66 $\pm 0,67^A$	0,164
G2	3,31 $\pm 0,55^A$	2,79 $\pm 0,19^A$	3,17 $\pm 0,16^A$	0,064
G3	3,24 $\pm 0,29^A$	3,06 $\pm 0,14^{AB}$	3,27 $\pm 0,25^A$	0,336
G4	3,04 $\pm 0,51^A$	3,00 $\pm 0,38^{AB}$	3,51 $\pm 0,20^A$	0,112
G5	3,18 $\pm 0,39^A$	3,25 $\pm 0,16^B$	3,44 $\pm 0,22^A$	0,326
G6	3,30 $\pm 0,36^A$	3,30 $\pm 0,20^B$	3,35 $\pm 0,27^A$	0,940
p	0,432	0,009	0,210	

G1: controle 0,3 mL/ 100 g de p.v. de S.F.; G2: diclofenaco de sódio 15 mg/ kg; G3: meloxicam 2,0 mg/ kg; G4: meloxicam 10 mg/kg; G5: firocoxibe 5,0 mg/kg; G6: firocoxibe: 25,0 mg/kg. M1: 48 h após o início do tratamento; M2: 96h após o início do tratamento; M3: 72h após o término do tratamento

Letras maiúsculas: comparação ente grupos (linhas); Letras iguais não diferem entre si; $p<0,05$

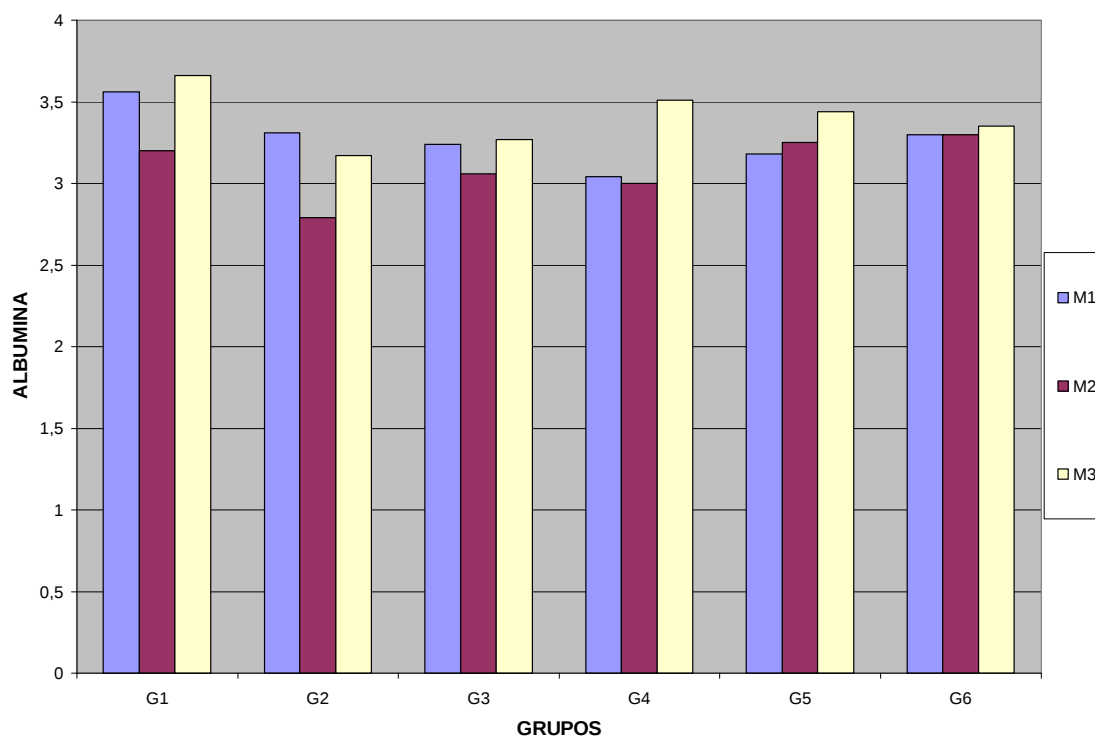


Gráfico 17. Valores médios da albumina (g/dL) segundo grupos e momentos de avaliação.

5.2.6. Globulina

Os valores individuais e médias da globulina dos animais dos grupos estão anexos (Quadro – Quadros 103 a 108).

A tabela 18 mostra os valores médios e desvio padrão da globulina dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação e o gráfico 18 ilustra os valores médios da globulina dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) desta variável entre os grupos, nos momentos M2 e M3. Porém, houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) no M1, entre os grupos G1 e G2; G2 e G4; G2 e G5; G2 e G6. Os valores médios da globulina do G2 foram estatisticamente menores em comparação aos dos grupos G1, G4, G5 e G6 neste momento.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) entre os diferentes momentos de avaliação da globulina nos grupos G1, G3, G4, G5 e G6. Houve diferença significativa ($p<0,05$) no G2 entre os momentos M1 e M2 ; M1 e M3. No G2, os animais apresentaram valores médios significativamente menores da globulina no M1 em comparação aos dos momentos M2 e M3 deste grupo.

Tabela 18 – Valores médios e desvio padrão da globulina (g/dL) segundo grupos e momentos de avaliação.

GRUPOS	MOMENTOS			p
	M1	M2	M3	
G1	2,07 $\pm 0,56^{Ba}$	2,30 $\pm 0,23^{Aa}$	2,24 $\pm 0,55^{Aa}$	0,682
G2	1,09 $\pm 0,72^{Aa}$	2,17 $\pm 0,31^{Ab}$	1,83 $\pm 0,34^{Ab}$	0,009
G3	1,80 $\pm 0,47^{ABa}$	2,42 $\pm 0,32^{Aa}$	2,29 $\pm 0,63^{Aa}$	0,153
G4	2,26 $\pm 0,86^{Ba}$	2,52 $\pm 0,32^{Aa}$	2,17 $\pm 0,56^{Aa}$	0,668
G5	2,22 $\pm 0,53^{Ba}$	2,31 $\pm 0,15^{Aa}$	2,27 $\pm 0,49^{Aa}$	0,947
G6	2,06 $\pm 0,35^{Ba}$	2,37 $\pm 0,25^{Aa}$	2,49 $\pm 0,48^{Aa}$	0,212
p	0,047	0,450	0,356	

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

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

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

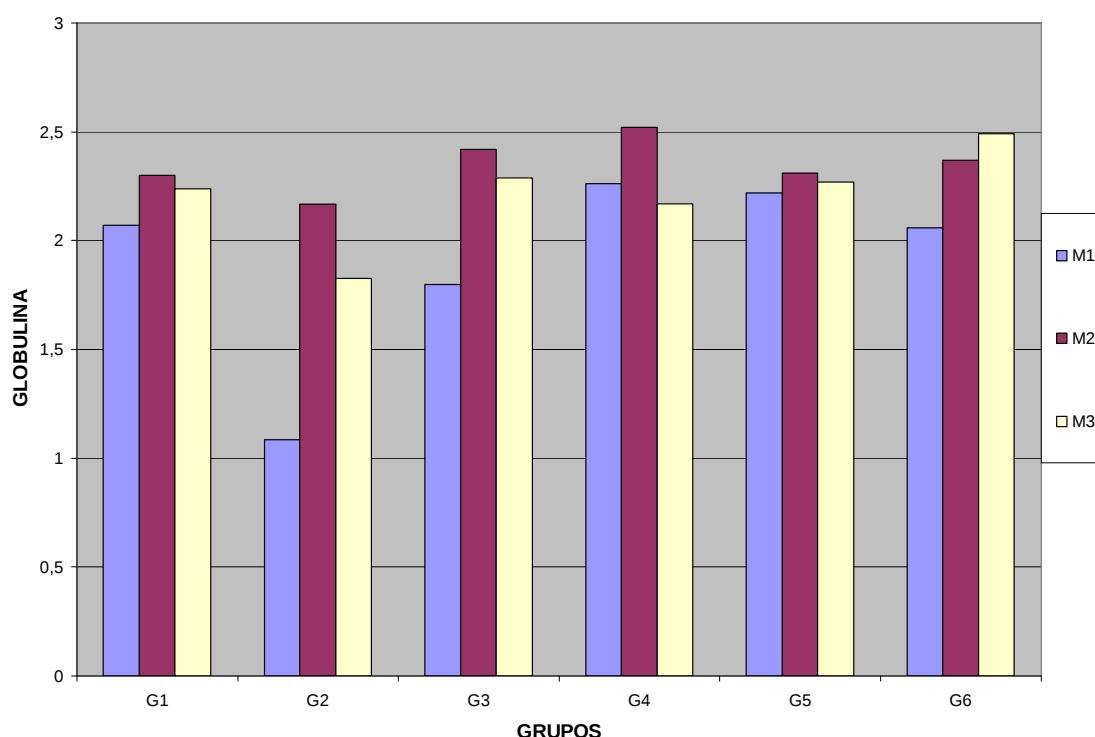


Gráfico 18. Valores médios da globulina (g/dL) segundo grupos e momentos de avaliação.

5.2.7. Uréia

Os valores individuais e médias da uréia dos animais dos grupos estão anexos (ANEXOS – Quadros 109 a 114).

A tabela 19 mostra os valores médios e desvio padrão da uréia dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação e o gráfico 16 ilustra os valores médios da uréia dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) desta variável entre os grupos.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) entre os diferentes momentos de avaliação da uréia nos grupos G1, G2, G3, G4 e G6. Porém, houve diferença significativa ($p < 0,05$) no G5 entre os momentos M1 e

M2. No G5, os animais apresentaram valores médios significativamente maiores da uréia no M2 em comparação aos do momento M1 deste grupo, sem diferença significativa destes valores com o G1.

Tabela 19 – Valores médios e desvio padrão da uréia (mg/dL) segundo grupos e momentos de avaliação.

GRUPOS	MOMENTOS			p
	M1	M2	M3	
G1	43,77 ±2,69 ^a	41,85 ±3,05 ^a	42,36 ±2,27 ^a	0,470
G2	46,32 ±5,23 ^a	39,72 ±5,19 ^a	41,59 ±4,08 ^a	0,110
G3	41,20 ±41,20 ^a	45,16 ±45,16 ^a	47,68 ±47,68 ^a	0,211
G4	44,44 ±4,83 ^a	40,56 ±2,79 ^a	41,36 ±3,86 ^a	0,291
G5	39,06 ±3,04 ^a	45,74 ±2,73 ^b	41,72 ±3,47 ^{ab}	0,016
G6	39,00 ±8,25 ^a	44,36 ±7,62 ^a	41,98 ±4,13 ^a	0,491
p	0,105	0,419	0,059	

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

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

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

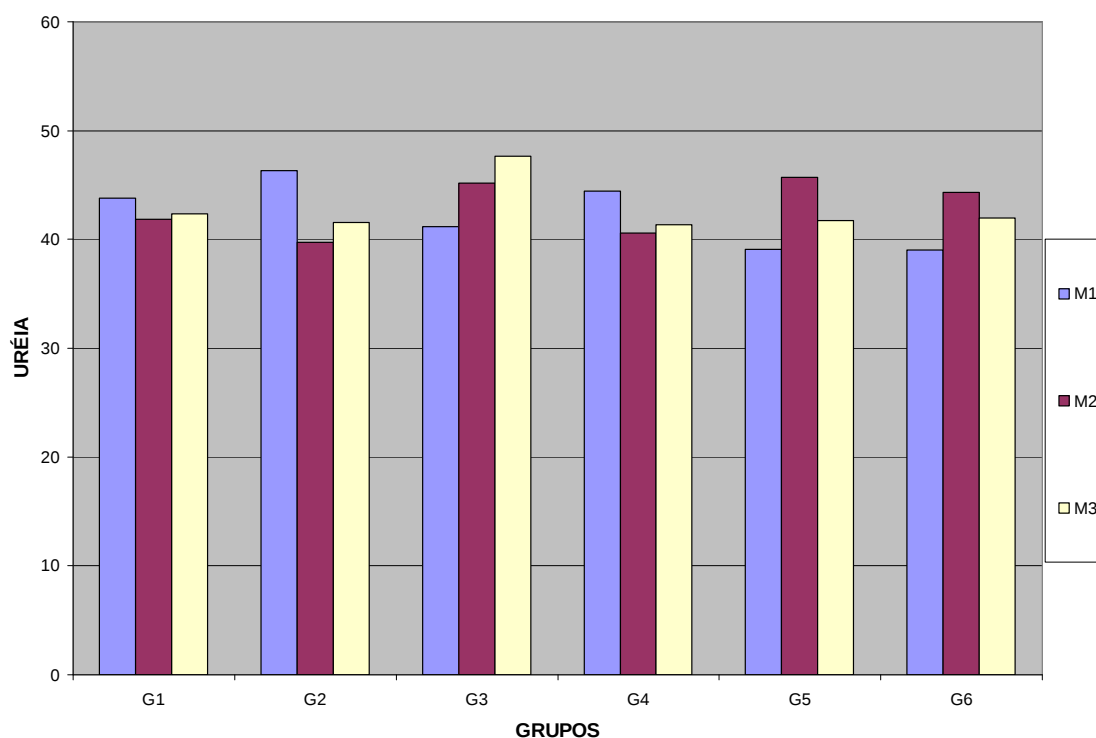


Gráfico 19. Valores médios da uréia (mg/dL) segundo grupos e momentos de avaliação.

