

HISTOLOGIA E HISTOMORFOMETRIA HEPÁTICA E RENAL DE RATOS (RATTUS NORVEGICUS) WISTAR TRATADOS COM ASSOCIAÇÕES DE MELOXICAM E ANTIÁCIDOS

Fabrine Capobiango Slaibi¹, Isis Reiff Fialho Siqueira Cardoso², Thales Vinícius Antunes², Ângela dos Santos Ritter², Heitor Alvarenga Alves², Adriano França Cunha², João Paulo Machado³.

Resumo: O objetivo do presente trabalho foi avaliar histologicamente e histomorfometricamente órgãos de ratos submetidos aos efeitos da associação de antiácidos usados como terapêutica de apoio ao uso do Meloxicam durante 20 dias. Foram utilizados 20 ratos Wistar machos adultos, clinicamente saudáveis, divididos em cinco tratamentos, cada um com quatro animais. O grupo GM recebeu Meloxicam, GMOR recebeu Meloxicam, Ranitidina e Omeprazol em associação, GMR recebeu Meloxicam e Ranitidina, GMO recebeu Meloxicam e Omeprazol e GA recebeu solução aquosa de amido. Após o período de administração foram realizadas

¹Graduanda em Medicina Veterinária – FAVIÇOSA/UNIVIÇOSA. e-mail: fabrineslaibi@hotmail.com

²Parte do Trabalho de Conclusão de Curso Isis Reiff Fialho Siqueira Cardoso;

³Professor do Curso de Medicina Veterinária – FAVIÇOSA/UNIVIÇOSA. e-mail: jp@univicoso.com.br

eutanásias dos animais e amostras de órgãos foram colhidas e armazenadas em solução de formalina tamponada a 10%. Seguiu-se processamento histológico e avaliação em microscópio óptico dos órgãos. Nos rins foi feita aferição dos espaços da cápsula glomerular e do fígado foram contados os números de hepatócitos e de células não hepatóides (NH), tanto na área centrolobular quanto na área periportal. Verificou-se que nenhum dos tratamentos causou alterações histológicas visíveis ao microscópio óptico; porém, o tratamento com Meloxicam foi capaz de aumentar o número de células NH na região centrolobular; além disso, a Ranitidina e o Omeprazol, quando associados ao Meloxicam, aumentaram o volume dos espaços capsulares (EC). Dessa forma, associações de antiácidos com Meloxicam poderiam levar à lesão renal e alterações em células NH em 20 dias

Palavras-chave: anti-inflamatório, hepatócitos, néfron, omeprazol, ranitidina

Abstract: *The aim of this study was to evaluate histologically and histomorphometrically the organs of rat treated with antacids combination used as supportive for Meloxicam therapy long-term.. Twenty adult male Wistar rats, clinically healthy, were separated into five groups, each with four animals. The GM group received Meloxicam, GMOR received Meloxicam, Ranitidine and omeprazole in association, GMR received Meloxicam and Ranitidine, GMO received Meloxicam*

and omeprazole and GA received aqueous starch solution. After the administration period, the animals were euthanized and organ samples were collected and stored in a 10% buffered formalin solution. Histological processing and light microscope evaluation of the organs. In the kidneys, the glomerular capsule and liver spaces were measured and the numbers of hepatocytes and non-hepatoid cells (NH) were counted, both in the centrilobular and periportal areas. It was found that none of the treatments caused histological changes visible under the light microscope; however, treatment with Meloxicam was able to increase the number of NH cells in the centrilobular region; in addition, Ranitidine and Omeprazole, when associated with Meloxicam, increased the volume of capsular spaces. Despite, associations of antacids with Meloxicam could lead to kidney damage and changes in the NH cells within 20 days

Keywords: *anti-inflammatory, hepatocytes, nephron, omeprazole, ranitidine*

INTRODUÇÃO

Antinflamatórios não esteroidais (AINEs) são usados para o tratamento de dor e inflamação, mas seu uso é limitado pelos efeitos causados no trato gastrointestinal, no sistema urinário e no fígado. Podem induzir insuficiência renal aguda através de dois modos: hemodinamicamente mediada ou por nefrite intersticial. Também pode-se observar hepatite

decorrente do uso. Nos testes de toxicidade são avaliados parâmetros comportamentais, hematológicos, bioquímicos e histopatológicos (ANVISA, 2010). Para diminuir os efeitos colaterais dos AINEs sobre a mucosa gástrica, são usadas drogas antiácidas, e até a associação entre duas delas.

Mas há controvérsia sobre tais associações. De acordo com Cheung et al. (2018), além da interação medicamentosa, muito se tem falado e estudado sobre a correlação entre o uso indiscriminado dos antiácidos inibidores de bombas de prótons (IBPs) como predisponente ao aparecimento de carcinoma gástrico, deficiência de vitamina B12 e de Ferro.

A partir de tais evidências se faz necessário um estudo sobre os possíveis efeitos em outros órgãos e o uso indiscriminado dos IBPs além da possível relação de antagonismo entre estes e a Ranitidina, por ser tratamento de escolha em casos de úlceras gástricas.

