



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E SAÚDE ANIMAL**

DINAMÉRICOD E ALENCAR SANTOS JÚNIOR

**Anti-inflamatórios inibidores da COX-2 em equinos no Nordeste
Brasileiro: abordagem prescritional e efeitos adversos do uso
prolongado de meloxicam**

**PATOS - PB
2021**

DINAMÉRICO DE ALENCAR SANTOS JÚNIOR

**Anti-inflamatórios inibidores da COX-2 em equinos no Nordeste
Brasileiro: Abordagem prescritional e efeitos adversos do uso
prolongado de Meloxicam**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciência e Saúde Animal.

Orientador: Dr. Eldinê Gomes de Miranda Neto

Coorientador: Dr. Pierre Barnabé Escodro

PATOS-PB
2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CSTR

S237a

Santos Júnior, Dinamérico de Alencar

Anti-inflamatórios inibidores da COX-2 em equinos no Nordeste Brasileiro: abordagem prescritional e efeitos adversos do uso prolongado de Meloxicam / Dinamérico de Alencar Santos Júnior. – Patos, 2021.

92f.: il. color.

Tese (Doutorado em Ciência e Saúde Animal) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2021.

“Orientação: Prof. Dr. Eldinê Gomes de Miranda Neto.”

“Coorientação: Prof. Dr. Pierre Barnabé Escodro”.

Referências.

1. AINE. 2. Inflamação. 3. Cavalo. 4. Gastroscoopia. 5. Eletrocardiograma.

I. Título.

CDU 619



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
POS-GRADUACAO EM CIENCIA E SAUDE ANIMAL
Rua Aprigio Veloso, 882, - Bairro Universitario, Campina Grande/PB, CEP 58429-900

FOLHA DE ASSINATURA PARA TESES E DISSERTAÇÕES
DINAMÉRICO DE ALENCAR SANTOS JÚNIOR

ANTI-INFLAMATÓRIOS INIBIDORES DA COX-2 EM EQUINOS NO
NORDESTE BRASILEIRO: ABORDAGEM PRESCRICIONAL E EFEITOS DO
USO PROLONGADO DE MELOXICAM

Tese apresentada ao Programa de PósGraduação em Ciência e Saúde Animal como pré-requisito para obtenção do tulo de Doutor em Ciência e Saúde Animal.

Aprovada em: 02/06/2021

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Eldinê Gomes de Miranda Neto (Orientador - PPGCSA/UFCG)
Prof. Dr. Pedro Isidro da Nóbrega Neto (Examinador Interno - PPGCSA/UFCG)
Prof. Dr. Antônio Fernando de Melo Vaz (Examinador Interno - UFCG)
Prof. Dr. Rafael Resende Faleiros (Examinador Externo - UFMG)
Prof. Dr. Domingos Cachineiro Rodrigues Dias (Examinador Externo - UFBA)

OBSERVAÇÕES:

- 1 - Por não possuírem cadastro como usuários externos no SEI, os examinadores Rafael Resende Faleiros e Domingos Cachineiro Rodrigues Dias receberão cópia do presente documento e darão ciência e aprovação dos termos por e-mail.
- 2 - Os examinadores internos signatários certificam que os examinadores externos acima identificados participaram da defesa da tese e tomaram conhecimento do teor deste documento.



Documento assinado eletronicamente por **ELDINE GOMES DE MIRANDA NETO, COORDENADOR (A)**, em 02/06/2021, às 21:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).

Documento assinado eletronicamente por **ANTONIO FERNANDO DE MELO VAZ, PROFESSOR(A) DO**

file:///C:/Users/junio/OneDrive/Área de Trabalho/3º artigo
TESE/PRPG_Folha_de_Assinatura_para_Teses_e_Dissertacoes_1493423.html 1/2
10/06/2021 SEI/UFCG - 1493423 - PRPG-Folha de Assinatura para Teses e
Dissertações



MAGISTERIO SUPERIOR, em 04/06/2021, às 09:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **PEDRO ISIDRO DA NOBREGA NETO, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 07/06/2021, às 09:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufcg.edu.br/autenticad_e, informando o código verificador **1493423** e o código CRC **5ECDBAA0**.

Referência: Processo nº 23096.023267/2021-91 SEI nº
1493423 file:///C:/Users/junio/OneDrive/Área de Trabalho/3º artigo
TESE/PRPG_Folha_de_Assinatura_para_Teses_e_Dissertacoes_1493423.html
2/2

Dedicatória

Dedico essa tese ao meu pai Dinamérico (*in memorian*), falecido dias antes da seleção para ingresso no doutorado. Foram meses de luta. Honrarei seu nome e sua história com todas as forças, tenho muito orgulho de ser seu filho. Obrigado por tudo pai. Saudade eterna.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, sem ele nada é possível. Aos meus avós (*In memorian*). Aos meus pai, seu Dinamérico (*in memorian*) e dona Maria Auxiliadora (minha vida), meus irmãos Francisco, Horácio e especialmente a Alexandre Henrique, esse sempre presente em todos os momento. A toda minha família, tios, tias, primos e primas. Estou voltando pra casa “Doutor”, vocês também fazem parte disso.

A minha esposa Bruna, o amor que Deus colocou em meu caminho, que me deu o melhor presente que já pude ganhar, meu filho Filippo, que deu outro sentido a minha vida, por quem acordo todos os dias pra trabalhar com um sorriso no rosto e que me faz voltar ansioso para encontrá-lo. Nossa família está aumentando, em breve seremos quatro e que Maria Antônia aumente mais essa vontade de viver. Obrigado Bruna, te amo.

A prof. Eldinê, que me abriu as portas da UFCG me dando a oportunidade de realizar um mestrado, ainda em 2013 e agora no doutorado. Obrigado meu professor, ganhei um amigo pra vida e mais um membro pra essa família que só cresce.

Ao prof. Pierre, meu Coorientador, que me propôs a trabalhar com a linha de pesquisa defendida nessa tese, foram dias corridos, tensos, mas que deram resultados positivos a todos nós, foi um grande aprendizado. A toda equipe do GRUPEQUI – UFAL, em especial a minha amiga Maynara, que deu todo suporte para realização do nosso estudo.

Aos amigos que Bahia colocou no meu dia a dia, Caio, Anderson, Celso, Alexandra, Kelly, Allan, Jonatas, Talita, Jéssica, Jorginho, Tiago. Obrigado, levarei vocês sempre comigo.

A todos os professores que fizeram-se presentes na minha formação, em especial: Paulo Lima, Francisco Feliciano (*in memorian*), Rinaldo Mota, Beatriz, Sara Vilar, Antonio Flávio, Riet-Correa, Pedro Isidro, Almir Souza e Sônia Lima, obrigado por tudo, podem ter certeza que um pedacinho de vocês eu carrego comigo.

Muito obrigado a todos.

EPÍGRAFE

“Na estante eu tenho diploma. Sou matuto, apesar de ser letrado. Mas jamais deixei de lado meu falar matutes, meu idioma. Sempre me calo, mostrando o sintoma da sabença que vem do interior, que sabe ser feliz mesmo na dor.

Minha escola é a vida, é o instituto.

Sou sabido demais pra ser matuto, sou matuto demais pra ser doutor”

Hélio Ferreira

RESUMO

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são amplamente utilizados na medicina humana e veterinária por seus efeitos anti-inflamatório, analgésico e antipirético. Os principais efeitos adversos do uso de anti-inflamatórios estão relacionados aos distúrbios renais e gástricos. Os inibidores da COX-2 apresentam um bom perfil de ação e maior segurança, sem a toxicidade dos AINEs tradicionais, o que levou a busca por novos fármacos, porém, suspeita-se que o uso por tempo prolongado também pode levar aos mesmos efeitos adversos dos inibidores não-seletivos. Esta tese foi dividida em três capítulos. O primeiro, é uma revisão de literatura que aborda o tema central da tese e teve por objetivo levantar informações sobre os efeitos adversos do uso prolongado de AINEs inibidores da COX-2 na espécie equina. Para isso foi realizada uma revisão bibliográfica de artigos (recorte temporal, 2000 a 2020). No segundo artigo, avaliou-se a prescrição de AINEs no nordeste brasileiro. Foi realizada uma pesquisa com médicos veterinários e vendedores/balconistas de lojas agropecuárias na região Nordeste do Brasil, todos atuantes na área equina. Foram aplicados 100 questionários (50 por grupo) com o objetivo de identificar quais os principais AINEs recomendados por eles para as afecções do sistema locomotor e digestório da espécie equina. Para as afecções do sistema locomotor: como primeira opção, a fenilbutazona foi descrita como principal AINE nos dois grupos (G1: 58% e G2: 28%). Como segunda opção, o flunixin meglumine foi o mais recomendado (G1: 32% e G2: 24%). Como terceira opção, o meloxicam foi o mais recomendado também por ambos (G1:26% e G2: 16%). Para as afecções do sistema digestório: como primeira opção, o flunixin meglumine foi o fármaco mais recomendado (G1: 54% e G2: 40%). Como segunda opção, para o G1, flunixin meglumine (36%) e para o G2, a dipirona (30%). Como terceira opção, para o G1, o meloxicam e o DMSO foram os mais citados (18% cada) e para o G2, a fenilbutazona (18%). Os AINEs não seletivos são os mais recomendados por veterinários e vendedores de lojas agropecuárias do Nordeste do Brasil para tratamento das afecções locomotoras e digestivas de equinos, enquanto que os inibidores seletivos para COX-2 ainda são pouco recomendados, sendo o meloxicam o mais apontado pelos entrevistados, o que nos guiou para o desenvolvimento do terceiro capítulo da tese. Para o terceiro capítulo, foi feito um estudo para avaliação dos efeitos adversos do uso prolongado do meloxicam em equinos hípidos. Foi realizado um teste pareado utilizando 7 cavalos, que receberam a dose de 0,6 mg/kg de meloxicam pasta, por via oral, uma vez ao dia, durante 28 dias e avaliados os parâmetros clínicos, hematológico, bioquímico, teste de tempo de sangramento, gastroscopia (avaliados em cinco momentos: M0, M7, M14, M21 e M28) e eletrocardiograma (em três momentos: M0, M14 e M28). Não foram observados efeitos adversos relevantes nos animais, nas circunstâncias do estudo. Embora os AINEs inibidores da COX-2 sejam propostos como seguros, estes possuem efeitos adversos relevantes, principalmente se usados em sobredoses e por tempo prolongado. Os AINEs tradicionais fenilbutazona, flunixin meglumine e dipirona são os anti-inflamatórios mais prescritos por veterinários e vendedores de lojas agropecuárias no nordeste do Brasil, enquanto que o meloxicam é o inibidor da COX-2 mais recomendado. Medidas de controle na venda de AINEs, assim como orientações aos profissionais do cavalo são necessárias. O uso do meloxicam por 28 dias não causou efeitos adversos de importância clínica sobre os parâmetros avaliados.

PALAVRAS-CHAVE: AINE; inflamação; cavalo; gastroscopia; eletrocardiograma

ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used in human and veterinary medicine for their anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects. The main adverse effects of the use of anti-inflammatory drugs are related to kidney and gastric disorders. COX-2 inhibitors have a good action profile and greater safety, without the toxicity of traditional NSAIDs, which led to the search for new drugs, however, it is suspected that their prolonged use can also lead to the same adverse effects of non-selective inhibitors. This thesis was divided into three chapters. The first is a literature review that addresses the central theme of the thesis and aimed to raise information about the adverse effects of prolonged use of COX-2 inhibitory NSAIDs in equine species. For this, a bibliographic review of articles was performed (time cut, 2000 to 2020). In the second article, the prescription of NSAIDs in northeastern Brazil was evaluated. A survey was conducted with veterinarians and salespeople/counters of agricultural stores in the Northeast region of Brazil, all working in the equine area. One hundred questionnaires (50 per group) were applied in order to identify the main NSAIDs recommended by them for affections of the locomotor and digestive system of the equine species. For disorders of the locomotor system: as a first option, phenylbutazone was described as the main NSAID in both groups (G1: 58% and G2: 28%). As a second option, flunixin meglumine was the most recommended (G1: 32% and G2: 24%). As a third option, meloxicam was also the most recommended by both (G1:26% and G2: 16%). For digestive system disorders: as a first option, flunixin meglumine was the most recommended drug (G1: 54% and G2: 40%). As a second option, for G1, flunixin meglumine (36%) and for G2, dipyrrone (30%). As a third option, for G1, meloxicam and DMSO were the most mentioned (18% each) and for G2, phenylbutazone (18%). Non-selective NSAIDs are the most recommended by veterinarians and sellers of agricultural stores in Northeast Brazil for the treatment of locomotor and digestive disorders in horses, while selective inhibitors for COX-2 are still little recommended, with meloxicam being the most mentioned by interviewees, which guided us to the development of the third chapter of the thesis. For the third chapter, a study was carried out to assess the adverse effects of prolonged use of meloxicam in healthy horses. A paired test was carried out using 7 horses, which received a dose of 0.6 mg/kg of meloxicam paste, orally, once a day, for 28 days, and evaluated the clinical, hematological, biochemical, time test parameters. bleeding, gastroscopy (assessed at five times: M0, M7, M14, M21 and M28) and electrocardiogram (at three times: M0, M14 and M28). No relevant adverse effects were observed in animals under the circumstances of the study. Although COX-2 inhibitory NSAIDs are proposed as safe, they have relevant adverse effects, especially if used in overdoses and for a long time. The traditional NSAIDs phenylbutazone, flunixin meglumine and dipyrrone are the most prescribed anti-inflammatory drugs by veterinarians and agricultural store vendors in northeastern Brazil, while meloxicam is the most recommended COX-2 inhibitor. Control measures in the sale of NSAIDs, as well as guidance to horse professionals are necessary. The use of meloxicam for 28 days did not cause adverse effects of clinical importance on the evaluated parameters.