5.2.8. Creatinina

Os valores individuais e médias da creatinina dos animais dos grupos estão anexos (ANEXOS – Quadros 115 a 120).

A tabela 20 mostra os valores médios e desvio padrão da creatinina dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação e o gráfico 20 ilustra os valores médios da creatinina dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) desta variável entre os diferentes momentos de avaliação e grupos.

Tabela 20 – Valores médios e desvio padrão da creatinina (mg/dL) segundo grupos e momentos de avaliação.

GRUPOS	MOMENTOS			
	M1	M2	M3	p
G1	0,48 ±0,12	0,45 ±0,06	0,52 ±0,05	0,384
G2	0,42 ±0,05	0,48 ±0,05	0,44 ±0,05	0,180
G3	0,50 ±0,07	0,48 ±0,08	0,58 ±0,13	0,273
G4	0,52 ±0,08	0,44 ±0,05	0,50 ±0,07	0,218
G5	0,50 ±0,00	0,48 ±0,08	0,52 ±0,08	0,661
G6	0,44 ±0,05	0,48 ±0,04	0,50 ±0,07	0,284
p	0,262	0,815	0,136	

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

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

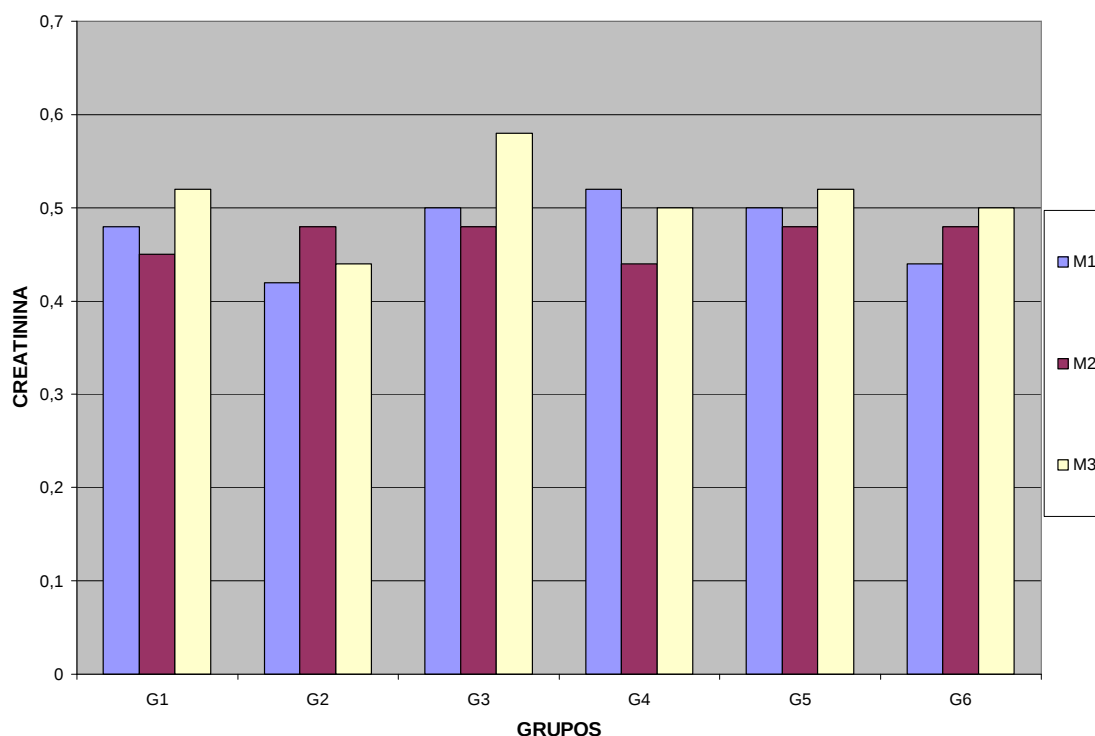


Gráfico 20. Valores médios da creatinina (mg/dL) segundo grupos e momentos de avaliação.

5.2.9. Sódio

Os valores individuais e médias do sódio dos animais dos grupos estão anexos (ANEXOS – Quadros 121 a 126).

A tabela 21 mostra os valores médios e desvio padrão do sódio dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação e o gráfico 21 ilustra os valores médios do sódio dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) desta variável entre os grupos, no momento M2. Porém, houve diferença estatisticamente significativa ($p<0,05$) no M1, entre os grupos G1 e G2; G2 e G3; G2 e G4; G2 e G5; G2 e G6. Os valores médios do sódio do G2 foram estatisticamente maiores em comparação aos dos grupos G1, G3, G4, G5 e G6 neste momento. Houve também diferença estatisticamente significativa ($p<0,05$) no M3, entre os grupos G1 e G2; G2 e G4; G2 e G5; G2 e G6. Os valores médios do sódio do G2 foram estatisticamente maiores em comparação aos dos grupos G1, G4, G5 e G6 neste momento.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) entre os diferentes momentos de avaliação do sódio nos grupos G1, G3, G4, G5 e G6. Houve diferença significativa ($p<0,05$) no G2 entre os momentos M1 e M2 ; M2 e M3. No G2, os animais apresentaram valores médios significativamente maiores do sódio nos momentos M1 e M3 em comparação aos do momento M2.

Tabela 21 – Valores médios e desvio padrão do sódio (mEq/L) segundo grupos e momentos de avaliação.

GRUPOS	MOMENTOS			
	M1	M2	M3	p
G1	151,50 $\pm 7,23^{Aa}$	142,17 $\pm 12,73^{Aa}$	145,20 $\pm 3,11^{Aa}$	0,217
G2	162,40 $\pm 2,07^{Bb}$	139,60 $\pm 4,04^{Aa}$	156,14 $\pm 6,04^{Bb}$	<0,001
G3	147,80 $\pm 4,44^{Aa}$	145,20 $\pm 11,12^{Aa}$	148,20 $\pm 6,46^{ABa}$	0,810
G4	147,80 $\pm 6,65^{Aa}$	141,40 $\pm 9,50^{Aa}$	146,60 $\pm 7,23^{Aa}$	0,421
G5	145,20 $\pm 3,11^{Aa}$	147,60 $\pm 9,37^{Aa}$	145,00 $\pm 3,54^{Aa}$	0,757
G6	145,80 $\pm 2,68^{Aa}$	146,00 $\pm 14,71^{Aa}$	145,00 $\pm 1,23^{Aa}$	0,982
p	<0,001	0,842	0,004	

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

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

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

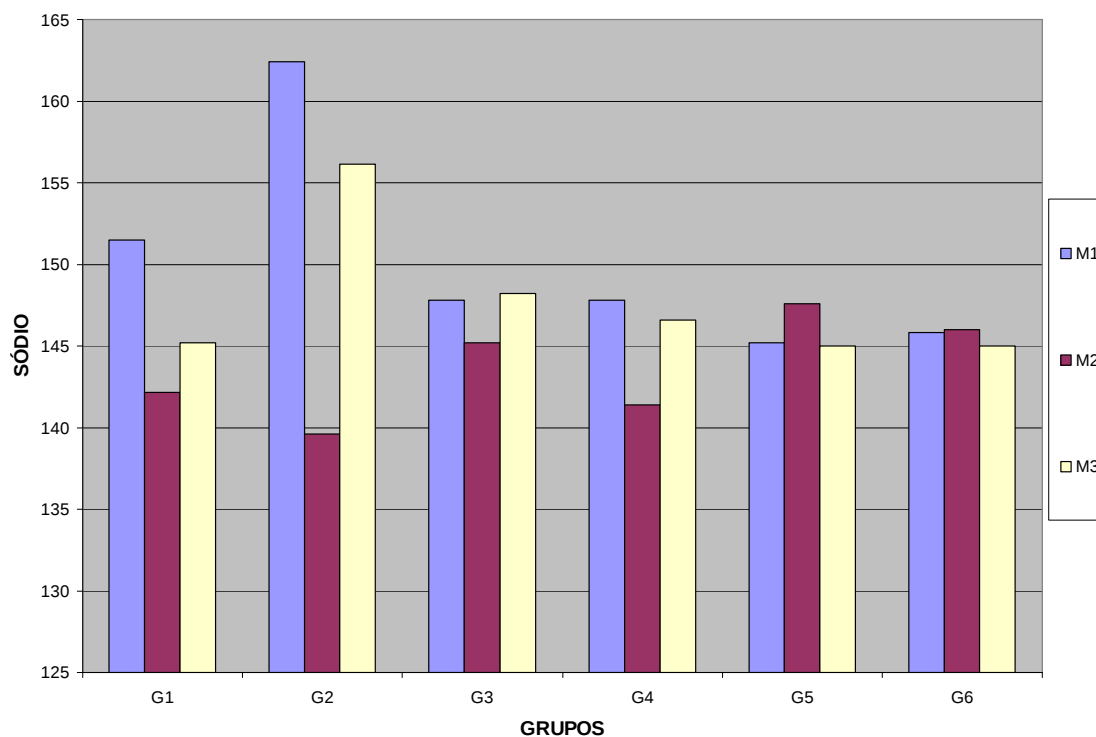


Gráfico 21. Valores médios da do sódio (mEq/L) segundo grupos e momentos de avaliação.

5.2.10. Potássio

Os valores individuais e médias do potássio dos animais dos grupos estão anexos (ANEXOS – Quadros 127 a 132).

A tabela 22 mostra os valores médios e desvio padrão do potássio dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação e o gráfico 21 ilustra os valores médios do potássio dos animais dos grupos nos diferentes momentos de avaliação.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) desta variável entre os grupos, nos momentos M2 e M3. Porém, houve diferença estatisticamente significativa ($p<0,05$) no M1, entre os grupos G2 e G3; G2 e G5; G2 e G6. Os valores médios do potássio do G2 foram estatisticamente maiores em comparação aos dos grupos G3, G5 e G6 neste momento, sem diferença significativa destes valores com os do G1.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) desta variável entre os diferentes momentos de avaliação.

Tabela 22 – Valores médios e desvio padrão do potássio (mEq/L) segundo grupos e momentos de avaliação.

