

MARCELO RICARDO AZEVEDO DELLIAS

**INFLUÊNCIA DE ANTIINFLAMATÓRIOS
(ESTERÓIDES E NÃO ESTERÓIDES) SOBRE
A SECREÇÃO GÁSTRICA DE RATOS**

Tese apresentada à Faculdade
de Odontologia de Piracicaba,
da Universidade Estadual de
Campinas, para obtenção do
Grau de Mestre em Ciências,
Área de Fisiologia e Biofísica
do Sistema Estomatognático.

PIRACICABA - SP

1997

D381i

30073/BC

MARCELO RICARDO AZEVEDO DELLIAS

**INFLUÊNCIA DE ANTIINFLAMATÓRIOS
(ESTERÓIDES E NÃO ESTERÓIDES) SOBRE
A SECREÇÃO GÁSTRICA DE RATOS**

*64 exemplares
devidamente avaliados
em função da avaliação do
Piracicaba, 03 de março de 1997.*
M. Azevedo Dellias

**Tese apresentada à Faculdade
de Odontologia de Piracicaba,
da Universidade Estadual de
Campinas, para obtenção do
Grau de Mestre em Ciências,
Área de Fisiologia e Biofísica
do Sistema Estomatognático.**

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cecília F. de Arruda Veiga

PIRACICABA - SP

1997



UNIDADE	B3C
N.º CHAMADA	T/UNICAMP
V.	281/97
TOMBO DO	30073
PREC.	281/97
C	☐
D	☒
PRECIO	RB 11,00
DATA	10/05/97
N.º CPD	

C.M.00098158-1

Ficha Catalográfica Elaborada pela Biblioteca da FOP/UNICAMP

D381i Dellias, Marcelo Ricardo Azevedo.
 Influência de anti-inflamatórios (esteróides e não esteróides) sobre a secreção gástrica de ratos / Marcelo Ricardo Azevedo Dellias. - Piracicaba : [s.n.], 1997.
 95f. : il.
 Orientador : Maria Cecília F. de Arruda Veiga.
 Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.
 1. Estômago - Secrecção. 2. Drogas - Antiinflamatórias.
 I. Veiga, Maria Cecília F. de Arruda. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

19.CDD - 616.333
 - 615.321

Índices para o Catálogo Sistemático

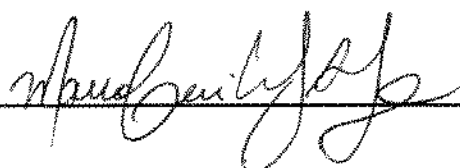
1. Estômago - Secrecção	616.333
2. Drogas - Antiinflamatórias	615.321

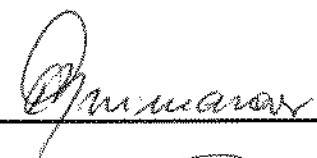


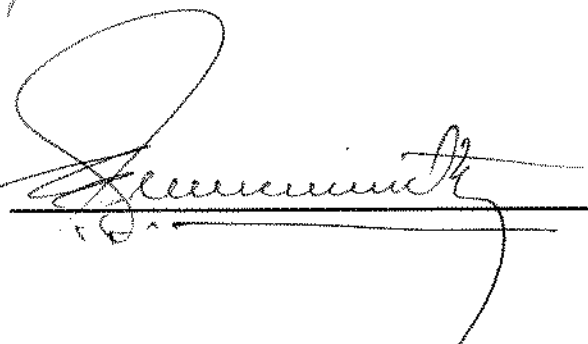
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de **Mestrado**, em sessão pública realizada em 05/02/97, considerou o candidato aprovado.

1. Maria Cecília Ferraz de Arruda Veiga 

2. Alcides Guimarães 

3. Casimiro Cabrera Peralta 

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

DEUS SEJA LOUVADO

À Professora Doutora Maria Cecília Ferraz de Arruda Veiga, pela grande amizade, e inestimável colaboração para realização deste trabalho, ofereço com meu muito obrigado, o pensamento de A. Saint. Exupéry .

“Ser Homem é precisamente ser responsável.

É experimentar a vergonha em face da miséria que não parece depender de si.

É ter orgulho de uma vitória dos companheiros.

É sentir, colocando sua pedra, que contribuiu para construir o mundo”.

Ao Professor Doutor Alcides Guimarães, exemplo de modéstia e hábil liderança pela bondade, minha eterna gratidão e admiração.

Ao Professor Doutor Casimiro Cabrera Peralta e Professora Doutora Marília Abud Cabrera, meus introdutores nas Ciências Fisiológicas dedico este pensamento:

“Temos, acima de tudo, na vida, necessidade de alguém que nos obrigue a realizar aquilo que somos capazes”.

AOS MEUS PAIS

*“Se um dia já homem feito e realizado, sentires que a terra
cede a teus pés, que tuas obras desmoronaram, que não há
ninguém à tua volta para te estender a mão, esquece a tua
maturidade, passa pela tua mocidade, volta à tua infância e
balbucia, entre lágrimas e esperanças, as últimas palavras que
sempre restarão na alma: Minha Mãe. Meu Pai!*

(Rui Barbosa)

A minha namorada Marina,

pela compreensão e ajuda.

“O ser humano é o mais complexo, o mais variado e o mais inesperado entre todos os seres do universo conhecido.

Relacionar-se com ele, lidar com ele, haver-se com ele, é por isso, a mais emocionante das aventuras.

Em nenhuma outra assumimos tanto o risco de nos envolver, de nos deixar seduzir, arrastar, dominar, encantar...”

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor José Martins Filho, Magnífico Reitor da Universidade Estadual de Campinas.

Ao Professor Doutor José Ranali, Digníssimo Diretor da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP, pela dedicação na administração desta Faculdade.

Ao Professor Doutor Mário Fernando de Góes, Coordenador Geral dos Cursos de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP, pelo empenho em melhorar a qualidade de ensino e pesquisa.

Ao Professor Doutor Frab Norberto Bóscolo, Professor Titular da Área de Radiologia do Departamento de Diagnóstico Oral da FOP-UNICAMP, pela amizade.

Ao Professor Doutor José Francisco Höfling, Professor Titular das Áreas de Microbiologia e Imunologia do Departamento de

Diagnóstico Oral da FOP-UNICAMP, pelo incentivo no decorrer deste trabalho.

À Sra. Shirley Rosana Sbravatti Moreto, à minha gratidão, pela colaboração e ajuda dispensada.

À Miris Cristina Recchia, que com sua simpatia e alegria muito colaborou na realização deste trabalho.

Aos Técnicos Sr. Carlos Alberto Aparecido Feliciano e Sr. José Alfredo da Silva, pelo apoio na realização no experimento.

Aos alunos do Curso de Mestrado em Fisiologia e Biofísica do Sistema Estomatognático, pela amizade, ambiente de camaradagem e apoio. Em especial ao amigo Rúben de Faria Negrão Filho, exemplo de profissional dotado de caráter íntegro, com atitudes leais e claras.

À CAPES, pelo auxílio financeiro concedido.

A todos, que direta ou indiretamente participaram e ajudaram nesta pesquisa.

SUMÁRIO

	Páginas
LISTA DE TABELAS	01
LISTA DE QUADROS	02
LISTA DE GRÁFICOS.....	05
RESUMO	06
1. INTRODUÇÃO	09
2. REVISTA DA LITERATURA	13
3. MATERIAL E MÉTODOS	31
3.1. Animais	32
3.2. Distribuição dos Grupos Experimentais e Procedimentos Cirúrgicos.....	32
3.2.1. <i>Procedimento Cirúrgico</i>	33
3.2.2. <i>Grupos Experimentais</i>	34
3.3. Tempo de Sacrifício e Coleta do Conteúdo Estomacal para Avaliação	35
3.4. Tratamento Estatístico	37
4. RESULTADOS	38
4.1. Análise do Peso	39
4.2. Análise do volume do Suco Gástrico	42
4.3. Análise do pH do Suco Gástrico	45
4.4. Análise da Acidez Livre e da Acidez Total do Suco Gástrico	47
4.5. Análise da Atividade Péptica do Suco Gástrico	50
5. DISCUSSÃO	53
6. CONCLUSÕES	65

APÊNDICE	68
SUMMARY	79
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	82

LISTA DE TABELAS

	Páginas
Tabela 1 - Valores médios do peso inicial (gramas) dos animais dos grupos soro fisiológico, indometacina, betametasona, e diclofenaco de potássio.	39
Tabela 2 - Valores médios do peso final (gramas) dos animais dos grupos soro fisiológico, indometacina, betametasona, e diclofenaco de potássio.	40
Tabela 3 - Valores médios do volume (ml) do suco gástrico proveniente dos animais dos grupos soro fisiológico, indometacina, betametasona e diclofenaco de potássio.	43
Tabela 4 - Valores médios do pH do suco gástrico proveniente dos animais dos grupos soro fisiológico, indometacina, betametasona e diclofenaco de potássio.	45
Tabela 5 - Valores médios da acidez livre ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico proveniente dos animais dos grupos soro fisiológico, indometacina, betametasona e diclofenaco de potássio.	48
Tabela 6 - Valores médios da acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico proveniente dos animais dos grupos soro fisiológico, indometacina, betametasona e diclofenaco de potássio.	
Tabela 7 - Valores médios da atividade péptica ($\text{UE}/4\text{h}$) do suco gástrico proveniente dos animais dos grupos soro fisiológico, indometacina, betametasona e diclofenaco de potássio.	51

LISTA DE QUADOS

	Páginas
Quadro 1 - Análise de variância do peso inicial dos animais.	40
Quadro 2 - Análise de variância do peso final dos animais.	41
Quadro 3 - Análise de variância do volume do suco gástrico.	43
Quadro 4 - Análise de variância do pH do suco gástrico. ...	46
Quadro 5 - Análise de variância da acidez livre do suco gástrico.	48
Quadro 6 - Análise de variância da acidez livre total do suco gástrico.	49
Quadro 7 - Análise de variância da atividade péptica do suco gástrico.	51
Quadro 8 - Valores individuais dos pesos inicial e final em gramas, dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de soro fisiológico. (Apêndice).....	69
Quadro 9 - Valores individuais dos pesos inicial e final em gramas, dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de indometacina a 3mg/kg de peso. (Apêndice).....	69
Quadro 10 - Valores individuais dos pesos inicial e final em gramas, dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução do Diclofenaco de Potássio a 2mg/kg de peso. (Apêndice).....	70

Quadro 11 -	Valores individuais dos pesos inicial e final em gramas, dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de Betametasona a 0,5mg/kg de peso. .(Apêndice).....	70
Quadro 12 -	Valores individuais do volume de suco gástrico (ml), dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de indometacina a 3mg/kg de peso. (Apêndice).....	71
Quadro 13 -	Valores individuais do volume de suco gástrico (ml), dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de Betametasona a 0,5mg/kg de peso. (Apêndice).....	71
Quadro 14 -	Valores individuais do volume de suco gástrico (ml), dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de soro fisiológico. (Apêndice).....	72
Quadro 15 -	Valores individuais do volume de suco gástrico (ml), dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de Diclofenaco de Potássio a 2mg/kg de peso. (Apêndice).....	72
Quadro 16 -	Valores individuais do pH, do suco gástrico dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de Diclofenaco de Potássio a 2mg/kg de peso. (Apêndice).....	73
Quadro 17 -	Valores individuais do pH, do suco gástrico dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de soro fisiológico.	73
Quadro 18 -	Valores individuais do pH, do suco gástrico dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de Betametasona a 0,5mg/kg de peso. (Apêndice).....	74
Quadro 19 -	Valores individuais do pH, do suco gástrico dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de Indometacina a 3mg/kg de peso. (Apêndice).....	74

Quadro 20 -	Valores individuais de acidez livre e acidez total do suco gástrico dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de Indometacina a 3mg/kg de peso. (Apêndice)....	75
Quadro 21 -	Valores individuais de acidez livre e acidez total do suco gástrico dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de Betametasona a 0,5mg/kg de peso. (Apêndice).....	75
Quadro 22 -	Valores individuais de acidez livre e acidez total do suco gástrico dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de soro fisiológico. (Apêndice).....	76
Quadro 23 -	Valores individuais de acidez livre e acidez total do suco gástrico dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de Diclofenaco de Potássio a 2mg/kg de peso. (Apêndice).....	76
Quadro 24 -	Valores individuais de atividade péptica em UE/4h, nos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de Betametasona a 0,5mg/kg de peso.	77
Quadro 25 -	Valores individuais de atividade péptica em UE/4h, nos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de soro fisiológico. (Apêndice).....	77
Quadro 26 -	Valores individuais de atividade péptica em UE/4h, nos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de Diclofenaco de Potássio a 2mg/kg de peso. (Apêndice).....	78
Quadro 27 -	Valores individuais de atividade péptica em UE/4h, nos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de Indometacina a 3mg/kg de peso. (Apêndice).....	78