KEYWORDS: NSAIDs; inflammation; horse; gastroscopy; electrocardiogram

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	Página
Capítulo I Efeitos adversos do uso prolongado de anti-inflamatórios não esteroidais inibidores da COX-2 em equinos: revisão.....	21
Figura 1 Cicloxigenase na homeostase e inflamação.....	29

LISTA DE TABELAS

	Página
Capítulo II Avaliação do nível de conhecimento da prescrição de AINEs para equinos no nordeste brasileiro.....	47
Tabela 1 Distribuição dos entrevistados por Estado da região Nordeste do Brasil.....	51
Tabela 2 Perfil profissional dos médicos veterinários que participaram da pesquisa (G1).	52
Tabela 3 Principais critérios utilizados para escolha de um AINE pelos entrevistados do G1.....	52
Tabela 4 Principais AINEs recomendados pelos entrevistados do G1 e G2 para tratamento das afecções do sistema locomotor de equinos	53
Tabela 5 Principais AINE's recomendados pelos entrevistados do G1 e G2 para tratamento das afecções do sistema digestório de equinos.....	53
Tabela 6 Principais opções de fármacos e intervalo médio de dosagens para tratamento das afecções do sistema locomotor de equinos recomendados pelos entrevistados do G1 e G2.....	54
Tabela 7 Principais opções de fármacos e intervalo médio de dosagens para tratamento das afecções do sistema digestório de equinos recomendados pelos entrevistados do G1 e G2.....	54
Tabela 8 Principais opções de fármacos e período médio de tratamento para as afecções do sistema locomotor de equinos recomendados pelos entrevistados do G1 e G2.....	55
Tabela 9 Principais opções de fármacos e período médio de tratamento para as afecções do sistema digestório de equinos recomendados pelos entrevistados do G1 e G2.....	55

Tabela 10	Principais efeitos adversos do uso prolongado de AINES apontados pelos membros do G1 e G2, em ordem de importância.....	56
Capítulo III	Efeitos do uso prolongado de meloxicam em equinos hípidos: achados clínico-laboratoriais, gastroscópicos e eletrocardiográficos....	68
Tabela 1	Média e desvio padrão das frequências cardíaca (FC) e respiratória (FR), temperatura e peso dos animais nos cinco momentos (M) avaliados.....	74
Tabela 2	Média e desvio padrão de hemograma, proteína total, fibrinogênio e tempo de sangria nos cinco momentos (M) avaliados.....	75
Tabela 3	Média e desvio padrão da bioquímica sérica nos cinco momentos (M) avaliados.....	76
Tabela 4	Média e desvio padrão dos resultados do eletrocardiograma dos animais do grupo tratado nos três momentos (M) avaliados.....	80

LISTA DE ABREVIATURAS

AINE / NSAID: anti-inflamatório não esteroideal;
ALT: alanina aminotransferase;
AMDUCA: Animal Medicinal Drug Use and Clarification Act;
AST: aspartato aminotransferase;
BID: Bis In Die (duas vezes ao dia);
CCME: Porção aglandular próximo a cárdia, ao longo da curvatura menor;
CEUA: Comitê de Ética no Uso de Animais;
COX: cicloxigenase;
CysC: cistatina C;
DRC: doença renal crônica;
ECG: eletrocardiograma;
EDTA: Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético;
Es: estágios;
FA: Fosfatase Alcalina;
FC: Frequência Cardíaca;
FDA: Food and Drug Administration;
FR: Frequência Respiratória;
FRCT: Free and Informed Consent Term;
GGT: gama glutamiltransferase;
HBS: Heart Bar Shoe;
IL: interleucina;
IRIS: Internacional Renal Interest Society;
LRA: lesão renal aguda;
MPCM: Porção aglandular adjacente ao *Margo Plicatus*, ao longo da curvatura maior;
OTC: over-the-counter (sobre o balcão);
PAF: Porção Aglandular, Fundo;
PCR: Proteína C Reativa;
PG: prostaglandina;
PGA: Porção glandular, antro;
PGE₂: prostaglandina E₂;
PGF: Porção glandular, fundo;
PGH₂: prostaglandina H₂;

PGI₂: prostaglandina I₂;
QID: Quater In Die;
REC: Research Ethics Committee;
sCR: creatinina sérica;
SDH: succinato desidrogenase;
SID: Semel In Die (uma vez ao dia);
SDMA: Dimetilarginina simétrica;
SIL: Synovitis Induced by Lipopolysaccharide;
sU: uréia sérica;
T: Tempo;
TFG: taxa de filtração glomerular;
TID: Ter In Die;
TNF- α : fator de necrose tumoral α ;
TPC: Tempo de Preenchimento Capilar;
TX: tromboxano;
TXA₂: tromboxanos A₂;
UFAL: Universidade Federal de Alagoas;
VAKI: Veterinary Acute Kidney Injury;
VO: via oral;

SUMÁRIO

	Página
RESUMO.....	09
ABSTRACT.....	10
INTRODUÇÃO GERAL.....	18
CAPÍTULO I – EFEITOS ADVERSOS DO USO PROLONGADO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS INIBIDORES DA COX-2 EM EQUINOS: REVISÃO. Dinamérico de Alencar Santos Júnior, Emanuel Felipe de Oliveira Filho, Eldinê Gomes de Miranda Neto, Pierre Barnabé Escodro. Research, Society and Development.....	21
RESUMO.....	23
ABSTRACT.....	23
RESUMEN.....	24
1. INTRODUÇÃO.....	25
2. METODOLOGIA.....	26
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	26
3.1 Classificação dos AINE’s quanto a inibição das ciclooxigenases.....	26
3.2 Mecanismo de ação dos AINE’s inibidores da COX-2.....	28
3.3 Uso de AINE’s inibidores da COX-2 em cavalos.....	30
3.4 Patogênese da toxicidade dos AINE’s inibidores da COX-2.....	35
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
REFERÊNCIAS.....	41
CAPÍTULO II – AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE CONHECIMENTO DA PRESCRIÇÃO DE AINES PARA EQUINOS NO NORDESTE BRASILEIRO. Dinamérico de Alencar Santos Júnior, Caio Victor Damasceno Carvalho, Felipe Pires de Souza Bomfim, Matheus Teixeira Borges Pereira, Saulo de Almeida Carvalho, Eldinê Gomes de Miranda Neto, Pierre Barnabé Escodro. Topics in Companion Animal Medicine.....	47

RESUMO.....	48
1. INTRODUÇÃO.....	49
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	49
3. RESULTADOS.....	51
4. DISCUSSÃO.....	56
5. CONCLUSÕES.....	64
REFERÊNCIAS.....	64
CAPÍTULO III – EFEITOS DO USO PROLONGADO DE MELOXICAM EM EQUINOS HÍGIDOS: ACHADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS, GASTROSCÓPICOS E ELETROCARDIOGRÁFICOS. Dinamérico de Alencar Santos Júnior, Caio Victor Damasceno Carvalho, Maynara Kalya Ferreira Lima, Aline Mayara Santos de Lima, Eldinê Gomes de Miranda Neto, Pierre Barnabé Escodro. Journal of Equine Veterinary Science.....	68
RESUMO.....	69
1. INTRODUÇÃO.....	69
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	70
2.1 Animais.....	70
2.2 Comitê de ética.....	70
2.3 Protocolo experimental.....	71
2.3.1 Avaliação clínica.....	71
2.3.2 Exames laboratoriais.....	71
2.3.3 Exame gastroscópico.....	72
2.3.4 Eletrocardiograma.....	73
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	73
3.1 Avaliação clínica.....	74
3.2 Exames laboratoriais.....	75
3.3 Exame gastroscópico.....	79
3.4 Eletrocardiograma.....	80
4. CONCLUSÃO.....	82
REFERÊNCIAS.....	82
CONCLUSÃO GERAL.....	86
ANEXOS.....	87

INTRODUÇÃO GERAL

Os AINE's são amplamente utilizados na medicina humana e veterinária por seus efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos. Ao não requererem prescrição médica para comercialização, são vendidos livremente e encontram-se entre os medicamentos mais prescritos no mundo, o que desconsidera as restrições de indicação, efeitos adversos e potenciais interações medicamentosas que podem ser prejudiciais a saúde animal (FARIAS, 2016).

Esses fármacos inibem a síntese de prostaglandinas (PG) mediante a inativação das isoenzimas ciclooxigenases (COX). Atualmente três COX's são reconhecidas: a COX-1, proposta como geradoras de PG's que mantém a função do órgão, que tem entre outras funções, a proteção gástrica e manutenção da homeostase renal (COOK & BLIKSLAGER, 2014); a COX-2, induzida durante a resposta inflamatória e responsável pela produção de PG's que mediam a inflamação e a dor (MODI *et al.*, 2012); e a COX-3, dessa pouco se sabe, postula-se que seja uma variante da COX-1 (COX-1B), com distribuição no córtex cerebral, medula espinhal e coração (CARVALHO *et al.*, 2004).

Apesar dos efeitos benéficos ao organismo, os AINE's são reconhecidos por danificar e retardar a cura do trato gastrointestinal e apresentar potencial de toxicidade renal, especialmente os inibidores tradicionais, ou não seletivos. O uso de inibidores seletivos para COX-2 são propostos como mais seguros, com efeitos adversos diminuídos ou até mesmo ausentes (VAN GALEN *et al.*, 2021).

Nos Estados Unidos, a FDA Food and Drug Administration), aprova o uso de sete AINE's em equinos: flunixin meglumine, fenilbutazona, ketoprofeno, diclofenaco, ácido meclofenâmico e dipirona (inibidores não seletivos), esta última aprovada recentemente apenas como antipirético, e o firocoxib (inibidor seletivo). Outros fármacos, a exemplo do meloxicam, são usados e investigados nos equinos, no entanto, constituem uso "extra-label", conforme descrito na Lei de Uso e Esclarecimento de Medicamentos Animais (AMDUCA) (FDA, 2021). O meloxicam foi o primeiro inibidor para COX-2 a ser utilizado no Brasil, tendo seu estudo de eficácia e segurança realizado e apontado como seguro para uso na espécie equina na dose de 0,6 mg/kg, SID, por 14 dias, sem efeitos adversos significantes (VERONEZI *et al.*, 2006).

Sabe-se que no Brasil vários anti-inflamatórios são comercializados para espécie equina, mas até o momento, inexistem estudos que apontem quais são esses fármacos de

forma mais detalhada, assim como dados sobre as doses e período recomendado pelos profissionais do cavalo.

Existe ainda uma percepção entre os veterinários de que os compostos seletivos para a COX-2 apresentam um bom perfil de segurança, o que pode influenciar na decisão terapêutica (VIVANCOS *et al.*, 2015), porém investigações mais aprofundadas sobre o uso de coxibs em tempo prolongado e seus efeitos adversos são necessárias.

Diante do exposto, este estudo composto por três capítulos, teve por objetivo:

- Objetivo geral:

- a. Avaliar quais os principais efeitos adversos do uso do meloxicam na dose padrão de 0,6 mg/kg por via oral, uma vez ao dia, durante 28 dias (o dobro da recomendação literária) em equinos hípidos.

- Objetivos específicos:

- a. Abordar por meio de uma revisão de literatura os principais efeitos adversos do uso de AINE's inibidores da COX-2 na espécie equina, que servirá como base literária para discussão do assunto;
- b. Conhecer quais os principais AINE's recomendados por veterinários e vendedores de lojas agropecuárias do Nordeste do Brasil para tratamento das afecções do sistema locomotor e digestório de equinos;
- c. Reconhecer aspectos terapêuticos dos principais fármacos recomendados pelos profissionais do cavalo como doses e tempo de uso prescritos;
- d. Observar o grau de conhecimento dos profissionais envolvidos com o cavalo sobre os principais efeitos adversos oriundos do uso de AINE's;
- e. Observar os principais efeitos adversos do uso do meloxicam por tempo prolongado em equinos hípidos sobre os parâmetros: clínicos, hematológicos, teste de tempo de sangramento, bioquímicos, gastroscópico e eletrocardiograma.

REFERÊNCIAS

FARIAS P.O. Aspectos epidemiológicos das intoxicações por analgésicos não opioides e anti-inflamatórios não esteroides em um hospital de urgência e emergência da rede pública do Brasil. **Revista Médica de Minas Gerais**, 26(5), S11-S15, 2016.

COOK V.L.; BLIKSLAGER A.T. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in critically ill horses. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, 25(1), 76–88, 2014.

MODI C.M.; MODY S.K.; PATEL H.B.; DUDHATRA G.B.; KUMAR A.; AVALE M. Toxicopathological overview of analgesic and anti-inflammatory drugs in animals. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, 2(1), 149-157, 2012.

CARVALHO W.A.; CARVALHO R.D.S.; RIOS-SANTOS F. Analgésicos inibidores específicos da COX-2: avanços terapêuticos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, 54(3), 448-464, 2004.

VAN GALEN G.; SAEGERMAN C.; LAURSEN S.H.; JACOBSEN S.; MUNK M.A.; SJÖSTRÖM H.; LINDMARK S.H.; VERWILGHEN D. Colonic health in hospitalized horses treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs – a preliminary study. **Journal of Equine veterinary Science**, 101:103451, 2021. DOI: [10.1016/j.jevs.2021.103451](https://doi.org/10.1016/j.jevs.2021.103451).

FDA (Food and Drug Administration), 2021. Disponível em: <<https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/zimeta-dipyrone-injection-veterinarians>>. Acesso em: 27/01/2021.

VERONEZI R.C.; NUNES P.G.; CASSOL D.M.S.; TOMA S.B.; THOMASSIAN A.; ALVES A.L.G. Avaliação da eficácia e segurança do meloxicam administrado por via oral em equinos. **Revista Brasileira de Medicina Equina**, 1 (4), 11-17, 2006.

VIVANCOS M.; BARKER J.; FISCHER C.; FREDERICK J.; FRIEDT H.; RYBICKA J.M.; STASTNY T.; BANSE H.; CRIBB A.E. Pharmacokinetics and bioequivalence of 2 meloxicam oral dosage formulations in healthy adult horses. **Canadian Veterinary Journal**, 56:7:730-6, 2015.

CAPÍTULO I

**Efeitos adversos do uso prolongado de anti-inflamatórios não esteroidais inibidores da
cox-2 em equinos: revisão.**

**Dinamérico de Alencar Santos Júnior, Emanuel Felipe de Oliveira Filho, Eldinê Gomes
de Miranda Neto, Pierre Barnabé Escodro**

Artigo publicado na Revista: Research, Society and Development (Qualis A3)

v. 9, n. 9, e609997747, 2020 (CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409

DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7747>

**Efeitos adversos do uso prolongado de anti-inflamatórios não esteroidais
inibidores da COX-2 em equinos: revisão**

**Adverse effects of prolonged use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that
inhibit COX-2 in horses: review**

**Efectos adversos del uso prolongado de antiinflamatorios no esteroideos que
inhiben la COX-2 en caballos: revisión**

Recebido: 20/08/2020 | Revisado: 29/08/2020 | Aceito: 29/08/2020 | Publicado: 31/08/2020

Dinamérico de Alencar Santos Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7709-4629>

Universidade Federal do Oeste da Bahia, Campus de Barra, Brasil

E-mail: dinamerico.junior@ufob.edu.br

Emanuel Felipe de Oliveira Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2836-5549>

Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Recife, Brasil.