GRUPOS	MOMENTOS			
	M1	M2	M3	p
G1	5,60 $\pm 0,48^{AB}$	5,50 $\pm 0,42^A$	5,12 $\pm 0,34^A$	0,185
G2	6,28 $\pm 0,28^B$	5,86 $\pm 0,74^A$	5,81 $\pm 0,55^A$	0,342
G3	5,30 $\pm 0,19^A$	5,48 $\pm 0,36^A$	6,02 $\pm 1,00^A$	0,211
G4	5,64 $\pm 0,24^{AB}$	5,46 $\pm 0,37^A$	5,28 $\pm 0,49^A$	0,353
G5	4,94 $\pm 0,60^A$	6,14 $\pm 1,69^A$	5,62 $\pm 0,85^A$	0,288
G6	5,32 $\pm 5,32^A$	5,46 $\pm 5,46^A$	5,46 $\pm 5,46^A$	0,909
p	<0,001	0,702	0,305	

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

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

Letras maiúsculas: comparação ente grupos (linhas); Letras iguais não diferem entre si; $p < 0,05$

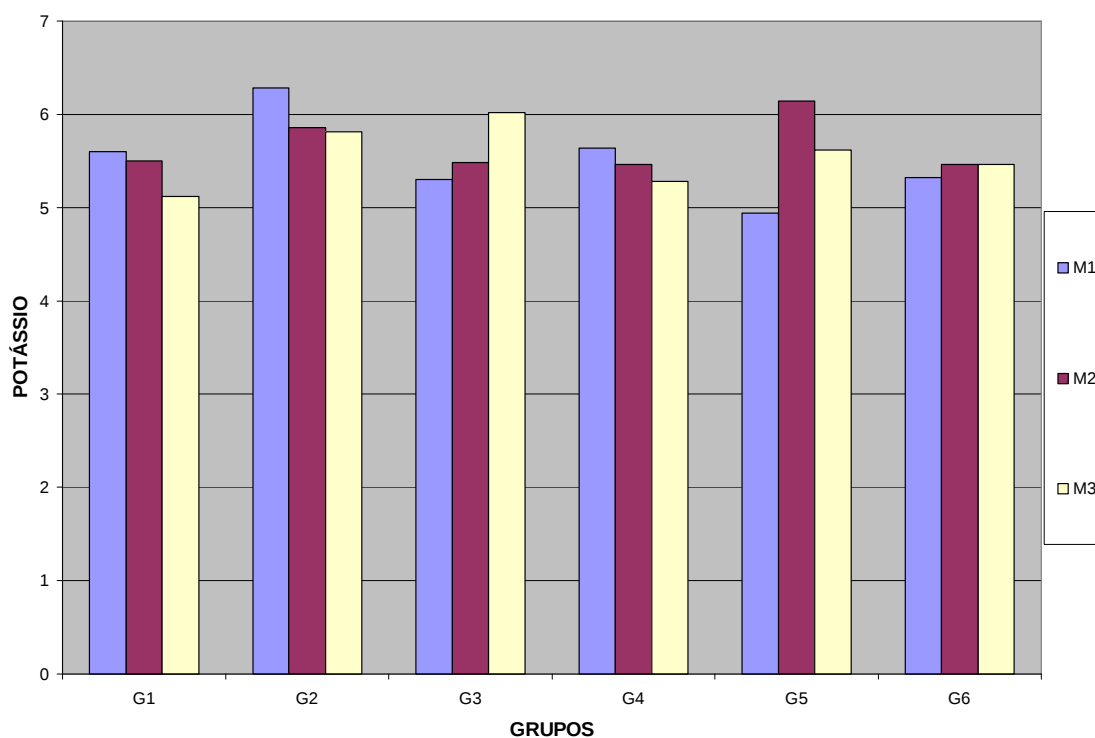


Gráfico 22. Valores médios do potássio (mEq/L) segundo grupos e momentos de avaliação.

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

6.1. Considerações iniciais

O presente estudo foi conduzido no sentido de avaliar as alterações hematológicas e bioquímicas de três AINEs de acordo com a sua capacidade de inibição da ciclooxigenase (COX) 1 e/ ou 2: diclofenaco de sódio (AINE inibidor não seletivo da COX), meloxicam (AINE inibidor preferencial da COX-2) e firocoxibe (AINE inibidor específico da COX- 2).

A duração dos tratamentos foi padronizada em cinco dias. Foi realizado estudo piloto para a padronização da dose do diclofenaco de sódio. As dosagens inicialmente utilizadas no estudo piloto foram baseadas no trabalho de Aydin et al. (2003). A escolha pelas dosagens destes autores ocorreu com o objetivo de se obter um grupo controle positivo, pois foram relatadas alterações histopatológicas no fígado e nos rins dos ratos. No estudo piloto, inicialmente foi utilizada alta dosagem de diclofenaco de sódio, 150 mg/kg a cada 24 horas, mas 100 % dos animais (n=2) vieram a óbito logo após o final do tratamento. E quando foram testadas as dosagens média (100 mg/kg, a cada 24 horas) e baixa (50 mg/kg, a cada 24 horas) deste AINE nos animais, 50 % (n=2) dos animais de cada tratamento vieram a óbito após o final do tratamento, não sendo possível a realização dos exames de todos os animais no M3, ou seja, 72 horas após o término do tratamento. A dosagem foi reduzida para 15 mg/kg a cada 24 horas, ou seja, cinco vezes a dosagem de 3,0 mg/kg a cada 24 horas que foi selecionada baseada em estudos experimentais (TISEO et al, 2006; MINOSSI et al., 1998; TOGNINI et al., 1998). A dosagem no presente estudo foi a mesma dosagem utilizada por Sallustio e Holbrook (2001).

A dosagem utilizada do meloxicam no G3 foi de 2,0 mg/kg a cada 24 horas de acordo com referências na literatura (KIRCHGESSNER, 2006; ROUGHAN et al., 2004; SOUZA JÚNIOR et al., 2001). Em cães, foram observados efeitos deletérios do meloxicam no trato gastrointestinal e nas células sanguíneas quando administrado cinco e dez vezes a dose terapêutica durante 16 dias de tratamento (ALENCAR et al., 2003). Assim, a dosagem do

meloxicam no G4 foi cinco vezes a dose do G3, ou seja, 10 mg/kg a cada 24 horas.

Como não existem dosagens de firocoxibe recomendadas para roedores e nem estudos experimentais nesta espécie, a dosagem do G5 foi a mesma dosagem recomendada para cães, ou seja, 5,0 mg/kg a cada 24 horas (STEAGALL et al., 2007) e a dosagem do G6 foi de cinco vezes a dose do G5.

6.2. Hemograma

Os valores individuais dos parâmetros hematológicos do G1 (controle) apresentaram valores divergentes com os valores de referência considerados para a espécie segundo os autores Thrall (2007); Feldman et al. (2000) e Wolkford et al. (1986). Os parâmetros hematológicos de ratos podem ser influenciados por diversos fatores, inclusive local da coleta da amostra, dieta, sexo, idade, linhagem, anestesia, método de contenção e estresse (THRALL, 2007).

Não há, na literatura, dados sobre hemograma em ratos com o uso do AINE firocoxibe para que se possa compará-los com os do presente trabalho.

As alterações mais significativas na hematimetria ocorreram com os animais do G2. Houve redução significativa nos valores da hemoglobina e do hematócrito nos M1 e M2, mas não ocorreram alterações na contagem das hemácias. Estes dados estão de acordo com os encontrados por Sánchez et al. (2002) que trabalharam com ratos Wistar que receberam diclofenaco na dosagem de 3 mg/kg a cada 12 horas por via intragástrica durante 14 dias. Estas alterações foram sugestivas de anemia possivelmente pelo sangramento gastrointestinal depois da administração crônica do diclofenaco, sendo consistente com a injúria intestinal observada macroscopicamente por estes autores. Em cães, a anemia pode ser regenerativa ou não-regenerativa, dependendo da duração do sangramento (TILLEY & SMITH, 2003) que ocorre secundariamente à irritação e ulceração gástrica, achados freqüentes em

animais tratados com AINES, ou mesmo pelos achados de insuficiência renal (ALENCAR et al., 2003).

Não houve alterações significativas nos valores da PT plasmática entre os grupos e momentos em comparação ao grupo controle. Steagall et al. (2007) também não observaram alterações na PT plasmática em cães tratados com firocoxibe na dosagem de 5,0 mg/kg a cada 24 horas por via oral durante 28 dias, concordando com os dados encontrados no presente estudo. Não foram encontrados dados na literatura consultada relacionando alterações nos valores da proteína plasmática com o uso dos AINES diclofenaco de sódio e meloxicam em ratos, porém verificou-se que não ocorreram alterações importantes nesses valores no presente estudo.

Os valores das plaquetas não sofreram alterações importantes entre os grupos e momentos no presente estudo. Este fato também foi observado por Villegas et al. (2002) em ratos Wistar tratados com meloxicam na dosagem de 3,75 mg/kg a cada 24 horas por via intragástrica durante 14 e 28 dias e nem por Steagall et al. (2007) em cães tratados com firocoxibe na dosagem de 5,0 mg/kg a cada 24 horas por via oral durante 28 dias. Por outro lado, podem ocorrer trombocitopenia com o uso de AINES (ANDRADE & JERICÓ, 2002), contrariando os dados obtidos neste trabalho. Além disso, contrapondo os dados encontrados nesta pesquisa, foram observadas por Sánchez et al. (2002) elevações na contagem de plaquetas em ratos Wistar que receberam diclofenaco na dosagem de 3 mg/kg a cada 12 horas por via intragástrica durante 14 dias. A trombocitose pode ter ocorrido secundariamente a hemorragias crônicas (TILLEY & SMITH, 2003).

Outras alterações hematológicas que podem ocorrer com o uso de AINES são leucopenias e agranulocitoses (ANDRADE E JERICÓ, 2002). No leucograma, não foram encontradas alterações significativas importantes em relação aos leucócitos, bastonetes, neutrófilos, linfócitos, eosinófilos e monócitos em todos os grupos. Não foram observadas, também, alterações na contagem de leucócitos por Sánchez et al. (2002) em ratos Wistar que receberam diclofenaco na dosagem de 3 mg/kg a cada 12 horas por via intragástrica durante 14 dias, por Villegas et al. (2002) em ratos Wistar tratados com meloxicam na dosagem de 3,75 mg/kg a cada 24 horas por via

intragástrica durante 14 e 28 dias e também por Steagall et al. (2007) em cães tratados com firocoxibe na dosagem de 5,0 mg/kg a cada 24 horas por via oral durante 28 dias, concordando com os dados obtidos no presente estudo.

Foi observado aumento significativo no número de basófilos no M3 do G2. O número de basófilos podem aumentar diante de parasitismo, lipemia prolongada ou de uma alteração no metabolismo lipídico, leucemia basofílica (TILLEY & SMITH, 2003), reações alérgicas (THRALL, 2007) e reações de hipersensibilidade (THRALL, 2007; MEYER et al., 1995). A basofilia acompanha freqüentemente a eosinofilia causada por inflamação crônica das superfícies mucosa e cutânea (TILLEY & SMITH, 2003). No presente estudo 42,86% dos animais no M3 do G2 apresentaram diarreia, no entanto, não foi observada diferença significativa dos eosinófilos em comparação com o grupo controle. Na literatura consultada, não há menção da basofilia com o uso de AINES.

O uso do meloxicam nos ratos, neste trabalho, não causou efeitos deletérios dose-dependentes nas células sanguíneas durante os 5 dias de tratamento. Este fato contraria os dados de Alencar et al. (2003) que mostraram que o uso de meloxicam em cães reduz o número de hemácias, hematócrito e hemoglobina, além de causar leucocitose, neutrofilia e linfopenia quando administrado cinco e dez vezes a dose terapêutica, porém em um período maior de tratamento (16 dias). A leucocitose com neutrofilia e desvio à esquerda podem ocorrer diante de infecções e em consequência das lesões gástricas e duodenais com o uso do meloxicam segundo estes autores.

O uso de firocoxibe nos ratos deste trabalho não causou alterações hematológicas, o que está de acordo com os dados de Steagall al. (2007) que trabalharam com cães saudáveis que receberam o firocoxibe, 5,0 mg/kg a cada 24 horas por via oral durante 28 dias.

6.3. Exames bioquímicos

Os valores individuais da FA, PT sérica, albumina e globulina dos animais do grupo G1 (controle) foram divergentes com os valores de referência considerados para a espécie segundo os autores KANEKO et al. (1997) e Wolkford et al. (1986). Os valores individuais da AST dos animais do G1 foram divergentes com os valores de referência considerados para a espécie segundo o autor KANEKO et al. (1997) e apresentaram valores dentro da normalidade para a espécie segundo o autor Wolkford et al. (1986), ou seja, 68,6- 125,4 UI/L. Os parâmetros hematológicos de ratos podem ser influenciados pelo local da coleta da amostra, dieta, sexo, idade, linhagem, anestesia, método de contenção e estresse (THRALL, 2007) e provavelmente ocorra influência destes fatores com os parâmetros bioquímicos. Não foram descritos valores de referência para a GGT em ratos em ambas as literaturas consultadas (KANEKO et al., 1997; Wolkford et al., 1986).

Não há, na literatura, dados sobre exames bioquímicos com o uso do AINE firocoxibe em ratos para que se possa compará-los com os do presente trabalho.

Sabe-se que investigações bioquímicas da função hepática podem ajudar a diferenciar condições como obstrução do trato biliar, lesão hepatocelular aguda e doença crônica do fígado, produzidas ou não por drogas (SILVA, 2004).

Os AINES podem causar lesão hepática, sendo esta provocada muito mais por mecanismo idiossincrático do que por efeito tóxico direto. Em humanos, o aspecto clínico dessa lesão varia desde elevações assintomáticas das aminotransferases até quadros de hepatite aguda grave com icterícia hepatocelular, evoluindo para óbito (GRAF et al., 2002). O grau de elevação das enzimas pode não ser proporcional à sua significação clínica (BJORKMAN, 1998).

