

**Alterações hematológicas, bioquímicas e hemostáticas de cães
tratados com anti-inflamatórios não esteroidais**

RIVALDO MARINI FILHO

Presidente Prudente

2011

**Alterações hematológicas, bioquímicas e hemostáticas de cães
tratados com anti-inflamatórios não esteroidais**

RIVALDO MARINI FILHO

Dissertação, apresentada a Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Área de concentração: Fisiopatologia Animal

Orientadora:

Prof^a. Dr^a. Alessandra Melchert

636.089.612
M338b

Marini Filho, Rivaldo.

Alterações hematológicas, bioquímicas e hemostáticas de cães tratados com anti-inflamatórios não esteroidais, / Rivaldo Marini Filho. - Presidente Prudente, 2011.
47 f.

Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) –
Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE,
Presidente Prudente – SP, 2011.

Bibliografia.

1. Anti-inflamatórios não-esteroidais. 2.
Hemostáticas. 3. Coagulação. 4. Biomarcadores
cardíacos. 5. Cão. I. Título.

RIVALDO MARINI FILHO

**Alterações hematológicas, bioquímicas e hemostáticas de cães
tratados com anti-inflamatórios não esteroidais**

Dissertação apresentada a Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Presidente Prudente, 26 de setembro de 2011.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Alessandra Melchert
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste,
Presidente Prudente - SP

Prof^a. Dr^a. Cecília Braga Laposy
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste,
Presidente Prudente - SP

Prof^a. Dr^a. Mara Regina Stipp Balarin
Universidade Estadual de Londrina- UEL
Londrina - SP

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho a Deus pelo dom da vida e pelas benções concedidas.
Aos meus queridos pais Iracema Tiveron Marini e Rivaldo Marini Filho, pelo exemplo de vida, esforço e perseverança.*

A minha esposa e amiga Marina, sempre presente, apoiando-me incentivando-me, dispensando paciência e compreensão ao longo do curso e pesquisa, por ter acreditado nos meus sonhos, e ainda mais, por ter me ajudado a torná-los realidade.

Esta vitória também lhes pertence!

AGRADECIMENTOS

À professora orientadora, Dra Alessandra Melchert pelo exemplo de profissionalismo e dedicação que, com muito carinho e energia impulsionou a realização deste trabalho.

Às alunas da faculdade de Ciências Agrárias, Curso de Medicina Veterinária, Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE, Beatriz Cristina Conceição Porto Alegre e Karine Ramires Silva, Nayara Wedy, Marina Platzeck Chaves e Rafaela Zina, pelo auxílio na parte prática.

Ao Hospital Veterinário, em especial ao setor de Clínica Médica de pequenos animais e Patologia Clínica, em especial aos funcionários, Jair, Marcelo e Evelin.

À Ana Maria Sequeira Webe, pela realização dos exames laboratoriais.

À professora Rejane Brinholi, por ceder o equipamento de ultrassonografia, para coleta das amostras de urina.

Às Professoras Cecília Braga Laposy e Silvia Franco Andrade pela dedicação e paciência.

Aos cães que contribuíram para a pesquisa, sempre amigos e cordiais.

*As pessoas mais felizes não têm as melhores coisas.
Elas sabem fazer o melhor das oportunidades que aparecem em seus caminhos.
A felicidade aparece para aqueles que choram.
Para aqueles que se machucam.
Para aqueles que buscam e tentam sempre...*

Clarice Lispector

RESUMO

Alterações hematológicas, bioquímicas e hemostáticas de cães tratados com anti-inflamatórios não esteroidais

O presente estudo teve como objetivo verificar as alterações bioquímicas dos biomarcadores cardíacos, hematologia e hemostasia de cães saudáveis, submetidos à terapia com antiinflamatórios não-esteroidais não seletivos, COX-2 preferenciais e COX-2 seletivos. Foram utilizados 30 cães, sem raça definida, adultos, machos e fêmeas, clinicamente sadios, divididos aleatoriamente em 5 grupos (G) de 6 animais, que receberam as seguintes terapias: cetoprofeno, nimesulida, meloxicam, etodolaco e celecoxibe. O hemograma, perfil hemostático (tempo de coagulação (TC), tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), plaquetas e fibrinogênio), biomarcadores cardíacos (creatinofosfoquinase (CK) e sua fração MB-CKMB) e função hepática (alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e albumina) foram avaliados antes, aos 5, 10 dias (T0, T5 e T10) de tratamento em todos os grupos, e também aos 20 dias (T20) de tratamento no celecoxibe. O TC revelou aumento significativo no T5 no grupo cetoprofeno, enquanto no grupo nimesulida houve aumento significativo no T10, em ambos os grupos em relação ao T0. No TP, o grupo etodolaco revelou redução significativa no T5 em relação ao T0, enquanto a contagem de plaquetas aumentou no T10 em relação ao T0 e T5 no cetoprofeno. As hemáceas e o Ht diminuíram no T10 em relação ao T0 no cetoprofeno, enquanto no grupo celecoxibe houve redução no T20 em relação ao T0. O celecoxibe revelou diminuição dos valores de Leucócitos totais, neutrófilos e linfócitos no T20. No grupo celecoxibe houve aumento significativo de CKMB, CK, e ALT. Redução da albumina sérica ocorreu nos grupos cetoprofeno e nimesulida no T10 e T5 e T10, respectivamente. Em conclusão, o meloxicam foi o fármaco que se revelou mais seguro para uso em cães, em relação aos aspectos avaliados. Os AINEs cetoprofeno, nimesulida e etodolaco devem ser usados criteriosamente em pacientes portadores de disfunções do perfil de coagulação, uma vez que promovem prolongamento do mesmo, enquanto o celecoxibe revela-se seguro neste aspecto, mesmo sob terapia prolongada. Celecoxibe e cetoprofeno exigem atenção para uso em cães anêmicos, pois são capazes de reduzir a série vermelha. O uso de cetoprofeno em pacientes com hipoalbuminemia é contraindicado. Celecoxibe em terapia prolongada deve ser usado cautelosamente em portadores de processos imunossupressores, uma vez que foi capaz de reduzir a leucometria.

Palavras-chave: antiinflamatórios não-esteroidais; hematologia; coagulação; biomarcadores cardíacos; cão.

ABSTRACT

Hematological, biochemicals and hemostatic effects on nonsteroidal anti-inflammatory therapy in dogs

This study aimed to evaluate the heart and liver biomarkers, hematology and hemostasis in healthy dogs, submitted to therapy with nonsteroidal anti-inflammatory non-selective (NSAID), COX-2 preferential and COX-2 selective drugs. Were used 30 mongrel dogs, adults, males and females, clinically healthy, randomly divided into 5 groups (G) of 6 animals, that received the follow therapies: ketoprofen, nimesulide, meloxicam, etodolac and celecoxib. The blood count, hemostatic profile (clotting time (CT), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), platelets and fibrinogen), cardiac biomarkers (CK, CKMB) and liver function (ALT, AST and albumin) were evaluate before, at 5 and 10 days (T0, T5, T10) of treatment in all treatment groups, and at 20 days (T20) treatment in celecoxib. The CT scan showed significant increase in the ketoprofen group at T5, while in the nimesulide group significantly increased at T10, in both groups when compared to T0. In TP, the etodolac group showed significant reduction in the T5 compared to T0, while the platelet count increased at T10 compared to T0 and T5 in the ketoprofen group. The red blood cells and Ht decreased in T10 compared to T0 in the ketoprofen group, while the reduction in the celecoxib group T20 compared to T0. The celecoxib group revealed decreased values of total leukocytes, neutrophils and lymphocytes in the T20. Significant increase in CKMB, LDH, and ALT were observed in the celecoxib group. Reduction of serum albumin occurred in the nimesulide and ketoprofen groups in T5 and T10 and T10, respectively. In conclusion, meloxicam was the safest drug to NSAID therapy in dogs. The NSAIDs ketoprofen, nimesulide and etodolac should be used with criteria in patients with dysfunction of coagulation profile, once that promote increase in coagulation parameters. Celecoxib appears to be safe in relation to the coagulation, even under prolonged therapy. Celecoxib and ketoprofen therapy requires attention for use in anemic dogs because they are able to reduce the red blood cel. Ketoprofen is non indicated (contraindicated in patients with hypoalbuminemia. Long term celecoxib therapy should be used carefully in dogs with immunosuppressive processes, since it was able to reduce the white blood cell counts.

Key-words: nonsteroidal drugs; hematology; coagulations; cardiac biomarkers; dogs.