E-mail: felipe130188@gmail.com

Eldinê Gomes de Miranda Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9398-6539>

Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Campus de Patos, Universidade Federal de
Campina Grande, Patos, Brasil

E-mail: eldinemneto@hotmail.com

Pierre Barnabé Escodro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9409-660X>

Universidade Federal de Alagoas, Viçosa, Brasil.

E-mail: pierre.vet@gmail.com

Resumo

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's), por serem comercializados livremente, encontram-se entre os medicamentos mais prescritos no mundo, possuem ação anti-inflamatória, analgésica e antipirética por inibição das prostaglandinas mediante bloqueio das cicloxigenases (COX). Atualmente sabe-se da existência de três enzimas COX com ações distintas. Postulou-se que as propriedades farmacológicas dos AINE's decorrem principalmente da ação inibitória da COX-2, enquanto que as reações adversas são resultantes da inibição da COX-1, criando subgrupos de AINE's: preferenciais, seletivos e não seletivos para COX-2. A introdução dos inibidores da COX-2 na prática clínica visa manter a eficácia anti-inflamatória sem os efeitos adversos indesejáveis. Todavia, estudos sugerem toxicidade associada ao seu uso. Objetivou-se com este trabalho levantar informações acerca dos efeitos colaterais do uso prolongado de AINE's inibidores da COX-2 na espécie equina. Para isso, foi realizada uma revisão bibliográfica buscando estudos sobre os efeitos do uso de inibidores da COX-2 em cavalos. Foi observado que esta classe de medicamentos possui diversos efeitos tóxicos para a espécie, principalmente em situações onde existiram sobredosagens, uso por tempo prolongado e associação com outros AINE's. São necessárias medidas de controle na comercialização desses fármacos. A escolha do fármaco no tratamento deve ser individualizada a cada paciente, levando em consideração seus fatores de risco e benefícios. Seu uso de forma racional é um importante aliado dos clínicos veterinários na promoção da saúde e bem-estar-animal.

Palavras-chave: analgesia, AINE, cavalo, dor, tempo de uso.

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), being freely marketed, are among the most prescribed drugs in the world, have anti-inflammatory, analgesic and antipyretic action by inhibiting

prostaglandins by blocking cyclooxygenases (COX). Currently, it is known that there are three COX enzymes with different actions. It has been postulated that the pharmacological properties of NSAIDs stem mainly from the inhibitory action of COX-2, while adverse reactions are the result of COX-1 inhibition, creating subgroups of NSAIDs: preferential, selective and non-selective for COX-2. The introduction of COX-2 inhibitors in clinical practice aims to maintain anti-inflammatory efficacy without undesirable adverse effects. However, studies suggest toxicity associated with its use. The objective of this work is to gather information about the side effects of the prolonged use of NSAIDs that inhibit COX-2 in the equine species. For this, a bibliographic review was carried out looking for studies on the effects of the use of COX-2 inhibitors in horses. It was observed that this class of drugs has several toxic effects for the species, mainly in situations where there have been overdoses, prolonged use and association with other NSAIDs. Control measures are needed in the commercialization of these drugs. The choice of drug for treatment must be individualized for each patient, taking into account their risk factors and benefits. Its rational use is an important ally of veterinary clinicians in promoting animal health and well-being.

Keywords: Analgesia, NSAID, horse, pain, time of use.

Resumen

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que se comercializan libremente, se encuentran entre los medicamentos más recetados en el mundo, tienen acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética al inhibir las prostaglandinas al bloquear las ciclooxigenasas (COX). Actualmente, se sabe que hay tres enzimas COX con diferentes acciones. Se ha postulado que las propiedades farmacológicas de los AINE se derivan principalmente de la acción inhibitoria de COX-2, mientras que las reacciones adversas son el resultado de la inhibición de COX-1, creando subgrupos de AINE:

preferenciales, selectivos y no selectivos para COX-2. La introducción de inhibidores de COX-2 en la práctica clínica tiene como objetivo mantener la eficacia antiinflamatoria sin efectos adversos indeseables. Sin embargo, los estudios sugieren toxicidad asociada con su uso. El objetivo de este trabajo es reunir información sobre los efectos secundarios del uso prolongado de AINE que inhiben la COX-2 en las especies equinas. Para ello, se realizó una revisión bibliográfica en busca de estudios sobre los efectos del uso de inhibidores de la COX-2 en caballos. Se observó que esta clase de drogas tiene varios efectos tóxicos para la especie, principalmente en situaciones donde ha habido sobredosis, uso prolongado y asociación con otros AINE. Se necesitan medidas de control en la comercialización de estos medicamentos. La elección del medicamento para el tratamiento debe ser individualizada para cada paciente, teniendo en cuenta sus factores de riesgo y beneficios. Su uso racional es un aliado importante de los médicos veterinarios para promover la salud y el bienestar de los animales.

Palabra clave: Analgesia, AINE, caballo, dolor, tiempo de uso.

1. Introdução

Os anti-inflamatórios não esteroidais são amplamente usados nas medicinas humana e veterinária pelos efeitos analgésico, anti-inflamatório e antipirético decorrentes do mecanismo de ação. Em cavalos são utilizados principalmente para o tratamento de quadros clínicos caracterizados pela dor e inflamação dos sistemas musculoesquelético e gastrintestinal (Knych, 2017). Estes fármacos agem inibindo a síntese de prostaglandinas (PG) mediante a inativação das isoenzimas denominadas ciclooxigenases: COX-1, COX-2 e COX-3 (Cook & Blikslager, 2014).

Internacionalmente, os AINE's são conhecidos como OTCs – “over-the-counter” (sobre o balcão). Esses medicamentos não requerem

prescrição e têm sua venda livre, desconsiderando restrições de indicação, efeitos adversos e potenciais interações medicamentosas prejudiciais com outros fármacos comumente utilizados (Farias, 2016), especialmente quando o tratamento da dor, inflamação e febre envolve o uso de doses mais altas por períodos mais longos. Anon (2009) reportou uma frequência de utilização sem recomendação médica de 82% em cavalos nos EUA. Os inibidores seletivos de COX-2 foram desenvolvidos esperando-se reduzir a incidência de efeitos indesejados, especialmente os gastrintestinais (Ziegler et al., 2017).

São escassos os trabalhos que descrevam os efeitos adversos do uso de inibidores da COX-2 nos cavalos, principalmente na realidade brasileira. Esta revisão visa abordar os principais efeitos adversos do uso de AINE's inibidores da COX-2 na espécie equina e servir como base literária para discussão do assunto.

2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão literária, por meio de pesquisa bibliográfica, a respeito dos principais efeitos adversos do uso prolongado de AINE'S inibidores da COX-2 em equinos. Os artigos utilizados foram obtidos em bases indexadas: Capes, Pubvet, Scielo, Scopus, Science Direct, Elsevier, sendo recorte temporal das últimas duas décadas (2000-2020). Tais artigos foram selecionados de forma qualitativa a respeito do objetivo geral, através da metodologia descrita por Pereira et al. (2018).

3. Revisão bibliográfica

3.1 Classificação dos AINE's quanto à inibição das cicloxigenases

Todos os AINE's compartilham de pelo menos um mecanismo comum, a inibição das enzimas ciclooxigenases que levam a uma diminuição na síntese de várias PGs e tromboxanos (TXs) a partir do ácido araquidônico, sendo liberados pelos fosfolipídios de membrana (Modi et al. 2012). Até o momento, três COXs foram caracterizadas, COX-1 e COX-2 foram bem identificadas, e a COX-3, sobre a qual pouco se sabe (Knych, 2017).

Para classificarmos os AINE's, devemos levar em consideração o grau em que eles inibem as diferentes isoformas de COX e sua seletividade relativa, que é determinada por ensaios inibidores de COX *in vitro*. A seletividade para as isoformas é expressa como uma razão inibitória (IC50, que é a concentração plasmática necessária para inibir 50% da atividade de COX), geralmente o IC50 para COX-1: IC50 para COX-2. A proporção é representada como COX-1/COX-2 e quanto mais acima de 1,0 o resultado, mais específico é o medicamento para inibição de COX-2 em comparação com COX-1 (Santos et al., 2018).

Avaliando essa relação na espécie equina, fenilbutazona e flunixin meglumine tem proporções próximas a 1 (inibidores não seletivos), enquanto o meloxicam e o firocoxib tem razões de seletividade próximas a 4 e 200, respectivamente. Isso indica que esses AINE's inibem predominantemente a COX-2, mas em algum grau, inibem a COX-1, particularmente o meloxicam. Por esse motivo o meloxicam pode ser classificado como inibidor preferencial e o firocoxib como inibidor seletivo. (Ziegler et al., 2017).

Os AINE's seletivos para a COX-2 podem ser também denominados "coxibs" ou "poupadores de COX-1". Isso ocorre porque, embora um AINE possa ter alta seletividade para a COX-2, ainda assim inibirá a COX-1 em algum grau (Ziegler et al., 2017).

Em relação à COX-3, acredita-se que seja uma variante da COX-1, podendo ser designada de COX-1B, e está distribuída principalmente no córtex cerebral, medula espinhal e coração, sendo mais sensível ao acetaminofeno (paracetamol) do que a COX-1 e COX-2. Postula-se que

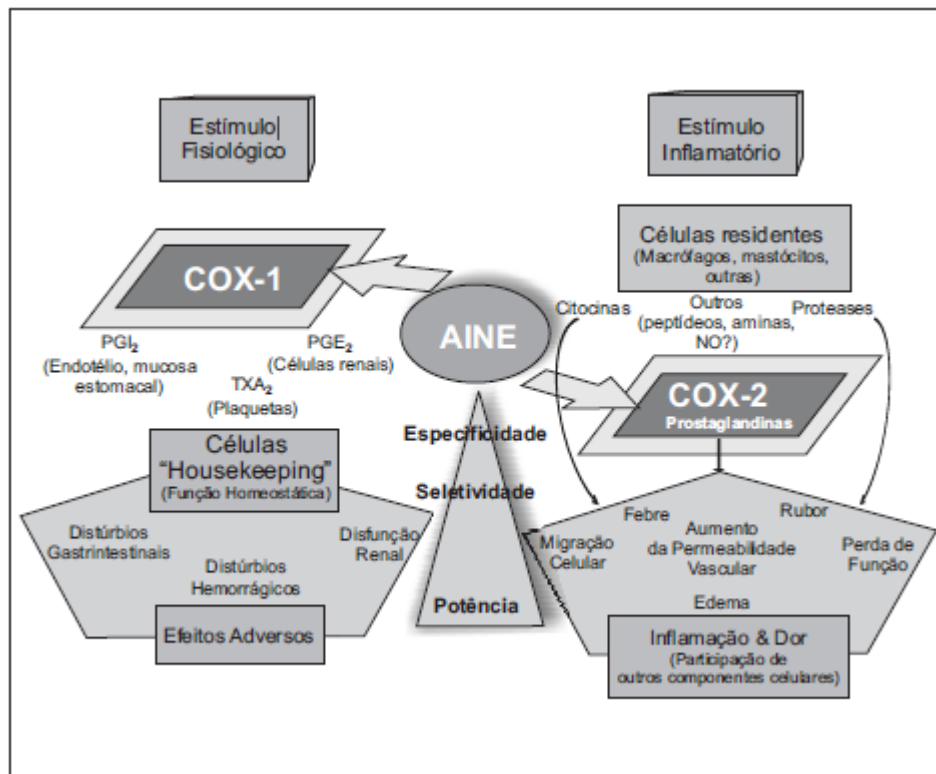
a inibição da COX-3 pode representar o mecanismo central primário pelo qual os fármacos analgésicos e antipiréticos do tipo não esteroidais desenvolveriam suas atividades de redução da febre (Carvalho et al., 2004).

3.2 Mecanismo de ação dos AINE's inibidores da COX-2

Ao considerar o uso de AINE's seletivos de COX-2 no tratamento da dor e inflamação em cavalos, é importante entender as diferenças na fisiologia e fisiopatologia das suas isoformas. Embora existam pelo menos três isoformas conhecidas de COX, a COX-1 e COX-2 são as mais relevantes em relação ao uso clínico de AINE's em equinos (Cook & Blikslager, 2014).

A COX-1 foi proposta como geradora de prostaglandinas que mantêm a função do órgão, protegendo a integridade da mucosa gástrica e gerando TXs derivados de plaquetas, responsáveis pela agregação plaquetária e vasoconstrição, além de manter a homeostase renal (Cook & Blikslager, 2014). A COX-2, por sua vez, é induzida durante a resposta inflamatória e produz PGs que mediam a inflamação e a dor (Figura 1.) (Modi et al., 2012).

Figura 1. Ciclooxigenase na homeostase e inflamação.



Fonte: Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenases-2: avanços terapêuticos. Carvalho et al., 2004.

A COX-2 pode ser induzida na presença de citocinas como a Interleucina-1 (IL-1), IL-2 e fator α de necrose tumoral (TNF- α), assim como por ésteres do forbol, fatores de crescimento e endotoxinas, onde caracteristicamente é expressa por células envolvidas no processo inflamatório (macrófagos, monócitos e sinoviócitos). Por outro lado, a expressão da COX-2 pode ser inibida por IL-4, IL-13, IL-10 e por glicocorticoides, enquanto que a PGE₂ promove regulação crescente na expressão da COX-2 (Carvalho et al., 2004).

Essa classificação levou à teoria de que a inibição da COX-1 gera efeitos adversos, enquanto a inibição da COX-2 responde pelos efeitos terapêuticos, criando uma hipótese de que a inibição seletiva da COX-2 apresentaria efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e antipiréticos, sem a toxicidade gastrointestinal dos anti-inflamatórios tradicionais. Tal hipótese direcionou a busca e o desenvolvimento de fármacos seletivos para COX-2 (Mendes et al., 2012).

Ambas as COXs produzem prostaglandina- H_2 (PGH₂), um intermediário que é metabolizado em prostanóides ativos, como TXs e PGs pelas sintases dos tecidos. A atividade contínua de baixo nível de COX-1 em órgãos como os do trato gastrointestinal e os rins produz PGH₂ suficiente para apoiar as funções fisiológicas impulsionadas pelas prostaglandinas. A regulação positiva da COX-2 em estados inflamatórios leva ao aumento da produção de PGH₂ e de quantidades fisiopatológicas de PGs, contribuindo para dor, inflamação e sinais clínicos de endotoxemia (Cook & Blikslager, 2014).

