

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Estudos toxicológicos agudo

#### 4.1.1 Análogo mesilado

Após a administração da dose de 2000 mg/kg do MTZ-MS em ratas, não ocorreu morte de nenhum dos animais e nenhum sinal de toxicidade foi observado até o 14<sup>a</sup> dia. Na avaliação do peso corporal dos animais, Figura 03, foi observada diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre os períodos.

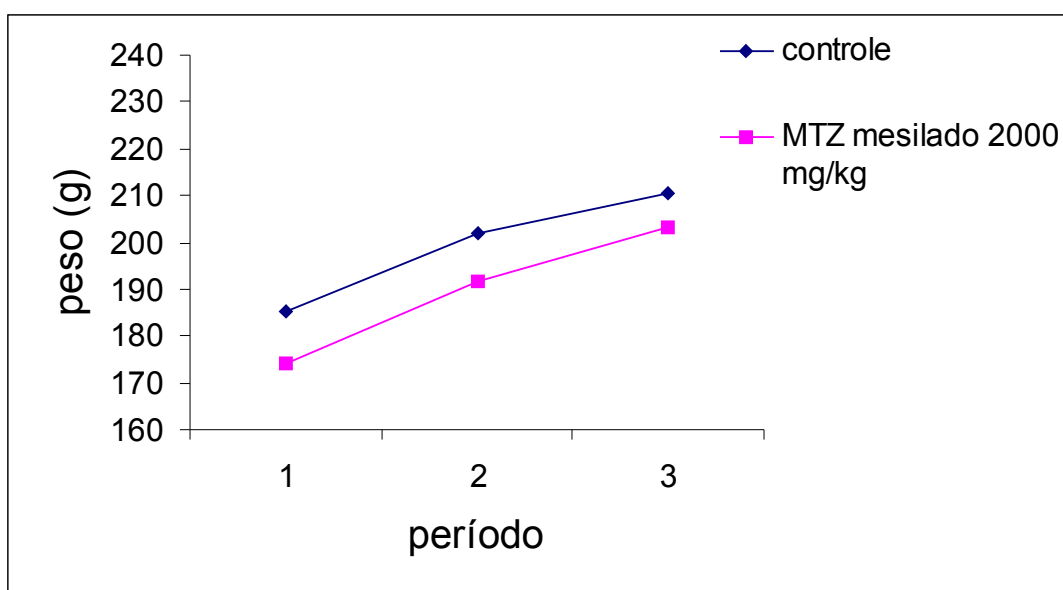


Figura 03 -Avaliação do peso corporal (g) durante 14 dias após administração aguda (2000 mg/kg) de MTZ-MS. \* Diferença significativa ( $p < 0,05$ ), entre os períodos.

Na avaliação do peso dos órgãos, não houve diferença significativa em todos os órgãos estudados (Tabela 01).

A avaliação histopatológica dos órgãos selecionados, sugere não haver alteração nociva ou distúrbio morfológico causado pela administração aguda do análogo mesilado.

Tabela 01- Avaliação do peso dos órgãos em gramas, após tratamento em dose única com o metronidazol mesilado a 2000 mg/kg

Órgãos	Tratamentos	
	Controle	MTZ -Ms 2000mg/kg
Pulmão	1,84± 0,46	1,76 ± 0,29
Coração	1,85 ± 0,08	0,80 ± 0,061
Rins	1,8 ± 0,12	1,62 ± 0,09
Baço	0,81 ± 0,08	0,83 ± 0,11
Fígado	9,47 ± 0,58	8,12 ± 0,46
Estômago	1,69 ± 0,35	1,40 ± 0,09

Os dados estão expressos em média ± desvio padrão, n = 5 animais por grupo, fêmeas, Teste de Duncan ( $p < 0,05$ ). \* Variável com distribuição na normal.

#### 4.1.2 Análogo Iodado

Após a administração da dose de 2000 mg/kg do análogo iodado em ratas, os animais do grupo teste apresentaram intenso prurido, permanecendo, esses sintomas, durante as primeiras 24 h. Também foi detectada a morte de um animal dentro das primeiras 24 h. Quanto ao peso dos animais ao longo do período de observação, não houve diferença entre os grupos conforme demonstrado na Figura 4. Foi então conduzido novo estudo de toxicidade aguda na dose de 300 mg/kg conforme preconizado pelo protocolo da OECD 420, não sendo observado nenhum sinal de toxicidade durante todo o experimento. Quanto ao peso dos animais ao longo do período de observação, não houve diferença entre os grupos conforme demonstrado na Figura 05.

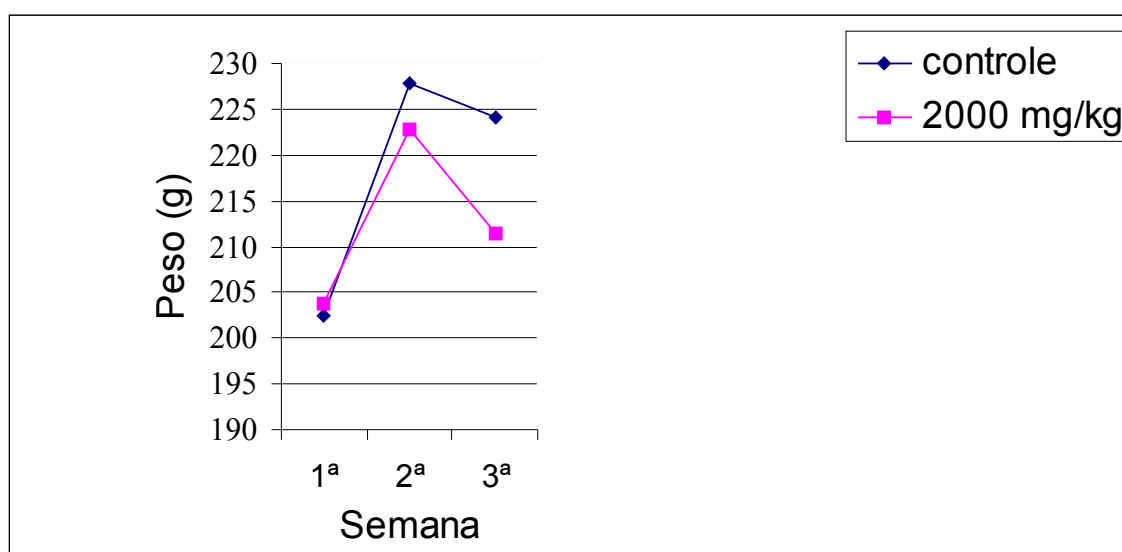


Figura 04 - Avaliação do peso corporal (g) durante 14 dias, após administração única (2000 mg/kg) de MTZ-I. \*Diferença significativa ( $p < 0,05$ ), entre os períodos.

Na avaliação do peso dos órgãos, não houve diferença significativa em todos os órgãos estudados, seja na dose de 300 mg/kg ou na dose de 2000 mg/kg.

Não foram detectadas alterações histopatológicas ou distúrbios morfológicos dos órgãos selecionados.

Tabela 02- Avaliação do peso dos órgãos em gramas, após tratamento em dose única com o MTZ-I a 2000 mg/kg

Órgãos	Tratamentos	
	Controle ♀	MTZ- I 2000mg/kg ♀
Pulmão	1,97 ± 0,21	1,71 ± 0,13
Coração	0,92 ± 0,07	0,8 ± 0,11
Rins	1,73 ± 0,1	1,59 ± 0,1
Baço	0,91 ± 0,05	0,7 ± 0,09
Fígado	6,79 ± 0,45	6,8 ± 0,46
Estômago	1,51 ± 0,18	1,47 ± 0,13

Os dados estão expressos em média ± desvio padrão, n= 5 animais grupo controle, n = 4 animais grupo MTZ-I, fêmeas, Teste de Duncan ( $p < 0,05$ ).