SUMÁRIO

1	ARTIGO 1 - ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS, HEMOSTÁSTICAS E BIOQUÍMICAS DE CÃES TRATADOS COM ANTI- INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS NÃO SELETIVOS E PREFERENCIAIS COX-2.....	9
2	ARTIGO 2 - EFEITOS HEMATOLÓGICOS, HEMOSTÁSTICOS E BIOQUÍMICOS DA TERAPIA PROLONGADA COM CELECOXIBE EM CÃES..	28

1 ARTIGO 1

Alterações hematológicas, hemostáticas e bioquímicas de cães tratados com anti- inflamatórios não esteroidais não seletivos e preferenciais COX-2
Haematological, haemostatic and biochemical effects on non-selective and COX-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory therapy in dogs

Rivaldo Marini Filho^I; Marina Borges^I, Nayara Ferreira Wedy^{II}; Rafaela Albonete Zina^{II}; Cecília Braga Laposy^{III}; Alessandra Melchert^{III}

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo avaliar a hemograma, hemostasia, biomarcadores cardíacos e função hepática de cães saudáveis tratados com anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) não seletivos e COX-2 preferenciais. Foram utilizados 24 cães clinicamente sadios, divididos em 4 grupos (G), que receberam as seguintes terapias: cetoprofeno, nimesulida, meloxicam, e etodolaco, durante 10 dias. O hemograma, perfil hemostático (tempo de coagulação (TC), tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), plaquetas e fibrinogênio), biomarcadores cardíacos (creatinofosfoquinase (CK) e sua fração MB- CKMB) e função hepática (alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e albumina foram avaliados antes, aos 5 e 10 dias (T0, T5 e T10) de tratamento. O TC revelou aumento significativo nos grupos cetoprofeno e nimesulida no T5 e T10, respectivamente, em relação ao T0. O grupo etodolaco revelou redução do TP no T5 em relação ao T0. A contagem de plaquetas aumentou no T10 em relação ao T0 e T5 no grupo cetoprofeno. As hemáceas e o Ht diminuíram no T10 no grupo cetoprofeno. Redução da albumina sérica ocorreu nos grupos cetoprofeno (T5 e T10) e nimesulida (T10). Em conclusão, o meloxicam foi o fármaco que se revelou mais seguro para uso em cães, em relação aos aspectos avaliados. Os AINEs cetoprofeno, nimesulida e etodolaco devem ser usados criteriosamente em pacientes com disfunções do perfil de coagulação, uma vez que prolongam do mesmo. O cetoprofeno exige atenção para uso em cães anêmicos, pois é capaz de reduzir a série vermelha, e em pacientes com hipoalbuminemia é contra-indicado.

Palavras-chave: anti-inflamatórios não-esteroidais; hematologia; coagulação; biomarcadores cardíacos; cão.

I. Discente, Curso de Mestrado em Ciência Animal, Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE, Presidente Prudente, SP.

II. Discente, Faculdade de Ciências Agrárias, Curso de Medicina Veterinária, Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE, Presidente Prudente, SP.

III. Professor, Faculdade de Ciências Agrárias, Curso de Medicina Veterinária, Universidade do Oeste

Paulista – UNOESTE, Rodovia Raposo Taveres, km 572, CEP 19067-175, Bairro Limoeiro, Presidente Prudente, SP, Brasil

ABSTRACT

This study aimed to evaluate hematological and hemostatic parameters, cardiac and hepatic biomarkers in healthy dogs submitted to therapy with non-selective (NSAID) and COX-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Were used 24 healthy dogs, randomly divided into 4 groups (G) submitted to therapy with ketoprofen, nimesulide, meloxicam and etodolac. The blood count, hemostatic profile (clotting time (CT), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), platelets and fibrinogen), cardiac biomarkers (CK, CKMB) and liver function (ALT, AST and albumin) were evaluate before, at 5 and 10 days (T0, T5, T10) of treatment. Were observed increase in CT in the ketoprofen and nimesulide groups at T5 and T10, respectively, when compared to T0. The etodolac group showed reduction in TP in T5 compared to T0. The platelet count increased at T10 compared to T0 and T5 in the ketoprofen group. The red blood cells and hematocrit decreased in at T10 in the ketoprofen group. Reduction of serum albumin occurred in the ketoprofen (T5 and T10) and nimesulide (T10) groups. In conclusion, meloxicam was the safest drug to NSAID therapy in dogs. The NSAIDs ketoprofen, nimesulide and etodolac should be used judiciously in patients with dysfunction of coagulation profile, once that promote increase in coagulation parameters. Ketoprofen therapy requires attention for use in anemic dogs because they are able to reduce the red series, and in patients with hypoalbuminemia is contraindicated.

Key-words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; hematology; coagulations; cardiac biomarkers; dogs.

INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) são usados com frequência em cães para alívio da dor e de processos inflamatórios. O mecanismo de ação dos AINEs consiste na inibição da enzima ciclooxigenase (COX), que acarretará na diminuição de prostaglandinas (PGs), prostaciclina e tromboxanos, importantes na mediação da dor e inflamação (JERICÓ & ANDRADE, 2008). Estas substâncias têm importante função homeostática na proteção da mucosa gástrica, fisiologia renal, gestação e agregação plaquetária, além de terem sua produção induzida em condições como inflamação e câncer (ARAÚJO et al., 2005).

Existem pelo menos dois tipos de COX, com diferentes funções fisiológicas no organismo: COX-1 e COX-2. Os produtos da quebra do ácido araquidônico pela COX-1 levam a formação de PGs relacionadas com reações fisiológicas renais, gastrintestinais, vasculares (TASAKA, 1999), plaquetárias (HARRIS, 2002), como também induzida em processos inflamatórios (JERICÓ & ANDRADE, 2008).

Os produtos originados pela cisão da COX-2 levam a formação de PGs que participam de eventos inflamatórios (TASAKA, 1999). Entretanto, apesar de ativada principalmente na inflamação, a COX-2 apresenta também ação constituinte no cérebro e rins, no que se refere à formação de PGs, para as funções fisiológicas normais (SUN et al., 2001).

A eficácia dos AINES decorre da inibição, específica ou não, da atividade das COXs (VANE & BOTTING, 1995). Podem inibir indiscriminadamente a COX, bem como apresentar maior ou menor grau de seletividade COX-2. São classificados como inibidores não seletivos (cetoprofeno, aspirina, naproxeno, flunixin meglumine, entre outros), que inibem indiscriminadamente a COX-1 e COX-2; COX-2 preferenciais (meloxicam, etodolaco, nimesulida, por exemplo) e COX-2 seletivos (celecoxibe, valdecoxibe e outros “coxibes”) (JERICÓ & ANDRADE, 2008).

A administração dos AINEs pode produzir vários efeitos adversos nos cães (FORSYTH et al., 1998), que são, em sua maioria, decorrentes da inibição da COX-1, especialmente relacionados aos tratos gastrintestinal, renal e circulatório (BOOTHE, 2001). Danos à mucosa estomacal e intestinal são os mais comuns, e menos frequentemente danos renais e hepatotoxicidade (VASSEUR et al., 1995).

Sendo assim, compostos mais seletivos para a inibição da COX-2 foram

desenvolvidos, sendo o meloxicam a primeira geração dessa classe (JERICÓ & ANDRADE, 2008). Diversos estudos confirmam a melhora dos efeitos adversos sobre o estômago com o uso dos coxibes quando comparados aos AINEs não-seletivos; entretanto, seguiram-se diversos relatos sobre aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular com o uso destes fármacos (SOORIAKUMARAN, 2006).

Na medicina veterinária há carência de protocolos terapêuticos que padronizem o uso de AINEs em cães, especialmente os inibidores COX-2 (ALENCAR et al., 2003). Ademais, atualmente há mais de cinquenta diferentes AINEs no mercado, além de um fluxo contínuo de novas preparações. O grande número de novos fármacos indica que nenhum tem sido ideal no controle da inflamação, sem efeitos deletérios (BUDSBERG, 1999; BOOTHE, 2001). Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar a hematologia, hemostasia, biomarcadores cardíacos e hepáticos de cães hígidos, submetidos à terapia com diferentes AINEs não seletivos e COX-2 preferenciais.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 24 cães, sem raça definida (SRD), adultos, machos e fêmeas, com peso corporal entre seis e 15 Kg, selecionados por meio da normalidade dos exames físico (McCURNING & POFFENBARGER, 1991) e laboratorial (KANEKO, 2008; THRAAL, 2007), provenientes do canil da Instituição de origem, mantidos em jaulas individuais de alvenaria, recebendo água e ração comercial “ad libitum”.

Os cães foram divididos aleatoriamente em quatro grupos (G) de seis animais e então submetidos à terapia com anti-inflamatórios não-esteroidais: **G Cetoprofeno** – submetidos à administração de cetoprofeno, na dose de 2 mg/Kg, por via oral (VO), a cada 24 horas, durante 10 dias; **G Nimesilida** – administrada na dose de 5 mg/Kg, VO, a cada 24 horas, 10 dias; **G Meloxican** - administração de meloxican, na dose de 0,2 mg/Kg, no primeiro dia, seguido por 0,1 mg/Kg, VO, a cada 24 horas, durante 09 dias, totalizando 10 dias; **G Etodolaco** – administração de etodolaco, 15 mg/Kg, VO, a cada 24 horas, 10 dias.

O exame físico (mucosas, temperatura retal (T), frequências cardíaca (FC) e respiratória (FR), hidratação), peso corporal, biomarcadores cardíacos (creatinofosfoquinase (CK) e CK fração MB (CKMB)), enzimas hepáticas (enzimas aspartato amino-transferase (AST) e alanina amino-transferase (ALT)), eritrograma e leucograma, volume globular (VE), hemoglobina (Hb), contagens total, leucócitos totais e a diferencial e a coagulação (contagem de plaquetas, tempo de coagulação (TC), tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e fibrinogênio) foram avaliados antes, aos cinco, dez dias (T0, T5 e T10) de tratamento. Bioquímico – Método cinético com analisador semi- automático.