As mais altas concentrações de AST estão localizadas principalmente nas células musculares esqueléticas e nos hepatócitos (MEYER, 1995).

Valores altos das aminotransferases, AST e ALT (alanina aminotransferase), sugerem hepatite aguda. Elevações da atividade sérica de ALT é considerada específica para injúrias hepáticas em cães e gatos (KANEKO et al., 1997). Neste estudo, não houve alteração significativa da AST entre os diferentes momentos de avaliação e grupos. Este fato também não foi observado por Sallustio e Holbrook (2001) em ratos Sprague-Dawley tratados com diclofenaco de sódio na dosagem de 15 mg/kg a cada 24 horas por via intragástrica (*gavage*) durante 7 dias. Villegas et al. (2002) trataram ratos Wistar com meloxicam na dosagem de 3,75 mg/kg a cada 24 horas por via intragástrica durante 14 e 28 dias e observaram aumento significativo da AST aos 14 dias de tratamento, porém após os 14 dias, os valores retornaram a normalidade. Contrapondo os resultados obtidos no presente estudo, foi observada redução da AST por Sánchez et al. (2002) em ratos Wistar que receberam diclofenaco na dosagem de 3 mg/kg a cada 12 horas por via intragástrica durante 14 dias.

A FA está localizada em vários tecidos, principalmente no tecido ósseo e hepatobiliar (MEYER, 1995). Com exceção dos animais em crescimento ou pacientes com atividade osteoblástica aumentada, a elevada atividade da FA tem origem hepatobiliar. O fluxo biliar prejudicado (colestase) resulta numa elevada produção de FA (KANEKO et al., 1997; MEYER, 1995). A atividade sérica da GGT reflete o aumento da produção e liberação pelo tecido hepatobiliar, mas não nos ossos (MEYER, 1995). Em ratos, a atividade sérica da GGT é significativamente aumentada em animais com colestase (KANEKO et al. 1997).

No presente estudo, não houve alterações significativas da FA e GGT entre os diferentes momentos de avaliação e grupos, estando de acordo com os dados de Sallustio e Holbrook (2001) que também não evidenciaram colestase em ratos Sprague-Dawley tratados com diclofenaco de sódio na dosagem de 15 mg/kg a cada 24 horas por via intragástrica (*gavage*) durante 7 dias. Este fato também não foi observado por Villegas et al. (2002) em ratos Wistar tratados com meloxicam na dosagem de 3,75 mg/kg por via intragástrica a cada 24 horas durante 14 e 28 dias. Por outro lado, foi observada elevada atividade sérica da GGT por Sánchez et al. (2002) em ratos Wistar que

receberam diclofenaco em um período maior de tratamento (3 mg/kg a cada 12 horas por via intragástrica durante 14 dias) mas não se observaram alterações significativas da FA.

Não foram observadas alterações das enzimas AST e FA em cães tratados com diclofenaco na dosagem de 3,0 mg/kg a cada 12 horas durante 4 dias (RAMESH et al., 2002), o que está de acordo com os dados do presente estudo. Por outro lado, em humanos, o diclofenaco de sódio tem sido associado a graves quadros de hepatotoxicidade (KUMMER & COELHO, 2002).

Não foram observadas alterações bioquímicas (ALT, FA e GGT) em seis cães saudáveis tratados com firocoxibe na dosagem de 5,0 mg/kg a cada 24 horas por via oral durante 28 dias de tratamento (STEAGALL, 2007), o que concorda com os dados do uso de firocoxibe nos ratos deste trabalho.

A proteína total sérica reflete uma combinação entre a albumina e as globulinas. O total de proteínas plasmáticas é maior do que o valor determinado de forma bioquímica no soro. A diferença representa a concentração de fibrinogênio utilizada durante a formação do coágulo (MEYER, 1995). Foram observados, no G2, valores diminuídos da PT sérica por queda nos valores da globulina no M1. Perdas de globulina podem ocorrer por hemorragias e pelos sistemas gastrointestinal e renal (TILLEY & SMITH, 2003), porém também seria esperada a hipoalbuminemia. Valores diminuídos da albumina foram observados neste grupo no M2, sem alterações nos valores da PT sérica. Este fato também foi observado por Sallustio e Holbrook (2001) em ratos Sprague- Dowley tratados com diclofenaco de sódio na dosagem de 15 mg/kg a cada 24 horas por via intragástrica (*gavage*) durante 7 dias, como resultado da diminuição da síntese hepática. A albumina é produzida exclusivamente pelo fígado. As causas de hipoalbuminemia incluem insuficiência hepática, glomerulonefropatias, enteropatia com perdas de proteínas, secundariamente a hiperglobulinemia (KANEKO et al., 1997; MEYER, 1995) e inanição (MEYER, 1995).

Os valores individuais da uréia, creatinina, sódio e potássio dos animais do grupo G1 (controle) foram divergentes com os valores de referência

considerados para a espécie segundo os autores Kaneko et al. (1997) e Wolkford et al. (1986).

Os efeitos renais produzidos pelos AINES parecem ser exclusivamente dependentes das PGs, visto que esses diminuem a síntese das PGs provocando uma diminuição do fluxo sanguíneo renal e da filtração glomerular, insuficiência renal aguda, retenção de sódio e água, nefrite intersticial, necrose papilar e insuficiência renal crônica (SILVA, 2004).

A uréia é produzida pelo fígado e representa o principal produto do catabolismo das proteínas e a creatinina é formada durante o metabolismo da musculatura esquelética. A uréia e a creatinina são indicadores de filtração glomerular e apenas a uréia é influenciada pela dieta ou por hemorragias intestinais (MEYER, 1995). Não houve alterações significativas da uréia e creatinina no presente estudo, estando de acordo com os dados de Villegas et al. (2002) que não evidenciaram alterações da função renal em ratos Wistar tratados com meloxicam na dosagem de 3,75 mg/kg a cada 24 horas por via intragástrica durante 14 e 28 dias. Este fato também não foi observado por Steagall et al. (2007) em seis cães saudáveis tratados com firocoxibe na dosagem de 5,0 mg/kg a cada 24 horas por via oral durante 28 dias de tratamento. Por outro lado, em outro estudo, foram observadas elevações significativas da uréia em ratos Wistar que receberam diclofenaco na dosagem de 3 mg/kg a cada 12 horas por via intragástrica durante 14 dias e como não houve alterações significativas da creatinina, esta elevação da uréia foi atribuída a hemorragia gastrointestinal (Sánchez et al.; 2002). Ramesh et al. (2002) também observaram elevações da uréia e creatinina após 96 horas de tratamento em cães tratados com diclofenaco na dosagem de 3,0 mg/kg a cada 12 horas durante 4 dias.

Os valores séricos de sódio foram estatisticamente maiores no G2 nos momentos M1 e M3 no presente estudo. De acordo com a literatura, os AINES possuem efeitos antinatriuréticos pela inibição das PGs (KUMMER & COELHO, 2002).

A hipercalemia pode ser resultante da redução na liberação de renina mediada por PG, que por sua vez promove uma redução na formação de aldosterona e decréscimo na excreção de potássio pelo túbulo distal

(CARVALHO et al, 2004). Contrariando os dados da literatura, não foram observadas alterações significativas do potássio sérico em todos os grupos estudados, no presente estudo.

CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

Nas condições em que foi realizado o estudo, os resultados obtidos permitiram concluir que:

- O diclofenaco de sódio, na dosagem e período estudados em ratos, produz alterações na hematimetria (redução do hematócrito e na taxa de hemoglobina) durante o tratamento e não altera a contagem das plaquetas e leucometria, com exceção dos basófilos. Não produz alterações na AST, FA, GGT, uréia, creatinina e potássio. Entretanto, causa diminuições temporárias da albumina e globulina e elevações nos valores séricos de sódio. Portanto, o diclofenaco de sódio não produz grandes alterações no hemograma e exames bioquímicos, mas deve ser usado com cautela em roedores.
- O meloxicam e o firocoxibe não produzem alterações e efeitos deletérios dose-dependentes no hemograma e parâmetros bioquímicos, portanto são drogas seguras nas dosagens e período estudados em ratos.
- São necessários estudos futuros avaliando a dosagem terapêutica de firocoxibe em roedores.

REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS *

ALENCAR, M.M.A.; PINTO, M.T.; OLIVEIRA, D.M.; PESSOA, P.A.W.; CÂNDIDO, I.A.; VIRGÍNIO, C.G.; COELHO, H.S.M.; ROCHA, M.F.G. Margem de segurança do meloxicam em cães: efeitos deletérios nas células sangüíneas e trato gastrointestinal. *Ciencia Rural*, v.33, n.3, p.525-532, 2003.

ANDRADE, S.F.; JERICÓ, M.M. Antiinflamatórios. In: ANDRADE, S.F. *Manual de Terapêutica Veterinária*. 2.ed. São Paulo: Roca, 2002. chap. 7, p.89-113.

ARAUJO, L.F.; SOEIRO, A.M.; FERNANDES, J.L.; SERRANO JÚNIOR, C.V. Eventos cardiovasculares: um efeito de classe dos inibidores de COX-2. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v.85, n.3, p.222-229, 2005.

AYDIN, G.; GÖKÇIMEN, A.; ÖNCÜ, M.; ÇİÇEK, E.; KARAHAN, N.; GÖKALP, O. Histopathologic changes in liver and renal tissues induced by different doses of diclofenac sodium in rats. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, v.27, p.1131-1140, 2003.

BARBOSA, C.M.; CAMPLES, A.C. MOTTA, Y.P.; SAKATE, M. Causas de intoxicações em cães e gatos no hospital veterinário da universidade estadual paulista- campus de botucatu de 2004 a 2006. *Revista Brasileira de Toxicologia*, v.20, p.230, 2007.

BASSANEZI, B.S.B.; OLIVEIRA FILHO, A.G. Analgesia pós operatória. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias*, v.33, n.2, p.116-122, 2006.

BAUCK, L.; BIHUN, C. Basic Anatomy, physiology, husbandry and clinical techniques. In: HILLYER, E.V.; QUESENBERRY, K.E. *Ferrets, rabbits and rodents*. Philadelphia: Saunders, 1997. chap. 26, p.291-306.

* ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação – Referências – Elaboração. Rio de Janeiro, 2002. 22p. BIOSIS. **Serial sources for the BIOSIS preview database**. Philadelphia, 1996. 468.

BJORKMAN, D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated toxicity of the liver, lower gastrointestinal tract and esophagus. *The American Journal of Medicine*, v.105, n.5A, p.17-21S, 1998.

BOOTHE, D.M. Anti-inflammatory drugs. In: _____. *Small animal clinical pharmacology and therapeutics*. Philadelphia: Saunders, 2001. chap.16, p.281-311.

BRATER, D.C. Anti-inflammatory agents and renal function. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, v.32, n.3, p.33-42, 2002.

BRICKS, L.F.; SILVA, C.A.A. Toxicidade dos anti-inflamatórios não-hormonais. *Pediatria*, v.27, n.3, p.181-193, 2005.

CANNON, G.W.; BREEDVELD, F.C. Efficacy of cyclooxygenase-2 specific inhibitors. *The American Journal of Medicine*, v.110, p.6-12S, 2001.

CARVALHO, W. A.; CARVALHO, R.D.S.; SANTOS, F.R. Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenase-2: avanços terapêuticos. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v.54, p.448-464, 2004.

DELFINO, V.D.A.; MOCELIN, A.J. Efeitos renais adversos dos anti-inflamatórios não hormonais: uma abordagem prática. *Journal Brasileiro de Nefrologia*, v.17, n.4, p.199-205, 1995.

DOIG, P.A.; PURBRICK, K.E.; HARE, J.E.; MCKEOWN, D.B. Clinical efficacy and tolerance of meloxicam in dogs with chronic osteoarthritis. *The Canadian Veterinary Journal*, v.41, p.296-300, 2000.

FELDMAN, B.F.; ZINKL, J.G.; JAIN, N.C. *Schalm's veterinary hematology*. 5.

ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. 1344p.

FITZGERALD, K.T.; BRONSTEIN, A.C. "Over-the-counter" drug toxicities in companion animals. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v.21, p.215-226, 2006.

FRESNO, L.; MOLL, J.; PEÑALBA, B.; ESPADA, Y.; ANDALUZ, A.; PRANDI, D.; GOPEGUI, R.R.; GARCÍA, F. Effects of preoperative administration of meloxicam on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time and haematological indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *The Veterinary Journal*, v.170, p.138-140, 2005.