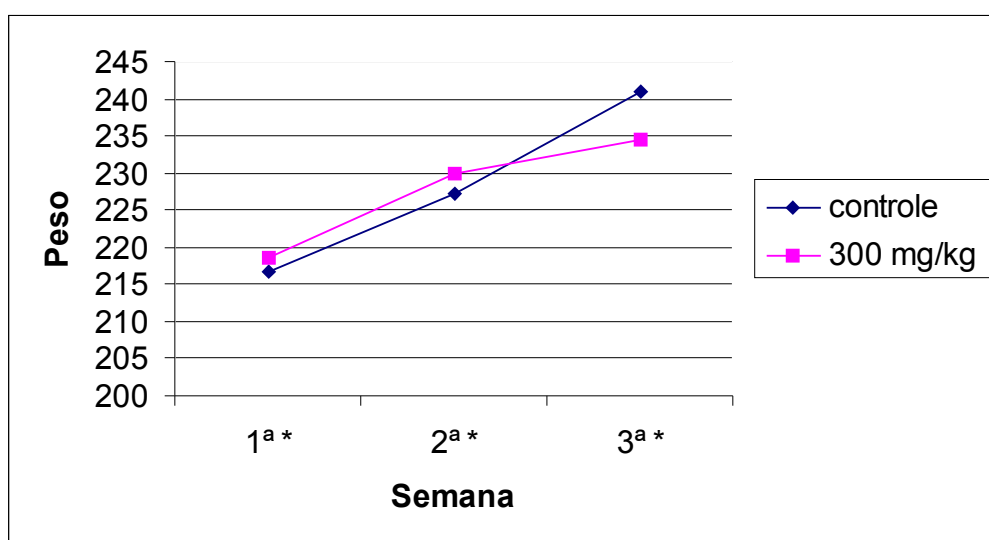


Figura 05 - Avaliação do peso corporal (g) durante 14 dias, após administração aguda (300 mg/kg) de MTZ-I. \*Diferença significativa ( $p < 0,05$ ), entre os períodos.

Tabela 03- Avaliação do peso dos órgãos em gramas, após tratamento em dose única com o MTZ-I a 300 mg/kg

Órgãos	Tratamentos	
	Controle ♀	MTZ- I 300mg/kg ♀
Pulmão	2,13 ± 0,71	2,06 ± 0,3
Coração	0,87 ± 0,10	0,97 ± 0,08
Rins	1,69 ± 0,13	1,78 ± 0,07
Baço	0,83 ± 0,09	1,06 ± 0,14
Fígado	8,54 ± 0,22	8,59 ± 0,16
Estômago	1,48 ± 0,18	1,62 ± 0,14

Os dados estão expressos em média ± desvio padrão, n= 5 animais por grupo. Teste de Duncan ( $p < 0,05$ ).

## 4.2 Estudo Toxicológico Sub agudo

### 4.2.1 Metronidazol

#### 4.2.1.1 Efeito sob o peso corporal e peso dos órgãos

Na avaliação do peso corporal dos animais tratados diariamente por período de 28 dias com o MTZ, nas doses de 200 mg/kg, 400 mg/kg e 600 mg/kg, não houve diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre os tratamentos. Observou-se interação entre os períodos e o sexo, sendo que nos 21º e 28º dias esta interação deixou de ser significativa (Fig 06). Essa avaliação

foi condizente com o consumo de ração registrado (Fig 07). Quando se avaliou os pesos por sexo, detectou-se aumento significativo para todas as doses até o 21º dia, não havendo aumento de peso corporal do 21º ao 28º dia.

Na avaliação do peso dos órgãos, observou-se diferença estatisticamente significativa do estômago que aumentou de peso a cada nível de dose conforme apresentado na Tabela 4.

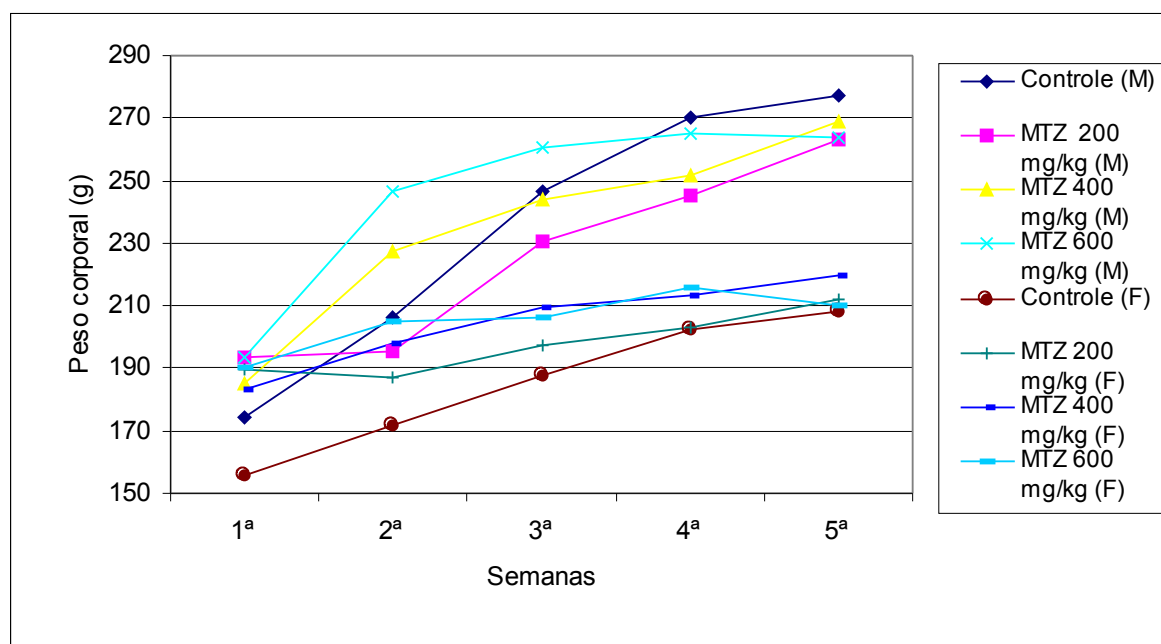


Figura 06 - Avaliação do peso corporal (g) durante tratamento por 28 dias com metronidazol a 200mg/kg, 400mg/kg, 600mg/kg e com suspensão controle. Os dados estão expressos em média  $\pm$  desvio padrão, n= 5 animais por grupo. Análise de variância ANOVA seguido pelo Teste de Duncan ( $p < 0,05$ ).

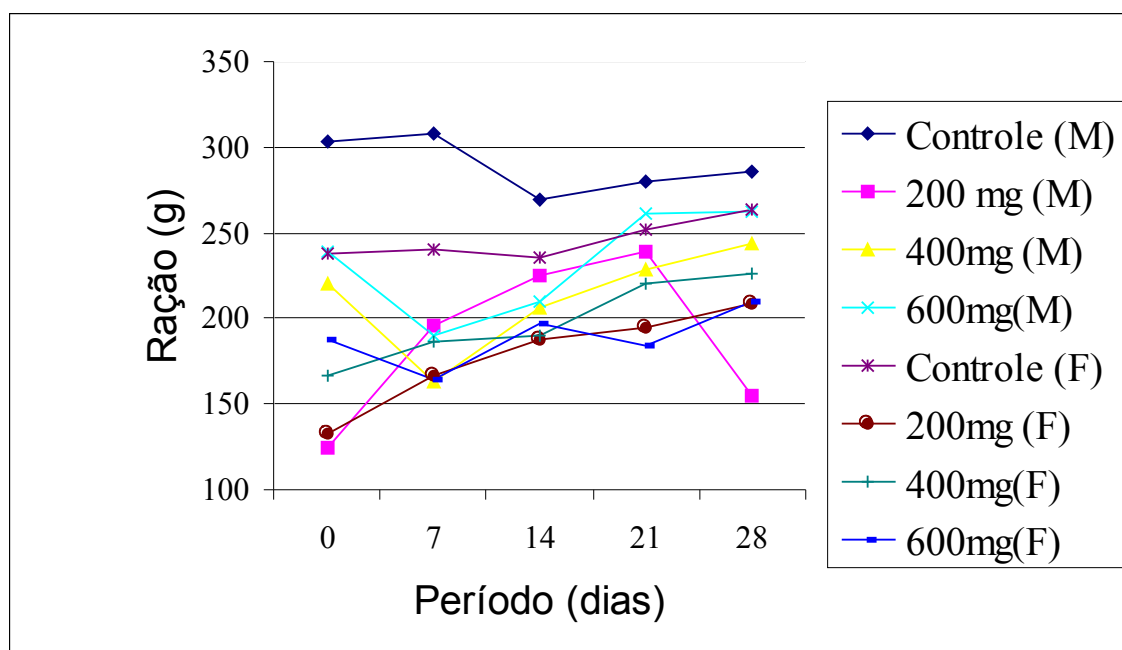


Figura 07- Consumo de ração (g) durante o experimento de 28 dias com MTZ. M= macho, F= fêmea.