Para avaliação da hematologia, hemostasia e bioquímica sanguínea, foi coletado sangue por venopunção jugular, em tubos contendo sal dissódico do ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA) a 10% para realização do hemograma e fibrinogênio plasmático, e em tubos sem anticoagulante para realização dos testes bioquímicos.

A contagem total de hemácias e dos leucócitos foi realizada pela técnica do hemocítômetro, determinação da concentração da hemoglobina pelo método da cianometahemoglobina, determinação do volume globular por meio do

microhematócrito, e a contagem diferencial de leucócitos foi realizada contando-se 100 células em lâmina de esfregaço sanguíneo. A proteína plasmática total foi determinada por refratometria e o fibrinogênio pelo método de precipitação pelo calor a 56^o C, segundo KANEKO et al. (1997). O teste de coagulação (TC) foi realizado pelo método de Lee & White. O TP e TTPA foram determinados em segundos por kits bioquímicos, segundo método de Quick.

Para análise estatística foi usada a análise de variância para amostras repetidas, na avaliação dos momentos em cada grupo. Nas variáveis onde não foram identificadas condições de normalidade e/ou igualdade de variâncias, foi utilizado o teste não paramétrico de Friedman. Para analisar diferenças significativas entre os grupos (amostras independentes), foi utilizada análise de variância (ANOVA) ou teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, usado para dados fora da igualdade de variâncias. Para todas as avaliações foi considerado nível de 5% de significância (PAGANO e GAUVREAU, 2004).

RESULTADOS

Não foram observadas alterações nos parâmetros avaliados no exame físico e o peso corporal manteve-se constante durante todo o período de tratamento em todos os grupos. Na avaliação do perfil de coagulação, o TC aumentou no T5 em relação ao T0 no grupo cetoprofeno, enquanto no grupo nimesulida houve aumento significativo no T10 em relação ao T0. Deve-se ressaltar que no grupo cetoprofeno, o valor médio do TC no T5 ($972,7 \pm 171,2$ seg) revelou-se acima dos valores de referência (THRALL, 2007).

Na avaliação do TP, o grupo etodolaco revelou diminuição significativa no T5 em relação ao T0. O TTPA e o fibrinogênio plasmático não revelaram diferenças significativas quando comparados os diferentes momentos, dentro de cada um dos grupos. A contagem de plaquetas apresentou aumento significativo no T10 em relação ao T0 e T5 no grupo cetoprofeno, entretanto os valores individuais dos animais apresentaram-se dentro da normalidade para cães. Os valores médios e desvios-padrão dos parâmetros TC, TP, TTPA, contagem total de plaquetas e fibrinogênio dos diferentes grupos estão expressos na tabela 1.

Na avaliação hematológica apesar da normalidade dos parâmetros médios em todos os momentos avaliados, o número total de hemáceas e Ht e a Hb apresentaram redução significativa no T10 em relação ao T0 no grupo cetoprofeno, enquanto nos demais grupos não diferiram significativamente entre os momentos T0, T5 e T10.

Na leucometria, não foram observadas alterações em nenhum dos grupos estudados. Quando confrontados os valores hematológicos e hemostáticos nos diferentes grupos, em cada um dos momentos avaliados, não foram observadas alterações. Os valores médios e desvios-padrão dos parâmetros número total de hemáceas, Ht, Hb, número total de leucócitos, neutrófilos e linfócitos dos diferentes grupos estão representados na tabela 2.

Na avaliação dos biomarcadores cardíacos, foi constatada redução significante de CKMB no grupo cetoprofeno no T5 em comparação ao T0. No grupo nimesulida, os valores do T5 foram superiores aos do T10. Entretanto os valores médios mantiveram-se dentro da normalidade para cães (KANEKO, 2008). Na avaliação da CK não foram observadas diferenças significativas entre momentos ou grupos.

Na função hepática, a enzima ALT revelou aumento no T5 em confronto com

T10 para o grupo cetoprofeno, com valores que mantiveram-se dentro da normalidade. A albumina sérica foi significativamente inferior no T10 em relação ao T0 e T5 no grupo cetoprofeno, e revelou redução no T5 e T10 em comparação ao T0, no grupo nimesulida. Deve-se ressaltar que no T10, o valor médio da albumina sérica do grupo cetoprofeno ($2,0 \pm 0,8$ g/dL) estava abaixo da normalidade para cães (KANEKO, 2008).

Quando comparados os diferentes grupos entre si, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes para os biomarcadores cardíacos ou função hepática. Os valores médios e desvios padrão dos biomarcadores cardíacos e hepáticos dos diferentes grupos estão representados na tabela 3.

DISCUSSÃO

Dos fármacos estudados, o que mostrou produzir menos alterações nos cães hípidos, revelando-se mais seguro, foi o meloxicam. LUNA et al. (2007), relataram resultados similares em cães submetidos à terapia com prolongada com diversos AINEs, concluindo que o carprofeno e meloxicam são mais seguros que etodolaco, flunixin e cetoprofeno. Do mesmo modo, JERICO & ANDRADE (2008) e PAPICH (2008) classificaram o meloxicam entre os AINEs mais seguros para uso em cães.

Na avaliação do perfil de coagulação, o cetoprofeno e a nimesulida promoveram aumento do TC, enquanto o etodolaco reduziu o TP. Este é um efeito esperado para o cetoprofeno, uma vez que este é inibidor não preferencial da COX, e o uso de ANEs desta classe inibe a atividade da enzima COX-1, que pode promover redução na agregação plaquetária ou mesmo inibição da hemostasia primária (FRESNO et al., 2005), o que pode justificar os aumentos do TC neste estudo.

Entretanto, o mesmo efeito de aumento da coagulação foi observado nos grupos nimesulida, onde ocorreu aumento do TC aos 10 dias de terapia, e etodolaco, que revelou aumento do TP aos 5 dias de terapia. Nestes grupos seria esperado o efeito contrário, uma vez que AINEs com afinidade para COX-2 parecem preservar a função plaquetária, sem efeito sobre a produção de TXs ou agregação plaquetária (FRESNO et al., 2005), enquanto reduzem a produção de PGs. O desequilíbrio entre o TX e a PG causados pela inibição preferencial de um dos lados da cascata da COX (COX-2) pode promover efeito pró-trombótico com redução dos parâmetros da coagulação, contrário ao observado neste estudo.

Aumento significativo do número de plaquetas ocorreu no grupo cetoprofeno. SÁNCHEZ et al. (2001) obtiveram resultado similar em ratos tratados com diclofenaco, um inibidor não seletivo da COX como o cetoprofeno, com elevação da contagem de plaquetas em ratos tratados por 14 dias com o fármaco. Este efeito foi atribuído à perda de sangue e anemia observados, derivados de pequenas injúrias intestinais geradas pela ação da inibição da COX1, uma vez que hemorragias crônicas podem produzir trombocitose (TILLEY & SMITH, 2003). Deve-se ressaltar que este estudo não enfocou a avaliação do trato gastrointestinal, que pudesse constatar a ocorrência de lesões do mesmo.

Na avaliação hematológica, a alteração predominante foi a diminuição da série

vermelha, com redução significativa de hemáceas, Ht e Hb no grupo cetoprofeno no T10. Conforme descrito acima, este pode ser um efeito produzido por lesões induzidas pelos AINEs sobre o TGI, promovendo a perda de sangue, principalmente sob vigência de terapia com inibidores não seletivos da COX. Embora o presente estudo não tenha realizado avaliação digestória mais acurada, diversos trabalhos referem ocorrência de lesões do TGI com uso de AINEs não-seletivos, como o cetoprofeno em cães (LUNA et al., 2007) e diclofenaco em cães (RAMESH et al., 2002) e ratos (SÁNCHEZ et al., 2002).

Outra hipótese para redução da série vermelha seria uma hemodiluição causada por aumento de sódio que os AINEs promovem, uma vez que a inibição das PGs a nível renal promove redução do fluxo sanguíneo renal acompanhado de aumento na reabsorção tubular de sódio (DELFINO & MOCELIN, 1995). BORGES (2011) relatou redução da excreção de sódio em cães saudáveis submetidos à terapia com nimesulida durante o período de 10 dias.

Outro fator a ser considerado durante terapia com AINEs, especialmente os preferenciais ou seletivos COX-2, é o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares (KUMMER & COELHO, 2002), efeito que se relacionado à redução das PGs sem redução concomitante do TXA₂, com conseqüentemente aumento na ocorrência de eventos trombóticos que prejudicam o coração (MONTEIRO et al., 2008).

Entretanto, os inibidores preferenciais COX-2 avaliados neste estudo, além de não alterarem o perfil de coagulação, também não produziram alterações dos biomarcadores CKMB e CK, que detectam possíveis danos ao miocárdio. Vale ressaltar que a avaliação de marcadores cardíacos, como a CKMB, é utilizada em auxílio ao diagnóstico mais acurado de alterações cardíacas, possibilitando estabelecimento precoce de terapia. Entretanto, no Brasil a aplicabilidade destes marcadores ainda é, em geral, restrita a pesquisas em Medicina Veterinária (YONEZAWA et al., 2009), e deve ser incentivada para uso na rotina clínica.