LISTA DE GRÁFICOS

	Páginas
Gráfico I - Valores médios dos pesos inicial e final (gramas), dos animais dos grupos: soro fisiológico (S), indometacina (I), betametasona (B), e diclofenaco de potássio (D).	41
Gráfico II - Valores médios do volume (ml) do suco gástrico proveniente dos animais dos grupos: soro fisiológico (S), indometacina (I), betametasona (B), e diclofenaco de potássio (D).	44
Gráfico III - Valores médios do pH do suco gástrico proveniente dos animais dos grupos: soro fisiológico (S), indometacina (I), betametasona (B), e diclofenaco de potássio (D).	46
Gráfico IV - Valores médios da acidez livre e acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico proveniente dos animais dos grupos: soro fisiológico (S), indometacina (I), betametasona (B), e diclofenaco de potássio (D).	49
Gráfico V - Valores médios a atividade péptica (UE/4h) do suco gástrico proveniente dos animais dos grupos: soro fisiológico (S), indometacina (I), betametasona (B), e diclofenaco de potássio (D).	52

RESUMO

RESUMO

Trabalhos têm relacionado antiinflamatórios com alterações gástricas. Este trabalho foi realizado com o intuito de verificar a influência de antiinflamatórios esteróides (betametasona) e não esteróides (indometacina e diclofenaco de potássio) sobre a secreção gástrica de ratos. Quarenta ratos (Wistar), machos com 120 dias de idade, pesando em média 380g, foram submetidos a jejum de 72 horas, e a seguir anestesiados com éter, e submetidos à ligação do piloro e administração oral (intragástrica) de 0,5ml de soro fisiológico; 0,5ml de solução de indometacina (3mg/kg de peso); 0,5ml de solução de diclofenaco de potássio (2mg/kg de peso); 0,5ml de solução de betametasona (0,5mg/kg de peso) respectivamente Grupos I, II, III e IV. Após 4 horas, os animais foram sacrificados e o estômago removido para coleta do suco gástrico, no qual foram avaliados os seguintes itens: pH, volume, acidez livre, acidez total e atividade péptica. Resultados: **Volume (ml) e pH:** G-I (5,01 e 1,44); G-II (8,08* e 1,08*); G-III (6,83* e 1,27*); G-IV (4,53* e 1,82*); **Acidez livre e total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$):** G-I (434,75 e 572,34); G-II (907,26* e 1021,72*); G-III (736,39* e 830,83*); G-IV (339,15* e 458,17*); **Atividade Péptica (UE/4h):** G-I (6,32); G-II (4,21*), G-III (6,51*); G-IV (5,24*).

* Estatisticamente significativo em relação ao controle (5%) - 1 UE = 0,2 μ de pepsina. A indometacina interferiu na secreção ácida do estômago, induzindo um aumento significativo da acidez livre/total, e conseqüentemente, uma redução de pH e uma inibição da atividade péptica. A betametasona, da mesma forma afetou a secreção gástrica, induzindo um aumento de secreção ácida do estômago porém, em menor grau que a indometacina, e não interferiu na atividade péptica. Por outro lado o diclofenaco de potássio, não alterou a atividade péptica nem o volume de suco gástrico, mas aumentou, significativamente, o pH, indicando menor secreção ácida, embora a redução da acidez livre e total não tenha sido significativo em relação aos controles.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Os antiinflamatórios têm, sabidamente, uma influência sobre a secreção gástrica provocando, freqüentemente, distúrbios gastrointestinais.

Existe uma correlação positiva entre a incidência e a gravidade dos efeitos colaterais dos antiinflamatórios com o tipo de droga empregada, a dose, a posologia e, principalmente, a duração do tratamento.

CARLSON et al (1987), em estudos sobre hemorragias gastrointestinais em 88.034 pacientes verificaram que 1 entre 7 usavam antiinflamatórios não esteróides (AINES), e que esta proporção estava relacionada com a freqüência e a duração da administração da droga.

A presença do antiinflamatório atua como um estímulo, através da irritação química da parede do estômago, tanto em células mucosas da superfície como nas glândulas mais profundas, com conseqüente aumento da secreção.

A estimulação da secreção gástrica é regulada por neurotransmissores que atuam nas glândulas, como a acetilcolina, a gastrina e a histamina. A acetilcolina estimula a secreção de todos os tipos celulares secretores nas glândulas gástricas incluindo células pépticas, parietais e mucosas. Já a gastrina e a histamina estimulam a secreção de ácido pelas células parietais.

A estimulação vagal passa para o sistema nervoso mioentérico da parede gástrica e, conseqüentemente, para as glândulas gástricas através da liberação de acetilcolina. Também ocorre o sinal secretor gerado por reflexos locais que ocorrem no próprio sistema nervoso mioentérico.

Outras substâncias, como os antiinflamatórios, também podem estimular as células secretoras gástricas.

A presença dos mesmos na superfície gástrica afeta, diretamente, todos estes processos secretórios, apresentando uma variada gama de efeitos colaterais.

Os antiinflamatórios podem causar dano ao trato gastrointestinal, principalmente ao estômago, por efeito local de interações sistêmicas com a síntese de prostaglandinas. Este dano

ocorre, principalmente, pela inibição da síntese de prostaglandinas levando a um comprometimento das funções defensivas (HALTER, 1988).

Existe uma associação direta entre a inibição da formação de prostaglandina gástrica e o potencial para induzir lesões gástricas em animais experimentais (WHITTLE et al, 1978).

2. REVISTA DA LITERATURA

2. REVISTA DA LITERATURA

Existe uma gama enorme de medicamentos indicados na prevenção e no tratamento da resposta inflamatória. Dentre estes, destacam-se pela sua potência e eficácia clínica, os antiinflamatórios esteróides (ou hormonais) e os não esteróides (ou não hormonais). Entretanto, os efeitos colaterais dos agentes antiinflamatórios muitas vezes limitam ou até contra indicam o seu emprego clínico.

Os mais frequentes desses efeitos são os distúrbios gastrointestinais, caracterizados, principalmente, por náuseas e vômitos, podendo também ocorrer dispepsia, constipação, diarreia e sangramento ocasional.

Nestas últimas décadas, desde que HENCH et al (1949) descobriram as potentes propriedades antiinflamatórias da cortisona, este composto e uma série de outros novos corticosteróides têm sido empregados em praticamente todas as especialidades da medicina. A literatura é repleta de trabalhos demonstrando o sucesso do uso clínico dos corticosteróides, particularmente nas áreas de reumatologia, dermatologia, alergia e oftalmologia.

Os corticosteróides são responsáveis por diferentes ações e efeitos farmacológicos: antagonizar a vasodilatação provocada por cininas vasoativas (SCHAUER, 1974), inibir a síntese de prostaglandinas (JOHNSON et al, 1982) além de possuir um efeito direto no sistema vascular quando aplicadas tópicamente, ou administrado por via sistêmica (CLAMAN, 1983).

DI ROSA et al (1985), sugeriram que o mecanismo de ação dos corticosteróides está centrado na formação de um complexo receptor-esteróide citoplasmático que, penetrando no núcleo de células alvo, estimula um RNA que induz à síntese de proteínas efetoras. Tais proteínas seriam as lipocortinas, que inibem a síntese da fosfolipase A_2 e, conseqüentemente, dos principais metabólitos do ácido araquidônico (prostaglandinas e leucotrienos), as vasocortinas (que modulam a resposta vascular) e os peptídeos que aumentariam os níveis fisiológicos de cininase II (enzima conversora de angiotensina). A combinação dos efeitos destas proteínas, segundo os autores, ocorre com o cortisol em níveis fisiológicos como também, em doses supra-fisiológicas de corticosteróides sintéticos.

RASANEN (1960), analisando a mucosa gástrica de ratos, tratados com glucocorticóides (dexametasona), por cinco dias pode observar que houve uma diminuição do número de mastócitos na mucosa gástrica.

CONN & BLITZER (1976), observaram um aumento na prevalência de úlcera péptica em pacientes tratados com esteróides, sugerindo uma associação entre a terapia com esteróides e o desenvolvimento de úlcera péptica em humanos.

DUNN, et al (1983) trabalhando com um grupo de 39 crianças, tratadas com antiinflamatórios esteróides, observaram que oito delas desenvolveram úlcera péptica.

Segundo WALLACE et al (1987), antiinflamatórios esteróides causam uma redução da síntese de leucotrienos C4m e da atividade da mieloperoxidase, sendo este fato relacionado a diminuição de mastócitos na mucosa gástrica.

WALLACE et al (1988), utilizando um agente pró-ulcerogênico, o fator de ativação plaquetária ACETER (100 mg/kg/min.), intravenosamente, em ratos, como um mediador endógeno de danos gastrointestinais, associado a um

antiinflamatório esteróide (dexametasona), observaram que este esteróide reduziu, significativamente, o dano causado pelo fator de ativação plaquetária e a hemoconcentração. Os autores sugeriram que produtos derivados do ácido araquidônico via lipoxigenase tal como o leucotrieno C₄, podem mediar algumas das ações do fator de ativação plaquetária no que se refere às lesões gástricas.

FADUL et al (1988), ao examinar 333 pacientes, com compressão na medula espinhal, tratados com esteróides observaram que de 107 pacientes tratados com 16 mg /dia de dexametasona, 2,8% desenvolveram perfuração gastrointestinal e 1,9% sangramento gastrointestinal. Os 226 pacientes restantes, receberam 100mg/dia de dexametasona destes, 2,7% desenvolveram perfuração gastrointestinal e 3,5% sangramento. Apesar dos índices de lesões gastrointestinais serem semelhantes nas duas dosagens, o risco de sangramento pode aumentar em casos de superdosagens.

KENNETH et al (1994), constataram que associação de antagonistas de receptores H₂, com antiinflamatórios esteróides tem um efeito protetor da mucosa gástrica, no início do tratamento, evitando efeitos adversos.

Além dos corticosteróides, uma outra grande família de medicamentos tem sido amplamente empregada, com o objetivo de prevenir ou atenuar os eventos da inflamação. Estes são os antiinflamatórios não esteróides ou não hormonais denominados, genericamente, no Brasil por AINES.

VANE (1971) demonstrou pela primeira vez que a “aspirina” e similares (AINES) inibiam a síntese de prostaglandinas, sugerindo que este seria o principal mecanismo da ação antiinflamatória destes medicamentos.

SZCZEKLIK et al (1977), observaram um importante efeito farmacológico produzido pelos AINES, envolvendo a inibição da enzima ciclooxigenase, que converte o ácido araquidônico em prostaglandinas. As prostaglandinas são formadas a partir do ácido araquidônico, que é clivado dos fosfolipídeos localizados na membrana celular. O ácido araquidônico é clivado via ciclooxigenase, e ocorre a formação de prostaglandinas (PGD, PGE, PGF), prostaciclina e tromboxanos.

Inicialmente pensou-se que os AINES não tivessem ação na outra via metabólica do ácido araquidônico, mediada pela lipoxigenase, que leva à produção de leucotrienos e lipoxinas.

Desta forma, os AINES exerceriam duas ações distintas: uma delas seria antiinflamatória por inibir a síntese de prostaglandinas, a outra pró-inflamatória justamente por desviar o metabolismo do ácido araquidônico para a via lipoxigenase, levando portanto a uma concentração maior de leucotrienos.

O leucotrieno B_4 (LTB_4) parece induzir a secreção de enzimas lisossomais dos neutrófilos (GOETZL & PICKETT, 1980), a agregação e a aderência destas células ao endotélio vascular (PALMBLAD et al, 1981; HIGGS & MONCADA, 1985) como também a geração de íons superóxidos (MOILANEN et al, 1988).

Entretanto, MOILANEN et al (1988) observaram que os AINES em altas concentrações inibem a síntese de leucotrieno B_4 . HOCHBERG (1989), baseado na evidência de que o LTB_4 se constitui num poderoso agente quimiotático para os leucócitos, sugeriram que a inibição de sua síntese pelos AINES poderia contribuir para a ação antiinflamatória dessas drogas.

DAVEMPORT et al (1964), sugeriram, ao analisar pacientes, que a inibição da prostaglandina é um fator predisponente à injúria da mucosa estomacal causada pelos AINES, destacando-se a importância dos efeitos locais e sistêmicos dos AINES, como causa da toxicidade sobre o trato gastrointestinal.