Tabela 04- Avaliação do peso dos órgãos em gramas, após tratamento por 28 dias com o MTZ a 200 mg/kg, 400mg/kg, 600mg/kg

órgãos	Tratamentos							
	Controle ♂	Controle ♀	MTZ 200mg/kg ♂	MTZ 200mg/kg ♀	MTZ 400mg/kg ♂	MTZ 400mg/kg ♀	MTZ 600mg/kg ♂	MTZ 600mg/kg ♀
Pulmão	1,70 ± 0,24	1,35 ± 0,23	1,96±0,19	1,69±0,24	1,8±0,25	1,66±0,24	1,67±0,14	1,77±0,32
Coração	1,10 ± 0,09 ab	0,83 ± 0,10 ab	0,97±0,14 b	0,83±0,07 b	1,1±0,18 ab	0,91±0,06 ab	1,19±0,17 a	0,92±0,06 a
Rins	2,54 ± 0,15 b,A	1,96 ± 0,06 b,B	2,16±0,19 c,A	1,79±0,15 c,B	2,33±0,39 b,A	2,2±0,09 b,A	2,79±0,27 a,A	2,18±0,08 a,B
Timo	0,59± 0,04	0,54 ± 0,04	0,53±0,16	0,4±0,12	0,48±0,16	0,57±0,14	0,7±0,16	0,45±0,06
Ap. reprodutor	3,03 ± 0,30 A	0,71 ± 0,20 a	2,94±0,38 A	0,77±0,09 a	3,12±0,62 A	0,84±0,2 a	2,06±0,66 B	0,87±0,08 a
Baço	1,21 ± 0,22	0,85 ± 0,06	1,02±0,3	0,79±0,14	1,21±0,4	0,89±0,16	1,39±0,42	0,82±0,06
Fígado	8,81 ± 0,46	7,10 ± 0,72	8,04±0,9	6,9±0,49	8,3±1,4	7,6±0,35	9,08±0,9	7,16±0,21
Estômago	1,69 ± 0,11 c	1,57 ± 0,08 c	2,0±0,36 b	1,74±0,2 b	1,9±0,4 ab	1,97±0,22 ab	2,18±0,16 a	2,04±0,19 a

O grupo controle recebeu veículo (Polvix ®). Os dados estão expressos em média ± desvio padrão, n= 5 animais por grupo. Letras minúsculas referem-se a comparações por tratamento e maiúsculas por sexo. Teste de Duncan (p< 0,05).



#### 4.2.1.2 Avaliação Clínica

Na avaliação clínica diária não foram observadas alterações em todos os grupos estudados.

#### 4.2.1.3 Efeito sobre os parâmetros bioquímicos

Na avaliação dos parâmetros bioquímicos não enzimáticos, apresentados na Tabela 05, observou-se diminuição estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) da glicose e creatinina em todos os grupos tratados quando comparados com o grupo controle. Quanto aos níveis de uréia, os grupos tratados nas doses de 200 mg/kg e 400 mg/kg apresentaram aumento significativo ( $p < 0,05$ ) e o HDL mostrou elevação significativa ( $p < 0,05$ ) em todos os níveis de dose exceto para os machos tratados na dose de 400 mg/kg que não apresentou diferença significativa em relação ao grupo controle. Quando comparados os sexos, observou-se aumento significativo ( $p < 0,05$ ) apenas no grupo dos machos tratados na dose de 200 mg/kg.

Na Tabela 06 são apresentados os parâmetros bioquímicos enzimáticos. Foi observado aumento estatisticamente significativo nos níveis de TGO ( $p < 0,05$ ) em todos os níveis de dose. Os níveis de fosfatase alcalina apresentaram-se maiores nos animais tratados na dose de 200 mg/kg e menores nos grupos tratados nas doses de 400mg/kg e 600 mg/kg. Quanto aos níveis de TGP, quando comparou-se por sexo, observou-se aumento significativo ( $p < 0,05$ ) nos machos tratados na dose de 200mg/kg e diminuição significativa ( $p < 0,05$ ) em todos os grupos tratados.

#### 4.2.1.4 Efeito sobre os parâmetros hematológicos

Na avaliação dos parâmetros hematológicos demonstrados na Tabela 07, ocorreu aumento estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ) em relação ao grupo controle, nos níveis de leucócitos, linfócitos e hemácias em todos os grupos tratados.

Tabela 05 – Parâmetros bioquímicos não enzimáticos após tratamento por 28 dias com MTZ a 200mg/kg, 400mg/kg e 600mg/kg

Parâmetros	Tratamentos							
	Controle ♂	Controle ♀	MTZ 200mg/kg ♂	MTZ 200mg/kg ♀	MTZ 400mg/kg ♂	MTZ 400mg/kg ♀	MTZ 600mg/kg ♂	MTZ 600mg/kg ♀
Glicose (mg/dL)	109,8±7,95 <sup>a</sup>	111,8±10,7 <sup>a</sup>	98,0±25,33 <sup>ab</sup>	103,20±6,0 <sup>ab</sup>	98,4±12,9 <sup>b</sup>	80,5±8,35 <sup>b</sup>	63,20±9,63 <sup>c</sup>	67,2±8,73 <sup>c</sup>
Creatinina* (mg/dL)	0,76±0,21 <sup>a</sup>	0,62±0,13 <sup>a</sup>	0,26±0,11 <sup>b</sup>	0,26±0,3 <sup>b</sup>	0,2±0,1 <sup>b</sup>	0,4±0,08 <sup>b</sup>	0,34±0,05 <sup>b</sup>	0,38±0,17 <sup>b</sup>
Colesterol Total (mg/dL)	78,6±10,41 <sup>c</sup>	86,0±10,12 <sup>c</sup>	102,8±25,9 <sup>b</sup>	129,2±10,16 <sup>b</sup>	157,6±18,9 <sup>a</sup>	105,8±6,3 <sup>b</sup>	167,4±10,4 <sup>a</sup>	171,6±24,26 <sup>a</sup>
HDL (mg/dL)	52,8±3,96 <sup>b,B</sup>	71,6±6,62 <sup>a,A</sup>	91,4±13,11 <sup>a,A</sup>	75,4±8,76 <sup>a,A</sup>	62,8±13,85 <sup>b,B</sup>	86,0±9,09 <sup>a,A</sup>	62,2±6,61 <sup>a,B</sup>	78,2±24,38 <sup>a,A</sup>
Triglicérides (mg/dL)	89,4±28,02	98,0±50,05	79,2±21,0	105,4±30,95	76,0±24,65	106,25±19,03	125,2±26,78	119,6±72,15
Uréia (mg/dL)	39,4±9,4 <sup>b</sup>	44,2±8,23 <sup>b</sup>	59,2±7,26 <sup>a</sup>	67,4±13,92 <sup>a</sup>	53,4±8,65 <sup>a</sup>	67,25±4,57 <sup>a</sup>	45,2±4,71 <sup>b</sup>	53,2±13,08 <sup>b</sup>

O grupo controle recebeu veículo (Polvix ®). Os dados estão expressos em média ± desvio padrão, n= 5 animais por grupo. Letras minúsculas referem-se a comparações por tratamento e maiúsculas por sexo, para cada parâmetro. Teste de Duncan (p<0,05). \* Variável com distribuição não normal.

Tabela 06 – Parâmetros bioquímicos enzimáticos após tratamento por 28 dias com MTZ nas doses de 200 mg/kg, 400mg/kg, 600 mg/kg

Parâmetros	Tratamentos							
	Controle ♂	Controle ♀	MTZ 200mg/kg ♂	MTZ 200mg/kg ♀	MTZ 400mg/kg ♂	MTZ 400mg/kg ♀	MTZ 600mg/kg ♂	MTZ 600mg/kg ♀
TGP (U/L)	87,20±4,55 <sup>b,B</sup>	108,80±23,61 <sup>a,A</sup>	109,2±22,21 <sup>a,A</sup>	87,60 ± 14,19 <sup>b,B</sup>	96,0 ± 18,0 <sup>a,B</sup>	48,25 ± 5,74 <sup>b,C</sup>	54,8 ± 10,89 <sup>a,B</sup>	39,2 ± 11,43 <sup>a,C</sup>
TGO (U/L)	65,20 ± 52,31 <sup>c</sup>	33,60 ± 19,88 <sup>c</sup>	217,2 ± 49,44 <sup>a</sup>	242,6 ± 66,93 <sup>a</sup>	222,2 ± 51,78 <sup>a</sup>	167,75 ± 74,41 <sup>a</sup>	123,6 ± 12,54 <sup>b</sup>	149,6 ± 18,0 <sup>b</sup>
Fosfatase Alcalina (U/L)	463,40±103,37 <sup>b</sup>	293,60±134,89 <sup>b</sup>	679,4 ± 136,99 <sup>a</sup>	338,0 ± 155,42 <sup>b</sup>	467,8 ± 50,54 <sup>bc</sup>	205,0 ± 139,13 <sup>bc</sup>	297,4 ± 180,51 <sup>c</sup>	209,8 ± 60,07 <sup>c</sup>

O grupo controle recebeu veículo (Polvix ®). Os dados estão expressos em média ± desvio padrão, n= 5 animais por grupo. Letras minúsculas referem-se a comparações por tratamento e maiúsculas por sexo, para cada parâmetro. Teste de Duncan (p<0,05).