Por outro lado, o uso de AINEs não seletivos como a aspirina (inibidor irreversível da COX-1 plaquetária), inibem a formação do TXA₂ ao mesmo tempo em que não altera a PGI₂, promovendo aumento da coagulação, o que justifica a eficácia deste composto em reduzir significativamente a incidência de infarto agudo do miocárdio, morte súbita e acidente vascular cerebral em pacientes de risco (KUMMER & COELHO, 2002). O cetoprofeno revelou-se capaz de prolongar o TC, o que pode ter efeito protetor sobre o coração naqueles pacientes com tendências à formação do

trombos.

A ALT e AST podem ser considerados os exames de bioquímica sanguínea mais informativos para avaliação da toxicidade aguda por AINEs e sua elevação em conjunto pode indicar lesão hepática significativa (FOX & CAMPBELL, 2000), o que não foi observado neste estudo. Os AINEs podem causar lesão hepática, sendo esta provocada mais por mecanismo idiossincrático que por efeito tóxico direto. No homem, o aspecto clínico dessa lesão varia desde elevações assintomáticas das aminotransferases até quadros de hepatite aguda grave com icterícia hepatocelular, evoluindo para óbito (BARBOSA, 2008).

No curso da terapia com os diferentes AINEs, a albumina sérica apresentou redução nos grupos cetoprofeno e nimesulida. Na avaliação individual dos cães, observou-se hipoalbuminemia após a instituição da terapia, predominantemente no grupo cetoprofeno. SALLUSTIO & HOLBROOK (2001) e BARBOSA (2008) relatam redução da albumina sérica em ratos tratados com diclofenaco sódico, resultado de redução de síntese hepática, uma vez que a albumina é produzida exclusivamente pelo fígado (KANEKO et al., 1997). O diclofenaco, assim como o cetoprofeno, é um inibidor não seletivo da COX, e estes resultados revelam que atenção especial deve ser dispendida à avaliação das proteínas plasmáticas antes da instituição de terapia com AINEs, especialmente os não seletivos.

Em conclusão, o meloxicam foi o fármaco que se revelou mais seguro para uso em cães, em relação aos aspectos avaliados. Os AINEs cetoprofeno, nimesulida e etodolaco devem ser usados criteriosamente em pacientes portadores de disfunções do perfil de coagulação, uma vez que promovem prolongamento do mesmo. Cetoprofeno exige atenção para uso em cães anêmicos, pois é capaz de reduzir a série vermelha. O uso de cetoprofeno em pacientes com hipoalbuminemia é contra-indicado.

APROVAÇÃO ÉTICA

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição de origem, protocolada sob o número 056/09. O estudo foi conduzido em conformidade com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal.

REFERÊNCIAS

ALENCAR, M. M. A, et al. Margem de segurança do meloxicam em cães: efeitos deletérios nas células sanguíneas e trato gastrointestinal. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 33, n. 3, p. 525- 532, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/cr/v33n3/a21v33n3.pdf> >. Acesso em: 10 set. 2010. doi:

ARAÚJO, L. F. et al. Eventos Cardiovasculares: Um Efeito de Classe dos Inibidores de COX-2. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 85, n. 3, 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2005001600015>. Acesso em: 11 set. 2009. *Print version* ISSN 0066-782X

BARBOSA, CM. Avaliações hematológicas e bioquímicas do uso de diclofenaco de sódio, meloxicam e firocoxibe em ratos wistar. 2008. 124f. Dissertação (Mestrado em Clínica Veterinária), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, S.P. 2008.

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

BORGES, M. **Função renal de cães hípidos tratados com anti-inflamatórios não-esteroidais**. 2011. 53f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal), Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP. 2011.

BUDSBERG, S. C. Tendencias actuales y futuras en el uso de los AINEs para el tratamiento de la osteoartritis en los perros. **Waltham Focus**, v. 9, p. 26-31, 1999.

DELFINO, V. D.; MOCELIN, A. J. Loss of renal allograft function caused by hidtoplasma capsulatum. **Translatation proceedings**, New York, v. 27, n. 2, p. 1817-1818, Apr., 1995.

FORSYTH, S. F. et al. Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, Malden, v. 39, n. 9, p. 421-424, sep., 1998. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9791828> .> Acesso em: 20 mai. 2011. doi:

FOX, S.M.; CAMPBELL, S. Atualização: dois anos (1997-1998) de experiência clínica com rimadyl®. **Pfizer Saúde Animal-Boletim Técnico**, v.1, p.4-6, 2000.

FRESNO, L. et al . Effects of preoperative administration of meloxicam on whole blood platelet aggregation, bucal mucosal bleeding time and haematological indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. **The Veterinary Journal**, v. 170, n. 1, p. 138-140, july, 2005. Disponível em: <http://w>

FRESNO, M.; et al. Prostanoids actions in cardiovascular physiopathology. **An. R. Acad. Nac. Farm.**, v.74, n.4, p.1-23, 2008.

HARRIS, R. C. Cyclooxygenase – 2 and the kidney: functional and pathophysiological implications. **Journal of Hypertension**, London, v. 20, n. 6, p. S3 – 9, Supplement, sep. 2002.

JERICÓ, M. M; ANDRADE, S. F. AINES. Antiinflamatórios. In: ANDRADE, S. F. **Manual de Terapêutica Veterinária**. São Paulo: Roca, 2008. Cap.7, p. 89 a 113.

KANEKO, J. J. et al . **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5 ed. San Diego: Academic Press, 1997. 932p.

KANEKO J.J. 2008. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. Academic Press, San Diego. 932p.

KUMMER, C. L.; COELHO, T. C. Cyclooxygenase -2 inhibitors nonsteroid anti-inflammatory drugs: current issues}. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. Rio de Janeiro. v. 52, n. 4, p. 498-512, Jul., 2002.

LUNA, S. P. L. et al. Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin ,eglumine, ketoprofen and meloxicam in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 3, p.258-64, 2007.

McCURNIN, D. M.; POFFENBARGER, E. M. **Small animal physical diagnosis and clinical procedures**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1991. 222p.

MONTEIRO, E. C. A.; et al. Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). **Temas de Reumatologia Clínica** , São Paulo, v. 9, n. 2, p. 53-63, 2008.

PAGANO, M.; GAUVREAU, K. **Princípios de bioestatística**. 2 ed. São Paulo: Pioneira Thomson Learneing, 2004.

PAPICH, M. G. AN update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) in small animals. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practic**, v. 38, p. 1243-66, 2008.

RAMESH, N. et al . A study on toxicity of diclofenac in dogs. **Indian Veterinary Journal**, v. 79, p. 668-671, 2002.

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

SÁNCHEZ, S. et al . Gastrointestinal tolerability of metimazol, acetaminofen and diclofenaco in subchronic treatment in rats. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 47, n. 12, p. 2791-2798, 2001.

SOORIAKUMARAN, P. COX-2 inhibitors and the heart: are all coxibs the same? **Postgraduate Medical Journal**, v. 82, p. 242–245, 2006.

SUN, L. K.; et al. Hyaluranin-induces cyclooxygenase-2 expression promotes thromboxane A₂ production by renal cells. **Kidney International**, New York, v. 59, p. 190-196, 2001.

TASAKA, A. C. Antiinflamatórios não esteroidais. In: SPINOSA, H. S. et al. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999, p. 212- 226.

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

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

VANE, J. R.; BOTTING, R. M. New insights into the model of action of anti-inflammatory drugs. **Inflamm Research**, v. 44, p.1-10, 1995.

VASSEUR, P. B. et al. Randomized, controlled trial of the efficacy of carprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in the treatment of osteoarthritis in dogs. **Journal of the American Veterinary Association**, v. 206, n. 6, p.807-811, 1995.

YONEZAWA, L. A et al. Marcadores cardíacos na medicina veterinária. **Ciência Rural**, v.X, p.XX, 2009.

TABELA 1- Médias e desvios-padrão dos parâmetros Tempo de Coagulação- TC (segundos), tempo de protrombina - TP (segundos), tempo de trombolastina parcial ativada - TTPA (segundos), contagem total de plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$) e fibrinogênio dos animais dos grupos de tratamento com diferentes AINES, antes, aos 5 e 10 dias de terapia.