ROBERT (1979), mostrou que tanto em animais experimentais quanto no homem, a inibição da síntese de prostaglandinas é responsável pela indução ao dano à mucosa gástrica, causada pelos AINES, através da observação de que aplicações tópicas de prostanóides à mucosa gástrica ou aumento da síntese de prostaglandinas em tecidos gástricos podem, prevenir em muito, os efeitos nocivos dos antiinflamatórios. O termo "cicloproteção" tem sido utilizado para este fenômeno.

RAINSFORD (1982), observou que ratos quando expostos a antiinflamatórios não esteróides, e sacrificados 2 horas depois não apresentaram severas lesões gástricas, concluindo que nesse curto período de exposição da mucosa ao AINE, não ocorreram alterações histológicas significativas.

LIGUMSKY et al (1983), sugeriram que a administração de antiinflamatórios não esteróides em ratos, pode inibir a síntese de prostaglandina de 87 a 95%, sem a formação de lesões na mucosa estomacal.

REINHART et al (1983), trabalhando com a mucosa gastrointestinal, de ratos, verificaram que tanto a inibição de prostaglandina como da enzima ciclooxygenase exercem um profundo efeito atrófico sobre a mucosa gástrica.

COLES et al (1983), verificaram que 34 a 46% dos pacientes expostos a antiinflamatórios não esteróides, desenvolveram efeitos secundários no trato gástrico, desde suaves sintomas como indigestão até úlcera com formação de perfuração.

GRAHAM et al (1983), afirmaram que o incremento na permeabilidade celular e a perda sangüínea dentro do lúmen gástrico (em casos de úlceras), tem uma tendência a diminuir durante o tratamento prolongado de AINES, um fenômeno confirmado, tanto em animais experimentais como no homem.

VAN KOLFSCHOFTEN et al (1983) verificando os efeitos da prostaglandina na atividade ulcerogênica da indometacina, no estômago de ratos, observaram que a prostaglandina E₂ exógena, administrada em intervalos de tempo após o tratamento com indometacina, era efetiva na redução da severidade das lesões gástricas induzidas por esse agente, sugerindo, também, que a prostaglandina pode interferir na progressão das lesões, inibindo a secreção ácida.

WHITTLE (1983), analisando a patogênese gástrica induzida por AINES em ratos, verificou que os antiinflamatórios não esteróides com capa entérica e os administrados como pré-drogas, conservaram sua ulcerogênicidade, apesar de não serem expostos a superfície do epitélio gástrico numa forma ativa, sugerindo que os antiinflamatórios não esteróides produzem lesão da mucosa gástrica, em virtude de sua habilidade em reduzir a síntese de prostaglandina. Todos os antiinflamatórios não esteróides inibem a ciclooxigenase, ainda que, tenham variação considerável em sua potência. O mecanismo através do qual a redução da síntese de prostaglandinas, resulta em lesão da mucosa, ainda não está estabelecido, sabe-se que elas afetam, virtualmente, cada componente de defesa da mucosa, aumentando a susceptibilidade desta aos agentes lesivos. Desta forma, o pré-tratamento com

antiinflamatórios não esteróides predispõe a mucosa a lesão induzida por irritantes tópicos.

BAUMGARTNER et al (1985), observaram na mucosa gástrica de ratos, que as prostaglandinas prolongam o ciclo de vida das células produtoras de muco da superfície estomacal sendo que, a vida média destas células, é, significativamente, reduzida pela administração de indometacina.

WHITTLE et al (1985), observaram que a inibição da síntese de prostaglandina endógena em ratos, causou uma redução, significativa, do fluxo sangüíneo da mucosa gástrica, e, que além de reduzir o efeito vasodilatador da prostaglandina, existiu também a possibilidade, que a inibição da enzima ciclooxigenase desvie o metabolismo do ácido araquidônico para a via da lipoxigenase, gerando produtos vasoconstritores, tais como os leucotrienos (LTC_4), que atuam sobre a microcirculação da mucosa.

COMMITTEE ON SAFETY OF MEDICINES (1986), comparando índices de ocorrências de hemorragias gastrointestinais entre milhares de prescrições de AINES, concluiu que estes não

apresentam segurança, a não ser quando utilizados em doses muito pequenas.

SOLL (1986), analisando a mucosa gástrica de cães, notou que as prostaglandinas parecem ser importantes moduladores da secreção epitelial, mediando as respostas de transportes iônicos ao antígeno luminal, e estimulando a secreção gástrica de bicarbonato. Por outro lado, elas são também um potente inibidor da secreção ácida estimulada pela histamina, através de efeito direto sobre receptores das células parietais.

SZABO (1987), afirmou que um fator importante na proteção da mucosa pela prostaglandina, é a interação do muco gástrico com os íons H^+ luminas. A superfície epitelial do estômago está coberta por uma delgada mas contínua camada de muco alcalino, composto por glicoproteínas e bicarbonato secretados pelas células mucosas adjacentes, desta forma, existindo um baixo pH na região luminal e um pH quase neutro sobre a superfície celular. Os prostanóides, podem estimular diretamente a superfície das células da mucosa para produzir muco e bicarbonato, sendo que esta secreção diminui, drasticamente, pela inibição da enzima ciclooxigenase.

Segundo TSAI (1987) as prostaglandinas naturais e sintéticas têm sido mostradas como sendo potentes inibidoras da secreção de ácido gástrico, oferecendo também, uma proteção contra a úlcera péptica em animais e em humanos. A prostaglandina, indutora de efeitos citoprotetores, pode estar envolvida no aumento do fluxo sangüíneo, na secreção de bicarbonato, na restituição do transporte ativo de sódio, na secreção de muco, na retrodifusão de ácido, como também, na manutenção dos níveis normais de DNA, RNA e proteínas na mucosa gástrica.

RASK-MADSEN (1987), considera que, em humanos, as mudanças no muco, na secreção de bicarbonato e no fluxo sangüíneo, são os aspectos mais importantes dos danos agudos causados pelos AINES enquanto que, o desequilíbrio no crescimento celular pode ser responsável pelo desenvolvimento de lesões crônicas.

LEVINE et al (1990), analisando as células parietais da mucosa gástrica de coelhos, notaram a importância fisiológica das prostaglandinas como inibidores da secreção ácida. Demonstraram que, após a administração de inibidores da enzima ciclooxigenase, houve um incremento na taxa de secreção ácida.

TAKEUCHI et al (1990), verificaram que a indometacina administrada subcutaneamente em ratos (25mg/kg de peso), após um período de 4 horas, induz ao aparecimento de lesões hemorrágicas múltiplas na mucosa glandular. Observaram ainda, a formação de edema sólido na mucosa, em algumas áreas superficiais, uma hora após o tratamento com indometacina.

Por outro lado, GARRICK et al (1986), estudando a permeabilidade vascular e a formação de lesões durante a hipermotilidade gástrica causada pela administração de indometacina, em ratos, observaram que esta hipermotilidade pode ser um fator importante na formação da lesão na mucosa, após a administração do agente antiinflamatório não esteróide. Contudo o mecanismo preciso pelo qual o aumento das contrações gástricas induz a alterações da mucosa, ou contribue à formação de lesões, permanece indefinido.

TAKEUCHI et al (1986) também sugeriram que as mudanças na motilidade gástrica influenciam o desenvolvimento de lesões gástricas induzidas pelo estresse, ou pela administração de drogas antiinflamatórias não esteróides.

OHONO et al (1987) verificaram que o timoprazole, um inibidor da H^+/K^+ -ATPase, apesar de inibir completamente a secreção ácida induzida pela estimulação do nervo vago, não protegeu a mucosa gástrica dos efeitos lesivos da estimulação parassimpática. Como a estimulação do nervo vago induziu tanto a hipermotilidade gástrica quanto a hipersecreção ácida, esses resultados sugeriram que as alterações da motilidade gástrica estão associadas à patogênese das lesões da mucosa.

OKADA(1989) demonstrou que a indometacina administrada em altas doses (25mg/kg) causou lesões não hemorrágicas na primeira hora, tornando-as hemorrágicas com o passar do tempo, e, que o desenvolvimento das lesões, estava relacionado ao aumento da motilidade gástrica.

Tem sido também sugerido um papel para os neutrófilos na patogenia induzida por antiinflamatórios não esteróides.

Os neutrófilos são responsáveis pela produção de radicais oxigenados tóxicos (ânions superóxidos, peróxido de hidrogênio e radicais hidroxilas), visando a destruição de microorganismos invasores. Entretanto, esse sistema tóxico de

defesa pode, ocasionalmente, ser dirigido às células normais do hospedeiro (KLEBANOFF, 1980).

WEISS et al (1981), demonstraram que os neutrófilos humanos podem destruir uma cultura de células endoteliais através da formação de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) .

Segundo WEDMORE & WILLIAMS (1981), além da função de gerar radicais tóxicos com propriedades destrutivas, os neutrófilos também teriam um papel importante no controle da permeabilidade capilar.

KITAHORA & GUTH (1987), verificando o efeito dos antiinflamatórios não esteróides na microcirculação da mucosa gástrica em ratos, e a secreção de ácido clorídrico, notaram que houve redução do fluído sangüíneo desta mucosa devido a aderência de trombos brancos às paredes dos vasos na microcirculação, formando-se, subseqüentemente, lesões hemorrágicas nas regiões de perfusão reduzida.

PIHAN et al (1987), demonstraram que os radicais oxigenados, derivados de neutrófilos, têm um papel importante na patogênese gástrica induzida pela administração de AINES. Os

autores verificaram que dois anti-oxidantes enzimáticos (dismutase superóxido e catalase) podem reduzir, significativamente, a extensão do dano à mucosa gástrica induzida pela indometacina.

WALLACE et al (1990), trabalhando com ratos, verificaram que a depleção dos neutrófilos circulantes pelo tratamento com soro anti-neutrófilo ou metrotexato pode reduzir, significativamente, a susceptibilidade da mucosa estomacal ao dano induzido por indometacina. Os autores observaram que o fluido sangüíneo, nos vasos da microcirculação da mucosa estomacal de ratos, começa a diminuir, e se desenvolve, conseqüentemente à necrose desta mucosa, pela presença de antiinflamatórios não esteróides. Entretanto, quando os animais foram tratados com anticorpos anti-neutrófilo ou metrotexato, o efeito lesivo da indometacina foi drasticamente reduzido.

WALLACE et al (1993) sugeriram uma relação entre a supressão da síntese de prostaglandina pelos AINES, e a aderência de leucócitos. A adesão leucocitária foi observada durante os 30 minutos que se seguiram a uma perfusão de indometacina, em um vaso mesentérico. A síntese de prostaglandina E_2 pelo sangue portal, retirado 30 minutos após a administração de indometacina, foi suprimida em mais de 90% em relação aos controles e a síntese de

prostaglandina gástrica foi inibida, em torno de 90%, nos primeiros 15 minutos da administração de indometacina.

Com a finalidade de trazer alguma contribuição a respeito da interação de medicamentos com as secreções gástricas, propôs-se neste trabalho, verificar a ação de antiinflamatórios esteróides (Betametasona), e não esteróides (Indometacina e Diclofenaco de Potássio) sobre a secreção gástrica de ratos, nos seguintes parâmetros: volume do suco gástrico, pH, acidez livre, acidez total e atividade péptica.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Animais

Para a realização deste trabalho foram utilizados quarenta ratos, (*Rattus Norvégicus*, *Albinus*, *Wistar*), machos, adultos (120 dias) pesando em média 380g, procedentes do Centro de Bioterismo da UNICAMP (mantidos sob barreira de qualidade sanitária).

Durante o período que antecedeu o experimento os animais foram alimentados com ração balanceada padrão e água "ad libitum".

3.2. Distribuição dos Grupos Experimentais e Procedimentos Cirúrgicos.

Os animais foram distribuídos, de forma aleatória, em quatro grupos, cada um contendo dez ratos e submetidos a jejum

por 72 horas em gaiolas individuais contendo solução aquosa de Glicose a 8% e NaCl a 0,2%.

Os ratos foram pesados antes e após o jejum.

3.2.1. Procedimento Cirúrgico

Os ratos foram anestesiados por inalação de éter etílico em cuba de vidro e após, colocados em mesa cirúrgica para realização da tricotomia da região ventral mediana, onde foi feita uma incisão linear no sentido longitudinal, com lâmina de bisturi de, aproximadamente, 1cm de comprimento por 3mm de profundidade, através da qual e com o auxílio de uma pinça de ponta romba fez-se a ligadura do piloro com fio de sutura de algodão.

A seguir foi realizada a sutura, e os animais ainda anestesiados, foram submetidos aos diversos tratamentos, nos diferentes grupos experimentais.

3.2.2. Grupos Experimentais

GRUPO I - CONTROLE - 10 animais os quais, imediatamente após o ato cirúrgico, receberam administração oral (intragástrica), de 0,5ml de soro fisiológico, com auxílio de uma seringa centesimal de 1,0ml com cânula de polietileno acoplada. O volume foi padronizado por ser equivalente àquele a ser empregado nos demais grupos.