Portanto, o objetivo foi avaliar histologicamente e histomorfometricamente órgãos de ratos submetidos aos efeitos da associação de antiácidos usados como terapêutica de apoio ao uso do Meloxicam em 20 dias de tratamento, o que chamamos de longo prazo, pois geralmente este anti-inflamatório é receitado entre 2-3 dias de terapêutica.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 20 ratos da linhagem Wistar, criados

em gaiolas com fornecimento de água e ração ad libitum, e com iluminação controlado. Foram divididos em cinco grupos de quatro animais com 90 dias de vida. Para indução da agressão à mucosa gastroduodenal, foi administrado Meloxicam (Ourofino®) na dosagem de 2 mg/kg, VO, uma vez ao dia por gavagem, durante 11 dias. Como não teve alteração comportamental dos ratos, a dose foi para 5mg/kg por 9 dias (Adaptado de ENGELHARDT et al. 1995; LEHMANN et al. 1996). O Omeprazol (Teuto®) foi administrado na dosagem de 25 mg/kg e a Ranitidina (Geolab®) na de 7,5 mg/kg, ambas VO, por 20 dias.

Os fármacos Meloxicam e Omeprazol foram remanipulados para facilitar veículo de administração, que deveria ser líquida. Ao final do tratamento, os animais foram submetidos à eutanásia, por sedação com Isoflurano embebido em algodão dentro de câmara hermeticamente fechada, seguida de imediata aplicação intraperitoneal de 4 mL de tiopental sódico na concentração de 25mg/mL. Amostras de rim e fígado foram coletadas e armazenadas em solução de formalina a 10%. Após 36 horas, foram transferidas para solução de etanol a 70%; foram resseccionados para processamento histopatológico e todo o processo de preparação foi feito. Todos os órgãos foram avaliados para os seguintes processos patológicos: infiltração inflamatória, lesões cicatriciais, lesões degenerativas, lesões proliferativas e atrofiantes. Foram realizados fotomicrografias variadas das lâminas histológicas coradas dos rins e dos fígados de todos os ratos e as imagens foram analisadas e o valor médio por animal foi obtido.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A avaliação histológica dos fígados e rins não evidenciou qualquer lesão inflamatória, cicatricial ou proliferativa. A histomorfometria hepática revelou que não houve diferença estatística entre os tratamentos nas contagens de hepatócitos e na contagem de NH periportal. Os dados permitem deduzir que o Meloxicam associado ou não à Ranitidina e, ou ao Omeprazol não altera o número de hepatócitos. Porém, usado sozinho ou associado à Ranitidina foi capaz de aumentar o número de células NH centrolobulares e, também, NH total. Portanto, os antiácidos, usados cronicamente, podem alterar o sistema de defesa e de cicatrização no fígado. O grau da lesão hepática provocada por injúria química ou biológica pode variar, podendo levar a alterações leves das enzimas, sem desenvolvimento de lesões, até casos mais graves de insuficiência hepática aguda ou crônica.

Neste estudo pode-se sugerir que o Meloxicam associado aos antiácidos foi capaz de aumentar o espaço capsular, comparado ao grupo tratado com amido. Porém, esse aumento não foi significativo quando comparado à terapia apenas com Meloxicam. O aumento na área do EC pode representar retração glomerular, pois, quando o tufo glomerular diminui, o folheto parietal da capsula de Bowman acompanha essa retração, o que resultaria em aumento do espaço urinário. Por outro lado, a fibrose no folheto parietal da capsula de Bowman, algo que ocorre em lesões renais crônicas, provocaria um crescimento

de tecido conjuntivo, o que reduziria significativamente a área do EC.

É relatado que AINEs podem causar danos glomerulares significativos (MELGAÇO et al., 2010), o que resulta em alteração do EC. Monteiro et al. (2008) relata que podem apresentar toxicidade renal, pois é atribuído aos AINEs a capacidade de inibir produção de prostaglandina. Porém, o que se observou no presente estudo, é que os antiácidos, em relação à função renal, podem causar alterações devido ao seu uso crônico, mas o Meloxicam sozinho não. Portanto, a associação do Meloxicam com antiácidos poderia ser mais deletéria à filtração renal que a utilização isolada deste AINE. Também foi sugerido no presente estudo que Ranitidina em associação com Omeprazol para tratamentos com anti-inflamatórios, o primeiro causa efeito antagonista sob o segundo medicamento.

CONCLUSÃO

Os achados permitiram concluir que o Meloxicam em doses e prazos acima da terapêutica recomendada, que é entre 2 a 3 dias, não causaram lesões nos órgãos, mas foi capaz de alterar o número de células perisinusoidais e de Kupffer. Além disso, quando associado aos antiácidos, foi capaz de aumentar o volume do espaço urinário. Portanto, associações de antiácidos com Meloxicam pode ser capaz de alterar a filtração renal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. **Guia para a condução de estudos não clínicos de segurança necessários ao desenvolvimento de medicamentos**. v. 1, p. 37, 2010.

MELGAÇO, S.S.C.; SARAIVA, M.I.R.; LIMA, T.T.C.; SILVA JÚNIOR, G.B.; DAHER, E.F.

Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais. **Revista de Medicina (Ribeirão Preto)**. v. 43,n.4, p. 382-390, 2010.

MONTEIRO, E.C.A.; TRINDADE, J.M.F.; DUARTE, A.L.B.P.; CHAHADE, W.H. Os

antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). **Temas de Reumatologia Clínica**. v. 9, n. 2, P.53-72, 2008.

ENGELHARDT, G; HOMMA, D., SCHLEGEL, K.; UTZMANN, R. SCHNITZLER, C. Anti-

inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of Meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. *Inflammation research*, v. 44, n. 10, p. 423-433, 1995.

BILZER, M.; ROGGER, F.; GERBES, A.L. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. **Liver International**, v. 26, p. 1175-1186, 2006.

BONAGURA, J. D.; TWEDT, D. C. **Gastrointestinal ulcer**

therapy. In: KIRK, R. W.; Current veterinary therapy XIV- Small Animal Practice, 14. ed. Philadelphia: Saunders, p. 475-589, 2008.