	TC	TP	TTPA	Plaquetas	Fibrinogênio
Cetoprofeno					
Antes	762,7 \pm 120,5	7,5 \pm 0,7	21,5 \pm 3,5	278,3 \pm 73,5	233,3 \pm 81,6
5 dias	972,7\pm171,2*	7,3 \pm 0,3	21,2 \pm 2,2	243,3 \pm 122	300 \pm 109,5
10 dias	640,2 \pm 253,0	7,4 \pm 0,9	21,9 \pm 2,9	312,5\pm75,5**	333,3 \pm 103,3
Nimesulida					
Antes	481,2 \pm 61,6	9,4 \pm 2,1	22,8 \pm 7,2	260 \pm 48,5	266,7 \pm 103,3
5 dias	639,3 \pm 168,4	7,3 \pm 3,7	18,5 \pm 9,2	240,8 \pm 41,4	200 \pm 0
10 dias	830,8\pm456,3*	8,6 \pm 2,5	19,6 \pm 5,0	213,3 \pm 90,2	266,7 \pm 103,3
Meloxicam					
Antes	698,5 \pm 70,2	8,6 \pm 1,2	18,9 \pm 1,5	247,5 \pm 50,1	233,3 \pm 81,6
5 dias	898,5 \pm 252,3	7,8 \pm 1,5	22,2 \pm 4,6	232,5 \pm 64,9	300 \pm 109,5
10 dias	870,7 \pm 352,3	7,6 \pm 1,5	23,9 \pm 6,8	253,3 \pm 41,2	233,3 \pm 81,6
Etodolaco					
Antes	627,8 \pm 223,8	8,4 \pm 0,9	22,7 \pm 3,6	240,8 \pm 34	266,7 \pm 103,3
5 dias	936,3 \pm 237,9	7,3\pm0,7*	21,6 \pm 2,9	221,7 \pm 53,2	300 \pm 109,5
10 dias	719,5 \pm 166,4	7,8 \pm 1,0	22,8 \pm 2,5	250 \pm 38,9	300 \pm 109,5

* (p<0,05) X Antes; ** (p<0,05) X Antes e 5 dias

Parâmetros normais: TC: 5 – 15 min; TP: 5,8 – 7,9 seg; TTPA: 14,5 – 19,0 seg; Plaquetas: 200-900 $\times 10^3/\text{mm}^3$; fibrinogênio: 200-400 mg/dl. (THRALL, 2007)

TABELA 2- Médias e desvios-padrão dos parâmetros número total de hemáceas ($\times 10^6/\text{mm}^3$), hematócrito (%), hemoglobina (g/dL), contagem total de leucócitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$), neutrófilos ($\times 10^3/\text{mm}^3$) e linfócitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$) dos cães dos grupos de tratamento com diferentes AINES, antes, aos 5 e 10 dias de terapia

* ($p < 0,05$) X Antes

	Hemáceas	Ht	Hb	Leucócitos	Neutrófilos	Linfócitos
Cetoprofeno						
Antes	6,8±0,1	50±5,2	15,8±1,8	10,5±2,9	6,9±2,6	2,2±1
5 dias	6,6±0,3	46±4,0	14,7±1,5	11,9±3	8,2±2,6	2,3±1,1
10 dias	5,6±0,1*	41±8,1*	12,9±2,5*	12±2,3	8±0,9	2,1±1,1
Nimesulida						
Antes	6,7±0,4	47,3±6,4	15,3±1,9	9,8±4,2	5,9±3,4	2,6±1,6
5 dias	6,4±0,6	44,7±6,7	14,4±1,8	9±2,5	5,6±1,9	2,1±2,0
10 dias	5,8±0,8	45,2±7,8	14±2,0	9±1,9	5,0±1,9	2,4±1,8
Meloxicam						
Antes	6,9±1,0	47,5±6,1	15,1±2,2	12,4±5,3	6,5±2,5	1,7±3,5
5 dias	6,8±1,0	48±6,2	15,4±2,3	11,4±3,2	6,8±2	2,8±2
10 dias	6,6±0,7	48,7±7,3	15,2±2,2	12,5±4,2	7,3±2,2	3,5±3,1
Etodolaco						
Antes	6,4±0,5	46,3±3,4	14,6±0,9	10,8±2,1	6,5±2,2	2±0,5
5 dias	6,2±0,3	45,2±2,9	14,2±0,7	11,1±5,4	7,3±5,3	2,1±0,7
10 dias	6,0±0,5	43,8±3,5	13,6±1,0	10,6±1,7	7,2±2,1	2,1±0,8

Parâmetros normais: Hemáceas: $5,5-8,5 \times 10^6/\text{mm}^3$; Hematócrito: 37-55%, Hemoglobina: 12,0-18,0 g/dl; Leucócitos: $6-17 \times 10^3/\text{mm}^3$; Neutrófilos: 3.000-11.500/ mm^3 ; Linfócitos: 1.000-4.800/ mm^3 . (THRALL, 2007).

TABELA 3- Médias e desvios-padrão dos parâmetros Albumina sérica, enzimas ALT, AST FA, CKMB e CK, dos cães dos grupos de tratamento com diferentes AINES, antes, aos 5 e 10 de terapia

	Albumina	ALT	AST	FA	CKMB	CK
Cetoprofeno						
Antes	2,6±0,5	31,5+8,4	26±7,5	42±35,8	25,6±7,5	107,6±36,4
5 dias	2,5±0,6	39,5+22,8 •	37,5±24,4	85,3±70	17,7±4,5**	82±26
10 dias	2,0±0,8*	25,5+8,52	27,8±9	27±12,4	21,06±3,6	97,8±26,7
Nimesulida						
Antes	2,9±0,4	30,3+10,5	29±10,8	61,8±35	25,3±12,3	136,8±95,6
5 dias	2,6±0,4**	29,3+7,7	23,8±7,35	58,3±51	25,5±5,1•	115±40
10 dias	2,7±0,4**	47+31,8	48±35,9	60,6±53,7	19,5±24,2	75,3±23,5
Meloxicam						
Antes	2,6±0,3	30+5,7	29±5,6	34,4±20	28,72±14,82	126,3±68,5
5 dias	2,5±0,3	27,6+6,6	28,3±6,2	33±16,8	24,28±7,01	78,1±18,3
10 dias	2,7±0,3	26,8+4,7	27,3±3,8	27,8±13,6	22,72±9,5	78,1±18,3
Etodolaco						
Antes	2,7±0,6	29,3±5,7	27±7	68,3±66,8	29,5±15,69	103,3±65,8
5 dias	2,5±0,4	29±3	28±4	112,3±109,4	20,25±8,3	91,8±25,4
10 dias	2,5±0,3	26,8±4,7	27,5±7	83,7±73,7	21,4±10,2	86,8±32,79

* (p<0,05) X Antes e 5 dias;

** (p<0,05) X Antes;

• (p<0,05) X 10 dias;

Parâmetros normais: Albumina: 2,6-3,3g/dL; AST: 10-88 U/l; ALT: 10-88 U/l; FA: 12-110

U/l; CK- MB: 11-39 U/l; CK: 47-329 U/l (KANEKO, 2008).

2 ARTIGO 2

Efeitos hematológicos, hemostáticos e bioquímicos da terapia prolongada com celecoxibe em cães

Hematological, haemostatic and biochemical effects on long term celecoxib therapy in dogs

Rivaldo Marini Filho^I; Marina Borges^I, Marina Platzeck Chaves^{II}; Karine Ramires Silva^{II};

Cecília Braga Laposy^{III}; Alessandra Melchert^{III}

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da terapia prolongada com celecoxibe sobre o perfil hematológico, hemostático, bioquímico hepático e cardíaco de cães hígidos. Foram utilizados seis cães clinicamente saudáveis, que receberam terapia com celecoxibe, na dose de 5 mg/Kg por via oral, a cada 12 horas, durante 20 dias. Foram avaliados o hemograma, perfil hemostático (tempo de coagulação (TC), tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), plaquetas e fibrinogênio), biomarcadores cardíacos (creatinofosfoquinase (CK) e sua fração MB-CKMB) e função hepática (alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e albumina), antes, aos 5, 10 e 20 dias (T0, T5, T10 e T20) de tratamento. As hemáceas e o Ht apresentaram redução no T20 em relação ao T0, bem como diminuição dos valores de leucócitos totais, neutrófilos e linfócitos no T20. Houve aumento significativo de CKMB no T20 e ALT no T5, T10 e T20. Conclui-se que o celecoxibe revela-se seguro em relação ao perfil de coagulação, cardíaco e hepático em cães, mesmo sob terapia prolongada. Entretanto, deve ser usado criteriosamente em cães anêmicos, pois são capazes de reduzir a série vermelha. Sob vigência de terapia prolongada, deve ser usado cautelosamente em portadores de processos imunossupressores, uma vez que foi capaz de reduzir a leucometria.

Palavras-chave: celecoxibe; hematologia; coagulação; biomarcadores cardíacos; cão.

I. Discente, Curso de Mestrado em Ciência Animal, Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE, Presidente Prudente, SP.

II. Discente, Faculdade de Ciências Agrárias, Curso de Medicina Veterinária, Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE, Presidente Prudente, SP.

III. Professor, Faculdade de Ciências Agrárias, Curso de Medicina Veterinária, Universidade do Oeste

Paulista – UNOESTE, Rodovia Raposo Taveres, km 572, CEP 19067-175, Bairro Limoeiro, Presidente Prudente, SP

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the effects of long term celecoxib therapy on the haematological, hemostatic, biochemical liver and heart profiles in healthy dogs. Were used six mongrel, adults, females and clinically healthy dogs, which received treatment with 5 mg / kg orally celecoxib, every 12 hours, for 20 days. Were evaluated the blood count, hemostatic profile (clotting time (CT), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), platelets and fibrinogen), cardiac biomarkers (CK, CKMB) and liver function (ALT, AST and albumin) before, at 5, 10 and 20 days (T0, T5, T10 and T20) of treatment. The hematocrit and red blood cells was reduced in T20 compared to T0, and decrease in a total leukocytes, neutrophils and lymphocytes were observed in T20. There was significant increase in T20 CK and in T5, T10 and T20 ALT values. Were conclude that celecoxib appears to be safe in relation to the coagulation, cardiac and hepatic profiles, even under prolonged therapy. However, it should be used judiciously in anemic dogs, once was able to reduce the red blood counts. Long term celecoxib therapy should be used cautiously in dogs with immunosuppressive processes, since it was able to reduce the white blood cell counts.