GRUPO II - Os ratos pertencentes a este grupo receberam administração oral (intragástrica) de 0,5ml da solução de Indometacina* na concentração de 3mg/kg de peso.

GRUPO III - Os animais deste grupo receberam intragastricamente, 0,5ml de solução de Betametasona** na concentração de 0,5mg/kg de peso.

GRUPO IV - Este grupo recebeu administração intragástrica de 0,5ml de solução de Diclofenaco de Potássio*** na concentração de 2mg/kg de peso.

* Indocid - Prodome

** Celestone - Schering - Plough

*** Cataflan 75 - CIBA-GEIGY

3.3 - Tempo do Sacrifício e Coleta do Conteúdo Estomacal para Avaliação.

Quatro horas após a cirurgia e a administração das drogas, os animais foram novamente anestesiados com éter etílico e colocados em mesas cirúrgicas, a cavidade abdominal foi aberta e com o auxílio de uma pinça “dente de rato” presa na porção distal do esôfago, tiveram seus estômagos retirados.

Os estômagos foram transferidos para Placas de Pétri onde sofreram uma limpeza com água destilada e a seguir foram secos por meio de uma gaze.

Imediatamente após esta limpeza, foi coletado o conteúdo estomacal em um becker e transferido para um tubo graduado de plástico onde se mediu o volume e se centrifugou o mesmo por 25 minutos a 3000rpm.

Após a centrifugação, o sobrenadante foi transferido para outro tubo de ensaio esterilizado.

O suco gástrico obtido foi submetido às análises de pH (Peagâmetro Digimed DMPH-2), e à determinação da acidez livre e

total foi feita pela titulação com NaOH a 0,1N, em microbureta, utilizando-se como indicadores o Azul de Bromofenol e a Fenofaleína. A acidez livre corresponde à concentração de H^+ resultante da associação iônica do HCl, e a acidez total à concentração de H^+ resultante da dissociação iônica de toda e qualquer substância capaz de liberar H^+ . Os valores obtidos foram expressos em $\mu Eq/4h$.

A atividade péptica do suco gástrico foi determinada de acordo com o método de SCHLAMOWITZ e PETTERSON (1959), utilizando-se como substrato para a pepsina, a albumina desnaturada pela uréia em pH 3,5. Os resultados foram expressos em unidades enzimáticas totais tomado-se como preparação um padrão de pepsina, constituído por uma solução de gasterase numa concentração de $4\mu g$ de pepsina/ml.

3.4 - Tratamento Estatístico

Para as análises estatísticas foram utilizados os esquemas de variância de ensaios inteiramente ao acaso, e para a comparação das médias, foi usado o teste de Tukey, a nível de 5% de probabilidade.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. ANÁLISE DO PESO

Os valores médios do peso inicial dos animais dos grupos: soro fisiológico, indometacina, betametasona, e diclofenaco de potássio encontram-se expressos na Tabela 1, e a respectiva análise de variância, no Quadro 1. Para análise estatística do peso inicial dos animais foi utilizado o teste de Tukey com significância ao nível de 5% , e pelos resultados obtidos, pode-se observar que não houve diferença significativa entre os grupos.

TABELA 1 - Valores médios do peso inicial (gramas) dos animais dos grupos soro fisiológico, indometacina, betametasona, e diclofenaco de potássio.

GRUPOS	PESO
soro fisiológico	388.30 a
indometacina	377.10 a
betametasona	360.20 a
diclofenaco de potássio	376.20 a

Médias seguidas por letras distintas diferem entre si, ao nível de significância de 5%.
D.M.S. = 33.31536

QUADRO 1 - Análise de variância do peso inicial dos animais.

CAUSAS DA VARIÇÃO	G.L.	S.Q.	Q.M.	Valor F.	Prob>F
Nº TRAT.	3	4009.7000000	1336.5666667	1.7517	0.17272
RESÍDUO	36	27468.2000000	763.0055556		
TOTAL	39	31477.9000000			

Média Geral = 375.450010

Coeficiente de Variação = 7.357%

GL - Graus de liberdade

SQ - Soma dos quadrados

QM - Quadrado das médias

VF - Valor fatorial

Pode-se observar na Tabela 2 os valores médios do peso final após jejum de 72 horas, dos animais dos grupos: soro fisiológico, indometacina, betametasona, e diclofenaco de potássio e respectiva análise de variância no Quadro 2. Pelo teste de Tukey pode-se afirmar que não houve diferença significativa ao nível de 5% entre os grupos.

TABELA 2 - Valores médios do peso final (gramas) dos animais dos grupos: indometacina, betametasona, soro fisiológico e diclofenaco de potássio.

GRUPOS	PESO
soro fisiológico	357.00 a
indometacina	343.50 a
betametasona	335.40 a
diclofenaco de potássio	347.40 a

Médias seguidas por letras distintas diferem entre si, ao nível de significância de 5%.

D.M.S. = 32.46838

QUADRO 2 - Análise de variância do peso final dos animais.

Causas da Variação	G.L.	S.Q.	Q.M.	Valor F.	Prob>F
Nº TRAT.	3	2414.4750000	804.8250000	1.1106	0.35797
RESÍDUO	36	26089.3000000	724.7027778		
TOTAL	39	28503.7750000			

Média Geral = 345.825010

Coeficiente de Variação = 7.784%

No Gráfico I encontram-se os valores médios dos pesos inicial e final dos animais dos quatro grupos experimentais.

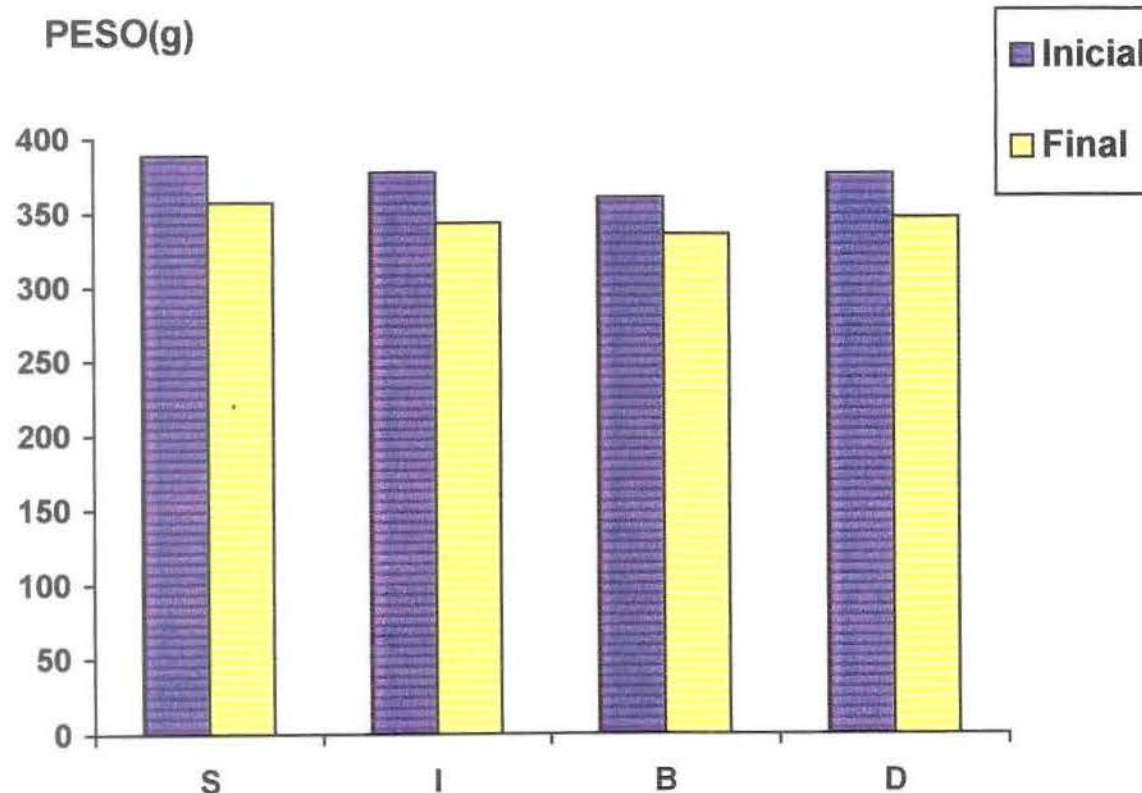


GRAFICO I - Valores médios dos pesos inicial e final (gramas), dos animais dos grupos: soro fisiológico (S), indometacina (I), betametasona (B), e diclofenaco de potássio (D).

Os valores individuais dos pesos inicial e final dos animais encontram-se nos Quadros 8, 9, 10 e 11 do apêndice.

4.2. ANÁLISE DO VOLUME DO SUCO GÁSTRICO

Os valores médios do volume do suco gástrico coletado dos animais dos grupos: soro fisiológico, indometacina, betametasona e diclofenaco de potássio encontram-se na Tabela 3 e no Gráfico II, e a respectiva análise de variância no Quadro 3.

Pelos resultados obtidos pode-se observar que o volume de suco gástrico, proveniente dos animais dos grupos soro fisiológico e diclofenaco de potássio não diferem entre si (nível de 5%), mas apresentam diferenças significativas ao nível de 5% dos grupos indometacina e betametasona.

Os animais do grupo indometacina apresentaram volume de suco gástrico significativamente maior que os dos outros grupos estudados.

TABELA 3 - Valores médios do volume (ml) do suco gástrico proveniente dos animais dos grupos: soro fisiológico, indometacina, betametasona e diclofenaco de potássio.

GRUPOS	VOLUME (ml)
soro fisiológico	5.01 c
indometacina	8.08 a
betametasona	6.83 b
diclofenaco de potássio	4.53 c

Médias seguidas por letras distintas diferem entre si, ao nível de significância de 5%.
D.M.S. = 1.17773

QUADRO 3 - Análise de variância do volume do suco gástrico.

Causas da Variação	G.L.	S.Q.	Q.M.	Valor F.	Prob>F
Nº TRAT.	3	81.0567188	27.0189063	28.3357	0.00001
RESIDUO	36	34.3270265	0.9535285		
TOTAL	39	115.3837453			

Média Geral = 6.112500

Coeficiente de Variação = 15.975%

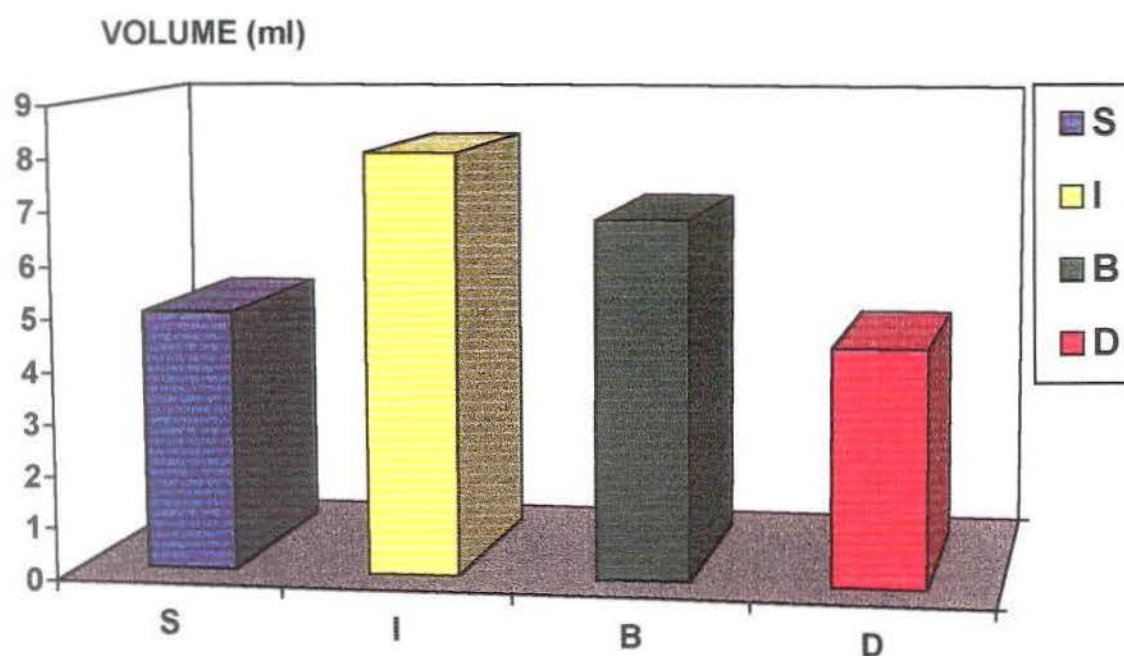


GRÁFICO II - Valores médios do volume (ml) do suco gástrico proveniente dos animais dos grupos: soro fisiológico (S), indometacina (I), betametasona (B) e diclofenaco de potássio (D).