GRAF, J.; RUMOR, C.; FONSECA, V.R.C.D. Hepatite causada pelo uso de diclofenaco sódico. *Gastroenterologia Endoscopia Digestiva*, v.21, n.2, p.82-84, 2002.

HANSON, P.D.; ROMANO, D.; FLEISHMAN, C.; DRAG, M.; POLLMEIER, M.; GOGOLEWSKI, R.; TOULEMONDE, C.; ALVA, R. Health events recorded from 575 dogs treated for osteoarthritis with firocoxib, carprofem or etodolac. In: AMERICAN COLLEGE OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE, 2004. *Anais eletrônicos*...Disponível em:< <http://www.vin.com>>. Acesso em: 27 fev. 2007

HARIRFOROOSH, S.; JAMALI, F. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with varying extent of COX-2-COX-1 selectivity on urinary sodium and potassium excretion in the rat. *Canadian Journal of Physiology Pharmacology*, v.83, p.85-90, 2005.

HARRIS, R.C. An update on cyclooxygenase-2 expression and metabolites in the kidney. *Current Opinion in Nephrology Hypertension*, v.17, p.64-69, 2008.

HILÁRIO, M.O.E.; TERRERI, M.T.; LEN, C.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors. *The Journal of Pediatrics*, v.82, n.5, p.206-212S, 2006.

IMAGAWA, V.H. *Avaliação da eficácia analgésica de três doses diferentes da dipirona sódica em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia*. 2006. 115p. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, São Paulo.

JONES, C.J.; BUDSBERG, S.C. Physiologic characteristics and clinical importance of the cyclooxygenase isoforms in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.217, n.5, p.721-729, 2000.

JONES, R.D.; BAYNES, R.E.; NIMITZ, C.T. Nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicosis in dogs and cats: 240 cases (1989-1990). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.201, p.475-477, 1992.

KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. *Clinical biochemistry of domestic animals*. 5. ed. San Diego: Academic Press, 1997. 932p.

KIRCHGESSNER, M.S. Meloxicam. *Journal of Exotic Pet Medicine*, v.15, n.4, p.281-283, 2006.

KUMMER, C.L.; COELHO, T.C.R.B. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v.52, n.4, p.498-512, 2002.

LASCELLES, B.D.X.; COURT, M.H.; HARDIE, E.M.; ROBERTESON, S.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.34, p.228-250, 2007.

LUZ, T.S.B.; ROZENFELD, S.; LOPES, C.S.; FAERSTEIN, E. Fatores associados ao uso de antiinflamatórios não esteróides em população de funcionários de uma Universidade no Rio de Janeiro: Estudo Pró-Saúde. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v.9, n.4, p.514-526, 2006.

MACPHAIL, C.M.; LAPPIN, M.R.; MEYER, D.J.; SMITH, S.G.; WEBSTER, C.R.L.; ARMSTRONG, P.J. Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.212, n.12, p.1895-1901, 1998.

MADDISON, J.E. Cats and NSAIDs – what are the issues? *Irish Veterinary Journal*, v.60, n.3, p.174-178, 2007.

McCANN, M.E.; ANDERSEN, D.R.; ZHANG, D.; BRIDEAU, C.; BLACK, W.C.; HANSON, P.D.; HICKEY, G.J. In vitro effects na in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in dogs with experimentally induced synovitis. *American Journal of Veterinary Research*, v.65, p.503-512, 2004.

MEYER, D.J.; COLES, E.H.; RICH, L.R. *Medicina de laboratório veterinária: interpretação e diagnóstico*. São Paulo: Roca, 1995. 308p.

MINOSSI, J.G.; LEITE, C.V.S.; NARESSE, L.E. Ação do diclofenaco de sódio em anastomoses realizadas no intestino delgado de ratos. *Acta Cirúrgica Brasileira*, v.13, n.1, p.37-43, 1998.

MONTENEGRO, M.R.; FECCHIO, D. Inflamações: conceitos gerais e inflamação aguda. In: MONTENEGRO, M.R.; FRANCO, M. *Patologia: processos gerais*. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 1999. chap.6, p.109-128.

MORRISON, D.F. *Multivariate statistical methods*. São Paulo: Mc Graw-Hill, 1990. 450p.

MÜLLER, C.R.; HAAS, S.E.; BASSANI, V.L.; GUTERRES, S.S.; FESSI, H.; PERALBA, M.C.R.; POHLMANN, A.R. Degradação e estabilização do diclofenaco em nanocápsulas poliméricas. *Química Nova*, v.27, n.4, p.555-560, 2004.

NAKAGAWA, K.; YAMAGAMI, T.; TAKEMURA, N. Hepatocellular toxicosis associated with the alternate administration of carprofen and meloxicam in a siberian husky. *The Journal of Veterinary Medical Science*, v.67, n.10, p.1051-1053, 2005.

PAIRET, M.; VAN RYN, J. Experimental models used to investigate the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 specific inhibitors. *The American Journal of Medicine*, v.110, p.33-42S, 2001.

PAPICH, M.G. Choices in nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: AMERICAN COLLEGE OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE, 2002. *Anais eletrônicos...* Disponível em: < [http:// www.vin.com](http://www.vin.com).>. Acesso em: 07 fev. 2007

PERKOWSKI, S.Z. Nsaids: pros and cons of perioperative use. In: NORTH AMERICAN VETERINARY CONFERENCE, 2006. *Anais eletrônicos...* Disponível em: < [http:// www.ivis.org](http://www.ivis.org).>. Acesso em: 14 sep. 2007.

PLUMB, D.C. *Plumb's veterinary drug handbook*. 5.ed. Ames: Blackwell Pub Professional, 2005. 929p.

POURJAFAR, M.; DERAKHSHANFAR, A. A histopathologic study on the side effects of the diclofenac sodium em rabbits. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION WORLD CONGRESS PRECEEDINGS, 2004.

Anais eletrônicos...Disponível em:< [http:// www.vin.com](http://www.vin.com)>. Acesso em: 07 fev. 2007.

RAMESH, N.; JAYAKUMAR, K.; NARAYANA, H.K.; VIJAYASARATHI, S.K. A study on toxicity of diclofenac in dogs. *Indian Veterinary Journal*, v.79, p.668-671, 2002.

ROUGHAN, J.V.; FLECKNELL, P.A.; DAVIES, B.R. Behavioural assessment of the effects of tumour growth in rats and the influence of the analgesics carprofen and meloxicam. *Laboratory Animals*, v.38, p.286-296, 2004.

RYAN, W.G.; MOLDAVE, K.; CARITHERS, D. Clinical effectiveness and safety of a new NSAID, firocoxib: a 1,000 dog study. *Veterinary Therapeutics*, v.7, p.119-26, 2006.

SALLUSTIO, B.C.; HOLBROOK, F.L. In vivo perturbation of rat hepatocyte canalicular membrane function by diclofenac. *Drug Metabolism and Disposition*, v.29, p.1535-1538, 2001.

SÁNCHEZ, S.; ALARCON de la LASTRA, C.; ORTIZ, P.; MOTILVA, V.; MARTIN, M.J. Gastrointestinal tolerability of metamizol, acetaminophen, and diclofenac in subchronic treatment in rats. *Digestive Diseases and Sciences*, v.47, n.12, p. 2791-2798, 2002.

SILVA, A.A. *Avaliação clínica de Rattus norvegicus após terapia com antiinflamatória com inibidor seletivo ou não para COX-2 por extrapolação alométrica*. 2004. 93p. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria.

SOUZA JÚNIOR, O.G.; LOURENÇO, A.S.; TABOSA, T.P. Análise histológica dos efeitos gástricos de aceclofenaco e meloxicam, estudo comparativo em ratos. *Revista Paraense de Medicina*, v.15, n.4., p. 28-32, 2001.

STAERKEL, P.; HORMANS, Y. Meloxicam-induced liver toxicity. *Acta Gastroenterologica Belgica*, v.62, p.255-256,1999.

STEAGALL, P.V.M.; MANTOVANI, F.B.; FERREIRA, T.H.; SALCEDO. E.S.; MOUTINHO, F.Q.; LUNA, S.P. Evaluation of the adverse effects of oral firocoxib in healthy dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v.30, p.218-223, 2007.

TABOABA, J.; PAPICH, M.G. Best Treatments for common senior pet conditions. In: WESTERN VETERINARY CONGRESS, 2006. *Anais eletrônicos...* Disponível em:< [http:// www.vin.com](http://www.vin.com)>. Acesso em: 22 fev. 2007.

THRALL, M. A. *Hematologia e bioquímica: clínica veterinária*. São Paulo: Roca, 2007. 582 p.

TILLEY, L.P.; SMITH. F.W.K. *Consulta veterinária em 5 minutos*. 2.ed. São Paulo: Manole, 2003. 1423p.

TISEO, B.C.; NAMUR, G.N.; PAULA, E.J.L. Estudo experimental da ação dos antiinflamatórios não hormonais inibidores seletivos da ciclooxigenase 2 (COX - 2) e antiinflamatórios tradicionais na regeneração óssea. *Clinics*, v.61, n.3, p.223-230, 2006.

TOGNINI, J.R.F.; GOLDENBERG, S.; SIMÕES, M.J.; SAUER, L.; MELO, R. L.; ORTIZ, P.L.A. Efeito do diclofenaco de sódio na cicatrização da parede abdominal de ratos. *Acta Cirurgica Brasileira*, v.13, n.3, p167-171, 1998

VANE, J.; BAKHLE, Y.; BOTTING, R. Cyclooxygenase 1 and 2. The *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, v.38, p.97-120, 1998.

VOLLMAR, A.M. Clinico-toxicologic aspects of non-steroidal anti-inflammatory agents in the dog and cat. *Tierärztliche Praxis*, v.21, p.149-152, 1993.

VILLEGAS, I.; ALARCON de la LASTRA, C.; MARTIN, M.J.; MOTILVA, V.; LA CASA GARCIA, C. Gastric damage induced by subchronic administration of preferential cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 inhibitors in rats. *Pharmacology*, v.66, p.68-75, 2002.

XAVIER, F.G.; KOGIKA, M.M. Common causes of poisoning in dogs and cats in a brazilian veterinary teaching hospital from 1998 to 2000. *Veterinary and Human Toxicology*, v.44, p.115-116, 2002.

WISMER, T. Toxicoses of pain meds: the real story. In: INTERNACIONAL VETERINARY EMERGENCY AND CRITICAL CARE SYMPOSIUM INTERNATIONAL, 2005. *Anais eletrônicos...* Disponível em:< [http: // www.vin.com](http://www.vin.com)>. Acesso em: 11 fev. 2007.

WOLKFORD, S.T.; SCHROER, R.A.; GOHS, F.X.; GALLO, P.P.; BRODECK, M.; FALK, H.B.; RUHREN, R. Reference range data base for serum chemistry and hematology values in laboratory animals. *Journal of Toxicology Environmental Health*, v.18, p.161-188, 1986.