Key-words: celecoxib; hematology; coagulation; cardiac biomarkers; dogs.

INTRODUÇÃO

Os antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) são extensamente utilizados para tratamento da dor, inflamação e febre (RODRIGUES et al., 2002). O mecanismo de ação destes fármacos consiste na inibição da atividade da cicloxigenase (COX), que acarretará na diminuição de endoperóxidos cíclicos, tais como, PG, prostaciclina e tromboxano (TX), importantes na mediação da dor e inflamação (JERICÓ & ANDRADE, 2008).

A enzima COX apresenta duas isoformas, intituladas COX-1 e COX-2. Apartir de descobertas que rotulavam a COX-1 como fisiologicamente constitutiva, agindo como citoprotetora gástrica e mantenedora da homeostase renal e plaquetária, e COX-2 ou indutiva, a qual surgia apenas em situação de trauma tissular e inflamação, surgiu a idéia de que inibidores específicos da COX-2 impediriam o processo inflamatório sem os efeitos colaterais indesejáveis, principalmente distúrbios gastrintestinais, advindos do bloqueio inespecífico da COX (KUMMER & COELHO, 2002).

A premissa inicial era de que havia uma distinção simples: COX-1 seria uma enzima constitutiva, envolvida em processos fisiológicos, como proteção da mucosa GI e vasodilatação renal. Ao contrário, COX-2 seria uma enzima induzida, com expressão aumentada em processos inflamatórios e de transformação celular. Deste modo, foram desenvolvidos compostos seletivos para a inibição da COX-2 (coxibs), com o objetivo de proporcionar eficácia similar e maior segurança comparados com os AINEs tradicionais (VASCONCELOS et al., 2005). O celecoxibe foi o primeiro fármaco desenvolvido deste grupo (BERTOLINI et al., 2001).

Entretanto, estudos posteriores demonstraram que a COX-1 está presente juntamente com COX-2 em sítios de inflamação na membrana sinovial, enquanto a COX-2 pode ser expressa constitutivamente (VASCONCELOS *et al.*, 2005) em certas áreas do rim, cérebro e células endoteliais (FITZGERALD & PATRONO, 2001) para as funções fisiológicas normais, o que demonstra atividade basal desta isoforma nestes locais (SUN *et al.*, 2001).

Assim, a teoria clássica que distingue COX-1 como uma enzima constitutiva e COX-2 como uma enzima induzida, nem de longe reflete a realidade biológica (VASCONCELOS *et al.*, 2005), o que coloca em discussão se o uso de agentes

antiinflamatórios com inibição específica da COX-2 teriam realmente vantagens sobre os AINES convencionais (KUMMER & COELHO, 2002). Estão atribuídos a este grupo de fármacos efeitos adversos, tais como elevada incidência de eventos cardiovasculares e tromboembólicos em usuários crônicos (CHAHADE *et al.*, 2008), enquanto apresenta favorável tolerabilidade gastrointestinal (KURUMBAIL *et al.* 1996) e hepática (SILVA, 2004).

Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar a hematologia, hemostasia, biomarcadores cardíacos e enzimas hepáticas de cães hípidos submetidos à terapia prolongada (20 dias) com celecoxibe.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 06 cães, sem raça definida, adultos, fêmeas, peso médio de $8,9 \pm 1,6$, selecionados por normalidade dos exames físico (McCURNING & POFFENBARGER, 1991) e laboratorial (KANEKO, 2008; THRALL, 2007), provenientes do canil da Instituição de origem. Durante o experimento os cães foram mantidos em jaulas individuais de alvenaria, recebendo água e ração comercial “ad libitum”. Foram submetidos à administração de celecoxibe (Celebra[®]), na dose de 2 mg/Kg, por via oral, a cada 12 horas, durante 20 dias.

O exame físico (mucosas, temperatura retal (T), frequências cardíaca (FC) e respiratória (FR), estado de hidratação), o peso corporal, os biomarcadores cardíacos (enzimas creatinofosfoquinase (CK) e CK fração MB (CKMB), enzimas hepáticas (enzimas aspartato amino-transferase (AST) e alanina amino-transferase (ALT)), o hemograma (número total de hemáceas, hematócrito (Ht), hemoglobina (Hb), leucócitos totais, neutrófilos segmentados e linfócitos) e a coagulação (contagem de plaquetas, tempo de coagulação (TC), tempo de protrombina (TP), tempo de trombolastina parcial ativada (TTPA) e fibrinogênio) foram avaliados antes, aos cinco, dez e vinte dias (T0, T5, T10 e T20) de tratamento.

Para realização do hemograma, contagem de plaquetas, provas de coagulação e determinações bioquímicas sanguíneas, foi coletado sangue por venopunção jugular, em tubos contendo sal dissódico do ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) a 10% para realização do hemograma, da proteína plasmática total e fibrinogênio plasmático, e em tubos sem anticoagulante para realização dos testes bioquímicos. O teste de coagulação (TC) foi realizado pelo método de Lee & White. O TP e TTPA foram determinados em segundos, por kits bioquímicos segundo método de Quick.

A contagem total de hemácias e dos leucócitos foi realizada pela técnica do hemocítômetro, a determinação da concentração da hemoglobina pelo método da cianometahemoglobina, determinação do volume globular por meio do microhematócrito, e a contagem diferencial de leucócitos foi realizada contando-se 100 células em lâmina de esfregaço sanguíneo. A proteína plasmática total foi determinada por refratometria e o fibrinogênio pelo método de precipitação pelo calor a 56°C , segundo KANEKO et al. (1997). Para análise estatística

foi usada a análise de variância para amostras repetidas, na avaliação dos diferentes momentos em cada grupo. Nas variáveis onde não foram identificadas condições de normalidade e/ou igualdade de variâncias, foi utilizado o teste não paramétrico de Friedman. Para todas as avaliações foi considerado nível de 5% de significância (PAGANO & GAUVREAU, 2004).

RESULTADOS

Não foram observadas alterações nos parâmetros avaliados no exame físico e o peso corporal manteve-se constante durante todo o período de tratamento, em todos os grupos estudados, não sendo observadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos parâmetros avaliados nos diferentes momentos.

No perfil de coagulação, não foram observadas diferenças significativas quando comparados os diferentes momentos. Os valores médios e desvios-padrão dos parâmetros de coagulação TC, TP, TTPA, contagem total de plaquetas e fibrinogênio nos diferentes momentos estudados estão expressos na tabela 1.

Na hematologia, apesar da normalidade dos parâmetros médios em todos os momentos avaliados, o número total de hemáceas e o Ht apresentaram redução significativa no T20 em relação ao T0. Na leucometria, apesar da normalidade dos parâmetros médios, houve redução significativa dos valores de leucócitos totais no T20, em relação ao T0 e T10, e dos neutrófilos e linfócitos no T20, em relação ao T0. Na análise individual dos dados, observou-se que um animal desenvolveu leucopenia durante o curso de tratamento a partir de T5. Os valores médios e desvios-padrão dos parâmetros número total de hemáceas, Ht Hb, número total de leucócitos, neutrófilos e linfócitos dos diferentes grupos estão representados na tabela 2.

Na avaliação dos biomarcadores cardíacos, houve aumento de CKMB no T20, em relação ao T0, enquanto CK não apresentou diferença significativa entre os momentos avaliados. Os valores de CKMB mantiveram-se, entretanto, dentro da normalidade para cães.

Na função hepática, a enzima ALT revelou aumento no T5, T10 e T20 em relação ao T0, mantendo-se dentro da normalidade, entretanto, em todos os momentos. As enzimas AST e FA, bem como a albumina sérica, não revelaram diferenças significantes quando confrontados os momentos avaliados. Os valores médios e desvios padrão dos biomarcadores cardíacos e hepáticos nos momentos T0, T5, T10 e T20 estão representados na tabela 3.

DISCUSSÃO

No aspecto geral, o celecoxibe revelou-se seguro para a terapia prolongada de 20 dias em cães. Uma vez que a terapia com AINEs não seletivos causam efeitos indesejáveis ao TGI de cães (BOOTHE, 2001), os AINEs COX-2 seletivos são a esperança para cães com problemas que requerem terapia com este tipo de fármaco. No entanto, estudos com celecoxibe em cães enfocam principalmente a farmacocinética (PAULSON et al., 1999; PAULSON et al., 2000; LIU et al., 2010, entre outros), enquanto os efeitos relacionados aos eventos cardiovasculares (RIMON et al., 2010; HENNAN et al., 2001), hepáticos (ENSMINGER et al., 2004), entre outros, são menos estudados.