No entanto, é importante reconhecer que as funções específicas das várias isoformas da COX não são necessariamente as mesmas em todos os tecidos. Nos rins, por exemplo, a COX-2 também é expressa e desempenha funções importantes na homeostase renal (Kivett et al. 2014). É possível que um AINE seletivo para COX-2 ainda possa ter efeitos renais adversos e, embora mínimo, a contribuição da COX-2 para as funções fisiológicas normais deve ser considerada ao selecionar um AINE específico para esta enzima (Knych, 2017), além de que a tão buscada seletividade pode ser perdida em episódios de overdose (Modi et al., 2012). Isso destaca a necessidade de uma seleção cuidadosa do paciente ao prescrever AINE's, incluindo a obtenção de um histórico médico detalhado e a realização de testes clínico-patológicos (Ziegler et al., 2017).

3.3 Uso de AINE's inibidores da COX-2 em cavalos

A principal vantagem do tratamento de pacientes com coxibs é a atividade poupadora de COX-1 que, em teoria, deve reduzir a probabilidade de efeitos adversos, principalmente gastrointestinais. São necessárias investigações aprofundadas para determinar se há uma menor incidência de efeitos gastrointestinais adversos em cavalos tratados com coxibs (Ziegler et al., 2017), principalmente para a realidade brasileira.

Atualmente existem seis AINE's aprovados pela FDA (*Food and Drug Administration*) que são rotulados para uso no cavalo: flunixin meglumine, fenilbutazona, ketoprofeno, diclofenaco, ácido meclofenâmico (inibidores não seletivos) e o firocoxib. Outros fármacos, a exemplo do meloxicam, são usados e investigados nos equinos, no entanto constituem uso "*extra-label*" (usado para uma finalidade extra daquela para qual foi formulada) conforme descrito na Lei de Uso e Esclarecimento de Medicamentos Animais (AMDUCA) (Knych, 2017).

No Canadá, dois AINE's têm uso aprovado em equinos: fenilbutazona (mais comumente utilizado) e aspirina. Entretanto, outros anti-inflamatórios como meloxicam e firocoxib são usados de forma *extra-label* (Banse & Cribb, 2017). O meloxicam está disponível em muitos países fora dos EUA (Ziegler et al., 2017), onde o seu uso é aprovado apenas em cães (Beretta et al. 2007) e o firocoxib tem seu uso aprovado pela FDA para tratamento de doenças articulares degenerativas nos equinos. As formulações do firocoxib neste país são rotuladas para cães e cavalos, porém, como o custo da apresentação para espécie equina é maior, o uso *extra-label* de comprimidos da espécie canina é frequente, fato que pode levar ao uso de subdoses ou superdosagens (Ziegler et al., 2017).

No entanto, de acordo com a AMDUCA (AVMA, 2020), quando estão disponíveis várias formulações específicas de uma droga, não é permitido usar a formulação rotulada para uma espécie em uma espécie diferente. Além disso, a recente introdução no mercado americano de um comprimido de firocoxib de 57 mg, aprovado pela FDA, rotulado para uso em cavalos e que tem a mesma formulação para cães, eliminou a necessidade de uso de comprimidos de firocoxib de cães em equinos (Ziegler et al., 2017).

No Brasil, os coxibs são utilizados no tratamento de diversas patologias e os disponíveis atualmente no mercado para espécie equina são o firocoxib (Santos Júnior et al., 2018; Okada et al., 2018; Friso et

al., 2019) e o meloxicam (Silva et al., 2013; Okada et al., 2018; Cunha et al., 2019; Alonso et al., 2019). O meloxicam é encontrado comercialmente em apresentações orais ou injetáveis próprias para espécie equina (Maxicam® gel e injetável, Meloxicam® gel e Meloxinew® injetável). O firocoxib é encontrado em apresentações comerciais para espécie canina (Previcox®) em comprimidos de 57mg ou 227mg. Ambos os fármacos estão disponíveis em farmácias de manipulação veterinária.

O primeiro estudo com o meloxicam em equinos no Brasil, objetivou avaliar sua eficácia e segurança, a pesquisa foi realizada em 15 equinos adultos portadores de afecções musculoesqueléticas e/ou de tecidos moles e em 5 animais hígidos, que receberam a dose de 0,6mg/kg, por via oral (VO), diariamente por 14 dias. Concluiu-se que esse medicamento possui excelente efeito analgésico e anti-inflamatório sem causar efeitos adversos sobre os parâmetros clínicos, laboratorial e gástricos, nessas condições (Veronezi et al., 2006). Estudos sobre o uso acima desse período não foram realizados. Um estudo semelhante foi realizado nos EUA por meio da administração de meloxicam em tabletes, VO, contendo a dose convencional para equinos adultos, durante 14 dias. Foi demonstrado que o fármaco foi bem absorvido e que os efeitos adversos não foram estatisticamente significativos (Werk et al., 2012).

Noble et al. (2012) realizaram um estudo com a administração do meloxicam em equinos adultos e saudáveis, por seis semanas, em grupos distintos. A dose recomendada (0,6mg/kg) foi bem tolerada durante esse período de tratamento. Nos outros grupos, a administração de 3 e 5 vezes a dose recomendada (1,8 e 3,0 mg/kg) foi associada à diminuição das concentrações séricas totais de proteínas e albumina, danos gastrointestinais e renais, além de discrasia da medula óssea, com grau de severidade dose-dependente.

Em pesquisa com a utilização de meloxicam em potros com menos de 6 semanas de vida, não foram identificados efeitos adversos

significativos quando administrados na dose 0,6mg/kg, VO, duas vezes ao dia (BID), por 14 dias. E após um período de interrupção do tratamento de 7 dias, 10 potros receberam o triplo da dose (1,8mg/kg), BID, por 7 dias. Não foram observadas alterações significativas nos exames físicos, hemograma e bioquímica sérica. Na avaliação gástrica, ulceração leve (grau I) esteve presente em dois potros no início dessa dose mais alta, e um desses desenvolveu uma única lesão de Grau II no final do período de 7 dias (Raidal et al., 2013).

Embora seja relatado que a eliminação de AINE's em potros neonatos seja mais lenta que em adultos, neste mesmo estudo, porém em outro grupo experimental, a administração do meloxicam na dose 0,6 mg/kg, BID, por até 21 dias, em potros com menos de seis semanas de vida foi bem tolerada, sem evidências de acúmulo do fármaco no plasma, confirmando que a depuração do meloxicam é mais rápida em potros, com meia vida de eliminação de $2,48 \pm 0,25$ horas. Essa depuração mais rápida e meia vida mais curta parece ocorrer também com o firocoxib. A farmacocinética foi estudada em potros com 2 dias de vida que receberam dose padrão de adulto por 9 dias. No entanto, sua biodisponibilidade em potros é menor do que a relatada em adultos, resultando na necessidade de doses mais frequentes ou mais altas. Neste estudo, o meloxicam não causou lesões gástricas ou outros efeitos colaterais (Raidal et al. 2013). Tanto o meloxicam quanto o firocoxib são AINE's indicados também em potros em estado crítico, por possuírem menos efeitos adversos (Cook & Blikslager, 2014).

Em estudos de segurança conduzidos pela Merial® Ltda. (FDA, 2005), empresa que produz o firocoxib para espécie equina nos EUA (Equioxx®), mostraram que a avaliação da toxicidade em adultos não foi induzida na dose recomendada de tratamento por até 30 dias. Com cinco vezes a dose recomendada, foram observados efeitos tóxicos, incluindo tempos prolongados de sangramento da mucosa bucal, aumentos discretos da creatinina e necrose papilar em alguns cavalos.

Em outro estudo alvo de segurança animal, utilizando doses mais elevadas de até 1,25 mg / kg, SID (12,5 vezes a dose recomendada) durante um período mais longo (92 dias), foram observados efeitos adversos relacionados com o tratamento em todos os grupos. Estes incluíram nefropatia túbulo-intersticial, necrose papilar, ulceração oral, ulceração gástrica e erosão da pele na mandíbula e cabeça. Vários cavalos no grupo tratado com a dose de 12,5 vezes maior apresentaram elevações nas enzimas hepáticas (gama glutamiltransferase - GGT, aspartato aminotransferase - AST, succinato desidrogenase - SDH e alanina aminotransferase - ALT), embora não tenham sido descritos efeitos clínicos da hepatopatia (FDA, 2005).

Hovanessian e colaboradores (2013) estudaram a farmacocinética e segurança do firocoxib em potros neonatos, onde 7 potros saudáveis participaram do estudo e receberam a dose convencional (0,1mg/kg) por via oral, SID, por 9 dias consecutivos, começando as 36 horas de idade. Constatou-se que o fármaco foi rapidamente absorvido com acumulação mínima após repetidas administrações e o tempo para atingir a concentração sérica máxima após uma única dose é consideravelmente menor em potros, em comparação com adultos. Após a última dose, a meia vida do firocoxib foi de 11 horas, estando abaixo do limite de detecção no plasma 72 horas após a dose final. Nenhum efeito adverso foi relatado.

A utilização de meloxicam e firocoxib como moduladores da dor nos casos de laminite é constantemente colocada em cheque. Estes fármacos, apesar de serem conhecidos por provocar menos efeitos adversos ao organismo animal, tem sua eficiência questionada no controle da dor decorrente desta enfermidade, sendo recomendados apenas para casos crônicos onde o tratamento é longo e necessita-se proteger o animal contra os efeitos adversos dos AINE's tradicionais (Van Eps, 2010).

Estudos com o firocoxib para melhorar a eficiência reprodutiva em éguas também estão sendo realizados (Okada et al. 2018; Friso et al.

2019) porém, apesar do uso difundido dos coxibs no Brasil, não existem estudos sobre os efeitos adversos do seu uso prolongado.

3.4 Patogênese da toxicidade dos AINE's inibidores da COX-2

A inibição da atividade enzimática das cicloxigenases via AINE's leva à síntese reduzida de vários mediadores inflamatórios. As enzimas COX's desempenham papéis homeostáticos importantes em vários sistemas corporais e a sua inibição produz benefícios terapêuticos, bem como reações tóxicas associadas aos AINE's (Modi et al., 2012).

As COX-1 e 2 são expressas constitutivamente no trato gastrointestinal, onde a COX-1 desempenha papel importante na gastroproteção em animais saudáveis e enfermos. Os principais efeitos adversos desencadeados pelo uso de AINE's na espécie equina são as lesões gástricas. Isso geralmente ocorre após overdose, administração crônica ou em populações susceptíveis, a exemplo dos potros (Knych, 2017), embora essas lesões também são relatadas em animais sem histórico do uso de AINE's (Cook & Blikslager, 2014). Esses efeitos são atribuíveis tanto à irritação local quanto à diminuição das PGs citoprotetoras, como a PGI₂ que é indutora da formação da camada de muco que protege a mucosa gástrica. A formação de úlceras ocorre devido ao desbalanço entre os fatores pró-inflamatório e anti-inflamatórios do organismo (Santos et al., 2018).

A gastroscopia é o método mais eficiente para diagnóstico das lesões gástricas e ao primeiro sinal de injúria devido ao uso de qualquer AINE, seu uso deve ser descontinuado para tratamento específico da lesão. Nestes casos, o uso de protetores gástricos é bem-vindo para prevenir ou mesmo tratar lesões (Santos et al., 2018). Além disso, acredita-se que a PGE₂ seja importante no reparo intestinal e demonstrou-se que inibidores gerais da COX interferem neste reparo após isquemia no cavalo (Tomlinson et al., 2004). Dados divergentes foram descritos por Cook e colaboradores (2009), que compararam a eficácia do flunixin meglumine com o firocoxib na analgesia e

recuperação de lesões isquêmicas do jejuno, e concluíram que, diferentemente do flunixinim, este coxib não inibiu a recuperação da mucosa lesada. Ambos foram analgésicos eficazes e o firocoxib pode ser superior em cavalos que se recuperam de lesões intestinais isquêmicas.

A COX-2 é uma enzima induzível que é supra-regulada na doença inflamatória. No entanto, a sua expressão constitutiva tem sido questionada nos sistemas nervoso central e renal (Bergh & Budsberg, 2005). Infelizmente, a nefrotoxicidade iatrogênica associada a fármacos continua sendo um importante contribuinte para a insuficiência renal aguda em cavalos, onde o uso irracional de AINEs é um dos principais fatores de risco associado (Schott II & Esser, 2019).

As PGE2 e PGI2 tem participação importante na regulação do fluxo sanguíneo renal, excreção de água e balanço eletrolítico. A produção de ambas está sob o controle de COX-1 e COX-2, que são expressas constitutivamente nos rins. No animal hidratado, a inibição da COX pelos AINE's provavelmente tem pouco efeito na hemodinâmica renal; no entanto, quando um animal está desidratado, a perda da produção de PGs pode resultar em vasoconstrição da arteríola aferente, perda da perfusão medular e redistribuição do fluxo sanguíneo no córtex renal (Knych, 2017).

A detecção de Lesão Renal Aguda (LRA) em equinos é dificultada pela ausência de marcadores precoces eficientes. Normalmente esta lesão é diagnosticada tardiamente pelas concentrações séricas de Ureia (sU) e Creatinina (sCR). A sCR é um indicador comumente usado para avaliação da Taxa de Filtração Glomerular (TFG), porém é um marcador de baixa sensibilidade da função renal, pois só aumenta após uma perda de aproximadamente 75% da TFG, o que demonstra a severidade dos danos nos nefros. Além disso a sCR pode sofrer variações com a idade, raça, sexo e massa muscular (Savage et al., 2019; Schott II & Esser, 2019).

Historicamente, variações na definição de LRA tem dificultado a identificação e classificação dos pacientes, e azotemia grave ($> 10\text{mg/dL}$ sCR) ou persistente (duração acima de 72 horas) está associada a prognóstico ruim para a vida. Diante disso, Savage et al., (2019), baseados em estudos em humanos, propuseram um sistema veterinário de estágios para LRA em cavalos usando os valores de sCR do paciente no momento da admissão no internamento clínico (ou valor basal, se disponível) durante os sete dias iniciais do processo, com pelo menos duas medições, o sistema VAKI, (Veterinary Acute Kidney Injury), onde:

Estágio (Es) 0 = aumento na sCR $> 150\%$ do valor de base;

Estágio 1 = aumento na sCR de 150% a 199% , ou aumento absoluto $0,3\text{mg/dL}$ ($26,5\text{ mmol/L}$) do valor de base;

Estágio 2 = aumento na sCR de 200% a 299% do valor de base;

Estágio 3 = aumento da sCR de 300% do valor de base, ou aumento absoluto para $4,0\text{mg/dL}$ (354 mmol/L).