Tabela 07– Parâmetros hematológicos após tratamento por 28 dias com MTZ a 200mg/kg, 400mg/kg, 600mg/kg

Parâmetros	Tratamentos							
	Controle ♂	Controle ♀	MTZ 200mg/kg ♂	MTZ 200mg/kg ♀	MTZ 400mg/kg ♂	MTZ 400mg/kg ♀	MTZ 600mg/kg ♂	MTZ 600mg/kg ♀
Leucócitos (10 <sup>3</sup> /μl)	6,74±1,83 <sup>b</sup>	5,3±1,35 <sup>b</sup>	15,4±5,7 <sup>a</sup>	10,7±10,7 <sup>a</sup>	14,5±6,3 <sup>a</sup>	13,2±5,9 <sup>a</sup>	15,7±5,7 <sup>a</sup>	12,4±8,5 <sup>a</sup>
Linfócitos* (10 <sup>3</sup> /μl)	3,5±1,7 <sup>b</sup>	3,1±0,92 <sup>b</sup>	7,7±3,2 <sup>a</sup>	6,5±6,9 <sup>a</sup>	7,5±3,0 <sup>a</sup>	7,2±2,3 <sup>a</sup>	10,2±7,2 <sup>a</sup>	7,6±6,8 <sup>a</sup>
Granulócitos* (10 <sup>3</sup> /μl)	3,1±0,5 <sup>b</sup>	2,1±0,5 <sup>b</sup>	6,9±2,6 <sup>a</sup>	3,9±3,4 <sup>a</sup>	6,3±3,1 <sup>a</sup>	5,4±3,8 <sup>a</sup>	4,9±2,3 <sup>ab</sup>	4,4±3,9 <sup>ab</sup>
Hemácias (10 <sup>3</sup> /μl)	7650±511 <sup>b</sup>	7140±819,2 <sup>b</sup>	9096±407,9 <sup>a</sup>	8472±1076 <sup>a</sup>	8702±1477 <sup>a</sup>	8968±512,6 <sup>a</sup>	8538±605,5 <sup>a</sup>	8836±665,6 <sup>a</sup>
Hemoglobina (g/dL)	15,8±1,1	15,5±1,1	17,1±0,36	16,1±0,68	16,24±1,06	16,8±0,8	16,9±0,8	16,2±1,1
Hematócrito (%)	44,5±2,7	41,9±4,9	43,8±1,1	39,9±4,0	41,3±5,1	42,6±3,13	42,4±2,3	40,32±3,5
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μl)	711,0±161,7	723,6±122,9	727,8±112,5	639,2±148,5	621,0±90,5	773,8±144,9	613,6±83,2	605,2±227,9

O grupo controle recebeu veículo (Polvix ®). Os dados estão expressos em média ± desvio padrão, n= 5 animais por grupo. Letras minúsculas referem-se a comparações por tratamento e maiúsculas por sexo, para cada parâmetro. Teste de Duncan (p<0,05). \* Variável com distribuição não normal.

#### 4.2.1.5 Avaliação histopatológica

Na avaliação histopatológica observou-se degeneração testicular com diminuição acentuada das células germinativas com hipotrofia testicular (Figura 09), atresia folicular ovariana, baço com intensa congestão da polpa vermelha e polpa branca com presença de apoptose linfocitária (Figura 10) em todos os animais tratados na dose de 600 mg/kg sendo estatisticamente diferente dos resultados encontrados para o grupo controle.

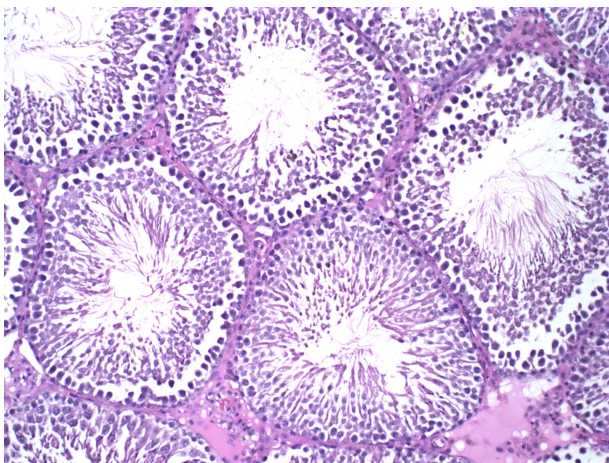


FIGURA 08- Fotomicrografia de testículo de rato normal (aumento 20x)

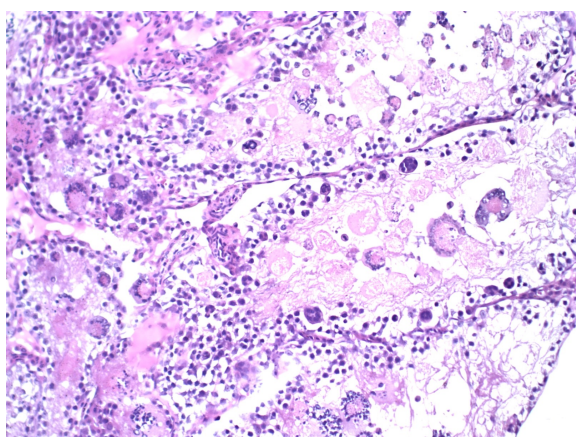


FIGURA 09– Fotomicrografia de testículo de rato após tratamento com MTZ dose 600 mg/kg (aumento 20x)

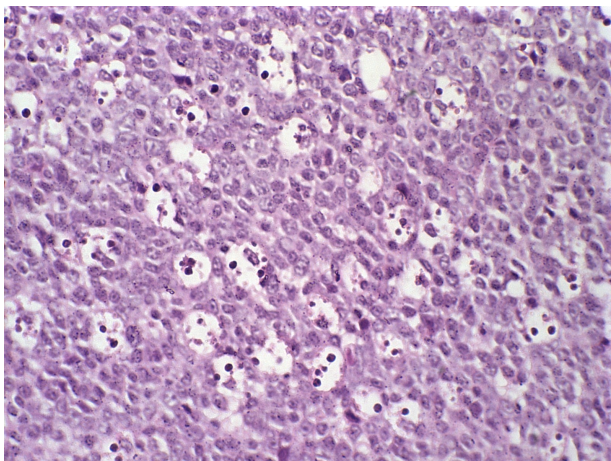


FIGURA 10- Fotomicrografia de baço de rato, após tratamento com MTZ 600 mg/kg mostrando presença de células apoptóticas (aumento 20x)

#### 4.2.2 Análogo iodado

##### 4.2.2.1 Efeito sob o peso corporal e peso dos órgãos

Na avaliação do peso corporal, demonstrada na Figura 11, observou-se diminuição significativa ( $p < 0,05$ ) do ganho de peso, dose dependente, em todos os grupos tratados, após o 7º dia de tratamento até o 28º dia. O mesmo se observa com o consumo de ração dos animais durante o período do experimento (Figura 12).

Na avaliação do peso dos órgãos, demonstrado na Tabela 08, foi observado um aumento estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ) no peso do fígado de todos os grupos tratados quando comparados com o grupo controle. Quanto ao peso do estômago, somente as fêmeas dos grupos tratados nas doses de 200 mg/kg e 400 mg/kg apresentaram aumento estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ). O peso do baço, quando comparados por sexo, observou-se diminuição estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre os machos do grupo tratado na dose de 200 mg/kg e 600mg/kg e aumento de peso no grupo tratado na dose de 400mg/kg. Entre as fêmeas

tratadas nas doses de 200mg/kg e 600mg/kg, observou-se aumento significativo ( $p < 0,05$ ). O peso do coração, quando comparado entre os machos, observou-se diminuição estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) nos grupos tratados nas doses de 400mg/kg e 600mg/kg sendo que entre as fêmeas foi observado aumento significativo do grupo tratado na dose de 200mg/kg