Na avaliação hematológica, houve redução da série vermelha no T20, sem que ocorresse, no entanto, anemia. Este efeito pode ser explicado através de duas hipóteses. Uma delas seria a ocorrência de lesões induzidas pelos AINEs sobre o TGI, que levariam à perda de sangue, mas este efeito é predominante para os inibidores não seletivos da COX (BOOTHE, 2001). Embora no presente estudo não tenha sido realizada avaliação digestória mais acurada, diversos estudos referem relativa segurança de fármacos da classe COX-2 sobre o TGI (HAWKEY, 1999). Entretanto, há relatos de lesão gástrica com uso prolongado de carprofeno, fármaco COX-2 preferencial, em cães (LUNA et al., 2007).

Considerando-se a favorável tolerabilidade em relação ao TGI que os inibidores seletivos COX-2 apresentam (HAWKEY, 1999), uma outra hipótese para a redução da série vermelha seria a retenção de sódio e água que estes AINEs promovem (PAPICH, 2008), uma vez que as PGs renais são vasodilatadoras e natriuréticas. O uso de AINEs inibe as PGs, gerando conseqüente redução do fluxo sanguíneo renal acompanhado de aumento da reabsorção tubular de sódio (DELFINO & MOCELIN, 1995), o que eleva a natremia e atrai água para o compartimento vascular, gerando hemodiluição com conseqüente redução dos parâmetros hematológicos. BORGES (2011) utilizando os mesmos animais relatou redução da excreção de sódio em cães submetidos à terapia com nimesulida, fármaco preferencial COX-2, após 10 dias de terapia.

A leucometria revelou redução significativa dos leucócitos totais e linfócitos após 20 dias de terapia. Um animal apresentou leucopenia a partir do T5,

permanecendo até T20. Dentre as alterações hematológicas que podem ocorrer com o uso de AINEs são anemia aplásica, leucopenias e agranulocitoses (JERICÓ & ANDRADE, 2008). Entretanto a

ocorrência de leucopenia no homem sob efeito de terapia com celecoxibe é rara, com ocorrência em cerca de 0,25% de 6327 pessoas tratadas com o fármaco (FDA, 2011).

Um fato importante a ser considerado ao instituir terapia com AINEs é a ocorrência de alterações do perfil de coagulação, especialmente sob vigência de fármacos COX-2 seletivos, que induzem trombose (GRECO, 2004). A homeostase cardiovascular é controlada pelo equilíbrio entre COX-1, dependente da produção de tromboxano (TX) A₂ pelas plaquetas, e COX-2, mediada pela produção de prostaglandinas (PG) I₂ pelas células endoteliais. Enquanto o TXA₂ atua como potente ativador de plaquetas e vasoconstritor, promovendo agregação plaquetária, a PGI₂ inibe a agregação plaquetária e formação de trombos. Os AINEs COX-2 seletivos reduzem a formação de PGI₂ pelas células endoteliais, conseqüentemente rompendo o equilíbrio entre TXA₂ e PGI₂ e potencialmente favorecendo eventos pró-trombóticos cardiovasculares (FRESNO et al., 2008). Essas alterações da fisiologia da cascata do ácido aracônico teoricamente explicam um aumento na ocorrência de eventos cardiovasculares associados ao uso de coxibes (MONTEIRO et al., 2008).

No perfil de coagulação, mesmo com o uso prolongado do celecoxibe (20 dias), não foram observadas alterações nos cães. A expressão de COX-2 no endotélio vascular explica o fato de que o uso de inibidores COX-2 está associado a aumento no risco de eventos cardíacos. Porém, a importância do fato para cães ainda não está estabelecida (FOX, 2006), enquanto no homem é bem descrito que o uso de inibidores COX-2 seletivos pode elevar o risco de doença tromboembólica (FOX, 2006), sendo relacionado à insuficiência renal e aumento de fenômenos tromboembólicos, como infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC) (BASSANEZI & OLIVEIRA FILHO, 2006).

Seria esperado o efeito contrário sobre a coagulação dos cães do presente estudo, uma vez que AINEs COX-2 preservam a função plaquetária (FRESNO et al., 2005), enquanto reduzem a produção de PGs, promovendo efeitos pró-trombóticos. Em ratos, o uso do valdecoxibe, promoveu redução do TTPA com 2 semanas de terapia, e redução do TP após 3 semanas (CATELLA-LAWSON, 2001), discordando dos resultados deste estudo, uma vez que ambos os fármacos apresentam mecanismos de ação similares.

A avaliação dos marcadores cardíacos como, CK e CKMB, é utilizada com o intuito de auxiliar no diagnóstico de animais com alterações cardíacas, com maior acurácia e em menor tempo possível, possibilitando estabelecimento do prognóstico e da terapia precocemente. Entretanto, no Brasil a aplicabilidade destes marcadores ainda é, em geral, restrita a pesquisas em Medicina Veterinária (YONEZAWA et al., 2009), e deve ser incentivada para uso na rotina clínica.

Neste estudo, a principal alteração das enzimas cardíacas foi o aumento da CKMB no T20. Entretanto, este achado não representou importância clínica, uma vez que os valores de CKMB permaneceram dentro da normalidade para cães. Os inibidores seletivos da COX-2, conhecidos como coxibes, vieram ao mercado com o objetivo de reduzir o risco de eventos gastrointestinais indesejáveis, entretanto, ocorrência elevada de eventos cardiovasculares e tromboembólicos foi relatada em usuários crônicos destes fármacos (CHAHADE et al., 2008). É importante considerar que os cães do presente estudo eram hígidos. HENNAN et al. (2001) relatam que em cães com trombose coronariana induzida, o celecoxibe foi capaz de reduzir a resposta de vasodilatação coronariana em resposta ao ácido aracdônico, o que demonstra que em cães com lesão cardíaca estabelecida o fármaco pode ser deletério.

Na avaliação da função hepática, a enzima ALT revelou aumento significativo em todos os momentos avaliados (T5, T10 e T20), em relação ao momento controle (T0). A ALT e AST podem ser considerados os exames de bioquímica sanguínea mais informativos para avaliação da toxicidade aguda por AINEs e sua elevação em conjunto pode indicar lesão hepática significativa (FOX & CAMPBELL, 2000), o que não foi observado neste estudo.

Os AINEs podem causar lesão hepática, sendo esta provocada mais por mecanismo idiossincrático que por efeito tóxico direto. No homem, o aspecto clínico dessa lesão varia desde elevações assintomáticas das aminotransferases até quadros de hepatite aguda grave com icterícia hepatocelular, evoluindo para óbito (BARBOSA, 2008). Em contrapartida, ENSMINGER et al. (2004) referem que o uso de celecoxibe em cães submetidos a contraste tóxico para as vias biliares foi capaz de reduzir as injúrias induzidas pelo contraste, tais como necrose e esclerose.

Conclui-se que o celecoxibe revela-se seguro em relação ao perfil de coagulação, cardíaco e hepático em cães, mesmo sob terapia prolongada. Entretanto, deve ser usado criteriosamente em cães anêmicos, pois são capazes de reduzir a série vermelha. Sob vigência de terapia prolongada, deve ser usado cautelosamente em

portadores de processos imunossupressores, uma vez que foi capaz de reduzir a leucometria.

APROVAÇÃO ÉTICA

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição de origem, protocolada sob o número 056/09. O estudo foi conduzido em conformidade com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal.

REFERÊNCIAS

BARBOSA, CM. **Avaliações hematológicas e bioquímicas do uso de diclofenaco de sódio, meloxicam e firocoxibe em ratos wistar**. 2008. 124f. Dissertação (Mestrado em Clínica Veterinária), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, S.P. 2008.

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

BERTOLINI, A. et al. Dual acting anti-inflammatory drugs: a reappraisal. **Pharmacological Research**, v. 44, n. 6, p. 437-450, Dec., 2001.

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

BORGES, M. **Função renal de cães hípidos tratados com anti-inflamatórios não-esteroidais**. 2011. 53f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal), Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP. 2011.

CATELLA-LAWSON, F.; CROFFORD, L. J. Cyclooxygenase Inhibition and Thrombogenicity. **The American Journal of Medicine**, v. 110, Issue 3, Supplement 1, 19 February 2001, p. 28-32, 2001. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934300006835>.>. Acesso em: 10 dez. 2010. doi:10.1016/S0002-9343(00)00683-5

CHAHADE, W. H.; et al. Antiinflamatórios não hormonais. **Einstein**, São Paulo, v. 6, Supl. 1, p. 166-74, 2008.

DELFINO, V. D.; MOCELIN, A. J. Loss of renal allograft function caused by hidtoplasma capsulatum. **Translatation proceedings**, New York, v. 27, n. 2, p. 1817-1818, Apr., 1995.

ENSMINGER, W. J.; et al. Effects of dexamethasone or celecoxib on biliary toxicity after hepatic arterial infusion of 5-fluorodeoxyuridine in a canine model. **Cancer Research**, v. 64, n.1, p.311-315, 2004.

F.D.A (Food and Drug Administration). **Celecoxib side effect: Leukopenia**. 2011. Disponível em: <http://www.ehealthme.com/ds/celecoxib/leukopenia>. Acesso em: 22 Ago. 2011.