É importante reforçarmos que essa definição reconhece que a lesão renal é um processo dinâmico e que a sCR pode permanecer dentro do intervalo de referência para espécie apesar da LRA. Valor de base da sCR no estudo $> 1,9\text{ mg/dL}$ ($167\mu\text{mol/L}$). No mesmo estudo, uma associação entre o aumento da gravidade do caso (sCR $> 10\text{ mg/dL}$) e a persistência da azotemia por mais de 72 horas foi relacionado com a diminuição da sobrevida.

Em relação as lesões crônicas, a Internacional Renal Interest Society (IRIS) desenvolveu um sistema de classificação para cães e gatos com doença renal crônica (DRC) ainda nos estágios iniciais da doença, o que permite intervenções mais eficazes no tratamento antes do agravamento do quadro clínico. Um sistema semelhante ainda não foi desenvolvido para espécie equina. Infelizmente muitos cavalos apresentam a enfermidade, porém seu diagnóstico geralmente é tardio (Schott II & Esser, 2019).

Novos biomarcadores séricos da TFG estão sendo investigados no cavalo, entre eles a Cistatina C (CysC) e a Dimetilarginina simétrica (SDMA). A medição da CysC foi avaliada em cães e gatos, porém as tentativas de dosá-la no plasma equino com imunoenaios de base humana foram mal sucedidas (Schott II & Esser, 2019).

Diferentemente da sCR, a SDMA é minimamente afetada pela massa muscular, raça, idade ou sexo em humanos e pequenos animais. Neste último grupo, parece ser mais precoce como indicador de doença renal crônica (DRC). Sua concentração sérica pode aumentar com a perda de apenas 40% da massa renal funcional e sua mensuração aumentou em média 10 e 17 meses mais cedo do que a sCR em cães e gatos, respectivamente, com DRC. Os estudos com a SDMA em cavalos com LRA e DRC mostram-se promissores (Savage et al., 2019; Schott II & Esser, 2019).

Em cavalos com cólica foi identificado o aumento da metaloproteinase-9 da matriz urinária, o que pode estar relacionado a dano tubular renal precoce. Outros biomarcadores diretos da lesão renal, incluindo lipocalina associada a neutrófilos gelatinase, clusterina Cistatina B e inosina ainda precisam ser estudados (Savage et al., 2019).

Sabe-se que, em humanos, todos os AINE's podem associar-se, ainda que em graus diferentes, ao risco aumentado de eventos adversos cardiovasculares (Mendes et al., 2012) e, podem aumentar de forma dose-dependente a pressão arterial (Chan et al., 2009). Dados epidemiológicos sugerem que os AINE's possuem potencial para desencadear problemas cardíacos, especialmente quando usados em doses altas e por período prolongado. Dessa forma, os riscos (cardiovasculares) e benefícios (gastrointestinais) dos inibidores seletivos devem ser levados em consideração, e sua indicação clínica deve ser individualizada caso a caso (Shi & Klotz, 2008).

Além do que já foi descrito sobre a PGI₂, sabe-se que ela apresenta efeito protetor no processo aterogênico. Essa substância é um

dos prostanóides mais importantes no controle da homeostasia do sistema cardiovascular, é potente vasodilatador, além de inibirem a agregação plaquetária, a adesão de leucócitos e a proliferação de células do músculo liso vascular. Esses efeitos contrastam com os efeitos do TXA₂, que causa agregação plaquetária, vasoconstrição e proliferação vascular. Esse balanço entre TXA₂ produzido pelas plaquetas e a PGI₂ produzida pelas células endoteliais é fundamental para a saúde cardiovascular. Em relação ao risco para desordens cerebrovasculares, inibidores não seletivos mostraram-se mais deletérios que os seletivos (Mendes et al. 2012)

O risco cardiovascular de inibidores seletivos da COX-2 ainda não está bem elucidado, portanto, nenhuma predição de risco cardiovascular pode ser baseada nesta seletividade, nem tampouco afirmar que o uso de um inibidor tradicional é seguro no que tange a este efeito adverso (Mendes et al., 2012). Cavalos aparentemente não são predispostos às mesmas alterações cardiovasculares vistas com o uso de COX-2 seletivos em humanos, sugerindo que o uso desse agente talvez seja seguro nesta espécie (Ziegler et al. 2017). Na medicina equina, mais estudos sobre os efeitos cardiovasculares dos inibidores seletivos são necessários.

Há poucos relatos de elevações nos valores hepáticos com o uso de firocoxib em cães e cavalos (Ryan et al., 2006), mesmo não existindo relatos de efeitos clinicamente adversos. Ainda pouco se sabe sobre os efeitos dos coxibs sobre o metabolismo hepático. Seus estudos na medicina veterinária são escassos, porém, sabe-se que em humanos a lesão hepática induzida por inibidores da COX-2 é um evento incomum e a incidência anual relatada de hepatotoxicidade é de uma em 100.000 pessoas expostas (Bessoni, 2011). Uma hipótese sugere que a inibição seletiva da COX-2 pode causar danos no fígado através de uma via de PGs. Em relação a esse conceito, os autores propuseram que a inibição da PGE₂ poderia regular de maneira negativa a proteína mitocondrial anti-apoptótica Bcl-2, que protege contra a apoptose induzida por ácidos biliares (Souto et al., 2001).

O uso de outro AINE seletivo para COX-2, carprofeno, foi associado a hepatotoxicidade em cães, com um relato de caso de morte após tratamento com meloxicam e carprofeno. Embora relatos de valores hepáticos elevados sejam relativamente comuns, os efeitos adversos relatados são geralmente mínimos e os valores hepáticos melhoram com a interrupção da administração (Nakagawa et al. 2005). Nenhum efeito hepatocelular significativo da administração de coxibs foi relatado em equinos até o momento.

Os estudos sobre a interferência dos AINE's sobre o reparo ósseo em equinos são limitados, porém existem evidências substanciais que em humanos e roedores esses fármacos agem inibindo o cicatrização óssea. O mecanismo exato é desconhecido, mas acredita-se que os AINE's inibem a síntese de PGs, interferindo na sinalização celular levando a uma desorganização do processo de cura (Barry, 2010). Os efeitos sobre a cicatrização óssea parecem ser mais pronunciados nas fases iniciais da cicatrização, mas são reversíveis com a interrupção do tratamento. A inibição da cicatrização óssea é igualmente provável com os inibidores seletivos (Gerstenfeld et al., 2007), porque há evidências de que a inflamação estimulada pela enzima COX-2 é essencial para a cicatrização do tecido ósseo (Knych, 2017).

Outra consideração importante ao usar o inibidores seletivos em cavalos é que a seletividade de COX só é alcançada quando o medicamento é administrado na dosagem correta. Doses acima do recomendado de fármacos seletivos para COX-2, tem sua seletividade diminuída e os mesmos efeitos adversos observados com os AINE's não seletivos podem ocorrer (Ziegler et al. 2017). Kivett e colaboradores (2014) descreveram que a administração conjunta de firocoxib com outro AINE não seletivo elimina os benefícios pretendidos com o uso do inibidor seletivo e, portanto, não aconselham seu uso conjunto. Além disso, a administração de combinações AINE's aumenta a probabilidade de complicações.

4. Considerações finais

Embora os inibidores da COX-2 sejam propostos como seguros para o uso em cavalos, possuem efeitos adversos relevantes. Os AINE's representam um grupo de compostos químicos bastante heterogêneo, portanto, não surpreende que cada composto individual apresente características distintas com potencial de afetar sua relação risco benefício, tais como meia-vida, potência e seletividade para COX-2. Dessa forma, resultados obtidos com um fármaco em particular não podem ser prontamente compartilhados com toda a classe de AINE's.

A escolha adequada de um AINE no tratamento dependerá das características de cada paciente, devendo ser levado em consideração fatores de risco/benefícios e efetividade terapêutica desejada. Os riscos gastrintestinais dos anti-inflamatórios não seletivos são tão graves quanto os riscos cardiovasculares dos inibidores seletivos e ambos podem, potencialmente, levar o paciente a óbito. Tais desvantagens precisam ser mais estudadas em equinos.

Medidas de controle na venda de AINE's precisam ser tomadas, como a retenção de receita médica. Vender livremente esses fármacos sugere erroneamente que estes não apresentam riscos e, ainda, tornam seu uso indiscriminado.

Embora tenhamos poucos dados disponíveis sobre o uso de AINE's seletivos para COX-2 em equinos adultos e potros jovens, os resultados de estudos recentes apontam seu uso como promissores, desde que respeitados sua dose correta e tempo de uso.

Referências

Alonso JM, Filho PTH, Ávila AR, Machado VMV, Hataka A, Bueno LMC, Alves ALG, Hussni CA, Rodrigues CA & Watanabe MJ. (2019). Surgical Repair of an Occipital Meningocele in a Foal. *Journal of Equine Veterinary Science*, 81, 102771.

Anon. (2009). Survey Shows Nearly All Horse Owners, Trainers Administer Nonsteroidal Anti-inflammatory, *Merial Press Release*, 29th April.

AVMA. (2020). Clarification regarding substitution of Previcox for Equioxx. Acesso em 01 de junho de 2020: <https://www.avma.org/javma-news/2010-06-15/extralabel-drug-substitution-runs-afoul-law>.

Banse H & Cribb AE. (2017). Comparative efficacy of oral meloxicam and phenylbutazone in 2 experimental pain models in the horse. *The Canadian Veterinary Journal*, 58 (2), 157–167.

Barry S. (2010). Non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit bone healing: a review. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 23(6), 385–92.

Bessoni F. (2011). Hepatotoxicidade pelos AINEs. *GED Gastroenterologia Endoscopia Digestiva*, 30(1), 06-47.

Bergh, MS & Budsberg SC. (2005). The Coxib NSAIDs: potential clinical and pharmacologic importance in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(5), 633-43.

Beretta C, Garavaglia G & Cavalli M. (2007). COX-1 and COX-2 inhibition in horse blood by phenylbutazone, flunixin, carprofeno and meloxicam: an in vitro analysis. *American Journal Veterinary Research*, 68(3), 258-262.

Carvalho WA, Carvalho RDS, Rios-Santos F. (2004). Analgésicos inibidores específicos da COX-2: avanços terapêuticos. *Revista brasileira de anestesiologia*, 54(3), 448-464.

Chan CC, Reid CM, Aw TJ, Liew D, Haas SJ & Krum H. (2009). Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An update meta-analysis. *Journal of Hypertension*, 27(12), 2332–2341.

Cunha MEN, Silva EN, Abreu DB, Dias DCR & Ayres MCC. (2019). Uveíte bilateral em um equino: relato de caso. *Pubvet*. 13(1), a252 ,1-8.

Cook VL & Blikslager AT. (2014). The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in critically ill horses. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 25(1), 76–88.

Cook VL, Meyer CT, Campbell NB & Blikslager AT. (2009). Effect of firocoxib or flunixin meglumine on recovery of ischemic-injured equine jejunum. *American Journal of Veterinary Research*, 70(8), 992-1000.

Farias PO. (2016). Aspectos epidemiológicos das intoxicações por analgésicos não opioides e anti-inflamatórios não esteroides em um hospital de urgência e emergência da rede pública do Brasil. *Revista Médica de Minas Gerais*, 26(5), S11-S15.

FDA (Food and Drug Administration). (2005). Equioxx oral paste, Merial®. *Freedom of information summary*, NADA 141-253. Disponível em: <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/805> .

Friso AM, Segabinazzi LGTM, Cyrino M, Correal SB, Dell'Aqua CPF, Carmo MT, Dell'Aqua Jr JA, Miro J, Papa FO & Alvarenga MA. (2019). Perioovulatory administration of firocoxib did not alter ovulation rates and mitigated post-breeding inflammatory response in mares. *Theriogenology*. 138, 24-30.

Gerstenfeld LC, Al-Ghawas M, Alkhiary YM, Cullinane DM, Krall EA, Fitch JL, Webb EG, Thiede MA & Einhorn TA. (2007). Selective and nonselective cyclooxygenase-2 inhibitors and experimental fracture-healing. Reversibility of effects after short-term treatment. *Journal of Bone and Joint Surgery. American volume*, 89(1):114–125.

Hovanessian N, Davis JL, McKenzie III HC, Hodgson JL, Hodgson DR, Crisman MV. (2013). *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 37, 243-251.

Kivett L, Taintor J & Wright J. (2014). Evaluation of the safety of a combination of oral administration of phenylbutazone and firocoxib in horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 37(4), 413–416.

Knych HK. (2017). Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 33(1), 1-15.

Mendes RT, Stanczyk CP, Sordi R, Otuki MF, Santos FA & Fernandes D. (2012). Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 52(5), 767-782.

Modi CM, Mody SK, Patel HB, Dudhatra GB, Kumar A & Avale M. (2012). Toxicopathological overview of analgesic and anti-inflammatory drugs in animals. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2(1), 149-157.

Nakagawa K, Yamagami T & Takemura N. (2005). Hepatocellular toxicosis associated with the alternate administration of carprofen and meloxicam in a Siberian Husky. *Journal of Veterinary Medical Science*, 67(10), 1051-3.

Noble G, Edwards S, Lievaart L, Pippia J, Boston R & Raidal SL. (2012). Pharmacokinetics and Safety of Single and Multiple Oral Doses of Meloxicam in Adult Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(5), 1192–1201.

Okada CTC, Andrade VP, Dell'Aqua, CPF, Nichi M, Fernandes CB, Papa FO & Alvarenga MA. (2018). The effect of flunixin meglumine, firocoxib and meloxicam on the uterine mobility of equine embryos, *Theriogenology*, 123, 132-138.

Pereira AS, Shitsuka DM, Parreira FJ & Shitsuka R. (2018). Acesso em: 02 abr. 2020. Metodologia da pesquisa científica. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. Disponível em:https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_MetodologiaPesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1.

Raidal SL, Edwards S, Pippia J, Boston R & Noble GK. (2013). Pharmacokinetics and safety of oral administration of meloxicam to foals. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(2), 300–7.

Ryan WG, Moldave K & Carithers D. (2006). Clinical effectiveness and safety of a new NSAID, firocoxib: A 1,000 dog study. *Veterinary Therapeutics*. 7(2), 119-126.