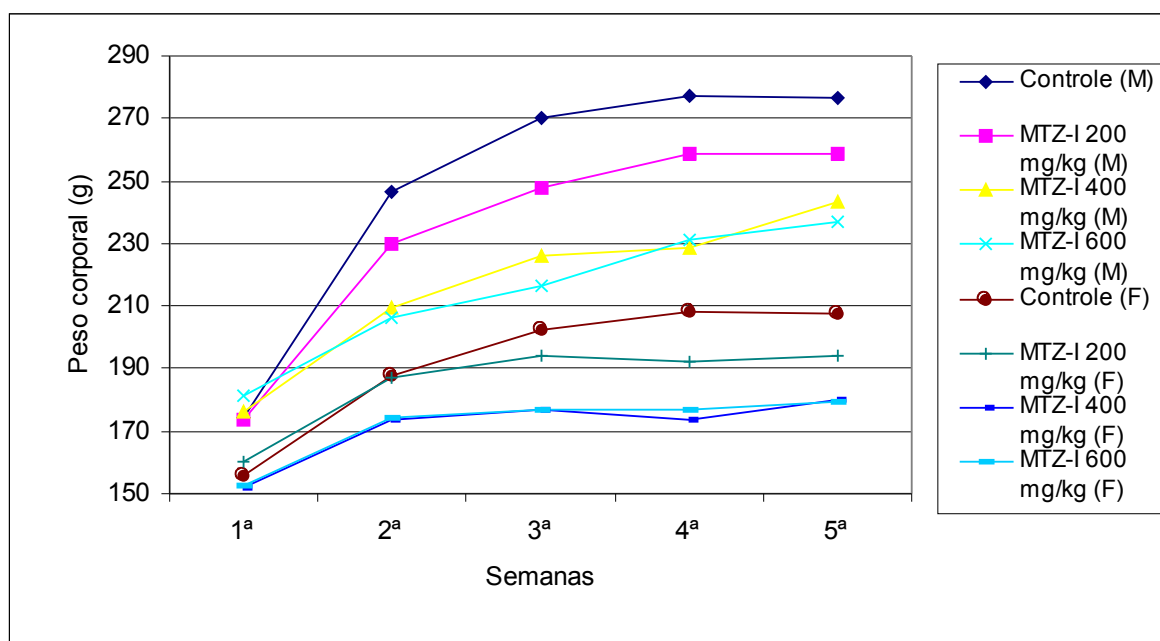


Figura 11- Avaliação do peso corporal (g) durante tratamento por 28 dias com MTZ-I a 200mg/kg, 400mg/kg, 600mg/kg e com suspensão controle. Os dados estão expressos em média  $\pm$  desvio padrão,  $n = 5$  animais por grupo. Análise de variância ANOVA seguido pelo Teste de Duncan ( $p < 0,05$ ).



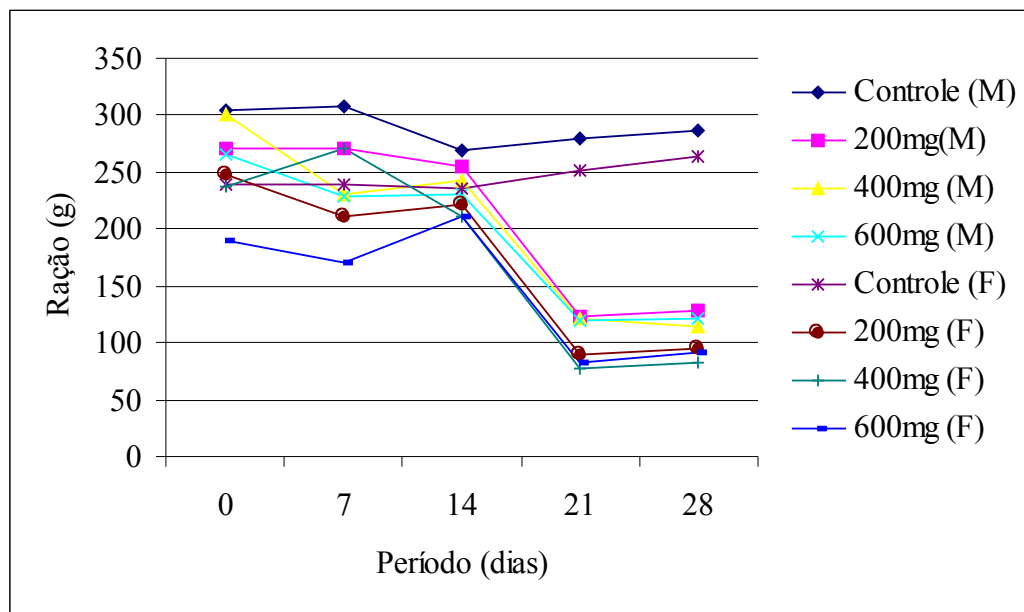


Figura 12- Consumo de ração (g) durante o experimento de 28 dias com MTZ-I. M= macho, F= fêmea.

Tabela 08- Avaliação do peso dos órgãos em gramas, após tratamento por 28 dias com o MTZ-I a 200 mg/kg, 400mg/kg e 600mg/kg

Órgãos	Tratamentos							
	Controle ♂	Controle ♀	MTZ iodado 200mg/kg ♂	MTZ-I 200mg/kg ♀	MTZ-I 400mg/kg ♂	MTZ-I 400mg/kg ♀	MTZ-I 600mg/kg ♂	MTZ-I 600mg/kg ♀
Pulmão	1,70 ± 0,14	1,35 ± 0,23	1,61 ± 0,24	2,19 ± 1,21	1,77 ± 0,31	1,72 ± 0,15	1,61 ± 0,39	1,55 ± 0,21
Coração	1,10 ± 0,09 <sup>a,A</sup>	0,83 ± 0,10 <sup>b,B</sup>	1,0 ± 0,06 <sup>a,AB</sup>	0,94 ± 0,08 <sup>a,A</sup>	0,96 ± 0,06 <sup>a,B</sup>	0,81 ± 0,08 <sup>b,B</sup>	0,91 ± 0,09 <sup>a,B</sup>	0,76 ± 0,04 <sup>b,B</sup>
Rins	2,56 ± 0,17	1,96 ± 0,06	2,58 ± 0,17	1,92 ± 0,11	2,43 ± 0,17	1,90 ± 0,13	2,21 ± 0,19	1,85 ± 0,12
Timo	0,58 ± 0,04	0,54 ± 0,04	0,46 ± 0,02	0,48 ± 0,13	0,52 ± 0,12	0,50 ± 0,20	0,53 ± 0,16	0,51 ± 0,14
Ap. reprodutor	3,06 ± 0,30	0,71 ± 0,20	3,09 ± 0,07	0,77 ± 0,20	3,16 ± 0,15	0,49 ± 0,06	3,03 ± 0,17	0,63 ± 0,19
Baço	1,21 ± 0,22 <sup>a,B</sup>	0,85 ± 0,06 <sup>b,B</sup>	1,06 ± 0,10 <sup>a,C</sup>	0,94 ± 0,19 <sup>b,A</sup>	1,37 ± 0,12 <sup>a,A</sup>	0,85 ± 0,20 <sup>b,B</sup>	0,91 ± 0,28 <sup>a,D</sup>	1,90 ± 0,24 <sup>a,A</sup>
Fígado	8,81 ± 0,40 <sup>b</sup>	7,10 ± 0,72 <sup>b</sup>	10,80 ± 0,99 <sup>a</sup>	9,89 ± 2,81 <sup>a</sup>	10,86 ± 0,69 <sup>a</sup>	8,74 ± 1,10 <sup>a</sup>	11,30 ± 1,42 <sup>a</sup>	9,53 ± 0,61 <sup>a</sup>
Estômago	1,69 ± 0,13 <sup>a,A</sup>	1,57 ± 0,08 <sup>a,B</sup>	1,87 ± 0,14 <sup>a,A</sup>	1,88 ± 0,11 <sup>a,A</sup>	1,71 ± 0,08 <sup>a,A</sup>	1,72 ± 0,22 <sup>a,AB</sup>	1,82 ± 0,14 <sup>a,A</sup>	1,53 ± 0,08 <sup>b,B</sup>

O grupo controle recebeu veículo (Polvix ®). Os dados estão expressos em média ± desvio padrão, n= 5 animais por grupo. Letras minúsculas referem-se a comparações por tratamento e maiúsculas por sexo. Teste de Duncan (p< 0,05).

#### 4.2.2.2 Avaliação Clínica

Na avaliação clínica diária foi observado alteração na cor e aspecto das fezes apresentando-se amarelada e de consistência pastosa, em todos os grupos tratados após o 3º dia de administração, permanecendo a alteração até o 28º dia. Os animais tratados, em todas as doses, apresentaram-se muito agitados e agressivos após a primeira semana de administração, permanecendo nesta condição até o final do experimentos. No 26º dia de administração, foi constatada a morte de dois animais tratados na dose de 600 mg/kg, sendo um macho e uma fêmea. Os animais foram autopsiados

#### 4.2.2.3 Efeito sobre os parâmetros bioquímicos

Na avaliação dos parâmetros bioquímicos não enzimáticos, demonstrados na tabela 09, observa-se aumento significativo dose dependente ( $p < 0,05$ ) dos níveis de glicose, colesterol total e uréia sendo maior nos animais tratados na dose de 600mg/kg,

Na avaliação dos parâmetros bioquímicos enzimáticos, demonstrados na Tabela 10, os níveis de amilase tiveram aumento significativo em todos os grupos tratados ( $p < 0,05$ ) quando comparados com o grupo controle, sem diferença significativa aos tratados nas doses de 200 mg/kg e 400 mg/kg e maiores nos grupos tratados na dose de 600 mg/kg. Os níveis de TGO, quando comparados por sexo, não apresentaram diferença significativa entre os machos, porém entre as fêmeas observou-se um decréscimo nos grupos tratados nas doses de 200mg/kg e 400mg/kg.