ANEXOS

ANEXOS

Quadro 1. Valores individuais e médias da contagem de hemácias (μL) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 1		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	7.210.000	4.370.000	6.360.000
	2	5.570.000	5.330.000	5.860.000
	3	6.410.000	4.740.000	5.830.000
	4	5.710.000	6.980.000	4.100.000
	5	4.960.000	4.860.000	4.920.000
	6	4.630.000	4.410.000	-
Médias		5.748.333,33	5115000,00	5.414.000,00

Quadro 2. Valores individuais e médias da contagem de hemácias (μL) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 2		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	5.520.000	5.220.000	5.270.000
	2	6.130.000	3.650.000	3.980.000
	3	3.870.000	4.070.000	4.960.000
	4	4.220.000	3.960.000	4.990.000
	5	4.500.000	3.500.000	3.790.000
	6	-	-	4.780.000
	7	-	-	4.130.000
Médias		4.848.000,00	4.080.000,00	4.557.142,86

Quadro 3. Valores individuais e médias da contagem de hemácias (μL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 3		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	6.010.000	5.120.000	6.120.000
	2	6.150.000	4.270.000	5.610.000
	3	6.430.000	4.610.000	6.130.000
	4	5.990.000	4.570.000	6.550.000
	5	6.010.000	4.270.000	4.700.000
Médias		6.118.000,00	4.568.000,00	5.822.000,00

Quadro 4. Valores individuais e médias da contagem de hemácias (μL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 4		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	6.420.000	4.250.000	5.690.000
	2	6.140.000	4.980.000	5.650.000
	3	5.020.000	6.750.000	5.270.000
	4	5.770.000	5.000.000	5.970.000
	5	6.220.000	4.620.000	5.220.000
Médias		5.914.000,00	5.120.000,00	5.560.000,00

Quadro 5. Valores individuais e médias da contagem de hemácias ($/\mu\text{L}$) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 5		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	6.200.000	4.720.000	5.780.000
	2	6.530.000	6.420.000	5.850.000
	3	7.490.000	5.830.000	4.670.000
	4	5.640.000	4.840.000	4.970.000
	5	5.120.000	4.370.000	4.720.000
Médias		6.196.000,00	5.236.000,00	5.198.000,00

Quadro 6. Valores individuais e médias da contagem de hemácias ($/\mu\text{L}$) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 6		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	7.490.000	5.400.000	5.550.000
	2	6.510.000	4.280.000	5.580.000
	3	6.000.000	5.510.000	5.660.000
	4	6.040.000	5.040.000	4.020.000
	5	5.760.000	4.960.000	4.520.000
Médias		6.360.000,00	5.038.000,00	5.066.000,00

Quadro 7. Valores individuais e médias da concentração de hemoglobina (g/dL) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 1		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	14,1	12,6	11,9
	2	12,6	12,1	11,6
	3	13,5	12,1	12,2
	4	12,1	15,9	12,3
	5	11,6	12,8	12,8
	6	12,1	12,3	-
Médias		12,67	12,97	12,16

Quadro 8. Valores individuais e médias da concentração de hemoglobina (g/dL) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 2		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	10,7	12,5	12,8
	2	12,1	9,1	10,5
	3	8,1	11	13,4
	4	9,1	9,5	12,7
	5	9,2	9	11,8
	6	-	-	10,8
	7	-	-	10,9
Médias		9,84	10,22	11,84

Quadro 9. Valores individuais e médias da concentração de hemoglobina (g/dL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 3		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	12	12,6	12,9
	2	12,1	11,9	11,8
	3	11,9	13	12,7
	4	11,8	12,4	12,2
	5	12,9	12	11,6
Médias		12,14	12,38	12,24

Quadro 10. Valores individuais e médias da concentração de hemoglobina (g/dL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 4		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	11,5	12,6	12,3
	2	11,6	10,9	11,9
	3	10,6	13,6	11,8
	4	12,5	12,9	11
	5	11,7	12,4	12,1
Médias		11,58	12,48	11,82

Quadro 11. Valores individuais e médias da concentração de hemoglobina (g/dL) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 5		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	12,4	12,6	12,6
	2	11,9	12,5	12,9
	3	12,1	13,9	12,6
	4	11,8	13	12,1
	5	11,5	12,7	11,5
Médias		11,94	12,94	12,34

Quadro 12. Valores individuais e médias da concentração de hemoglobina (g/dL) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 6		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	13,8	12,6	11,9
	2	12,3	12,2	11,9
	3	11,6	12,6	13,5
	4	12,3	13,4	12,5
	5	12	12,2	12,4
Médias		12,40	12,60	12,44

Quadro 13. Valores individuais e médias do hematócrito (%) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 1		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	47	44	45
	2	44	41	42
	3	42	40	42
	4	44	53	41
	5	39	42	42
	6	39	41	-
Médias		42,50	43,50	42,40

Quadro 14. Valores individuais e médias do hematócrito (%) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 2		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	39	42	42
	2	43	30	35
	3	30	36	43
	4	33	32	43
	5	33	31	39
	6	-	-	37
	7	-	-	36
Médias		35,60	34,20	39,29

Quadro 15. Valores individuais e médias do hematócrito (%) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 3		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	41	44	44
	2	42	42	41
	3	41	44	44
	4	42	42	42
	5	40	41	39
Médias		41,20	42,60	42,00

Quadro 16. Valores individuais e médias do hematócrito (%) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 4		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	40	42	41
	2	42	38	41
	3	37	46	41
	4	44	43	38
	5	41	42	40
Médias		40,80	42,20	40,20

Quadro 17. Valores individuais e médias do hematócrito (%) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 5		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	42	43	45
	2	34	43	45
	3	42	47	42
	4	42	44	38
	5	39	44	40
Médias		39,80	44,20	42,00

Quadro 18. Valores individuais e médias do hematócrito (%□) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 6		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	46	43	42
	2	43	42	43
	3	42	44	46
	4	45	45	42
	5	42	42	43
Médias		43,60	43,20	43,20

Quadro 19. Valores individuais e médias da proteína plasmática (g/dL) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 1		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	6,2	6	7,2
	2	6,2	6,2	6,2
	3	5,8	5,6	6,4
	4	6,2	6,2	6,8
	5	5,6	6,2	6
	6	6	6	-
Médias		6,00	6,03	6,52

Quadro 20. Valores individuais e médias da proteína plasmática (g/dL) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 2		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	5,8	5,6	6,2
	2	5,6	5,4	5,8
	3	5,2	6	6
	4	5,4	5,4	5,8
	5	5,4	5,4	5,8
	6	-	-	5,8
	7	-	-	5,8
Médias		5,48	5,56	5,89

Quadro 21. Valores individuais e médias da proteína plasmática (g/dL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 3		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	5,4	6,4	7,2
	2	5,4	6	6
	3	5,8	6,2	5,6
	4	6	5,8	6
	5	5,8	6	6
Médias		5,68	6,08	6,16

Quadro 22. Valores individuais e médias da proteína plasmática (g/dL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 4		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	4,8	6,6	7,2
	2	5,6	5,8	6
	3	5,6	6,2	6,4
	4	6,4	6,2	6
	5	5,8	6,2	6
Médias		5,64	6,20	6,32

Quadro 23. Valores individuais e médias da proteína plasmática (g/dL) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 5		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	5,6	5,8	7,2
	2	7	6,8	6
	3	5,6	6,2	6
	4	6	6	6
	5	5,6	6	6,2
Médias		5,96	6,16	6,28

Quadro 24. Valores individuais e médias da proteína plasmática (g/dL) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 6		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	5,8	6,4	7,2
	2	6	6,2	6
	3	5,6	6,4	6,2
	4	6,2	6,2	6,2
	5	5,6	6,4	6,4
Médias		5,84	6,32	6,40

Quadro 25. Valores individuais e médias da contagem das plaquetas (/μL) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 1		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	555.500	656.500	580.750
	2	555.500	797.900	739.825
	3	808.000	467.125	853.450
	4	666.600	626.200	676.700
	5	737.300	474.700	520.150
	6	446.925	722.150	-
Médias		628.304,17	624.095,83	674.175,00

Quadro 26. Valores individuais e médias da contagem das plaquetas (/μL) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 2		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	542.875	666.000	600.950
	2	570.650	676.700	825.675
	3	472.125	575.700	532.775
	4	517.625	600.950	909.000
	5	467.125	593.375	843.350
	6	-	-	967.075
	7	-	-	666.600
Médias		514.080,00	622.545,00	763.632,14

Quadro 27. Valores individuais e médias da contagem das plaquetas (/μL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 3		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	608.525	744.875	489.850
	2	757.500	565.600	530.250
	3	939.300	595.900	772.650
	4	792.850	600.950	843.350
	5	595.900	674.125	593.375
Médias		738.815,00	636.290,00	645.895,00

Quadro 28. Valores individuais e médias da contagem das plaquetas (/μL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 4		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	598.425	871.125	454.500
	2	277.750	724.675	941.825
	3	909.000	482.275	874.000
	4	701.950	656.500	550.000
	5	823.150	701.950	651.450
Médias		662.055,00	687.305,00	694.355,00

Quadro 29. Valores individuais e médias da contagem das plaquetas (/ μ L) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 5		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	426.725	681.750	626.200
	2	494.900	765.075	603.475
	3	747.400	578.225	729.725
	4	530.650	641.350	689.325
	5	618.625	558.025	704.475
Médias		563.660,00	644.885,00	670.640,00

Quadro 30. Valores individuais e médias da contagem de plaquetas (/ μ L) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 6		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	502.475	542.875	752.450
	2	348.450	855.975	704.475
	3	815.575	457.025	641.350
	4	704.475	699.425	737.300
	5	747.400	494.900	808.000
Médias		623.675,00	610.040,00	728.715,00

Quadro 31. Valores individuais e médias da contagem dos leucócitos (/ μ L) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 1		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	8.820	4.350	7.000
	2	7.722	6.350	6.500
	3	7.100	9.080	4.300
	4	5.400	9.180	6.350
	5	8.000	6.820	7.800
	6	4.300	7.300	-
Médias		6.890,33	7.180,00	6.390,00

Quadro 32. Valores individuais e médias da contagem dos leucócitos (/ μ L) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 2		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	6.450	8.870	7.500
	2	10.440	5.350	9.130
	3	6.350	7.600	13.750
	4	5.100	6.350	8.660
	5	9.290	5.720	7.000
	6	-	-	6.400
	7	-	-	6.700
Médias		7.526,00	6.778,00	8.448,57

Quadro 33. Valores individuais e médias da contagem dos leucócitos (/ μ L) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 3		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	8.920	7.710	7.000
	2	6.000	6.090	7.000
	3	7.200	7.190	10.300
	4	6.510	4.850	6.610
	5	8.100	5.500	7.000
Médias		7.346,00	6.268,00	7.582,00

Quadro 34. Valores individuais e médias da contagem dos leucócitos (/ μ L) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 4		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	3.800	11.700	6.900
	2	8.200	7.240	8.300
	3	6.900	6.350	8.450
	4	6.200	6.870	7.920
	5	7.500	8.800	6.030
Médias		6.520,00	8.192,00	7.520,00

Quadro 35. Valores individuais e médias da contagem dos leucócitos (/ μ L) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 5		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	4.305	10.000	7.700
	2	6.700	6.030	7.000
	3	5.600	9.030	6.030
	4	5.800	6.770	4.930
	5	5.300	6.800	4.460
Médias		5.541,00	7.726,00	6.024,00

Quadro 36. Valores individuais e médias da contagem dos leucócitos (/ μ L) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 6		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	7.507	4.400	4.900
	2	5.900	4.700	6.100
	3	6.300	5.350	5.700
	4	5.100	5.930	6.560
	5	5.500	8.700	4.670
Médias		6.061,40	5.816,00	5.586,00

Quadro 37. Valores individuais e médias dos bastonetes (μL) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 1		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	88	0	0
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0
	6	0	0	-
Médias		14,67	00,00	00,00

Quadro 38. Valores individuais e médias dos bastonetes (μL) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 2		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	0	0	0
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0
	6	-	-	0
	7	-	-	0
Médias		0,00	00,00	00,00

Quadro 39 . Valores individuais e médias dos bastonetes (μL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 3		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	89	0	0
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0
Médias		17,80	0,00	0,00

Quadro 40 . Valores individuais e médias da contagem dos bastonetes (μL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 4		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	0	0	0
	2	246	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0
Médias		49,20	0,00	0,00

Quadro 41 . Valores individuais e médias da contagem dos bastonetes (μL) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 5		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	0	0	0
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0
Médias		0,00	0,00	0,00

Quadro 42. Valores individuais e médias da contagem dos bastonetes (μL) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 6		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	0	0	0
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0
Médias		0,00	0,00	0,00

Quadro 43. Valores individuais e médias dos neutrófilos (μL) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 1		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	2.470	957	1.330
	2	2.857	2.096	2.600
	3	1.846	2.270	989
	4	1.296	3.397	1.778
	5	960	1.364	1.716
	6	989	1.387	-
Médias		1.736,33	1.911,83	1.682,60

Quadro 44. Valores individuais e médias dos neutrófilos (μL) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 2		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	2.129	2.927	1.350
	2	2.088	2.633	4.017
	3	1.715	2.812	3.988
	4	1.887	1.334	2.511
	5	2.508	2.402	2.310
	6	-	-	2.368
	7	-	-	2.479
Médias		2.065,40	2.421,60	2.717,57

Quadro 45. Valores individuais e médias dos neutrófilos (μL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 3		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	2.052	3.238	2.310
	2	2.040	2.497	2.660
	3	1.944	2.517	4.429
	4	1.562	1.310	1.917
	5	2.187	1.430	3.430
Médias		1.957,00	2.198,40	2.949,20

Quadro 46. Valores individuais e médias da contagem dos neutrófilos (μL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 4		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	950	3.978	2.829
	2	1.230	2.389	3.569
	3	2.622	2.032	3.127
	4	2.108	2.473	3.722
	5	2.700	2.200	2.894
Médias		1.922,00	2.614,40	3.228,20