FITZGERALD, G. A.; PATRONO, C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. **The New England Journal of Medicine**, v. 345, p. 433-442, 2001.

FOX, D.B. Current treatment strategies of canine and feline osteoarthritis. In: North American Veterinary Conference, Orlando, Florida. **Proceedings...**, v.20, p.90-94, 2006.

FOX, S.M.; CAMPBELL, S. Atualização: dois anos (1997-1998) de experiência clínica com rimadyl®. **Pfizer Saúde Animal-Boletim Técnico**, v.1, p.4-6, 2000.

FRESNO, L. et al . Effects of preoperative administration of meloxicam on whole blood platelet aggregation, bucal mucosal bleeding time and haematological indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. **The Veterinary Journal**, v. 170, n. 1, p. 138-140, july, 2005. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023304000875> > Acesso em: 20 mai 2011. doi:10.1016/j.tvjl.2004.04.003

FRESNO, M.; et al. Prostanoids actions in cardiovascular physiopathology. **Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia**, v.74, n.4, p.1-23, 2008.

GRECO, F.A. Reflectance Spectroscopy of Clotting Blood - A Description of the Time- Dependent Behavior. **Archives of pathology & laboratory medicine**, v.128, p.10-15, 2004.

HAWKEY, C.J. COX-2 inhibitors. **Lancet** . v.353, p.307-314, 1999.

HENNAN, J.K. et al. Effects of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibition on Vascular Responses and Thrombosis in Canine Coronary Arteries. **Circulation**, v.104, p.:820-825, 2001.

JERICÓ, M. M; ANDRADE, S. F. AINES. Antiinflamatórios. In: ANDRADE, S. F. **Manual de Terapêutica Veterinária**. São Paulo: Roca, 2008. Cap.7, p. 89 a 113.

KANEKO, J. J. et al . **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5 ed. San Diego: Academic Press, 1997. 932p.

KANEKO J.J. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. Academic Press, San Diego. 2008. 932p.

KUMMER, C. L.; COELHO, T. C. Cyclooxygenase -2 inhibitors nonsteroid anti-inflammatory drugs: current issues}. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. Rio de Janeiro. v. 52, n. 4, p. 498-512, Jul., 2002.

KURUMBAIL, R. G. et al. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase – 2 by anti-inflammatory agents. **Nature**, v. 384, p. 644-648, 1996. doi: 10.1038/384644a0.

LIU, Y. et al. Mechanism of Dissolution Enhancement and Bioavailability of Poorly Water Soluble Celecoxib by Preparing Stable Amorphous Nanoparticles. **Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences** v.13, n.4, p.589 - 606, 2010.

LUNA, S. P. L. et al. Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin ,eglumine, ketoprofen and meloxicam in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 3, p.258-64, 2007.

McCURNIN, D. M.; POFFENBARGER, E. M. **Small animal physical diagnosis and clinical procedures**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1991. 222p.

MONTEIRO, E. C. A.; et al. Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). **Temas de Reumatologia Clínica** , v. 9, n. 2, p. 53-63, 2008.

PAGANO, M.; GAUVREAU, K. **Princípios de bioestatística**. 2 ed. São Paulo: Pioneira Thomson Learneing, 2004.

PAPICH, M. G. AN update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) in small animals. **Veterinary Clinics of North America Samll Animall Pratict**, v. 38, p. 1243-66, 2008.

PAULSON, SK. et al. Evidence for polymorphism in the canine metabolism of the cyclooxygenase 2 inhibitor, celecoxib. **Drug metabolism and disposition**, v.27, p.1133– 1142, 1999.

PAULSON, SK. et al. Comparison of celecoxib metabolism and excretion in mouse, rabbit, dog cynomolgus monkey and rhesus monkey. **Xenobiotica**, v.30, p.731–744, 2000.

RIMON, G. et al. Coxibs interfere with the action of aspirin by binding tightly to one

monomer of cyclooxygenase-1. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.107, n.1, p.28-33, 2010.

RODRIGUES, C.R. et al., Selective pghs-2 inhibitors: a rational approach for treatment of the inflammation. **Current medicinal chemistry**, v.9, p.1867-1885, 2002.

SILVA, A.A. **Avaliação clínica de *rattus norvegicus* após terapia antiinflamatória com inibidor seletivo ou não para cox-2 por extrapolação alométrica.** Tese (Doutorado). Pós- Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria, RS, 2004.

SUN, L. K.; et al. Hyaluranin-induces cyclooxygenase-2 expression promotes thromboxane A₂ production by renal cells. **Kidney International**, New York, v. 59, p. 190-196, 2001.

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

VASCONCELOS, J. T. S. et al. Inibidores Seletivos da COX—2 e Segurança Cardiovascular: Onde estamos em 2005? **Jornal da LIRNNE**, v. 1, n. 2, 2005.

YONEZAWA, L. A et al. Marcadores cardíacos na medicina veterinária. **Ciência Rural**, v.X, p.XX, 2009.

TABELA 1- Médias e desvios-padrão dos parâmetros Tempo de Coagulação- TC (segundos), tempo de protrombina - TP (segundos), tempo de tromboplastina parcial ativada - TTPA (segundos), contagem total de plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$) e fibrinogênio dos cães tratados com celecoxibe, antes (T0), aos 5, 10 e 20 dias de terapia.

	TC	TP	TTPA	Plaquetas	Fibrinogênio
Momentos					
Antes	619,7 \pm 283,2	7,8 \pm 0,9	19,4 \pm 1,7	254,2 \pm 81,9	300 \pm 109,5
5 dias	614,7 \pm 198,0	6,8 \pm 0,8	19,8 \pm 1,7	265,8 \pm 93,5	200,0 \pm 0,0
10 dias	487,8 \pm 242,4	8,4 \pm 1,1	20,4 \pm 3,2	242,5 \pm 100,5	233,3 \pm 81,6
20 dias	641,0 \pm 97,1	7,8 \pm 0,9	19,4 \pm 1,7	228,3 \pm 75,7	200,0 \pm 0,0

Parâmetros normais: TC 5 – 15 min; TP 5,8 – 7,9 seg; TTPA 14,5 – 19,0 seg; Plaquetas $2-9 \times 10^5$ / mm^3 ; fibrinogênio 200-400mg/dl.

(THRALL, 2007)

TABELA 2- Médias e desvios-padrão dos parâmetros número total de hemáceas ($\times 10^6/\text{mm}^3$), hematócrito (%), hemoglobina (g/dL), contagem total de leucócitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$), neutrófilos ($\times 10^3/\text{mm}^3$) e linfócitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$) dos cães tratados com celecoxibe, antes, aos 5, 10 e 20 dias de terapia

	Hemáceas	Ht	Hb	Leucócitos	Neutrófilos	Linfócitos
Momentos						
Antes	6,2 \pm 0,8	44,7 \pm 5,2	14,0 \pm 1,5	10,0 \pm 4,2	6,4 \pm 1,5	2,5 \pm 2,3
5 dias	5,7 \pm 0,3	42,7 \pm 3,1	13,5 \pm 1,1	9,0 \pm 3,0	5,1 \pm 2	2,6 \pm 2,4
10 dias	6,0 \pm 0,7	41,7 \pm 2,3	13,1 \pm 0,8	9,7 \pm 3,4	6,2 \pm 2,4	2,1 \pm 1,6
20 dias	5,9\pm0,6*	41,2\pm3,3*	13,5 \pm 1,1	8,1\pm3,5**	4,9\pm1,9 *	1,9\pm1,8 *

* (p<0,05) X Antes

** (p<0,05) X Antes e 10 dias

Parâmetros normais: Hemáceas 5,5-8,5 $\times 10^6$; Hematócrito 37-55%, Hemoglobina 12,0-18,0 g/dl; Leucócitos 6-17 $\times 10^3/\text{mm}^3$; Neutrófilos 3.000-11.500/ mm^3 ; Linfócitos 1.000-4.800/ mm^3 . (THRALL, 2007)

TABELA 3 - Médias e desvios-padrão dos parâmetros Albumina sérica, enzimas ALT, FA, CKMB e CK, dos cães tratados com celecoxibe, antes, aos 5, 10 e 20 dias de terapia.

	Albumina	ALT	AST	FA	CKMB	CK
Momentos						
Antes	2,7±0,3	28,6±13,3	28,6±13,38	37,0±19,9	14,0±4,4	89,0±21,5
5 dias	2,9±0,5	44,0±22,3*	44,0±22,0	30,3±9,0	17,4±6,9	101,3±46,6
10 dias	3,2±1,1	41,5±23,0*	41,5±23,0	29,8±11,3	18,2±6,2	130,3±67,0
20 dias	2,8±0,6	41,3±23,3*	41,33±23,0	30,0±17,4	18,9±6,2*	99,3±39,0

* (p<0,05) X Antes;

Parâmetros normais: Albumina 2,6-3,3(g/dL); ALT 10-88 (U/L); AST 10-88 (U/L); FA 12-110 (U/L); CK-MB 11-39(U/L); CK 47-329 (U/L)
(KANEKO, 2008)