#### 4.2.2.4 Efeito sobre os parâmetros hematológicos

Na avaliação dos parâmetros hematológicos (Tabela 11) não foram observadas diferenças significativas ( $p < 0,05$ ) para nenhum dos parâmetros estudados.

Tabela 09 – Parâmetros bioquímicos não enzimáticos após tratamento por 28 dias com MTZ-I a 200mg/kg, 400mg/kg, 600mg/kg

Parâmetros	Tratamentos							
	Controle ♂	Controle ♀	MTZ-I 200mg/kg ♂	MTZ-I 200mg/kg ♀	MTZ-I 400mg/kg ♂	MTZ-I 400mg/kg ♀	MTZ-I 600mg/kg ♂	MTZ-I 600mg/kg ♀
Glicose (mg/dL)	109,8±7,95 <sup>c</sup>	111,8±10,7 <sup>c</sup>	102,2±12,4 <sup>bc</sup>	137,5±16,05 <sup>bc</sup>	116,0±19,8 <sup>ab</sup>	139,0±8,54 <sup>ab</sup>	125,5±14,84 <sup>a</sup>	160,5±19,8 <sup>a</sup>
Creatinina (mg/dL)	0,76±0,21	0,62±0,13	0,48±0,08	0,63±0,05	0,6 ± 0,01	0,53±0,06	0,43±0,12	1,33±1,11
Colesterol Total (mg/dL)	78,6±10,41 <sup>c</sup>	86,0±10,12 <sup>c</sup>	124,4±7,9 <sup>b</sup>	127,25±29,06 <sup>b</sup>	114,0±17,09 <sup>b</sup>	147,33±36,61 <sup>b</sup>	164,75±36,36 <sup>a</sup>	155,5±26,20 <sup>a</sup>
Proteínas Totais (g/dL)	6,7±0,36	7,4±0,45	6,9±0,37	7,3±0,34	6,95±0,57	7,16±0,35	7,4±1,09	8,03±0,62
HDL (mg/dL)	52,8±3,96 <sup>b,B</sup>	71,6±6,62 <sup>ab,A</sup>	83,0±23,05 <sup>a,A</sup>	58,0±5,47 <sup>b,B</sup>	71,25±19,53 <sup>b,B</sup>	83,0±21,17 <sup>ab,B</sup>	56,3±11,35 <sup>b,A</sup>	63,5±1,91 <sup>ab,A</sup>
Triglicérides (mg/dL)	89,4±28,02	98,0±50,05	76,4±18,26	115,0±47,63	75,5±25,30	86,67±13,50	100,75±39,94	83,25±17,06
Uréia * (mg/dL)	39,4±9,4 <sup>c</sup>	44,2±8,23 <sup>c</sup>	39,6±6,23 <sup>bc</sup>	55,75±9,64 <sup>bc</sup>	42,25±13,33 <sup>b</sup>	67,66±4,73 <sup>b</sup>	99,5±49,7 <sup>a</sup>	126,0±30,5 <sup>a</sup>
Albumina (g/dL)	3,84±0,32	4,36±0,29	3,94±0,09	4,15±0,24	4,0±0,38	4,33±0,35	4,35±0,37	4,53±0,29

O grupo controle recebeu veículo (Polvix<sup>®</sup>). Os dados estão expressos em média ± desvio padrão, n= 5 animais por grupo. Letras minúsculas referem-se a comparações por tratamento e maiúsculas por sexo, para cada parâmetro. Teste de Duncan (p<0,05). \* Variável com distribuição na normal

Tabela 10– Parâmetros bioquímicos enzimáticos após tratamento por 28 dias com MTZ-I nas doses de 200 mg/kg, 400mg/kg, 600 mg/kg

Parâmetros	Tratamentos							
	Controle ♂	Controle ♀	MTZ iodado 200mg/kg ♂	MTZ iodado 200mg/kg ♀	MTZ iodado 400mg/kg ♂	MTZ iodado 400mg/kg ♀	MTZ iodado 600mg/kg ♂	MTZ iodado 600mg/kg ♀
Amilase (U/dL)	225,60 ± 49,83 <sup>b</sup>	197,00 ± 35,79 <sup>b</sup>	215,60 ± 27,79 <sup>b</sup>	164,00 ± 41,24 <sup>b</sup>	233,67 ± 28,87 <sup>b</sup>	196,00 ± 11,35 <sup>b</sup>	297,25 ± 29,35 <sup>a</sup>	210,00 ± 23,73 <sup>a</sup>
TGP (U/L)	87,20 ± 4,55	108,80 ± 23,61	112,40 ± 22,78	101,50 ± 29,72	73,75 ± 43,64	80,00 ± 17,78	105,75 ± 25,94	82,50 ± 14,15
TGO * (U/L)	65,20 ± 52,31 <sup>a</sup>	33,60 ± 19,88 <sup>b</sup>	86,00 ± 24,44 <sup>a</sup>	62,5 ± 24,72 <sup>a</sup>	56,75 ± 41,26 <sup>a</sup>	60,0 ± 16,93 <sup>a</sup>	59,50 ± 19,81 <sup>a</sup>	47,50 ± 40,84 <sup>b</sup>
Fosfatase Alcalina (U/L)	463,40 ± 103,37 <sup>ab</sup>	293,60 ± 134,89 <sup>ab</sup>	333,00 ± 106,56 <sup>b</sup>	227,75 ± 26,11 <sup>b</sup>	504,00 ± 108,84 <sup>a</sup>	372,67 ± 136,76 <sup>a</sup>	494,75 ± 86,49 <sup>ab</sup>	216,50 ± 70,15 <sup>ab</sup>

O grupo controle recebeu veículo (Polvix ®). Os dados estão expressos em média ± desvio padrão, n= 5 animais por grupo. Letras minúsculas referem-se a comparações por tratamento e maiúsculas por sexo, para cada parâmetro. Teste de Duncan (p<0,05). \* Variável com distribuição na normal.

Tabela 11 – Parâmetros hematológicos após tratamento por 28 dias com metronidazol iodado a 200mg/kg, 400mg/kg, 600mg/kg

Parâmetros	Tratamentos							
	Controle ♂	Controle ♀	MTZ-I 200mg/kg ♂	MTZ-I 200mg/kg ♀	MTZ-I 400mg/kg ♂	MTZ-I 400mg/kg ♀	MTZ-I 600mg/kg ♂	MTZ-I 600mg/kg ♀
Leucócitos (10 <sup>3</sup> /μl)	6,74±1,83	5,3±1,35	5,3±2,3	6,5±3,7	7,7±1,4	7,1±0,5	5,6±2,1	6,6±0,3
Linfócitos (10 <sup>3</sup> /μl)	3,5±1,7	3,1±0,92	4,7±2,8	4,2±2,6	5,2±1,4	5,0±0,4	4,2±41,3	4,0±0,6
Granulócitos* (10 <sup>3</sup> /μl)	3,1±0,5 <sup>ab</sup>	2,1±0,5 <sup>ab</sup>	3,2±1,8 <sup>a</sup>	2,8±0,8 <sup>a</sup>	2,2±0,1 <sup>b</sup>	1,9±0,2 <sup>b</sup>	1,7±0,6 <sup>b</sup>	2,4±0,6 <sup>b</sup>
Hemácias (10 <sup>3</sup> /μl)	7650±511	7140±819,2	7,0±0,9	7,8±0,5	7,6±0,4	7,4±0,4	7,8±1,0	7,2±0,6
Hemoglobina (g/dL)	15,8±1,1 <sup>a,A</sup>	15,5±1,1 <sup>a,AB</sup>	14,2±1,6 <sup>b,B</sup>	16,4±1,3 <sup>a,A</sup>	15,5±0,9 <sup>a,AB</sup>	14,8±0,5 <sup>a,AB</sup>	15,2±1,4 <sup>a,AB</sup>	14,4±0,6 <sup>a,B</sup>
Hematócrito (%)	44,5±2,7 <sup>a,AB</sup>	41,9±4,9 <sup>a,B</sup>	39,8±5,1 <sup>b,B</sup>	47,8±3,1 <sup>a,A</sup>	45,9±2,1 <sup>a,A</sup>	45,7±1,5 <sup>a,AB</sup>	44,3±5,7 <sup>a,AB</sup>	42,3±1,8 <sup>a,AB</sup>
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μl)	711,0±161,7	723,6±122,9	723,2±65	935,0±140	855,5±155,8	933,0±298,2	883,0±186,5	876,5±111,6

O grupo controle recebeu veículo (Polvix ®). Os dados estão expressos em média ± desvio padrão, n= 5 animais por grupo. Letras minúsculas referem-se a comparações por tratamento e maiúsculas por sexo, para cada parâmetro. Teste de Duncan (p<0,05). \* Variável com distribuição não normal

#### 4.2.2.5 Avaliação histopatológica

Na avaliação histopatológica não foram observadas alterações em nenhum órgão estudado dos animais tratados quando comparados com o grupo controle.