Quadro 47. Valores individuais e médias da contagem dos neutrófilos (μL) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 5		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	1.076	4.000	2.618
	2	3.484	1.869	1.680
	3	2.800	2.258	2.472
	4	1.508	2.166	1.331
	5	901	1.564	1.160
Médias		1.953,80	2.371,40	1.852,20

Quadro 48. Valores individuais e médias da contagem dos neutrófilos (μL) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 6		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	2.102	1.056	1.862
	2	3.009	1.551	2.135
	3	2.331	1.712	5.100
	4	1.224	1.423	2.230
	5	1.540	2.436	1.121
Médias		2.041,20	1.635,60	2.489,60

Quadro 49. Valores individuais e médias dos linfócitos ($/\mu\text{L}$) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 1		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	5.557	3.089	5.110
	2	4.247	3.937	3.380
	3	4.899	6.356	3.182
	4	3.510	5.416	4.382
	5	6.400	5.183	5.928
	6	3.010	5.475	-
Médias		4.603,83	4.909,33	4.396,40

Quadro 50. Valores individuais e médias dos linfócitos ($/\mu\text{L}$) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 2		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	3.870	5.145	5.625
	2	7.308	5.902	5.022
	3	3.810	4.104	8.800
	4	2.958	4.128	5.716
	5	5.667	3.089	4.130
	6	-	-	3.456
	7	-	-	3.752
Médias		4.722,60	4.473,60	5.214,43

Quadro 51. Valores individuais e médias dos linfócitos ($/\mu\text{L}$) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 3		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	6.333	4.395	4.130
	2	3.660	3.167	3.640
	3	4.968	4.602	4.944
	4	4.492	3.444	4.495
	5	5.670	3.740	3.220
Médias		5.024,60	3.869,60	4.085,80

Quadro 52. Valores individuais e médias da contagem dos linfócitos ($/\mu\text{L}$) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 4		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	2.470	7.488	3.795
	2	5.658	3.982	3.901
	3	3.864	4.191	4.225
	4	3.472	4.191	4.039
	5	4.500	5.984	2.955
Médias		3.992,80	5.167,20	3.783,00

Quadro 53. Valores individuais e médias da contagem dos linfócitos ($/\mu\text{L}$) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 5		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	3.100	5.700	4.620
	2	3.015	4.040	4.760
	3	2.688	6.140	3.196
	4	3.654	4.468	3.550
	5	4.240	5.100	3.122
Médias		3.339,40	5.089,60	3.849,60

Quadro 54. Valores individuais e médias da contagem dos linfócitos ($/\mu\text{L}$) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 6		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	5.030	3.256	2.842
	2	2.714	2.773	3.294
	3	3.843	3.585	3.705
	4	3.315	4.151	4.002
	5	3.355	5.655	3.176
Médias		3.651,40	3.884,00	3.403,80

Quadro 55. Valores individuais e médias dos eosinófilos ($/\mu\text{L}$) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 1		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	88	131	210
	2	232	127	65
	3	213	91	43
	4	270	184	64
	5	80	136	0
	6	86	146	-
Médias		161,50	135,83	76,40

Quadro 56. Valores individuais e médias dos eosinófilos ($/\mu\text{L}$) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 2		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	258	177	225
	2	104	182	91
	3	918	228	275
	4	102	64	0
	5	465	0	210
	6	-	-	192
	7	-	-	67
Médias		369,40	130,20	151,43

Quadro 57. Valores individuais e médias dos eosinófilos (/μL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 3		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	0	0	210
	2	60	305	280
	3	0	0	412
	4	195	0	66
	5	0	220	210
Médias		51,00	105,00	235,60

Quadro 58. Valores individuais e médias da contagem dos eosinófilos (/μL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 4		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	38	0	0
	2	0	72	249
	3	138	64	507
	4	124	0	0
	5	75	88	60
Médias		75,00	44,80	163,20

Quadro 59. Valores individuais e médias da contagem dos eosinófilos (/μL) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 5		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	43	200	154
	2	134	60	0
	3	112	271	60
	4	116	135	0
	5	0	0	0
Médias		81,00	133,20	42,80

Quadro 60. Valores individuais e médias da contagem dos eosinófilos (/μL) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 6		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	150	0	0
	2	59	235	183
	3	0	54	285
	4	0	0	0
	5	440	174	281
Médias		129,80	92,60	149,80

Quadro 61. Valores individuais e médias dos basófilos ($/\mu\text{L}$) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 1		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	0	0	0
	2	77	0	0
	3	0	0	0
	4	54	0	0
	5	0	0	0
	6	43	73	-
Médias		29,00	12,17	0,00

Quadro 62. Valores individuais e médias dos basófilos ($/\mu\text{L}$) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 2		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	65	0	225
	2	104	0	0
	3	127	0	138
	4	0	0	173
	5	0	0	140
	6	-	-	64
	7	-	-	0
Médias		59,20	0,00	105,71

Quadro 63. Valores individuais e médias dos basófilos ($/\mu\text{L}$) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 3		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	0	0	0
	2	0	61	0
	3	0	0	0
	4	65	0	0
	5	0	0	0
Médias		13,00	12,20	0,00

Quadro 64. Valores individuais e médias da contagem dos basófilos ($/\mu\text{L}$) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 4		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	0	0	0
	2	0	0	0
	3	138	0	169
	4	62	69	0
	5	0	0	0
Médias		40,00	13,80	33,80

Quadro 65. Valores individuais e médias da contagem dos eosinófilos ($/\mu\text{L}$) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 5		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	0	0	77
	2	0	0	0
	3	0	0	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0
Médias		0,00	0,00	15,40

Quadro 66. Valores individuais e médias da contagem dos basófilos ($/\mu\text{L}$) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 6		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	0	0	0
	2	0	47	61
	3	0	0	0
	4	0	0	66
	5	0	0	0
Médias		0,00	9,40	25,40

Quadro 67. Valores individuais e médias dos monócitos ($/\mu\text{L}$) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 1		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	617	174	350
	2	309	191	455
	3	142	363	86
	4	270	184	127
	5	560	136	156
	6	172	219	-
Médias		345,00	211,17	234,80

Quadro 68. Valores individuais e médias dos monócitos ($/\mu\text{L}$) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 2		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	129	621	75
	2	835	363	0
	3	381	456	550
	4	153	826	260
	5	650	229	210
	6	-	-	320
	7	-	-	402
Médias		429,60	499,00	259,57

Quadro 69. Valores individuais e médias dos monócitos (μL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 3		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	446	77	350
	2	240	61	420
	3	288	72	515
	4	195	97	132
	5	243	110	140
Médias		282,40	83,40	311,40

Quadro 70. Valores individuais e médias da contagem dos monócitos (μL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 4		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	342	234	276
	2	902	796	581
	3	138	64	423
	4	434	137	158
	5	225	528	121
Médias		408,20	351,80	311,80

Quadro 71. Valores individuais e médias da contagem dos monócitos (μL) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 5		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	86	100	231
	2	67	60	560
	3	0	361	302
	4	522	0	49
	5	159	136	178
Médias		166,80	131,40	264,00

Quadro 72. Valores individuais e médias da contagem dos monócitos (μL) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 6		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	225	88	196
	2	118	94	427
	3	126	0	228
	4	561	356	262
	5	165	435	93
Médias		239,00	194,60	241,20

Quadro 73. Valores individuais e médias da AST (UI/L) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 1		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	125	89	86
	2	94	90	92
	3	95	90	79
	4	75	91	80
	5	78	97	94
	6	96	98	-
Médias		93,83	92,50	86,20

Quadro 74. Valores individuais e médias da AST (UI/L) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 2		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	100	100	66
	2	95	75	80
	3	63	100	78
	4	69	88	87
	5	71	89	79
	6	-	-	72
	7	-	-	97
Médias		79,60	90,40	79,86

Quadro 75. Valores individuais e médias da AST (UI/L) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 3		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	97	87	94
	2	85	99	73
	3	81	87	82
	4	84	106	86
	5	79	93	98
Médias		85,20	94,40	86,60

Quadro 76. Valores individuais e médias da AST (UI/L) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 4		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	98	78	71
	2	95	69	78
	3	91	100	79
	4	80	96	85
	5	74	94	86
Médias		87,60	87,40	79,80

Quadro 77. Valores individuais e médias da AST (UI/L) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 5		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	87	68	85
	2	80	90	97
	3	82	127	74
	4	75	97	74
	5	77	98	82
Médias		80,20	96,00	82,40

Quadro 78. Valores individuais e médias da AST (UI/L) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 6		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	93	82	74
	2	84	71	82
	3	77	87	97
	4	81	90	79
	5	67	94	81
Médias		80,40	84,80	82,60

Quadro 79. Valores individuais e médias da FA (UI/L) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 1		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	729,8	886,1	626,1
	2	453,6	528,9	478,7
	3	605,9	622,1	561,3
	4	496,5	417,1	550
	5	505,4	461,7	431,7
	6	852,9	427,7	-
Médias		607,35	557,27	529,56

Quadro 80. Valores individuais e médias da FA (UI/L) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 2		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	485,2	739,5	471,4
	2	618,8	554	530,5
	3	356,4	552,4	590,5
	4	509,5	541,9	512,7
	5	469	345,1	435,8
	6	-	-	465,8
	7	-	-	724,1
Médias		487,78	546,58	532,97

Quadro 81. Valores individuais e médias da FA (UI/L) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 3		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	609,9	536,2	550,8
	2	331,3	1.004,00	402,6
	3	682	306,2	572,7
	4	733	895	602,6
	5	727,4	504,6	749,3
Médias		616,72	649,20	575,60

Quadro 82. Valores individuais e médias da FA (UI/L) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 4		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	505,4	707,9	636,7
	2	516,8	447,9	452,8
	3	585,6	483,6	696,6
	4	456	673,9	630,2
	5	562,9	671,5	980,9
Médias		525,34	596,96	679,44

Quadro 83. Valores individuais e médias da FA (UI/L) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 5		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	592,1	663,4	603,4
	2	652	483,6	491,7
	3	642,3	407,4	634,2
	4	528,9	607,5	825,4
	5	490	654,5	767,9
Médias		581,06	563,28	664,52

Quadro 84. Valores individuais e médias da FA (UI/L) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 6		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	714,4	754,1	484,4
	2	524,1	425,3	532,2
	3	512,2	561,3	483,6
	4	658,5	456,8	735,5
	5	476,3	427,7	733
Médias		577,10	525,04	593,74

Quadro 85. Valores individuais e médias da GGT (UI/L) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 1		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	0,7	2,1	0,7
	2	2,8	0,7	2,1
	3	1,4	2,1	0,7
	4	0,7	0,7	1,4
	5	1,4	1,4	0,7
	6	0,7	2,1	-
Médias		1,28	1,52	1,12

Quadro 86. Valores individuais e médias da GGT (UI/L) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 2		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	0,7	0,7	0,7
	2	1,4	2,1	0,7
	3	2,1	0,7	1,4
	4	2,8	1,4	0,7
	5	2,1	2,1	0,7
	6	-	-	1,4
	7	-	-	2,1
Médias		1,82	1,40	1,10

Quadro 87. Valores individuais e médias da GGT (UI/L) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 3		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	0,7	2,1	0,7
	2	1,4	0,7	2,8
	3	1,4	1,4	0,7
	4	0,7	1,4	0,7
	5	1,4	1,4	2,1
Médias		1,12	1,40	1,40

Quadro 88. Valores individuais e médias da GGT (UI/L) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 4		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	0,7	1,4	1,4
	2	0,7	2,8	1,4
	3	1,4	0,7	1,4
	4	0,7	0,7	0,7
	5	2,1	1,4	2,1
Médias		1,12	1,40	1,40

Quadro 89. Valores individuais e médias da GGT (UI/L) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 5		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	1,4	1,4	1,4
	2	0,7	0,7	2,8
	3	2,1	0,7	0,7
	4	0,7	0,7	0,7
	5	0,7	1,4	1,4
Médias		1,12	0,98	1,40

Quadro 90. Valores individuais e médias da GGT (UI/L) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 6		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	0,7	1,4	1,4
	2	2,1	1,4	1,4
	3	0,7	0,7	0,7
	4	1,4	1,4	0,7
	5	2,8	2,1	0,7
Médias		1,54	1,40	0,98

Quadro 91. Valores individuais e médias da PT sérica (g/dL) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação

GRUPO 1		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	5,7	5,7	5,7
	2	5,5	5,2	6,1
	3	5,7	5,4	6,3
	4	6,4	5,8	5,7
	5	5,2	5,5	5,7
	6	5,3	5,4	-
Médias		5,63	5,50	5,90