Santos Júnior DA, Assis DM, Costa AHC, Pereira CS, Bastos RM & Miranda Neto EG. (2018). Fratura de osso sacro em equino de vaquejada: relato de caso. *Revista Brasileira de Medicina Equina*, 13(79), 14-16.

Santos RST, Pereira MAA, Garcia Filho SG, Spagnolo JD, Ambrosio AM, Fantoni DT. (2018). Correlação entre o uso de anti-inflamatórios não esteroidais e efeitos adversos em equinos: revisão bibliográfica. *Revista Brasileira de Medicina Equina*, 13, 14-22.

Savage VL, Marr CM, Bailey M, Smith S. (2019). Prevalence of acute kidney injury in a population of hospitalized horses. *Journal of Veterinary International Medicine*, 33, 2294-2301.

Schott II HC, Esser MM. (2019). The sick adult horse renal clinical pathologic testing and urinalysis. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 36(1), 121-134.

Silva GB, De La Corte FD, Brass KE, Fialho SS & Pereira RCF. (2013). Laminite crônica em equídeos da raça Crioula: características clínicas e radiográficas. *Ciência Rural*, 43(11), 2025-2030.

Shi S & Klotz U. (2008). Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 64(3), 233-52.

Souto EO, Miyoshi H, Dubois RN & Gores GJ. (2001). Kupffer cell-derived cyclooxygenase-2 regulates hepatocyte Bcl-2 expression in choledocho-venous fistula rats. *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*, 280(5), 805-811.

Tomlinson JE, Wilder BO, Young KM & Blikslager AT. (2004). Effects of flunixin meglumine or etodolac treatment on mucosal recovery of equine jejunum after ischemia. *American Journal of Veterinary Research*, 65(6), 761-769.

Van Eps AW. (2010). Acute Laminitis: Medical and Supportive Therapy. *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice*, 26(1), 103-114.

Veronezi RC, Nunes PG, Cassol DMS, Toma SB, Thomassian A, Alves ALG. (2006). Avaliação da eficácia e segurança do meloxicam administrado por via oral em equinos. *Revista Brasileira de Medicina Equina*, São Paulo, 1 (4), 11-17.

Werk KAV, Davis EG & Kukanich B. (2012). Pharmacokinetics and adverse effects of oral meloxicam tablets in healthy adult horses. *Journal of Veterinary Pharmacology Therapeutics*, 36(4), 376-81.

Ziegler A, Fogle C & Blikslager A. (2017). Update on the use of cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in horses. Review article. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 250(11),1271-1274.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Dinâmérico de Alencar Santos Júnior – 40 %

Emanuel Felipe Oliveira Filho – 10%

Eldinê Gomes de Miranda Neto – 25 %

Pierre Barnabé Escodro – 25 %

CAPÍTULO II

Avaliação do nível de conhecimento da prescrição de AINEs para equinos no nordeste brasileiro

Dinâmérico de Alencar Santos Júnior, Caio Victor Damasceno Carvalho, Felipe Pires de Souza Bomfim, Matheus Teixeira Borges Pereira, Saulo de Almeida Carvalho, Eldinê Gomes de Miranda Neto, Pierre Barnabé Escodro

Artigo submetido à Revista Topics in Companion Animal Medicine (Qualis B1).

AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE CONHECIMENTO DA PRESCRIÇÃO DE AINES PARA EQUINOS NO NORDESTE BRASILEIRO

Dinamérico de Alencar Santos Júnior^{1,2}, Caio Victor Damasceno Carvalho¹, Felipe Pires de Souza Bomfim³, Matheus Teixeira Borges Pereira³, Saulo de Almeida Carvalho³, Eldinê Gomes de Miranda Neto⁴, Pierre Barnabé Escodro⁵

¹ Docente do curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Oeste da Bahia (UFOB), Barra, Bahia, Brasil. e-mail para correspondência: dinamerico.junior@ufob.edu.br.

² Discente em nível de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciência e Saúde Animal, Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Patos, Paraíba, Brasil;

³ Discente do curso de Medicina Veterinária, UFOB, Barra, Bahia, Brasil;

⁴ Docente do curso de Medicina Veterinária, UFCG, Patos, Paraíba, Brasil;

⁵ Docente do curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Viçosa, Alagoas, Brasil.

RESUMO: A comercialização livre e os efeitos benéficos fizeram dos AINEs (Anti-inflamatórios não esteroidais) os fármacos mais consumidos no mundo e são usados na medicina equina majoritariamente para tratamento das afecções dos sistemas musculoesquelético e gastrointestinal. No presente estudo foram aplicados 100 questionários (50 por grupo) com o objetivo de identificar quais os principais AINEs recomendados por médicos veterinários (G1) e vendedores/balconistas de lojas agropecuárias (G2) na região Nordeste do Brasil para o tratamento das afecções dos sistemas locomotor e digestório da espécie equina. Para as afecções do sistema locomotor: como primeira opção, a fenilbutazona foi descrita como principal AINE nos dois grupos (G1: 58% e G2: 28%). Como segunda opção, o flunixin meglumine foi o mais recomendado (G1: 32% e G2: 24%). Como terceira opção, o meloxicam foi o mais recomendado também por ambos (G1:26% e G2: 16%). Para as afecções do sistema digestório: como primeira opção, o flunixin meglumine foi o fármaco mais recomendado (G1: 54% e G2: 40%). Como segunda opção, para o G1, flunixin meglumine (36%) e para o G2, a dipirona (30%). Como terceira opção, para o G1, o meloxicam e o DMSO foram os mais citados (18% cada) e para o G2, a fenilbutazona (18%). Os AINEs não seletivos são os mais recomendados por veterinários e vendedores de lojas agropecuárias do Nordeste do Brasil para tratamento das afecções locomotoras e digestivas em equinos, enquanto que os inibidores seletivos para COX-2 ainda são pouco recomendados. O desconhecimento das dosagens técnicas foi constatado em ambos os grupos, com destaque para o G2. Medidas de controle na venda de AINEs e orientação sobre seu uso correto aos profissionais do cavalo fazem-se necessárias.

Palavras-chave: AINE; Cavalo; Dor, Vendedor, Veterinário, inflamação

1. INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) constituem um dos grupos farmacológicos mais utilizados na medicina, devido à sua capacidade de inibir a inflamação, além de produzir analgesia e ação antipirética. São corriqueiramente utilizados na espécie equina, sobretudo em tratamentos caracterizados pela dor e inflamação nos sistemas gastrointestinal e musculoesquelético [1]. Apesar dos efeitos terapêuticos, reações tóxicas associadas ao uso de AINEs podem ocorrer, destacando-se as lesões gástricas e renais [2].

Estes fármacos são comercializados livremente, sem a exigência de prescrição de um médico veterinário, desconsiderando assim, os potenciais efeitos adversos e interações medicamentosas. Foi reportado uma frequência de utilização sem recomendação médica de 82% em cavalos nos EUA [3].

São poucos os relatos que descrevem a prescrição de anti-inflamatórios na prática veterinária, sendo mais comuns na prática de pequenos animais [4] e no Brasil nenhuma pesquisa foi realizada abordando essa temática específica para a espécie equina, seja pela prescrição por veterinários ou por vendedores/balconistas de lojas agropecuárias.

Informações sobre o perfil dos médicos veterinários e dos trabalhadores balconistas em lojas agropecuárias que lidam com equinos são inexistentes e, tendo em vista a importância dos AINEs e possíveis riscos do seu uso inadequado, objetivou-se com o presente conhecer um pouco sobre o perfil desses trabalhadores, identificar quais os principais AINEs recomendados para equinos por médicos veterinários e vendedores/balconistas de lojas agropecuárias do Nordeste do Brasil para tratamento das afecções do sistema locomotor e digestório, bem como a dose e o período de tratamento indicado, além de verificar a compreensão por parte dos voluntários sobre os possíveis efeitos adversos causado pelo uso destes fármacos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O projeto foi aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa com seres humanos (CEP) / UFOB N° CAAE 23872919.3.0000.8060. Os voluntários concordaram em participar da pesquisa assinando um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), em que constava o objetivo da pesquisa, os benefícios e riscos, assim como a responsabilidade por parte do pesquisador, respeitando a privacidade do voluntário. Por fim, os dados foram organizados e descritos por meio de estatística descritiva.

Foi realizada amostragem não probabilística para a composição da pesquisa. Foram entrevistados 50 médicos veterinários (G1) e 50 vendedores/balconistas de lojas agropecuárias (G2), todos atuantes na região Nordeste do Brasil. Os voluntários participaram da pesquisa por meio de questionários específicos para cada grupo. Para o G1, os questionários foram enviados via e-mail, sendo contactados previamente, via telefone, pelo docente responsável pelo projeto e para os participantes do G2, foram aplicados pessoalmente por entrevistadores previamente treinados (alunos de graduação, participantes de projeto de iniciação científica). A aplicação e distribuição dos questionários se deu no período de 02/01/2020 a 02/03/2020.

Os voluntários do G1 foram médicos veterinários atuantes na área de clínica médica de equinos, mesmo que não exclusivamente nesta área (médicos veterinários de grandes animais; veterinários generalistas). E para compor o G2, foram selecionados aqueles que trabalhavam em estabelecimentos que comercializavam produtos para equinos, mesmo que não exclusivamente para esta finalidade. Não foram levados em consideração a naturalidade ou nacionalidade dos entrevistados, assim como local de formação universitária visto que, atuam na região nordeste profissionais de diversas localidades do Brasil.

As questões tiveram o propósito de caracterizar os participantes quanto a sua atuação e experiência profissional em relação ao uso de AINEs em cavalos, respeitando as particularidades de cada grupo entrevistado, assim como determinar quais os fármacos mais prescritos para tratamento das afecções do sistema locomotor e digestório, doses recomendadas, tempo de uso e quanto aos conhecimentos dos possíveis efeitos adversos do uso desses fármacos. As doses descritas pelos entrevistados foram alocadas em grupos distintos, tendo como referência de valor para cada fármaco a recomendação de Knottenbelt & Malalana (2015) [5], sendo classificadas em: menor que o valor de referência; de acordo com o valor de referência; maior que o valor de referência; e outros.

Para o G1, foram 13 perguntas (ANEXO 1): 1) Nome da clínica/instituição; 2) Setor; 3) Função que ocupa na instituição; 4) Você sabe o que são anti-inflamatórios seletivos?; 5) Qual classe de anti-inflamatório você tem por eleição?; nas questões 6, 7 e 8 as respostas devem ser enumeradas por ordem de preferência; 6) Quais os critérios você utiliza para escolher um anti-inflamatório?; 7) Quais anti-inflamatórios não-esteroidais mais utilizados na sua rotina clínica do sistema locomotor?; 8) Quais anti-inflamatórios não-esteroidais mais utilizados na sua rotina clínica do sistema digestório?; 9) Entre os 3 AINEs mais utilizados por você para tratamento do sistema locomotor, qual o período médio de duração desses tratamentos?; 10) Entre os 3 AINES mais utilizados por você para tratamento do sistema

digestório, qual o período médio de duração desses tratamentos?; 11) Qual dose padrão você utiliza para essas fármacos (sistema locomotor)?; 12) Qual dose padrão você utiliza para essas fármacos (sistema digestório)?; e 13) De acordo com os seus conhecimentos, quais os efeitos colaterais mais observados no uso prolongado dos AINES? Enumere por ordem de importância. Além das perguntas referentes ao perfil profissional particulares a cada grupo, as perguntas 4 e 5 não foram feitas para os entrevistados do G2, visto que o cargo ocupado não exige formação na área da medicina veterinária.

Para o G2, foram 10 perguntas (ANEXO 2): 1) Qual cidade e estado se encontra o estabelecimento comercial? ; 2) Qual sua função no estabelecimento comercial? ; 3) Grau de escolaridade; as questões 4 e 5 deveriam ser respondidas por ordem de preferência, 4) Quais destes anti-inflamatórios você mais recomenda para cavalos com “manqueira”? (continha lista de fármacos); 5) Quais destes anti-inflamatórios você mais recomenda para cavalos com “cólica”?; 6) Liste os 3 primeiros anti-inflamatórios que você mais prescreve quando a queixa do proprietário é a “manqueira” e descreva qual a dose que você recomenda para cavalos; 7) Liste os 3 primeiros anti-inflamatórios que você mais prescreve quando a queixa do proprietário é “manqueira” e descreva por quantos dias você recomenda o uso para cavalos; 8) Liste os 3 primeiros anti-inflamatórios que você mais prescreve quando a queixa do proprietário é a “cólica” e descreva qual a dose que você recomenda para cavalos; 9) Liste os 3 primeiros anti-inflamatórios que você mais prescreve quando a queixa do proprietário é “cólica” e descreva por quantos dias você recomenda o uso para cavalos; 10) De acordo com os seus conhecimentos, quais os efeitos colaterais mais observados no uso prolongado dos anti-inflamatórios? Enumere por ordem de importância.

3. RESULTADOS

A princípio, a pesquisa identificou os participantes quanto ao local de atuação, onde todos os participantes eram atuantes na região nordeste do Brasil (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos entrevistados por Estado da região nordeste do Brasil.

Estado	G1	G2
Ceará	4%	0%
Paraíba	36%	15%
Bahia	40%	74%
Rio Grande do Norte	4%	0%
Pernambuco	6%	11%

Piauí	4%	0%
Sergipe	2%	0%
Alagoas	2%	0%
Maranhão	2%	0%

Posteriormente foram questionados quanto ao perfil profissional. Na tabela 2 estão alocados os resultados do G1.

Tabela 2. Perfil profissional dos médicos veterinários que participaram da pesquisa (G1).

Quanto ao local de trabalho	Quanto à área de atuação	Quanto à função
Instituição pública = 34%	Vet. de equinos = 34%	Vet. Pós-graduando = 2%
Instituição privada = 18%	Vet. de grandes animais = 36%	Méd. veterinário clínico = 56%
Veterinário autônomo = 48%	Vet. generalista = 10%	Docente = 14%
-	Não responderam = 20%	Outros = 20%
-	-	Não quis responder = 8%

Em relação aos participantes do G2, 72% (36/50) eram vendedores/balconistas e 28% (14/50) eram proprietários que realizam vendas. O grau de escolaridade dos colaboradores também foi pesquisado: 42% (21/50) possuíam ensino médio completo; 20% (10/50) ensino superior completo; 14% (07/50) ensino técnico completo; os colaboradores que possuíam ensino fundamental completo, ensino médio incompleto e ensino superior incompleto representaram 8% (04/50) cada. Nenhum dos participantes com nível superior completo era formado em Medicina Veterinária.