#### 4.2.3 Análogo Mesilado

##### 4.2.3.1 Efeito sob o peso corporal e peso dos órgãos

Na avaliação do peso corporal, observou-se diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre os sexos e períodos, não apresentando diferença entre os tratamentos (Fig 13). Também não foi observada alteração quanto ao consumo de ração entre os tratamentos (Fig 14). Na avaliação do peso dos órgãos observou-se aumento do peso do fígado e diminuição do peso do aparelho reprodutor masculino, ambos estatisticamente significativos ( $p < 0,05$ ) (Tabela 12).

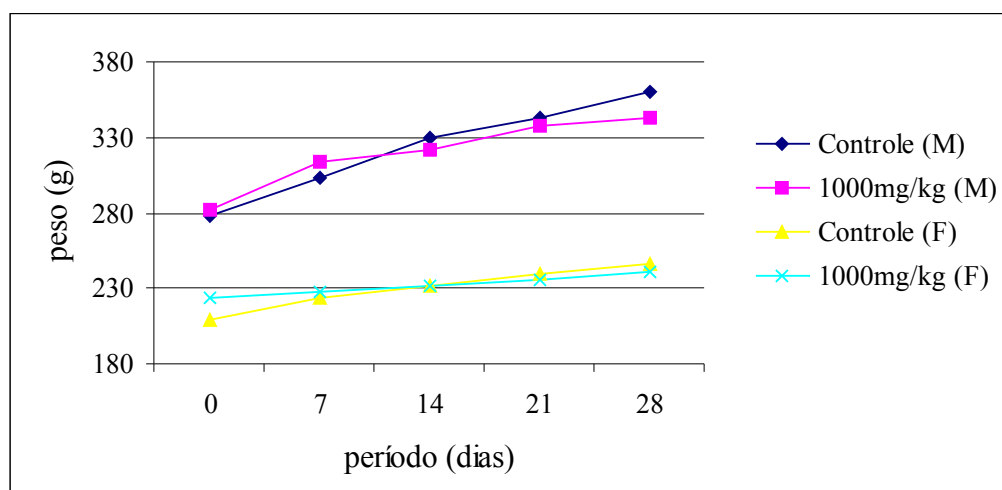


Figura 13- Avaliação do peso corporal (g) durante tratamento por 28 dias com MTZ-Ms a 1000mg/kg e com suspensão controle. n= 5 animais por grupo. Análise de variância ANOVA seguido pelo Teste de Duncan ( $p < 0,05$ ).



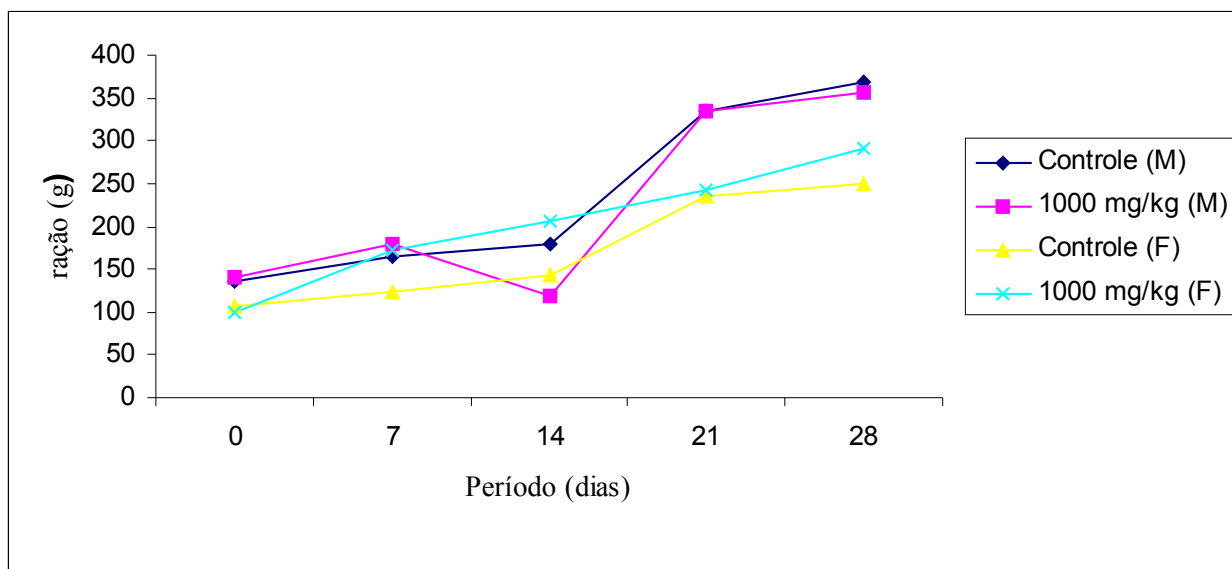


Figura 14- Consumo de ração (g) durante o experimento de 28 dias com MTZ-Ms. M= macho, F= fêmea.

#### 4.2.3.2 Avaliação Clínica

Na avaliação clínica diária foi observado alteração na cor e no aspecto das fezes apresentando-se amarelada e de consistência pastosa; alteração na cor da urina apresentando coloração amarela intensa em todos os grupos tratados após o 1º dia de administração, permanecendo esses parâmetros alterados até o final do experimento. Nos demais parâmetros comportamentais não foram observadas alterações quando comparados com o grupo controle.

Tabela 12- Avaliação do peso dos órgãos em gramas, após tratamento por 28 dias com o MTZ-Ms a 1000mg/kg

Tratamento	Órgãos			
	Controle ♂	Controle ♀	MTZ -Ms 1000mg/kg ♂	MTZ-Ms 1000mg/kg ♀
Pulmão	2,14±0,43	1,72±0,25	2,08±0,31	1,73±0,28
Coração	1,38±0,06	0,93±0,11	1,31±0,14	0,99±0,1
Rins	2,9±0,28 <sup>b,A</sup>	2,07±0,13 <sup>a,B</sup>	2,9±0,32 <sup>b,A</sup>	2,13±0,18 <sup>a,B</sup>
Timo*	0,66±0,26 <sup>a</sup>	0,78±0,16 <sup>a</sup>	0,53±0,16 <sup>b</sup>	0,53±0,19 <sup>b</sup>
Ap. reprodutor	3,22±0,52 <sup>a</sup>	0,8±0,28	2,93±0,57 <sup>a</sup>	0,94±0,18
Baço	1,4±0,31	0,91±0,15	1,17±0,13	1,01±0,22
Fígado	10,4±0,77 <sup>b</sup>	7,4±0,89 <sup>b</sup>	11,4±0,83 <sup>a</sup>	9,36±1,24 <sup>b</sup>
Estômago	2,1±0,12	1,88±0,22	2,16±0,13	2,09±0,39

O grupo controle recebeu veículo (Polvix ®). Os dados estão expressos em média ± desvio padrão, n= 5 animais por grupo. Letras minúsculas referem-se a comparações por tratamento e maiúsculas por sexo. Teste de Duncan ( $p < 0,05$ ). \* Variável com distribuição na normal.

#### 4.2.3.3 Avaliação dos parâmetros bioquímicos

Na avaliação dos parâmetros bioquímicos enzimáticos (Tabela 13), observa-se aumento significativo nos níveis de TGP e quanto aos parâmetros bioquímicos não enzimáticos (tabela 14); foi observado aumento significativo ( $p < 0,05$ ) nos níveis de colesterol total, proteínas totais e albumina.

#### 4.2.3.4 Avaliação dos parâmetros hematológicos

Na avaliação dos parâmetros hematológicos (Tabela 15), observou-se aumento significativo ( $p < 0,05$ ) na contagem de leucócitos. Os demais parâmetros não diferiram estatisticamente do grupo controle.

#### 4.2.3.5 Avaliação histopatológica

Na avaliação histopatológica, observou-se hipotrofia dos testículos e túbulos seminíferos com desaparecimento das células germinativas, atresia folicular (Figura 16), hiperplasia das placas de Peyer com presença de células apoptóticas (Figura 17) em todos os animais tratados.