Quadro 92. Valores individuais e médias da PT sérica (g/dL) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 2		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	4,7	4,9	5,1
	2	4,7	4,9	4,8
	3	4,1	5,6	4,9
	4	4,3	4,8	4,9
	5	4,2	4,6	4,9
	6	-	-	4,9
	7	-	-	5,5
Médias		4,40	4,96	5,00

Quadro 93. Valores individuais e médias da PT sérica (g/dL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 3		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	4,9	5,9	5,9
	2	4,6	5,2	5,2
	3	5,2	5,2	4,8
	4	5,4	5,4	6
	5	5,1	5,7	5,9
Médias		5,04	5,48	5,56

Quadro 94. Valores individuais e médias da PT sérica (g/dL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 4		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	4,1	6,3	6,2
	2	6,4	4,6	5,8
	3	5	5,7	5,4
	4	5,7	5,7	6
	5	5,3	5,3	5
Médias		5,30	5,52	5,68

Quadro 95. Valores individuais e médias da PT sérica (g/dL) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 5		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	5	5,6	5,6
	2	5,7	5,6	5,8
	3	5,5	5,6	5,2
	4	5,4	5,4	6
	5	5,4	5,6	6
Médias		5,40	5,56	5,72

Quadro 96. Valores individuais e médias da PT sérica (g/dL) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 6		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	5,2	6,2	5,5
	2	5,4	5,2	5,6
	3	5,3	5,8	5,7
	4	5,4	5,6	6,1
	5	5,5	5,6	6,3
Médias		5,36	5,68	5,84

Quadro 97. Valores individuais e médias da albumina (g/dL) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação

GRUPO 1		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	3,5	3,39	3,4
	2	3,3	3,28	4,8
	3	3,5	3,19	3,65
	4	3,6	3,17	3,35
	5	4,1	3,11	3,09
	6	3,38	3,06	-
Médias		3,56	3,20	3,66

Quadro 98. Valores individuais e médias da albumina (g/dL) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 2		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	2,96	2,99	3,19
	2	3,08	2,66	3,29
	3	3,83	2,99	3,42
	4	3,97	2,56	3,27
	5	2,73	2,77	3,01
	6	-	-	3,01
	7	-	-	3,03
Médias		3,31	2,79	3,17

Quadro 99. Valores individuais e médias da albumina (g/dL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 3		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	3,3	3,19	3,4
	2	3,2	3,16	3,1
	3	3	3,1	3,5
	4	3	2,83	3,43
	5	3,7	3,02	2,93
Médias		3,24	3,06	3,27

Quadro 100. Valores individuais e médias da albumina (g/dL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 4		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	2,6	3,55	3,3
	2	2,7	2,64	3,6
	3	3	3,17	3,8
	4	3,9	2,98	3,48
	5	3	2,67	3,35
Médias		3,04	3,00	3,51

Quadro 101. Valores individuais e médias da albumina (g/dL) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 5		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	3,2	3,49	3,5
	2	2,8	3,22	3,1
	3	3,2	3,32	3,7
	4	3,8	3,15	3,5
	5	2,91	3,08	3,42
Médias		3,18	3,25	3,44

Quadro 102. Valores individuais e médias da albumina (g/dL) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 6		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	3,1	3,61	3,4
	2	3,3	3,26	3,2
	3	3,2	3,35	3,71
	4	3,9	3,17	2,99
	5	2,98	3,1	3,46
Médias		3,30	3,30	3,35

Quadro 103. Valores individuais e médias da globulina (g/dL) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação

GRUPO 1		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	2,2	2,31	2,3
	2	2,2	1,92	1,3
	3	2,2	2,21	2,65
	4	2,8	2,63	2,35
	5	1,1	2,39	2,61
	6	1,92	2,34	-
Médias		2,07	2,30	2,24

Quadro 104. Valores individuais e médias da globulina (g/dL) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 2		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	1,74	1,91	1,91
	2	1,62	2,24	1,51
	3	0,27	2,61	1,48
	4	0,33	2,24	1,63
	5	1,47	1,83	1,89
	6	-	-	1,89
	7	-	-	2,47
Médias		1,086	2,166	1,826

Quadro 105. Valores individuais e médias da globulina (g/dL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 3		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	1,6	2,71	2,5
	2	1,4	2,04	2,1
	3	2,2	2,1	1,3
	4	2,4	2,57	2,57
	5	1,4	2,68	2,97
Médias		1,80	2,42	2,29

Quadro 106. Valores individuais e médias da globulina (g/dL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 4		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	1,5	2,75	2,9
	2	3,7	1,96	2,2
	3	2	2,53	1,6
	4	1,8	2,72	2,52
	5	2,3	2,63	1,65
Médias		2,26	2,52	2,17

Quadro 107. Valores individuais e médias da globulina (g/dL) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 5		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	1,8	2,11	2,1
	2	2,9	2,38	2,7
	3	2,3	2,28	1,5
	4	1,6	2,25	2,5
	5	2,5	2,52	2,58
Médias		2,22	2,31	2,27

Quadro 108. Valores individuais e médias da globulina (g/dL) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 6		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	2,1	2,59	2,1
	2	2,1	1,94	2,4
	3	2,1	2,45	1,99
	4	1,5	2,43	3,11
	5	2,49	2,43	2,84
Médias		2,06	2,37	2,49

Quadro 109. Valores individuais e médias da uréia (mg/dL) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação

GRUPO 1		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	43,5	41,6	41,8
	2	43,9	43,8	40,3
	3	45,8	40	42,9
	4	44,6	43,1	46
	5	38,7	37	40,8
	6	46,1	45,6	-
Médias		43,77	41,85	42,36

Quadro 110. Valores individuais e médias da uréia (mg/dL) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 2		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	50,2	37,9	44,1
	2	49,2	39,8	37,9
	3	37,7	48,4	44,2
	4	45	37,8	35,7
	5	49,5	34,7	47,6
	6	-	-	40,1
	7	-	-	41,5
Médias		46,32	39,72	41,59

Quadro 111. Valores individuais e médias da uréia (mg/dL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 3		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	38,8	50,9	51,3
	2	42,1	41,9	45,9
	3	42	57,7	48,2
	4	42,8	34,7	46,7
	5	40,3	40,6	46,3
Médias		41,20	45,16	47,68

Tabela 112. Valores individuais e médias da uréia (mg/dL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 4		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	39,9	41,7	37,9
	2	40,7	44,4	40,7
	3	42,6	37,5	42,5
	4	50,9	41	47,4
	5	48,1	38,2	38,3
Médias		44,44	40,56	41,36

Quadro 113. Valores individuais e médias da uréia (mg/dL) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 5		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	36,7	45,9	39,6
	2	43	46,9	41,5
	3	39	49,6	43
	4	41	43,4	37,7
	5	35,6	42,9	46,8
Médias		39,06	45,74	41,72

Quadro 114. Valores individuais e médias da uréia (mg/dL) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 6		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	39,1	36,3	41,1
	2	39,5	46	39
	3	41,9	39,8	37,4
	4	48,6	43,4	45,2
	5	25,9	56,3	47,2
Médias		39,00	44,36	41,98

Quadro 115. Valores individuais e médias da creatinina (mg/dL) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação

GRUPO 1		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	0,6	0,4	0,6
	2	0,5	0,5	0,5
	3	0,5	0,4	0,5
	4	0,3	0,4	0,5
	5	0,6	0,5	0,5
	6	0,4	0,5	-
Médias		0,48	0,45	0,52

Quadro 116. Valores individuais e médias da creatinina (mg/dL) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 2		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	0,4	0,5	0,4
	2	0,4	0,5	0,4
	3	0,4	0,4	0,4
	4	0,4	0,5	0,5
	5	0,5	0,5	0,4
	6	-	-	0,5
	7	-	-	0,5
Médias		0,42	0,48	0,44

Quadro 117. Valores individuais e médias da creatinina (mg/dL) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 3		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	0,5	0,5	0,6
	2	0,5	0,6	0,5
	3	0,5	0,4	0,8
	4	0,4	0,4	0,5
	5	0,6	0,5	0,5
Médias		0,50	0,48	0,58

Quadro 118. Valores individuais e médias da creatinina (mg/dL) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 4		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	0,5	0,5	0,6
	2	0,6	0,5	0,5
	3	0,5	0,4	0,5
	4	0,6	0,4	0,5
	5	0,4	0,4	0,4
Médias		0,52	0,44	0,50

Quadro 119. Valores individuais e médias da creatinina (mg/dL) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 5		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	0,5	0,4	0,6
	2	0,5	0,5	0,5
	3	0,5	0,6	0,6
	4	0,5	0,4	0,4
	5	0,5	0,5	0,5
Médias		0,50	0,48	0,52

Quadro 120. Valores individuais e médias da creatinina (mg/dL) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 6		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	0,5	0,5	0,5
	2	0,5	0,5	0,4
	3	0,4	0,5	0,6
	4	0,4	0,4	0,5
	5	0,4	0,5	0,5
Médias		0,44	0,48	0,50

Quadro 121. Valores individuais e médias do sódio (mEq/L) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação

GRUPO 1		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	152	142	145
	2	148	167	142
	3	159	140	143
	4	146	137	146
	5	143	136	150
	6	161	131	-
Médias		151,50	142,17	145,20

Quadro 122. Valores individuais e médias do sódio (mEq/L) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 2		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	164	140	161
	2	161	144	159
	3	160	141	156
	4	162	133	162
	5	165	140	157
	6	-	-	154
	7	-	-	144
Médias		162,40	139,60	156,14

Quadro 123 Valores individuais e médias do sódio (mEq/L) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 3		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	151	143	159
	2	153	164	144
	3	142	136	146
	4	145	138	143
	5	148	145	149
Médias		147,80	145,20	148,20

Quadro 124. Valores individuais e médias do sódio (mEq/L) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 4		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	154	145	144
	2	152	156	140
	3	144	132	141
	4	151	135	151
	5	138	139	157
Médias		147,80	141,40	146,60

Quadro 125. Valores individuais e médias do sódio (mEq/L) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 5		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	149	145	149
	2	146	158	148
	3	147	157	142
	4	142	139	145
	5	142	139	141
Médias		145,20	147,60	145,00

Quadro 126. Valores individuais e médias do sódio (mEq/L) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 6		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	150	142	145
	2	146	161	145
	3	143	162	146
	4	146	134	146
	5	144	131	143
Médias		145,80	146,00	145,00

Quadro 127. Valores individuais e médias do potássio (mEq/L) dos animais do grupo 1 nos diferentes momentos de avaliação

GRUPO 1		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	6,2	5,9	5,3
	2	5,1	6	5,4
	3	6	5,7	4,7
	4	5,7	5,1	5,4
	5	5	5,3	4,8
	6	5,6	5	-
Médias		5,60	5,50	5,12

Quadro 128. Valores individuais e médias do potássio (mEq/L) dos animais do grupo 2 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 2		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	6,4	5,7	6
	2	6,5	6,9	5,9
	3	6,4	6,3	5,1
	4	5,8	5,3	5,6
	5	6,3	5,1	6,4
	6	-	-	6,5
	7	-	-	5,2
Médias		6,28	5,86	5,81

Quadro 129. Valores individuais e médias do potássio (mEq/L) dos animais do grupo 3 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 3		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	5,2	6	7,8
	2	5,1	5,4	5,3
	3	5,2	5,4	5,6
	4	5,5	5	5,7
	5	5,5	5,6	5,7
Médias		5,30	5,48	6,02

Quadro 130. Valores individuais e médias do potássio (mEq/L) dos animais do grupo 4 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 4		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	5,8	5,9	4,9
	2	5,9	5,8	5,5
	3	5,7	5,1	4,8
	4	5,3	5,2	5,2
	5	5,5	5,3	6
Médias		5,64	5,46	5,28

Quadro 131. Valores individuais e médias do potássio (mEq/L) dos animais do grupo 5 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 5		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	4,5	5,4	7,1
	2	6	5,8	5,2
	3	4,7	9,1	5,3
	4	4,7	5,5	5,5
	5	4,8	4,9	5
Médias		4,94	6,14	5,62

Quadro 132. Valores individuais e médias do potássio (mEq/L) dos animais do grupo 6 nos diferentes momentos de avaliação.

GRUPO 6		MOMENTOS		
		M1	M2	M3
Animais	1	5,3	4,9	5,5
	2	5,7	6,5	4,8
	3	5,2	5,7	6,5
	4	5,6	5,2	5,6
	5	4,8	5	4,9
Médias		5,32	5,46	5,46