Os valores individuais do volume do suco gástrico dos animais encontram-se nos Quadros 12, 13, 14 e 15 do apêndice.

4.3. ANÁLISE DO pH DO SUCO GÁSTRICO

Os valores médios do pH do suco gástrico proveniente dos animais dos grupos: soro fisiológico, indometacina, betametasona e diclofenaco de potássio encontram-se na Tabela 4 e Gráfico III e a respectiva análise de variância no Quadro 4.

Através da aplicação do teste de Tukey para as médias de tratamento, pode-se observar que os quatro grupos diferem entre si, ao nível de 5%, sendo o maior valor de pH encontrado no grupo diclofenaco de potássio e o menor no grupo indometacina.

TABELA 4 - Valores médios do pH do suco gástrico proveniente dos animais dos grupos: soro fisiológico, indometacina, betametasona e diclofenaco.

GRUPO	pH
soro fisiológico	1.44 c
indometacina	1.08 a
betametasona	1.27 b
diclofenaco de potássio	1.82 d

Médias seguidas por letras distintas diferem entre si, ao nível de significância de 5%.
D.M.S. = 0.13736

QUADRO 4 - Análise de variância do pH do suco gástrico.

Causas da Variação	G.L.	S.Q.	Q.M.	Valor F.	Prob>F
Nº TRAT.	3	2.9647710	0.9882570	76.1881	0.00001
RESÍDUO	36	0.4669663	0.0129713		
TOTAL	39	3.4317373			

Média Geral = 1.406250

Coefficiente de Variação = 8.099%

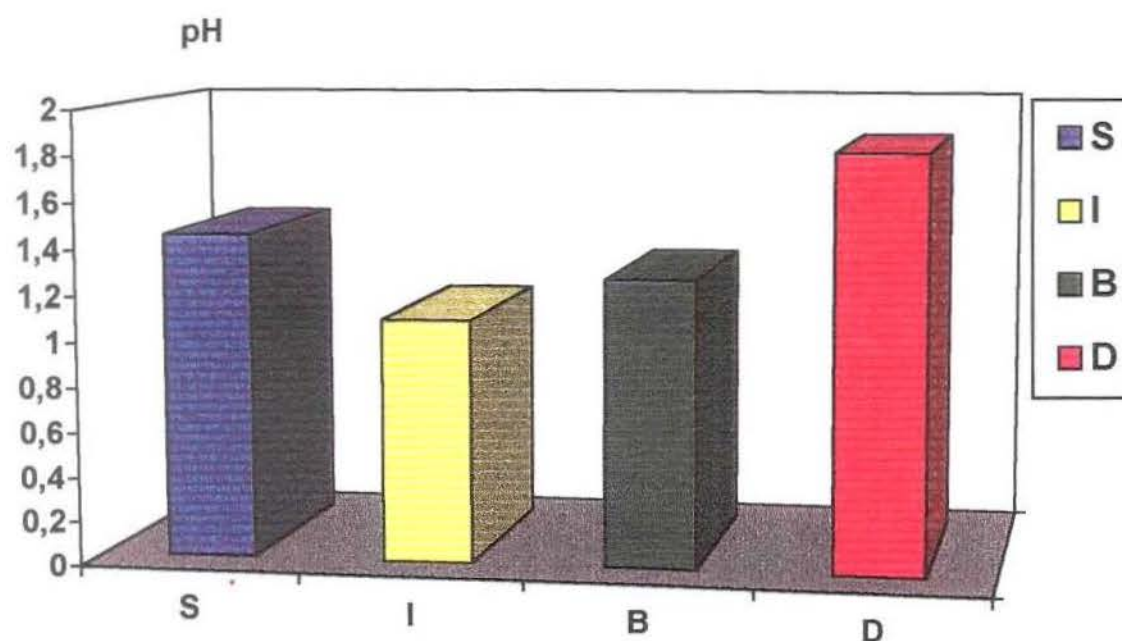


GRÁFICO III - Valores médios do pH do suco gástrico proveniente dos animais dos grupos: soro fisiológico (S), indometacina (I), betametasona (B) e diclofenaco de potássio (D).

Os valores individuais do pH do suco gástrico dos animais encontram-se nos Quadros 16, 17, 18 e 19 do apêndice.

4.4. ANÁLISE DA ACIDEZ LIVRE E DA ACIDEZ TOTAL DO SUCO GÁSTRICO

Nas Tabelas 5 e 6 e no Gráfico 4 encontram-se respectivamente os valores médios da acidez livre e da acidez total do suco gástrico coletado dos animais dos grupos: soro fisiológico, indometacina, betametasona e diclofenaco de potássio, e nos Quadros 5 e 6 as respectivas análises de variância.

Pelos resultados obtidos pode-se observar que a acidez livre apresentada pelo suco gástrico dos animais dos grupos indometacina e betametasona não diferem significativamente entre si, mas apresentam valores significativamente maiores (ao nível de 5%) que os grupos soro fisiológico e diclofenaco de potássio.

O grupo diclofenaco embora tenha apresentado uma redução da acidez livre em relação aos outros grupos, não difere significativamente (ao nível de 5%) do grupo soro fisiológico.

TABELA 5 - Valores médios da acidez livre ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico proveniente dos animais dos grupos: soro fisiológico, indometacina, betametasona e diclofenaco de potássio.

GRUPOS	ACIDEZ LIVRE ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$)
soro fisiológico	434.75 b
indometacina	907.26 a
betametsona	736.39 a
diclofenaco de potássio	339.15 b

Médias seguidas por letras distintas diferem entre si, ao nível de significância de 5%.
D.M.S. = 175.22622 .

QUADRO 5 - Análise de variância da acidez livre do suco gástrico.

Causas da Variação	G.L.	S.Q.	Q.M.	Valor F.	Prob>F
Nº TRAT.	3	2082841.2221270	694280.4073757	32.8926	0.00001
RESÍDUO	36	759870.0245220	21107.5006812		
TOTAL	39	2842711.2466490			

Média Geral = 604.387510

Coeficiente De Variação = 24.038%

TABELA 6 - Valores médios da acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico proveniente dos animais dos grupos: soro fisiológico, indometacina, betametasona e diclofenaco de potássio.

GRUPOS	ACIDEZ TOTAL ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$)
soro fisiológico	572.27 b
indometacina	1021.72 a
betametasona	830.83 a
diclofenaco de potássio	458.17 b

Médias seguidas por letras distintas diferem entre si, ao nível de significância de 5%.
D.M.S. = 193.13143 .

QUADRO 6 - Análise da variância da acidez total do suco gástrico.

Causas da Variação	G.L.	S.Q.	Q.M.	Valor F.	Prob>F
Nº TRAT.	3	1936951.5826393	645650.5275464	25.1798	0.00001
RESÍDUO	36	923096.3112502	25641.5642014		
TOTAL	39	2860047.8938895			

Média Geral = 720.747500

Coefficiente de Variação = 22.217%.

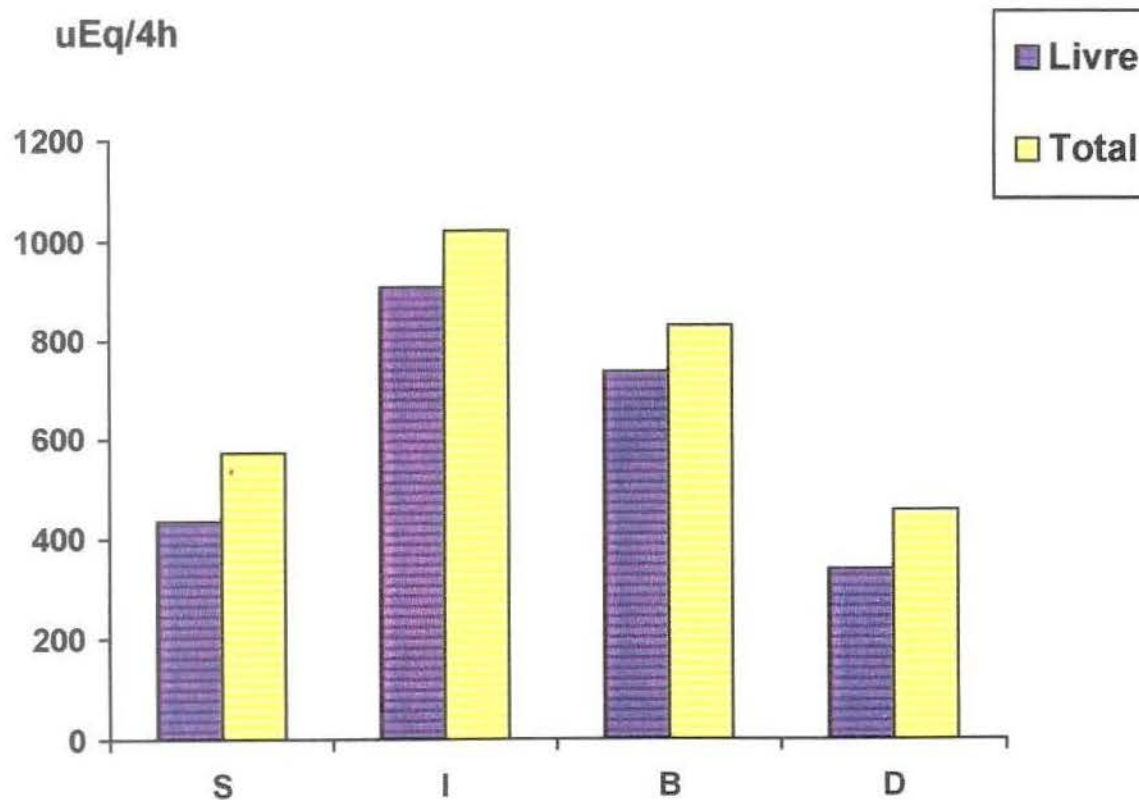


GRÁFICO IV - Valores médios da acidez livre e da acidez total ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$) do suco gástrico proveniente dos animais dos grupos: soro fisiológico (S), indometacina (I), betametasona (B) e diclofenaco de potássio (D).

Da mesma forma, para a acidez total, os grupos indometacina e betametasona não diferem entre si, mas apresentam valores significativamente maiores ao nível de 5%, que os grupos soro fisiológico e diclofenaco de potássio que também não diferem entre si.

Os valores individuais da acidez livre e da acidez total do suco gástrico dos animais encontram-se nos Quadros 20, 21, 22 e 23 do apêndice.

4.5. ANÁLISE DA ATIVIDADE PÉPTICA DO SUCO GÁSTRICO

Na Tabela 7 e no Gráfico V, pode-se observar os valores médios da atividade péptica do suco gástrico coletado dos animais dos 4 grupos experimentais e no Quadro 7 a respectiva análise de variância.

O teste de Tukey para atividade péptica ao nível de significância de 5%, forneceu uma diferença mínima significativa

(d.m.s.) de 1,8999. Com base nesse valor pode-se afirmar que somente os animais do grupo indometacina apresentaram uma redução significativa da atividade péptica em relação aos grupos betametasona e soro fisiológico.

A atividade péptica apresentada pelo suco gástrico dos animais dos grupos betametasona, soro fisiológico e diclofenaco de potássio não diferem entre si.

TABELA 7 - Valores médios da atividade péptica (UE/4h) do suco gástrico proveniente dos animais dos grupos: soro fisiológico, indometacina, betametasona e diclofenaco de potássio.

GRUPOS	ATIVIDADE PÉPTICA (UE/4 h)
soro fisiológico	6.32 a
indometacina	4.21 b
betametasona	6.51 a
diclofenaco de potássio	5.24 a b

Médias seguidas por letras distintas diferem entre si, ao nível de significância de 5%.
D.M.S. = 1.89990 .

QUADRO 7 - Análise de variância da atividade péptica do suco gástrico.