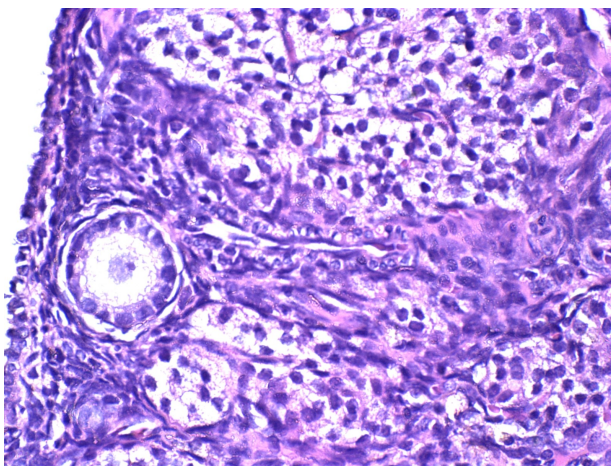


FIGURA 15- Fotomicrografia de ovário de rato normal com presença de folículo primário (aumento 20 x)

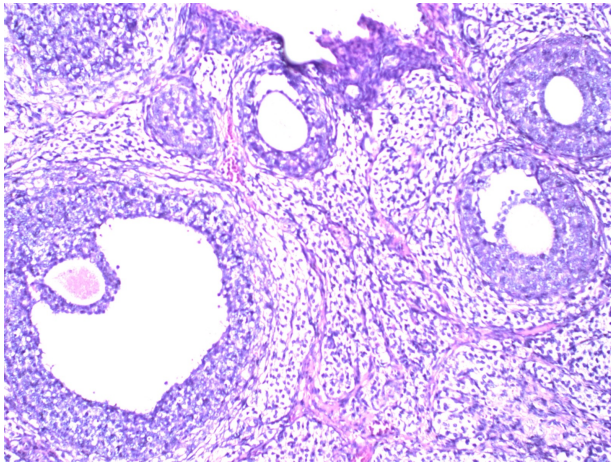


FIGURA 16- Fotomicrografia de ovário de rata, após tratamento com MTZ- Ms na dose de 1000 mg/kg, mostrando atresia folicular .(aumento 10x)

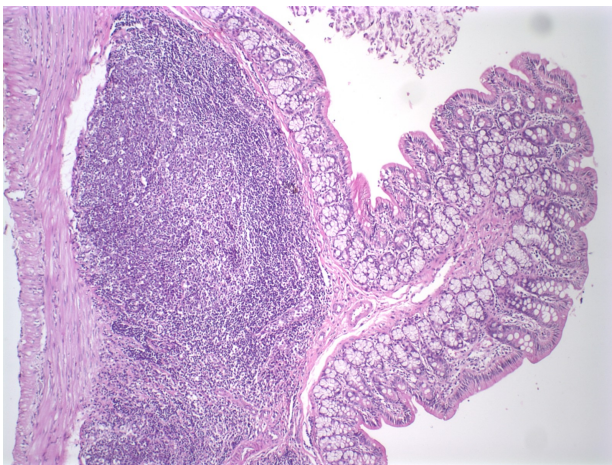


FIGURA 17- Fotomicrografia de Placa de Payer de rata hiperplasiada após tratamento com MTZ- Ms na dose de 1000 mg/kg. (aumento 10x)

Tabela 13 – Parâmetros bioquímicos não enzimáticos após tratamento por 28 dias com MTZ-Ms a 1000mg/kg

Parâmetros	Tratamentos			
	Controle ♂	Controle ♀	MTZ-Ms 1000mg/kg ♂	MTZ – Ms 1000mg/kg ♀
Glicose (mg/dL)	84,92 ± 25,58	79,96 ± 14,42	68,81 ± 15,53	73,40 ± 23,07
Creatinina (mg/dL)	0,6 ± 0,28 <sup>a</sup>	0,52 ± 0,13 <sup>a</sup>	0,50 ± 0,29 <sup>ab</sup>	0,32 ± 0,15 <sup>ab</sup>
Colesterol Total (mg/dL)	86,77 ± 6,78 <sup>b,A</sup>	68,08 ± 5,56 <sup>b,B</sup>	94,96 ± 15,06 <sup>a,A</sup>	112,85 ± 21,63 <sup>a,A</sup>
Proteínas Totais (g/dL)	3,68 ± 0,58 <sup>c</sup>	3,58 ± 0,08 <sup>c</sup>	4,46 ± 0,58 <sup>b</sup>	4,91 ± 0,11 <sup>b</sup>
Triglicérides (mg/dL)	86,76 ± 10,99 <sup>b</sup>	98,26 ± 31,69 <sup>b</sup>	89,17 ± 17,84 <sup>b</sup>	112,60 ± 14,42 <sup>b</sup>
Uréia * (mg/dL)	50,14 ± 14,79 <sup>a,A</sup>	43,68 ± 4,72 <sup>a,A</sup>	43,27 ± 6,39 <sup>a,A</sup>	38,46 ± 4,31 <sup>a,A</sup>
Albumina (g/dL)	2,45 ± 0,13 <sup>b</sup>	2,64 ± 0,44 <sup>b</sup>	2,64 ± 0,34 <sup>a</sup>	3,0 ± 0,23 <sup>a</sup>
Ácido úrico (mg/dL)	2,68 ± 1,08 <sup>a</sup>	3,25 ± 1,14 <sup>a</sup>	2,45 ± 0,72 <sup>a</sup>	2,75 ± 0,27 <sup>a</sup>
Bilirrubina Total	1,66 ± 0,51 <sup>a</sup>	1,69 ± 0,43 <sup>a</sup>	1,38 ± 0,22 <sup>a</sup>	1,49 ± 0,23 <sup>a</sup>
Bilirrubina Direta *	0,34 ± 0,19	0,35 ± 0,21	0,31 ± 0,14	0,38 ± 0,14

O grupo controle recebeu veículo (Polvix ®). Os dados estão expressos em média ± desvio padrão, n= 5 animais por grupo. Letras minúsculas referem-se a comparações por tratamento e maiúsculas por sexo, para cada parâmetro. Teste de Duncan (p<0,05). \* Variável com distribuição na normal.

Tabela 14– Parâmetros bioquímicos enzimáticos após tratamento por 28 dias com metronidazol mesilado na dose de 1000 mg/kg

Parâmetros	Tratamentos			
	Controle ♂	Controle ♀	MTZ mesilado 1000mg/kg ♂	MTZ mesilado 1000mg/kg ♀
Amilase (U/dL)	178,75 ± 30,24 <sup>a,A</sup>	130,20 ± 40,31 <sup>a,A</sup>	144,00 ± 36,39 <sup>a,A</sup>	160,00 ± 44,89 <sup>a,A</sup>
TGP (U/ L)	46,12 ± 8,59 <sup>c,A</sup>	56,03 ± 9,67 <sup>c,A</sup>	72,98 ± 26,39 <sup>b,A</sup>	99,37 ± 15,72 <sup>b,A</sup>
Fosfatase Alcalina (U/L)	108,30 ± 9,58 <sup>b,A</sup>	76,25 ± 14,92 <sup>b,A</sup>	107,48 ± 20,27 <sup>b,A</sup>	116,92 ± 57,93 <sup>b,A</sup>

O grupo controle recebeu veículo (Polvix ®). Os dados estão expressos em média ± desvio padrão, n= 5 animais por grupo. Letras minúsculas referem-se a comparações por tratamento e maiúsculas por sexo, para cada parâmetro. Teste de Duncan (p<0,05).

Tabela 15– Parâmetros hematológicos após tratamento por 28 dias com MTZ-Ms na dose de 1000 mg/kg

Parâmetros	Tratamentos			
	Controle ♂	Controle ♀	MTZ-Ms 1000mg/kg ♂	MTZ-Ms 1000mg/kg ♀
Leucócitos (10 <sup>3</sup> /μl)	8,1±2,3 <sup>b</sup>	4,3 ± 0,8 <sup>b</sup>	9,0±3,6 <sup>a</sup>	10,7±4,1 <sup>a</sup>
Linfócitos (10 <sup>3</sup> /μl)	5,5±2,4 <sup>ab</sup>	2,9±0,8 <sup>ab</sup>	4,9±1,4 <sup>a</sup>	6,5±2,9 <sup>a</sup>
Granulócitos* (10 <sup>3</sup> /μl)	2,4±0,4 <sup>a</sup>	1,3±0,3 <sup>a</sup>	3,9±2,4 <sup>a</sup>	3,7±1,1 <sup>a</sup>
Hemácias (10 <sup>3</sup> /μl)	9717,5±534,8 <sup>a</sup>	8716,0±772,9 <sup>a</sup>	10418,0±372,9 <sup>a</sup>	9594,0±1096,6 <sup>a</sup>
Hemoglobina (g/dL)	16,1±0,82	15,2±1,63	16,9±0,34	16,6±1,4
Hematócrito (%)	48,6±3,6 <sup>a</sup>	44,6±4,4 <sup>a</sup>	52,34±1,6 <sup>a</sup>	48,7±5,1 <sup>a</sup>
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μl)	898,8±146,2	774,6±152,3	883,8±114,3	761,8±136,3

O grupo controle recebeu veículo (Polvix ®). Os dados estão expressos em média ± desvio padrão, n= 5 animais por grupo. Letras minúsculas referem-se a comparações por tratamento, para cada parâmetro. Teste de Duncan (p<0,05). \* Variável com distribuição não normal.