Os entrevistados do G1 foram questionados sobre o entendimento do que são “anti-inflamatórios seletivos”: 94% (47/50) disseram que “sim”, sabem o que são, 4% (02/50) disseram não saber e 2% (01/50) não quiseram responder; quando questionados sobre qual classe de anti-inflamatórios têm por eleição, 6% (3/50) citaram os inibidores da COX-1, 54% (27/50) citaram os inibidores da COX-2 e 40% (20/50) citaram não ter preferência, utilizando aquele que proporciona melhor efeito anti-inflamatório e analgésico. Ainda neste grupo, foram questionados sobre quais critérios utilizam para escolha de um AINE (Tabela 3).

Tabela 3. Principais critérios utilizados para escolha de um AINE pelos entrevistados do G1.

Critérios	1º Critério	2º Critério	3º Critério	4º Critério
Efeito analgésico	30%	48%	14%	0%
Efeito anti-inflamatório	54%	34%	10%	0%
Indicação de laboratório	2%	0%	8%	52%
Levantamento bibliográfico de estudo recente	14%	10%	50%	10%
Me recuso a responder	0%	8%	18%	38%

Não sabe responder 0% 0% 0% 0%

Visando conhecer sobre a realidade do clínico veterinário de equinos e dos vendedores de lojas agropecuárias, estes foram questionados quanto aos principais AINEs recomendados na sua rotina para o tratamento das afecções do sistema locomotor (Tabela 4) e digestório (Tabela 5).

Tabela 4. Principais AINEs recomendados pelos entrevistados do G1 e G2 para tratamento das afecções do sistema locomotor de equinos.

Fármacos	G1			G2		
	1ª Opção	2ª Opção	3ª Opção	1ª Opção	2ª Opção	3ª Opção
Fenilbutazona	58%	6%	10%	28%	10%	14%
Flunixin meglumine	8%	32%	10%	22%	24%	8%
Diclofenaco	0%	0%	2%	10%	12%	10%
Meloxicam	16%	28%	26%	6%	12%	16%
Firocoxib	12%	6%	22%	0%	0%	0%
Dipirona	4%	4%	0%	0%	6%	0%
Ác. Acetilsalicílico	0%	0%	0%	0%	0%	0%
DMSO (dimetilsulfóxido)	2%	14%	14%	0%	0%	4%
Cetoprofeno	0%	6%	10%	0%	0%	0%
Outros	0%	0%	0%	16%	8%	14%
Me recusa a responder	0%	4%	6%	10%	18%	24%
Não sabe responder	0%	0%	0%	8%	10%	10%

Na opção “outros”, dos que descreveram quais fármacos utilizam, 12% (06/50) dos entrevistados citaram a dexametasona, 2% (01/50) a penicilina e 2% (01/50) a oxitetraciclina, utilizando na descrição seus nomes comerciais.

Tabela 5. Principais AINEs recomendados pelos entrevistados do G1 e G2 para tratamento das afecções do sistema digestório de equinos.

Fármacos	G1			G2		
	1ª Opção	2ª Opção	3ª Opção	1ª Opção	2ª Opção	3ª Opção
Fenilbutazona	0%	4%	10%	8%	2%	18%
Flunixin meglumine	54%	36%	2%	40%	14%	10%
Diclofenaco	4%	0%	4%	4%	14%	2%
Meloxicam	4%	10%	18%	2%	2%	8%
Firocoxib	2%	4%	8%	0%	0%	4%
Dipirona	36%	34%	4%	24%	30%	8%
Ác. Acetilsalicílico	0%	0%	0%	0%	0%	0%
DMSO	0%	4%	18%	0%	0%	2%
Cetoprofeno	0%	2%	8%	2%	0%	0%
Outros	0%	0%	2%	4%	6%	4%
Me recusa a responder	0%	6%	26%	12%	28%	40%

Não sabe responder 0% 0% 0% 4% 4% 4%

Na opção “Outros”, dos que descreveram qual fármaco utilizam, 6% (03/50) citaram o flunixin meglumine, 4% (02/50) o sorbitol e 2% (01/50) a dipirona, utilizando as suas nomenclaturas comerciais e 2% (01/50) a flumetazona. Essas respostas não foram incluídas na tabela no seu respectivo princípio ativo, pois este questionário tinha o intuito de identificar o entendimento dos entrevistados quanto aos fármacos por ele prescritos, o que demonstra que alguns dos entrevistados desconhecem o princípio ativo de algumas formulações comerciais, ainda assim, o prescrevem.

Após essa informação acerca dos fármacos mais empregados, os voluntários foram questionados quanto à dosagem prescrita dos mesmos para o tratamento das afecções do sistema locomotor (Tabela 6) e digestório (Tabela 7).

Tabela 6. Principais opções de fármacos e intervalo médio de dosagens para tratamento das afecções do sistema locomotor de equinos recomendados pelos entrevistados do G1 e G2.

	Opções e fármacos de preferência	Abaixo do valor de referência*	De acordo com o valor de referência*	Acima do valor de referência*	Outros	Não sabe responder	Me recuso a responder
G1	1ª Opção: Fenilbutazona (58% dos entrevistados)	0%	65,5%	0%	17,2%	6,9%	10,3%
	2ª Opção: Flunixin meglumine (32% dos entrevistados)	0%	25%	0%	37,5%	12,5%	25%
	3ª Opção: Meloxicam (26% dos entrevistados)	23,1%	30,8%	15,4%	0%	15,4%	15,4%
G2	1ª Opção: Fenilbutazona (28% dos entrevistados)	0%	7,1%	0%	71,4%	0%	21,4%
	2ª Opção: Flunixin meglumine (24% dos entrevistados)	0%	0%	0%	58,3%	0%	41,7%
	3ª Opção: meloxicam (16% dos entrevistados)	0%	0%	0%	0%	0%	100%

*Doses de referência de acordo com Knottenbelt & Malalana [5]. Outros: doses descritas não condizem com posologia recomendada em literatura.

Tabela 7. Principais opções de fármacos e intervalo médio de dosagens para tratamento das afecções do sistema digestório de equinos recomendados pelos entrevistados do G1 e G2.

	Opções e fármacos de preferência	Abaixo do valor de referência*	De acordo com o valor de referência*	Acima do valor de referência*	Outros	Não sabe responder	Me recuso a responder
G1	1ª Opção: Flunixin meglumine (54% dos entrevistados)	0%	63%	11,1%	14,8%	3,7%	7,4%
	2ª Opção: Flunixin meglumine (36% dos entrevistados)	0%	66,7%	16,7%	11,1%	5,6%	0%
	3ª Opção: Meloxicam (18% dos entrevistados)	0%	55,5%	11,1%	0%	0%	33,3%
	3ª Opção: DMSO (18% dos entrevistados)	22,2%	33,3%	11,1%	22,2%	0%	11,1%

G2	1ª Opção: Flunixin meglumine (40% dos entrevistados)	0%	0%	0%	80%	5%	15%
	2ª Opção: Dipirona (30% dos entrevistados)	0%	6,7%	0%	93,3%	0%	0%
	3ª Opção: Fenilbutazona (18% dos entrevistados)	0%	0%	0%	0%	11,1%	88,9%

*Doses de referência de acordo com Knottenbelt & Malalana [5]. Outros: doses descritas não condizem com posologia recomendada em literatura.

Foram agrupadas em “outros” as respostas que não condiziam com a posologia recomendada em literatura, pois alguns dos entrevistados responderam em mL, mL/kg e por recomendação do fabricante, desconsiderando o peso dos pacientes para recomendação do tratamento.

O questionamento subsequente foi sobre o período médio da duração de tratamento para os três fármacos de preferência para tratamento de afecções dos sistemas locomotor (Tabela 8) e digestório (Tabela 9).

Tabela 8. Principais opções de fármacos e período médio de tratamento para as afecções do sistema locomotor de equinos recomendados pelos entrevistados do G1 e G2.

	Opções e fármacos de preferência	Até 3 dias	3 a 5 dias	5 a 7 dias	7 a 10 dias	Mais de 10 dias	Não sabe responder	Me recuso a responder
G1	1ª Opção: Fenilbutazona (58% dos entrevistados)	17,3%	62%	20,7%	0%	0%	0%	0%
	2ª Opção: Flunixin meglumine (32% dos entrevistados)	6,2%	87,5%	6,2%	0%	0%	0%	0%
	3ª Opção: Meloxicam (26% dos entrevistados)	0%	7,7%	46,1%	15,3%	30,7%	0%	0%
G2	1ª Opção: Fenilbutazona (28% dos entrevistados)	21,4%	42,8%	14,3%	0%	0%	7,1%	14,3%
	2ª Opção: Flunixin meglumine (24% dos entrevistados)	0%	33,3%	8,3%	0%	0%	16,7%	41,7%
	3ª Opção: Meloxicam (16% dos entrevistados)	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%

Tabela 9. Principais opções de fármacos e período médio de tratamento para as afecções do sistema digestório de equinos recomendados pelos entrevistados do G1 e G2.

	Opções e fármacos de preferência	Até 3 dias	3 a 5 dias	5 a 7 dias	7 a 10 dias	Mais de 10 dias	Não sabe responder	Me recuso a responder
G1	1ª Opção: Flunixin meglumine (54% dos entrevistados)	33,3%	63%	3,7%	0%	0%	0%	0%
	2ª Opção: Flunixin meglumine (36% dos entrevistados)	16,7%	66,7%	0%	5,5%	0%	0%	11,1%
	3ª Opção: Meloxicam (18% dos entrevistados)	11,1%	22,2%	22,2%	11,1%	0%	0%	33,3%
	3ª Opção: DMSO (18% dos entrevistados)	33,3%	33,3%	11,1%	0%	22,2%	0%	0%
G2	1ª Opção: Flunixin meglumine (40% dos entrevistados)	60%	15%	0%	0%	0%	5%	20%
	2ª Opção: Dipirona (30% dos entrevistados)	93,3%	0%	0%	0%	0%	0%	6,7%

3ª Opção: Fenilbutazona (18% dos entrevistados) 0% 0% 0% 0% 0% 11,1% 88,9%

Por fim, os entrevistados foram questionados quanto ao seu conhecimento sobre os efeitos adversos oriundos do uso prolongado de AINES (Tabela 10).

Tabela 10. Principais efeitos adversos do uso prolongado de AINES apontados pelos membros do G1 e G2, em ordem de importância.

Efeitos adversos	G1				G2			
	1º	2º	3º	4º	1º	2º	3º	4º
Injúria renal	12%	32%	32%	0%	6%	8%	2%	2%
Lesão hepática	2%	16%	28%	18%	8%	4%	6%	2%
Distúrbios gastrointestinais	84%	14%	0%	0%	20%	0%	4%	6%
Distúrbios cardiocirculatórios	0%	16%	6%	34%	0%	6%	4%	4%
Não sabe responder	2%	2%	2%	2%	38%	38%	38%	38%
Se recusa a responder	0%	20%	32%	46%	28%	44%	46%	48%

4. DISCUSSÕES

Não houve uma distribuição equilibrada em relação aos participantes e Estados de atuação. Em relação ao G1: essa “má distribuição” tem seu impacto diminuído devido ao fato de que atuam na região nordeste profissionais de todas as regiões do Brasil e até mesmo de outros países, sendo comum no Brasil que veterinários atuem em vários Estados ou regiões. Em relação aos participantes do G2: neste grupo, todos os questionários foram aplicados pessoalmente, o que dificulta uma melhor distribuição da amostra devido a dificuldades logísticas pela grande extensão territorial da região Nordeste do Brasil. Foi percebido pelos entrevistadores uma maior dificuldade em aceitação de participar da pesquisa pelos vendedores de lojas agropecuárias.

No Brasil, o mercado do cavalo movimentava anualmente R\$ 16,15 bilhões e gera mais de 600 mil empregos diretos e indiretos, sendo responsável por milhares de postos de trabalho, destacando-se: fornecedores de insumos, produtos e serviços veterinários, zootecnistas, agrônomos, ferradores, treinadores, rações, selas, acessórios, pesquisadores e medicamento [6]. O país detém o quarto maior rebanho de equinos do mundo (5,8 milhões de cabeças), é subdividido em cinco regiões e a região Nordeste possui o segundo maior rebanho nacional (1.3 milhões), merecendo destaque os animais de lida e de “vaquejada”, atividade esportiva e cultural típica desta região que vem ganhando novos adeptos e fazendo aumentar o número de animais e criadores [6]. No sentido contrário, os EUA, outro tradicional país

criador e que possui o maior rebanho equino do mundo, vêm documentando uma diminuição na posse de cavalos [7].

No G2, os participantes com ensino médio foram destaque, seguidos dos que possuíam ensino superior. Como costuma acontecer com qualquer profissão, histórico, educação e cultura influenciam o comportamento profissional. Isso inclui a atitude de alguns veterinários ao enfrentar os custos dos cuidados [7] porém, informações mais precisas sobre o perfil dos médicos veterinários e dos trabalhadores balconistas em lojas agropecuárias que lidam com equinos são inexistentes, assim como não há estudos que investiguem como as diferenças escolares e/ou sociais possam afetar a prescrição de fármacos e nenhuma informação pode ser extraída desses dados. Qualquer tentativa de explicar essa interferência seria puramente especulativa, mais estudos são necessários para construir essa relação.

Internacionalmente, os AINEs são conhecidos como “over-the-counter” (sobre o balcão), pois têm sua venda livre e não requerem prescrição do médico veterinário para comercialização, o que desconsidera restrições de indicação, efeitos adversos e possíveis interações medicamentosas que possam colocar a saúde do paciente em risco [8]. Por não haver necessidade de receita médica para venda de AINEs, é comum observarmos esses fármacos em qualquer estabelecimento onde se criem cavalos em vários países como os EUA [9] e no Brasil, onde neste as vendas de fármacos acontecem nos pontos comerciais e até mesmo nas próprias fazendas de criação, que recebem visitas de representantes comerciais e vendedores. A pressão imposta pelas empresas para a venda de medicamentos pode ser um fator que aumente essa comercialização sem a devida recomendação técnica.