Causas da Variação	G.L.	S.Q.	Q.M.	Valor F.	Prob>F
Nº TRAT.	3	33.9419440	11.3139813	4.5595	0.00842
RESIDUO	36	89.3309371	2.4814149		
TOTAL	39	123.2728811			

Média Geral = 5.569250
Coeficiente De Variação = 28.285%

UE/4h

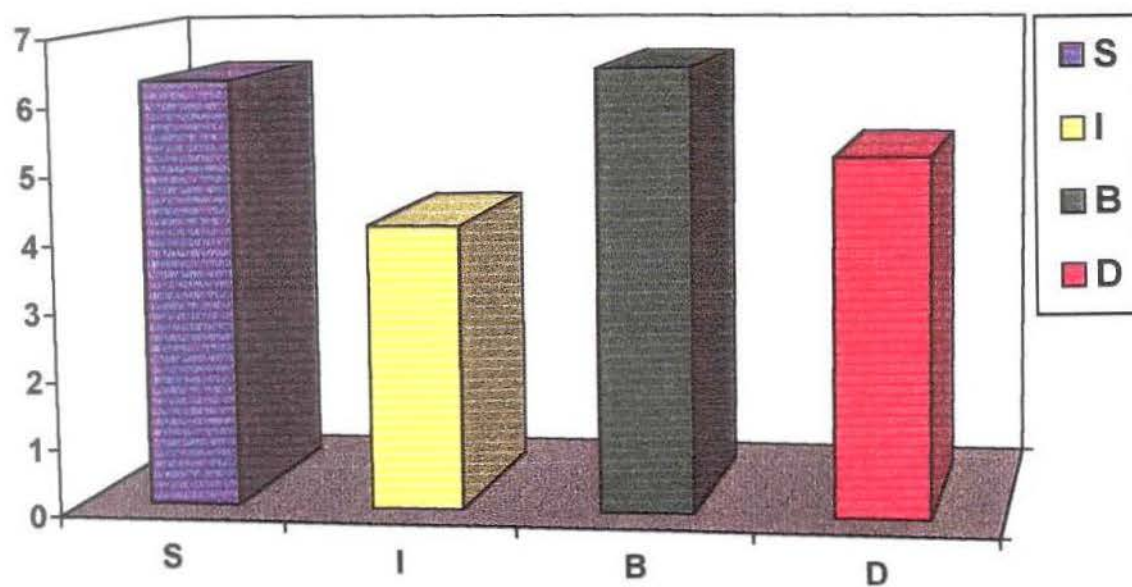


GRÁFICO V - Valores médios da atividade péptica (UE/4h) do suco gástrico proveniente dos animais dos grupos: soro fisiológico (S), indometacina (I), betametasona (B) e diclofenaco de potássio (D).

Os valores individuais da atividade péptica encontram-se nos Quadros: 24, 25, 26 e 27 do apêndice.

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Muita relevância tem sido dada à associação entre os distúrbios gástricos e a utilização de antiinflamatórios, uma vez que a administração destes medicamentos pode causar reações adversas com diferentes graus de gravidade. Vários tipos de antiinflamatórios podem alterar o pH estomacal influenciando, diretamente, a secreção gástrica.

Segundo DAVEMPORT et al (1964) os AINES causam injúrias locais quando a droga penetra na mucosa, trazendo como resultado a disfunção da barreira celular da mucosa gástrica permitindo a retrodifusão dos íons H^+ . A retrodifusão de H^+ provoca injúria, inflamação e formação de úlceras.

GRAHAM et al (1985), verificaram que a injúria da mucosa gástrica causada pelos AINES, tem como fator local a irritação da mucosa pela retrodifusão de íons H^+ e como sistêmico o aumento da secreção ácida, o aumento da gastrina e a diminuição da secreção de bicarbonato e de muco.

Uma das explicações do mecanismo de produção de ácido pelas células parietais indica como mediador final, a histamina, que age através de receptores da célula parietal chamados de H_2 (diferentes dos H_1 de outros tecidos), estimulando o AMPcíclico que desencadeia, com dispêndio de energia, a secreção de H^+ . A acetilcolina e a gastrina atuam como intermediários na liberação de histamina, e esta possui uma ação quimioestimulante sobre a célula parietal, resultando na produção de ácido (SOLL & WALSH, 1979).

A indometacina, como pode ser verificado pelos resultados deste trabalho, aumentou o volume de suco gástrico, reduziu o pH e aumentou a acidez livre e a acidez total, sinalizando, claramente, para uma indução à secreção clorídrica pelas células parietais. Por outro lado reduziu significativamente, a atividade péptica.

Desta forma, provavelmente, a indometacina levando a uma destruição da barreira da mucosa gástrica, permitiu a retrodifusão de H^+ para o interior da mucosa estomacal. Esta retrodifusão de H^+ promoveu a liberação de histamina, levando a uma conseqüente vasodilatação e maior produção clorídrica pelas células parietais. Esta pode ser uma explicação adequada aos

achados deste trabalho, onde a administração intragástrica de indometacina, em ratos, na dose de 3mg/kg aumentou, significativamente, a secreção gástrica ácida.

Entretanto, não podemos descartar o efeito da indometacina em inibir a síntese de prostaglandinas. A inibição por drogas antiinflamatórias da síntese de prostaglandinas, tão comumente chamadas de citoprotetoras, tem sido considerada como um fator relevante no processo de desenvolvimento de úlcera e de hemorragia gástrica, como também associada à redução de muco e de bicarbonato e a alterações das secreções de ácido e de pepsina no estômago (GARNER et al, 1987 e RAINSFORD et al, 1987).

COCEARNI et al (1967) e BENNET et al (1970) observaram em ratos que quando a secreção gástrica é estimulada pela histamina, a liberação de prostaglandinas no lúmen aumenta, provavelmente, por meio de um mecanismo de retroalimentação negativa, a qual suprime a secreção ácida.

GERKENS et al (1978), postularam que as prostaglandinas possuíam um efeito sistêmico de retroalimentação sobre a atividade

secretória ácida da mucosa gástrica e que este sistema de retroalimentação estaria relacionado a uma diminuição do nível de AMPcíclico com inibição da atividade secretória pelas células parietais.

GERBER e NIES (1980) observaram um aumento no fluxo sangüíneo da mucosa gástrica de cães causado pela histamina, e sugeriram que este efeito da histamina era mediado pela liberação de prostaglandinas, e que a administração de indometacina bloqueava esta resposta.

Segundo O'BRIEN (1983), os efeitos sistêmicos dos AINES provocam a inibição da enzima ciclooxigenase diminuindo a síntese de prostaglandinas, as quais protegem a mucosa do trato gastrointestinal de várias maneiras: primeiro, a prostaglandina E_2 é um potente inibidor da secreção ácida; segundo, ela inibe a síntese de gastrina e, finalmente, as prostaglandinas estimulam a secreção de bicarbonato e de muco que protegem a mucosa gástrica. Desta forma os autores concluíram que os AINES causam sérios danos gastrointestinais, combinando o aumento da secreção ácida com a inibição da barreira de proteção da mucosa.

A diminuição da concentração de prostaglandinas na mucosa gástrica, com o uso de indometacina, pode ser verificada na literatura com os resultados dos trabalhos de GOTO et al (1989), BROOKS et al (1993) e WOOD et al (1993).

OKADA (1989) observou que pequenas doses de indometacina (1 a 2mg/kg) em ratos, alteram muito pouco a secreção ácida, o fluxo sangüíneo da mucosa e a motilidade gástrica e não produzem nenhuma injúria visível na mucosa, mas podem reduzir os níveis de prostaglandinas, embora esse efeito seja significativamente maior quando se utilizam doses ulcerogênicas.

GOTO et al (1989) verificaram inibição da síntese de prostaglandinas a partir da dose de 2mg/kg de indometacina, com total ausência de prostaglandinas a partir da dose de 12mg/kg. Segundo BROOKS et al (1993), a indometacina inibe a 5-lipooxigenase, a 15-lipooxigenase e a prostaglandina sintetase.

Comparando-se o efeito do outro antiinflamatório não esteróide utilizado neste trabalho, o diclofenaco de potássio com a indometacina, podemos observar que os animais submetidos ao

diclofenaco não apresentaram aumento de volume de suco gástrico e nem redução da atividade péptica. Por outro lado embora a acidez livre e total apresentada pelos animais submetidos ao diclofenaco não tenha sido significativamente diferente dos animais controles, houve um aumento significativo do pH, o que pode indicar uma redução na secreção gástrica ácida em relação aos ratos dos outros grupos. Desta forma, pode-se considerar que a incidência e a gravidade dos efeitos colaterais dos antiinflamatórios não esteróides dependem do tipo de droga empregada e, neste caso, o diclofenaco pode ser considerado menos efetivo em induzir distúrbios gástricos associados a secreção gástrica ácida.

Esses dados podem ser confirmados pelos estudos epidemiológicos realizados por LANGMAN et al (1994), mostrando a associação de drogas antiinflamatórias não esteróides ao risco relativo de complicações gastrointestinais superiores, revelando que, dos antiinflamatórios testados o diclofenaco apresenta um dos menores índices destas complicações.

Este fato pode estar relacionado a uma menor inibição da síntese de prostaglandinas pelo diclofenaco. Segundo WHITTLE et

al (1985) todos os antiinflamatórios não esteróides inibem a ciclooxigenase, mas apresentam uma variação considerável em sua potência.

Entretanto, WALLACE et al (1993) ao testar os efeitos da indometacina e do diclofenaco na dose de 10mg/kg em ratos, constatou uma redução na concentração de PGE_2 em torno de 67% e 72% respectivamente.

Por outro lado, a aderência de neutrófilos ao endotélio vascular parece ser um dos primeiros eventos detectados após a administração de drogas antiinflamatórias não esteróides e pode explicar vários outros eventos considerados importantes na formação de injúrias da mucosa gástrica incluindo, redução do fluxo sangüíneo e produção de radicais livres derivados do oxigênio, sugerindo que a gastropatia dos AINES é neutrófilo dependente (ASAKO, 1992 e VAANANEM, 1991).

WALLACE et al (1991), analisando a mucosa gástrica de coelhos, observaram que pode-se prevenir a aderência leucocitária ao endotélio vascular, através do pré-tratamento com anticorpo

monoclonal dirigido contra a subunidade do granulócito, resultando em uma redução significativa das lesões gástricas induzidas pela indometacina. A ativação de neutrófilos é acompanhada pela liberação de radicais livres derivados do oxigênio, que conferem um papel antimicrobiano aos neutrófilos; entretanto estes radicais livres também afetam os tecidos gastrointestinais. Segundo WALLACE et al (1993) a adesão leucocitária é proporcional à inibição da síntese de prostaglandinas pelos AINES.

Desta forma, a administração de prostaglandinas exógenas pode prevenir a adesão leucocitária induzida pela indometacina e outros AINES, levando a uma citoproteção gástrica. Além disso, segundo TAKEUCHI (1990), as prostaglandinas exógenas podem prevenir a hipermobilidade e as lesões gástricas induzidas pela indometacina, inibindo o aumento das respostas vagais como também da secreção ácida.

Por outro lado, os animais tratados com antiinflamatório esteróide, a betametasona, apresentaram um volume de suco gástrico significativamente maior que os controles, entretanto significativamente menor quando comparado aos animais tratados

com indometacina. A betametasona embora tenha induzido uma redução de pH em relação ao Grupo Controle, induziu um aumento significativo do pH em relação ao Grupo Indometacina, indicando menor secreção ácida. Entretanto, no que se refere a acidez livre e total, não houve diferença significativa entre os Grupos Indometacina e Betametasona. Da mesma forma que o diclofenaco, a betametasona não alterou a atividade péptica.

Os efeitos dos corticosteróides na função gástrica têm sido intensivamente estudados, mas a relação destes com a secreção gástrica e com o mecanismo ulcerogênico ainda não está bem estabelecido.

Embora ulcerações do trato gastrointestinal sejam freqüentemente associadas ao uso de corticosteróides, os resultados são conflitantes, variando com as espécies estudadas e mesmo dentro da mesma espécie (COOKE, 1967 e CREAN, 1963).

Segundo CHAIKOF et al (1961), os corticosteróides não alteram a secreção ácida no homem, entretanto no cão ela é

significativamente aumentada pela administração destes medicamentos.

RASANEM (1963) relatou que os corticosteróides podem causar lesões gastrointestinais por inibir a produção de mucina tornando a mucosa gástrica susceptível ao ataque ácido.

Vários autores têm relatado incidências de ulcerações do trato gastrointestinal com a utilização de corticosteróides (RASANEN, 1960; CONN, 1976; DUNN et al, 1983; WALLACE et al, 1987; FADUL et al, 1988 e KENNETH et al, 1994).

Segundo DI ROSA et al (1985), os corticosteróides por inibirem a síntese da fosfolipase A₂, inibem tanto as prostaglandinas como os leucotrienos, enquanto que os antiinflamatórios não esteróides, por inibirem principalmente a síntese de prostaglandinas, podem derivar o metabolismo do ácido araquidônico para a via da lipoxigenase, levando portanto à uma concentração maior de produtos vasoconstritores como os leucotrienos que atuam sobre a microcirculação da mucosa gástrica (WHITTLE et al, 1985), e segundo WALLACE et al (1988), os leucotrienos poderiam mediar

algumas das ações dos agentes ulcerogênicos no que se refere as lesões gástricas.

Entretanto, embora seja comprovada a ação sistêmica dos corticosteróides em inibir as prostaglandinas e os leucotrienos, segundo WHITTLE et al (1985), afirmaram que a síntese de prostaglandinas a nível da mucosa gástrica de ratos não foi inibida pelos corticosteróides mesmo quando administrados em doses que causaram hemorragias.

Desta forma, o mecanismo pelo qual os corticosteróides causam dano à mucosa gástrica ainda é pouco conhecido necessitando-se de pesquisas adicionais.

Os efeitos colaterais dos agentes antiinflamatórios limitam ou até contra indicam o seu emprego clínico. Os conhecimentos a respeito dos efeitos destes medicamentos na função gástrica são de relevância, uma vez que as implicações clínicas destes conhecimentos têm levado a novos conceitos no tratamento de patologias envolvendo a mucosa gástrica.

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

A análise e discussão dos resultados obtidos neste trabalho permite concluir que:

1) A Indometacina na dose de 3mg/kg, aumentou o volume de suco gástrico, estimulou a secreção ácida do estômago, reduzindo o pH e aumentando a acidez livre e total, e reduziu, significativamente, a atividade péptica.

2) A Betametasona na dose de 0,5mg/kg, aumentou o volume de suco gástrico, estimulou a secreção ácida do estômago, reduzindo o pH e aumentando a acidez livre e total, e não interferiu na atividade péptica.

3) O Diclofenaco de Potássio na dose de 2mg/kg, não alterou o volume de suco gástrico nem a atividade péptica, mas induziu um aumento significativo do pH, embora a redução da acidez livre e total não tenha sido significativa em relação aos controles.

4) A redução do pH e o aumento da acidez livre e total induzidos pela Indometacina foram, significativamente, maiores em relação à Betametasona.

APÊNDICE

APÊNDICE

QUADRO 8 - Valores individuais dos pesos inicial e final em gramas, dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de soro fisiológico.

RATOS	PESO INICIAL	PESO FINAL
1	468	432
2	425	397
3	370	338
4	410	376
5	393	361
6	367	340
7	357	325
8	354	327
9	363	331
10	376	343
MÉDIAS	388.3	357.0

QUADRO 9 - Valores individuais dos pesos inicial e final em gramas, dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de indometacina a 3mg/kg de peso.

RATOS	PESO INICIAL	PESO FINAL
1	381	349
2	397	363
3	372	321
4	356	321
5	360	332
6	436	386
7	356	322
8	375	348
9	364	336
10	374	357
MÉDIAS	377.1	343.5

QUADRO 10 - Valores individuais dos pesos inicial e final em gramas, dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução do Diclofenaco de Potássio a 2mg/kg de peso.

RATOS	PESO INICIAL	PESO FINAL
1	395	363
2	394	359
3	400	375
4	383	357
5	391	363
6	358	325
7	382	357
8	352	321
9	340	313
10	367	341
MÉDIAS	376.2	347.4

QUADRO 11 - Valores individuais dos pesos inicial e final em gramas, dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de Betametasona a 0,5mg/kg de peso.

RATOS	PESO INICIAL	PESO FINAL
1	363	348
2	328	302
3	345	328
4	373	348
5	381	361
6	422	392
7	354	303
8	342	335
9	345	318
10	349	319
MÉDIAS	360.2	335.4

QUADRO 12 - Valores individuais do volume de suco gástrico (ml), dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de indometacina a 3mg/kg de peso.

RATOS	VOLUME (ml)
1	7.8
2	8.6
3	8.2
4	8.9
5	8.2
6	7.6
7	7.1
8	7.6
9	7.9
10	8.9
MÉDIAS	8.08

QUADRO 13 - Valores individuais do volume de suco gástrico (ml), dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de Betametasona a 0,5mg/kg de peso.

RATOS	VOLUME (ml)
1	5.2
2	5.9
3	5.1
4	5.3
5	7.2
6	7.6
7	6.8
8	8.4
9	8.2
10	8.6
MÉDIAS	6.83

QUADRO 14 - Valores individuais do volume de suco gástrico (ml), dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de soro fisiológico.

RATOS	VOLUME (ml)
1	5.7
2	4.8
3	4.1
4	4.9
5	4.8
6	3.7
7	7.2
8	4.6
9	5.1
10	5.2
MÉDIAS	5.01

QUADRO 15 - Valores individuais do volume de suco gástrico (ml), dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de Diclofenaco de Potássio a 2mg/kg de peso.

RATOS	VOLUME (ml)
1	5.1
2	4.6
3	3.9
4	5.2
5	5.6
6	2.9
7	3.8
8	4.5
9	5.2
10	4.5
MÉDIAS	4.53

QUADRO 16 - Valores individuais do pH, do suco gástrico dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de Diclofenaco de Potássio a 2mg/kg de peso.

RATOS	pH
1	1.90
2	1.87
3	1.98
4	1.92
5	1.79
6	1.87
7	1.89
8	1.63
9	1.73
10	1.67
MÉDIAS	1.825

QUADRO 17 - Valores individuais do pH, do suco gástrico dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de soro fisiológico.

RATOS	pH
1	1.30
2	1.36
3	1.47
4	1.65
5	1.58
6	1.52
7	1.37
8	1.33
9	1.50
10	1.34
MÉDIAS	1.442

QUADRO 18 - Valores individuais do pH, do suco gástrico dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de Betametasona a 0,5mg/kg de peso.

RATOS	pH
1	1.32
2	1.20
3	1.20
4	1.60
5	1.36
6	1.21
7	1.18
8	1.22
9	1.19
10	1.22
MÉDIAS	1.27

QUADRO 19 - Valores individuais do pH, do suco gástrico dos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de Indometacina a 3mg/kg de peso.

RATOS	pH
1	1.10
2	0.96
3	0.92
4	1.07
5	1.08
6	1.13
7	1.12
8	1.14
9	1.19
10	1.17
MÉDIAS	1.08

QUADRO 20 - Valores individuais de acidez livre e acidez total do suco gástrico dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de Indometacina a 3mg/kg de peso.

RATOS	ACIDEZ LIVRE	ACIDEZ TOTAL
1	858.0	1014.0
2	1135.2	1255.6
3	1016.8	1074.8
4	1032.4	1157.0
5	902.0	1050.6
6	752.4	851.6
7	738.4	802.3
8	790.4	866.4
9	876.9	1019.1
10	970.1	1085.8
MÉDIAS	907.26	1021.68

QUADRO 21 - Valores individuais de acidez livre e acidez total do suco gástrico dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de Betametasona a 0,5mg/kg de peso.

RATOS	ACIDEZ LIVRE	ACIDEZ TOTAL
1	509.6	603.2
2	542.8	660.8
3	545.7	637.5
4	572.4	646.6
5	684.0	784.8
6	927.2	995.6
7	734.4	795.6
8	957.6	1058.4
9	918.4	1025.0
10	971.8	1100.8
MÉDIAS	736.39	830.83

QUADRO 22 - Valores individuais de acidez livre e acidez total do suco gástrico dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de soro fisiológico.

RATOS	ACIDEZ LIVRE	ACIDEZ TOTAL
1	666.9	877.8
2	427.2	643.2
3	287.1	389.5
4	382.9	514.5
5	307.2	427.2
6	370.0	469.2
7	712.8	885.6
8	418.6	524.4
9	265.2	362.1
10	509.6	629.2
MÉDIAS	434.74	572.34

QUADRO 23 - Valores individuais de acidez livre e acidez total do suco gástrico dos ratos submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de Diclofenaco de Potássio a 2mg/kg de peso.

RATOS	ACIDEZ LIVRE	ACIDEZ TOTAL
1	362.4	459.0
2	335.8	437.0
3	237.9	374.4
4	431.6	535.6
5	442.4	543.2
6	217.5	278.4
7	231.8	368.6
8	378.0	495.0
9	353.6	546.0
10	436.5	544.5
MÉDIAS	339.15	458.17

QUADRO 24 - Valores individuais da atividade péptica em UE/4h, nos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de Betametasona a 0,5mg/kg de peso.

RATOS	ATIVIDADE PÉPTICA
1	6.09
2	9.06
3	3.15
4	3.73
5	4.66
6	6.12
7	8.02
8	7.41
9	7.75
10	9.11
MÉDIAS	6.51

QUADRO 25 - Valores individuais da atividade péptica em UE/4h, nos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de soro fisiológico.

RATOS	ATIVIDADE PÉPTICA
1	8.24
2	5.14
3	5.62
4	7.73
5	8.47
6	6.16
7	6.32
8	5.64
9	4.52
10	5.34
MÉDIAS	6.32

QUADRO 26 - Valores individuais da atividade péptica com UE/4h, nos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de Diclofenaco de Potássio a 2mg/kg de peso.

RATOS	ATIVIDADE PÉPTICA
1	7.79
2	5.30
3	4.53
4	5.70
5	6.48
6	3.71
7	4.31
8	4.97
9	6.57
10	3.08
MÉDIAS	5.24

QUADRO 27 - Valores individuais da atividade péptica em UE/4h, nos animais submetidos ao tratamento com 0,5ml de solução de Indometacina a 3mg/kg de peso.

RATOS	ATIVIDADE PÉPTICA
1	3.36
2	4.21
3	5.78
4	2.98
5	3.04
6	3.89
7	2.61
8	5.83
9	5.19
10	5.20
MÉDIAS	4.21

SUMMARY

SUMMARY

In an attempt to check the influence of anti-inflammatory on gastric alteration, a lot of work has been done. The present study was undertaken to verify the influence of steroidal (betametasone) and nonsteroidal (indomethacin and diclofenac of potassium) anti-inflammatories on gastric secretion. Forty male rats (Wistar), with 120 days of age, weighting 380 g, were deprived of food but allowed free access to tap water for 72 hours. After that, they were anesthetized with eter, and submitted not only to an operation to join their pyloros, but also to an oral admnistration (intragastrically) of 0,5ml of physiological serum; 0,5ml of indomethacin solution (3mg/kg of weight); 0,5ml of diclofenac of potassium solution (2mg/kg of weight); 0,5ml of betametasone solution (0,5mg/kg of weight); respectively Groups I, II, III and IV. After 4 hour, the animals were sacrificed, their stomachs were removed, and the gastric juice was colected to be analysed second the following itens: pH, volume, free acidity, total acidity and peptic activity. Results: **Volume (ml) and pH:** G-I (5,01 and 1,44); G-II (8,08* and 1,08*); G-III (6,83* and 1,27*); G-IV (4,53* and 1,82*); **Free and total acidity ($\mu\text{Eq}/4\text{h}$):** G-I (434,75 and 572,34); G-II (907,26* and 1021,72*); G-III (736,39* and 830,83*); G-IV (339,15* and 458,17*);

Peptic activity (UE/4h): G-I (6,32); G-II (4,21^{*}); G-III (6,51^{*}); G-IV (5,24^{*}).

* Statistically significant from control (5%) - 1 UE = 0,2 μ of pepsin.

Indometacin interfered on gastric acid secretion increasing free/total acidity significantly, reducing the pH and inhibing the peptic activity. Betametasone also interfered on gastric secretion, enhancing the acid secretion of the stomach, but in a lower degree than indomethacin, and did not influence peptic activity. In the other way, diclofenac of potassium did not alter neither peptic activity nor the volume of gastric juice, but it significantly increased the pH, showing less acid secretion, although the free/total acidity didn't have been significant from controls.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ASAKO, H. et al. Indomethacin-induced leukocyte adhesion in mesenteric venules: role of lipoxygenase products. **Am. J. Physiol.**, v.262, p.903-908, 1992.
2. BAUMGARTNER, A.; KOELZ, H.R.; HAKTER, F. Indomethacin and turnover of gastric mucosal cells in the rat. **Am. J. Physiol.**, v.250, G 830-835, 1985.
3. BENNET, A.; STANFORD, I.F.; UNGAR, W.G. Prostaglandin E₂ and gastric acid secretion in man. **J. Physiol.**, London, v.229, p.349-360, 1970.
4. BROOKS, R.R. et al. Gastrin toxicity and prostaglandin content in rats dosed with two chemically similar nonsteroidal anti-inflammatory agents. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, v.202, n.2, p.233-238, Feb. 1983.

5. CARLSON, J.L.; STROM, B.L.; MORSE, M.L. The relative gastrointestinal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Arch. Intern. Med.**, v.147, p.1054-1059, 1987.
6. CHAIKOF, L. et al. Effects of prednisone and corticotrophin on gastric secretion. **Arch. Surg.**, v.83, p.32, 1961.
7. CLAMAN, H.N. Glucocorticosteroids. I : anti-inflammatory mechanisms. **Hosp. Pract.**, v.18, n.7, p. 23-134, 1983.
8. COCEARNI, F. et al. Effect of nerve stimulation on prostaglandin formation and release from the rat stomach. **Am. J. Physiol.**, v.231, p.1056-1067, 1967.
9. COLES, S.L.; FRIES, J.F.; KRAINES, R.G. et al. From experiment to experience : Side-effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs **Am. J. Med.**, v.74, p.820-827, 1983.
10. COMMITTEE ON SAFETY OF MEDICINES: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and serious gastrointestinal adverse reactions - 2. **Br. Med. J.**, v.292, p.1190-1191, 1986.

11. CONN, H.O.; BLITZER, B.L. Nonassociation of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer. **N. Engl. J. Med.**, v.294, p.473-479, 1976.
12. COOKE, A.R. Role of adrenocortical steroids in the regulation of gastric secretion. **Gastroenterology**, v. 52, p. 272, 1967.
13. CREAN, G.P. The endocrine system and the stomach. **Vitamins Hormones**, v.21, p.215, 1963.
14. DAVENPORT, H.W.; WARNER, H.A.; CODE, C.F. Functional significance of gastric mucosal barrier to sodium. **Gastroenterology**, v.47, p.142-52, 1964.
15. Di ROSA, M. et al. Multiple control of inflammation by glucocorticoids. **Ag. Action.**, v.17, p.284-289, 1985.
16. DUNN,S. et al. Acute peptic ulcer in childhood. **Arch. Surg.**, v. 118, p.656-660, 1983.
17. FADUL, C.E. et al. Perforation of the gastrointestinal tract in patients receiving steroids for neurologic disease. **Neurology.**, v.38, p.348-352, Mar. 1988.

18. GARNER, A.; ALLEN, A. Gastroduodenal mucosal defense mechanisms and the action of nonsteroidal anti-inflammatory agents. **Scand. J. Gastroentero.**, v.22 (suppl. 127), p.29-34, 1987.
19. GARRICK, T. et al. Gastric motility is stimulated but overall blood flow is unaffected during cold restraint in the rat. **Gastroenterology**, v.91, p.141-148, 1986.
20. GERBER, J.G.; NIES, A.S. The role of prostaglandins in histamine-induced gastric vasodilatation in dog. **J. Pharmacol.**, v.213, p.78-84, 1980.
21. GERKENS, J.F. et al. Effect of PG I₂, PG E₂, and 6-keto PG F_{1α} on canine gastric blood flow and acid secretion. **Prostaglandins**, v.16, n.5, p.815-823, Nov. 1978.
22. GOETZL, E.J.; PICKETT, W.C. The human PMN leukocyte chemotactic activity of complex hydroxy-eicosatetraenoic acids (HETEs). **J. Immun.**, v.125, p.1789-1791, 1980.

23. GOTO, H. et al. The role of prostaglandin D₂ in the genesis of indomethacin-induced gastric lesions in rats. **Scandinavian J. Gastroenterol.**, v.24, n.162, p.91-94, 1989.

24. GRAHAM, D.Y.; SMITH, J.L.; HOLMES, G.L. Nonsteroidal anti-inflammatory effect of sulindac sulfoxide and sulfide on gastric mucosa. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v.38, p.65-70, 1985.

25. _____.; _____.; DOBBS, S.M. Gastric adaptation occurs with aspirin administration in man. **Dig. Dis. Sci.**, v.28, p.1-6, 1983.

26. HALTER, F. Mechanisms of gastrointestinal toxicity of NSAIDS. **Scand. J. Rheumatol**, Suppl. 73, p.16-21, 1988.

27. HENCH, P.S. et al. The effects of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11 dehydrocorticosterone: compound E) and pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis - preliminary report. **Ann. rheum. Dis.**, v.8, p.97-104, 1949.

28. HIGGS, G.A.; MONCADA, S. Leukotrienes in disease. Implications for drug development. **Drugs**, v.30, p.1-5, 1985.

29. HOCHBERG, M.C. NSAIDS: Mechanism and pathways of action. **Hospital Practice**, v.15, p.185-190, 1989.
30. JOHNSON, L.K. et al. Glucocorticoid action: a mechanism involving nuclear and non-nuclear pathway. **Br. J. Derm.**, v.107, n.23, p.6-23, 1982.
31. KENNETH, G.S. et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. **Am. J. Med.**, v.96, p.115-123, Feb. 1994.
32. KITAHORA, T.; GUTH, P.H. Effect of aspirin plus hydrochloric acid on the gastric mucosal microcirculation. **Gastroenterology**, v.93, p.810-817, 1987.
33. KLEBANOFF, S.J. Oxygen metabolism and the toxic properties of phagocytes. **Ann. Intern. Med.**, v.93, p.480-489, 1980.
34. LANGMAN, M.J.S. et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Lancet**, v.343, p.1075-1078, 1994.

35. LEVINE, R.A.; NANDI, J.; KING, R.L. Aspirin potentiates prestimulated acid secretion and mobilizes intracellular calcium in rabbit parietal cells. **J. Clin. Invest.**, v.86, p.400, 1990.
36. LIGUMSKY, M.; GOLANSKA, E.M.; HANSEN, D.G. Aspirin can inhibit gastric mucosal cyclo-oxygenase without causing lesions in rat. **Gastroenterology**, v.84, p.756, 1983.
37. MOILANEN, E. et al. Effects of antirheumatic drugs of leukotriene B₄ and prostanoid synthesis in human polymorphonuclear leukocytes in vitro. **Agents and Actions**, v.24, p.287-294, 1988.
38. O'BRIEN, W.M. Pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Practical review for clinicians. **Am. J. Med.**, p.32-39, 1983.
39. OHNO, T. et al. Effects of 16, 16-dimethyl prostaglandin E₂ on surface epithelial cell damage in the rat stomach induced by vagal nerve stimulation. **Jpn, J. Pharmacol.**, v.43, p.429-439, 1987.

40. OKADA, M. et al. Role of prostaglandin deficiency in pathogenetic mechanism of gastric lesions induced by indomethacin in rats. **Dig. Dis. Sci.**, v.34, p.694-702, 1989.
41. PALMBLAD, J. et al. Leukotriene B₄ is a potent and stereospecific stimulator of neutrophil chemotaxis and adherence. **Blood**, v.58, p.658-661, 1981.
42. PIHAN, G.; REGILLO, C.; SZABO, S. Free radicals and lipid peroxidation in ethanol - or aspirin - induced gastric mucosal injury. **Dig. Dis. Sci.**, v. 32, p.1395-1401, 1987.
43. RAINSFORD, K.D. et al. Advances in prostaglandins, leukotrienes and lipoxins. **Plenum Press**, New York, p.639-653, 1987.
44. _____. An analysis of the gastrointestinal side-effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with particular reference to comparative studies in man and laboratory species. **Rheumatol. Int.**, v.2, p.1-10, 1982.
45. RASANEM, T. Fluctuations in the mitotic frequency of the glandular stomach and intestine of rat under the influence of ACTH, glucocorticoids, stress and heparin. **Acta. Physiol. Scand.**, v.58, p.201-207, 1963.

46. RASANEM, T. Mucosal mast cells of rat stomach: influence of ACTH, cortisone and growth hormone. **Gastroenterology**, v.38, p.70-76, 1960.

47. RASK-MADSEN, J. The role of eicosanoids in the gastrointestinal tract. **Scand. J. Gastroenterol.**, v.22 (suppl. 127), p.7-19, 1987.

48. REINHART, W.H.; MULLER, O.; HALTER, F. Influence of long-term 16, 16-dimethyl prostaglandin E₂ treatment on the rat gastrointestinal mucosa. **Gastroenterology**, v.85, p.1003-1010, 1983.

49. ROBERT, A. Cytoprotection by Prostaglandins. **Gastroenterology**, v.77, p.761-767, 1979.

50. SCHAUVER, R.M. Histamine and autonomic responses of the microcirculation: Relationship to the glucocorticoid action. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v. 116, p.891-898, 1974.

51. SCHLAMOWITZ, M.; PETERSON, L.U. Studies on the optimum pH for the action of pepsin on "native" and denatured bovine serum albumin and bovine hemoglobin. **J. Biol. Chem.**, Baltimore, v.234, n.12, p.3137-3145, Feb. 1959.

52. SOLL, A.H. Mechanisms of action of anti-secretory drugs: Studies on isolated canine fundic mucosal cells. **Scand. J. Gastroenterology**, v.21(suppl. 125), p. 1, 1986.
53. _____; WALSH, S.H. Regulation of gastric acid secretion. **Ann. Rev. Physiol.**, v.41, p.35, 1979.
54. SZABO, S. Mechanisms of mucosal injury in the stomach and duodenum: time-sequence analysis of morphologic, functional, biochemical and histochemical studies. **Scand. J. Gastroenterol.**, v.22(suppl. 127), p.21-28, 1987.
55. SZCZEKLIK, A. et al. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v.60, p.276-285, 1977.
56. TAKEUCHI, K. et al. Possible mechanisms involved in gastric hypermotility caused by indomethacin in the rat. **Dig. Dis. Sci.**, v.35, n.8, p.984-992, 1990.
57. _____; UEKI, S.; OKABE, S. Importance of gastric motility in the pathogenesis of indomethacin-induced gastric lesions in rats. **Dig. Dis. Sci.**, v.31, p.1114-1122, 1986.

58. TSAI, B.S. et al. Effect of misoprostol on histamine-stimulated acid secretion and cyclic A.M.P. formation in isolated canine parietal cells. **Dig. Dis. Sci.**, v.32, p.1010-1016, 1987.
59. VAANANEN, P.; MEDDINGS, J.B; WALLACE, J.L. Role of oxygen-derived free radicals in indomethacin-induced gastric injury. **Am. J. Physiol.**, v.261, p.470-475, 1991.
60. VAN KOLFSCHOFTEN, et al. Protective effects of prostaglandins against ulcerogenic activity of indomethacin during different stages of erosion development in rat stomach: role of acid and bicarbonate secretion. **Dig. Dis. Sci.**, v.28, p.1127-1132, 1983.
61. VANE, J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. **Nature New Biology**, v.231, p.232-235, 1971.
62. WALLACE, J.L. et al. Tissue-selective inhibition of prostaglandin synthesis in rat by tepoxalin: anti-inflammatory without gastropathy? **Gastroenterology**, v.105, n.6, p.1630-1636, Dec. 1993.

63. WALLACE, J.L.; ARFORS, K.E.; McKNIGHT, G.W. A monoclonal anti-body against the CD₁₈ leukocyto adhesion molecule prevents indomethacin-induced gastric damage in the rabbit. **Gastroenterology**, v.100, p.878-883, 1991.
64. _____.; KEENAN, C.M.; GRANGER, D.N. Gastric ulceration induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process. **Am. J. Physiol.**, v.259 (Gastrointest. Liver Physiol. 22), p.G462-G467, 1990.
65. _____.; BRENDAN, J.R.; WHITTLE, B.J.R. Gastrointestinal damage induced by platelet-activating factor: inhibition by the corticoid. **Dig. Dis. Sci.**, v.33, n.2, p.225-232, Feb. 1988.
66. _____. et al. Glucocorticoid-induced gastric mucosal damage: inhibition of leukotriene, but not prostaglandin biosynthesis. **Prostaglandins**, v.34, n.2, p.311-323, Aug. 1987.
67. WEDMORE, C.V.; WILLIAMS, T.J. Control of vascular permeability by polymorphonuclear leucocytes in inflammation. **Nature**, London, v.289, p.246-250, 1981.

68. WEISS, S.J. et al. Role of hydrogen peroxide in neutrophil mediated destruction of cultured endothelial cells. **J. Clin. Invest.**, v.68, p.714-721, 1981.
69. WHITTLE, B.J.R.; OREN-WOLMAN, N.; GUTH, P.H. Gastric vasoconstrictor actions of leukotriene C₄, PGF_{2α} and thromboxane mimetic U-44619 on rat submucosal microcirculation *in vivo*. **Am. J. Physiol.**, v.248, p.G580-G586, 1985.
70. _____. The potentiation of taurocholate-induced rat gastric erosions following parenteral administration of cyclooxygenase inhibitors. **Br. J. Pharmacol.**, v.80, p.545, 1983.
71. WAITTLE, B.J.R. et al. Actions of prostacyclin (PGI₂) and its product 6-oxo-PGF_{1α} on the rat gastric mucosa *in vivo* and *in vitro*. **Prostaglandins**, v.15, p.955-968, 1978.
72. WOOD, J.G. et al. Adenosine is a mediator of ethanos induced-gastric vasodilatation in dogs. **Am. J. Physiol.**, v.264, n.4, p.664-670, April, 1993.