Houve uma contradição em relação às respostas dadas pelos entrevistados do G1 pois, apesar de a maioria dos entrevistados do grupo ter afirmado ter preferência por AINEs seletivos para COX-2, a fenilbutazona foi destaque entre os fármacos para tratamento das afecções locomotoras e o flunixin meglumine para tratamento das afecções digestivas. Para entendermos o que são AINEs seletivos, é preciso entender como se dá sua classificação, esta leva em consideração o grau em que ele inibe as diferentes isoformas da COX e sua seletividade relativa, determinada por ensaios *in vitro*. Até então, três enzimas COX's foram caracterizadas, a COX-1 e COX-2 bem identificadas e a COX-3, sobre a qual pouco se sabe [10].

A seletividade das isoformas é expressa a partir de uma razão inibitória (IC₅₀, que é a concentração plasmática necessária para inibir 50% da atividade de COX), geralmente o IC₅₀ para COX-1: IC₅₀ para COX-2. A proporção é representada como COX-1/COX-2 e quanto mais acima de 1,0 o resultado, mais específico é o medicamento para inibição de COX-2 em

comparação com COX-1 [11]. No exemplo da espécie equina, fenilbutazona e flunixin meglumine são considerados “inibidores não seletivos” pois tem proporções COX-1/COX-2 próximas a 1, enquanto a o meloxicam e o firocoxib tem razões de seletividade próximas a 4 e 200, classificando os como inibidor preferencial e seletivo, respectivamente. Esses AINEs seletivos também podem ser denominados de “coxibs” ou “poupadores de “COX-1”, pois embora possa ter seletividade para a COX-2, a inibição da COX-1 também se dará em algum grau [12].

A FDA (Food and Drug Administration), aprova o uso de seis AINEs em equinos: flunixin meglumine, fenilbutazona, ketoprofeno, diclofenaco, ácido meclofenâmico (inibidores não seletivos) e o firocoxib (inibidor seletivo). Outros fármacos, a exemplo do meloxicam, são usados e investigados nos equinos, no entanto, constituem uso “extra-label”, conforme descrito na Lei de Uso e Esclarecimento de Medicamentos Animais (AMDUCA) [10]. Recentemente, o FDA aprovou o primeiro produto a base de dipirona para equinos, sendo o primeiro AINE recomendado para controle da febre (apenas). Em humanos, este fármaco foi retirado do mercado americano em 1977 [13].

Há pouco conhecimento sobre a prescrição de AINEs e sua recomendação varia entre países. No Brasil, uma pesquisa investigou a atitude de veterinários brasileiros no reconhecimento e tratamento da dor em equinos e bovinos. Os AINEs mais utilizados foram o flunixin (83,2%) e o cetoprofeno (67,6%) e os cavalos receberam analgésicos no pré-operatório para laparotomia com mais frequência (72,9%) do que bovinos (58,5%) e que o analgésico mais usado para os cavalos foi o flunixin (38,4%), seguido da xilazina (23,6%). A maioria dos veterinários (84,1%) desta pesquisa acredita que seu conhecimento nesta área é inadequado [14].

Em outra pesquisa que investigou as atitudes de veterinários de equinos na Holanda e na região Flamenga da Bélgica em relação ao controle da dor em equinos, os AINEs foram os analgésicos mais prescritos e fenilbutazona e flunixin foram também os mais utilizados, enquanto o butorfanol foi o principal opióide [15].

Em estudo realizado avaliando prontuários médicos eletrônicos de clínicas de equinos em 3 países (EUA, Reino Unido e Canadá), constatou-se que a prescrição de AINEs é mais comum nos EUA (42,4%) e Canadá (34,2%) do que no Reino Unido (28,6%). A fenilbutazona e o flunixin meglumine foram os fármacos mais prescritos nos países do estudo. A fenilbutazona foi o fármaco mais prescrito em afecções ortopédicas, seguida do flunixin meglumine e apenas uma pequena porção prescreveu meloxicam, cetoprofeno ou firocoxib. O flunixin foi o fármaco mais prescrito em casos de cólica em todos os países e uma pequena

parcela prescreveu fenilbutazona para esta finalidade, mesmo sendo licenciada apenas para uso em afecções musculoesqueléticas [4]. A escolha adequada de um AINE para tratamento nos equinos depende das características de cada paciente, devendo levar em consideração fatores de risco/benefícios e efetividade terapêutica [16]. Porém, as diferenças legislativas entre os países podem influenciar quais medicamentos estejam disponíveis. Por exemplo, a dipirona foi abolida do mercado americano (retornando recentemente), no Canadá ainda está disponível e no Reino Unido está disponível apenas associada à butilescopolamina [4].

Os resultados da pesquisa realizada por Duz *et al.* (2018) [4] foram semelhantes aos do nosso estudo, porém o cetoprofeno não foi citado pelos entrevistados do G2, assim como o firocoxib, o que pode sugerir que esse grupo não conhece estes fármacos ou que entendam que não há recomendação para afecções locomotoras, já que o cetoprofeno foi citado em pequena porcentagem para tratamento de afecções digestivas. Em relação ao uso da dipirona, esta foi mais frequente no nosso estudo em relação aos outros países, demonstrando que, apesar de ser recomendada apenas para controle da febre em equinos pela FDA, esta continua sendo recomendada em larga escala no mercado brasileiro por médicos veterinários e vendedores de lojas agropecuárias, principalmente para tratamento das afecções digestivas.

No nosso estudo, a fenilbutazona também foi descrita no tratamento das patologias do sistema digestório, este fármaco não possui recomendação técnica para esta finalidade, pois apresenta baixo poder analgésico visceral e curto tempo de ação [17]. Para Head e Feldmann [18] a fenilbutazona seria a melhor opção para o controle da dor e inflamação de lesões locomotoras em equinos, pois tem como característica maior promoção de analgesia das estruturas musculoesqueléticas, enquanto que o flunixin meglumine é mais efetivo para proporcionar analgesia visceral.

A eficácia da fenilbutazona foi comparada com a do meloxicam em um estudo comparativo com dois modelos experimentais de dor em cavalos: o modelo “Heart Bar Shoe” (HBS) representativo de dor mecânica; e o Sinovite induzida por lipopolissacarídeo (SIL), representativo de dor inflamatória. A fenilbutazona foi mais efetiva no controle da dor mecânica induzida pela HBS, enquanto que o meloxicam foi mais eficaz na redução da dor no modelo SIL [19].

Para o G1, depois da fenilbutazona, os inibidores da COX-2 meloxicam e firocoxib foram os mais lembrados como 1ª opção de tratamento para as afecções locomotoras. Para o G2, o meloxicam foi citado com maior relevância apenas como 3ª opção de fármaco para esta finalidade, enquanto que o firocoxib não foi citado, o que sugere que este fármaco seja desconhecido por este grupo. Meloxicam e o firocoxib são coxibs difundidos no Brasil na

classe veterinária e possuem uso promissor na medicina equina, desde que respeitadas a dose correta e tempo de uso [16].

Flunixin meglumine foi destaque nesta pesquisa, sendo apontado tanto para tratamento das afecções digestivas quanto locomotoras. Este é o fármaco mais comumente utilizado no controle da dor e inflamação nos casos de abdome agudo e se tornou uma referência não apenas para veterinários, mas também para proprietários de cavalos e profissionais equinos não médicos [9], por promover melhor analgesia visceral por um período relativamente prolongado [17]. Devido a isso, o flunixin pode ser facilmente encontrado em qualquer caixa de arreios ou salas de alimentação para equinos nos EUA [9], assim como no Brasil.

Além do uso clínico em casos de afecções digestivas, o flunixin também é rotineiramente utilizado no pós-cirúrgico de cólicas porém, este uso é controverso, pois apesar deste fármaco ser um excelente analgésico visceral e atenuar os sinais clínicos de endotoxemia, ele retarda a cicatrização da mucosa lesada do intestino delgado [20].

O firocoxib foi pouco citado pelos entrevistados como fármaco para tratamento de afecções digestivas, mesmo tendo sua indicação feita para tratamento da dor e inflamação no pós-cirúrgico de cavalos com lesões estrangulativas do intestino delgado, onde sua ação no controle da dor é tão efetiva quanto o flunixin meglumine e a atividade poupadora da COX-1 pode reduzir a incidência de complicações intestinais em cavalos com cólica [21].

O meloxicam, também pouco lembrado como fármaco para esta finalidade, teve sua eficácia comprovada em outro estudo. Na pesquisa comparativa, os cavalos tratados no pós-cirúrgico com flunixin e meloxicam melhoraram os escores de dor e variáveis clínicas, em comparação com o grupo controle, porém a recuperação da barreira transepitelial no jejuno lesado foi inibida com o flunixin, mas permitida de forma semelhante nos grupos tratados com meloxicam e no controle, com solução salina [22]. Apesar dos dos inibidores da COX-2 terem tido pouca relevância nesta pesquisa para os casos de afecções digestivas e serem citados por poucos entrevistados, estes podem ser alternativas viáveis principalmente para os tratamentos dos casos de cólica, apesar do dogma de que o flunixin meglumine salva vidas [9].

O DMSO (dimetilsulfóxido) foi mais citado pelos entrevistados do G1 e entre as propriedades farmacológicas conhecidas podemos destacar: captura e remoção de radicais hidroxílicos livres, o que explica suas propriedades protetoras, como ação anti-inflamatória, anti-isquêmica, crioprotetora e radioproteção. Sua toxicidade é considerada baixa e doses altas podem causar sedação, hemólise intravascular e hematúria. A dose máxima de segurança é de 3,5g/kg [23].

A dipirona é um fármaco amplamente prescrito para equinos e embora seja classificada como AINE, não apresenta seu mecanismo de ação completamente elucidado, acredita-se que seja uma bloqueadora da COX-3. Sua presença foi relatada no córtex cerebral de cães, e em humanos seria mais abundante no cérebro e coração, o que poderia explicar sua boa ação analgésica e pouca ação anti-inflamatória. Já foram reportadas propriedades anti-inflamatória, antipirética e analgésica da dipirona em humanos, caninos, felinos domésticos e equinos [11]. Este fármaco foi recomendado pelos entrevistados desse estudo porém, pacientes com abdome agudo que não respondam ao uso da dipirona podem ser indicativos de afecção grave, necessitando de investigação mais aprofundada [5], sendo possível de ser realizada apenas por veterinário habilitado.

Apesar de pouco recomendado pelos entrevistados nessa pesquisa para tratamento das afecções locomotoras, o firoxocib é apontado como um coxib eficiente no controle da dor musculoesquelética e claudicações associadas a osteoartrite em equinos, podendo ser utilizado por períodos mais longos com poucos efeitos adversos relatados [1]. Nos casos de dor e inflamação causadas por laminite, o uso do meloxicam e firocoxib é colocado em cheque, pois apesar de serem reconhecidos como causarem menos efeitos adversos no organismo animal, sua eficiência é questionada, sendo recomendados nos casos crônicos, nos tratamentos que necessitem da proteção contra os efeitos adversos do uso prolongado de AINEs [24].

Em relação aos outros fármacos citados na pesquisa: a dexametasona é um glicocorticoide comumente usado na prática clínica veterinária com uso em vários ambientes clínicos. A utilização desse corticosteroide requer considerações cuidadosas dos riscos e benefícios para o paciente, em especial naqueles em estado crítico [25]. A penicilina e a oxitetraciclina são antibióticos, e o uso irracional e abusivo destes na medicina veterinária e na prática médica contribui para a emergência de cepas microbianas resistentes, o que se tornou um grave problema de saúde pública no mundo [26, 27].

Foi notório que doses descritas por alguns médicos veterinários se mostraram divergentes das doses recomendadas pela literatura. Erros médicos são uma das principais causas de mortalidade na medicina humana, entretanto, na medicina veterinária raramente são discutidos, assim existe uma escassez de informações na literatura. Nos EUA, uma pesquisa avaliou o tipo e a gravidade dos erros médicos em três hospitais veterinários e os erros medicamentosos foram os mais relatados [28].

De acordo com o código de ética, o médico veterinário tem por obrigação profissional, ética e civil, exercer com excelência a sua profissão, dado que pode ser responsabilizado tanto civil quanto criminalmente no caso de comprovação de danos ocasionados ao paciente.

O profissional também pode ser penalizado por imperícia, caracterizada por despreparo do profissional para realização do procedimento. Vale lembrar que o proprietário (consumidor), tem o direito de escolha e liberdade na contratação de um serviço [29]. Esta obrigação não recai sobre os vendedores balconistas de lojas agropecuárias, o que aumenta a utilização deste grupo de fármacos sem a supervisão do profissional da área.

Há diferenças marcantes na farmacocinética e farmacodinâmica dos AINEs entre as espécies, desta forma é importante que não extrapole doses de uma espécie para a outra, mostrando assim, a relevância de se compreender os possíveis riscos que um AINEs pode causar ao equino, antes da prescrição [30]. Uma das maiores dificuldades para o médico veterinário no intuito de resguardar a saúde de seus pacientes está relacionada ao emprego indiscriminado de medicamentos em animais, sem prescrição feita por um profissional [26].

Knottenbelt & Malalana [4] sugerem as seguintes posologias, para administração em equinos: fenilbutazona: 4,4 mg/kg, SID, por até 5 dias; flunixin meglumine: 1,1 mg/kg, SID, por até 5 dias e na dose anti-endotóxica 0,25 mg/kg, TID ou QID (para essa pesquisa, foi considerada como dose correta pelos entrevistados apenas a dose de 1,1mg/kg); DMSO: 0,25 a 1g/kg (IV diluído em solução salina a 20%, ou uso tópico, TID ou QID); meloxicam: 0,6 mg/kg, SID, por até 14 dias; e dipirona: 25 mg/kg, doses repetidas não são indicadas. A FDA aprovou recentemente para o controle da pirexia, na dose de 30mg/kg, BID, por até 3 dias [13].

O flunixin meglumine é considerado um dos fármacos mais importantes e mais utilizados para o tratamento da dor visceral nos cavalos e recomendam o uso de doses de 0,25 a 1,1 mg/kg por via intravenosa ou oral, porém deve-se evitar as doses mais elevadas em intervalos menores que 12 horas [30].

Foi proposto uma dose denominada “anti-endotóxica” (0,25mg/kg) por inibir a produção de eicosanoides sem mascarar os sinais clínicos de dor e endotoxemia, permitindo uma avaliação mais precisa nos casos de cólica para uma melhor tomada de decisões. Essa afirmação levanta dúvidas, pois a flunixin não remove a fonte da endotoxina, assim como não foi comprovado que reduza complicações ou taxas de mortalidade em cólicas graves, independente da dosagem [9]. Para estes autores, este fármaco aumentaria a evidência de endotoxemia em cavalos com cólica isquêmica severa ao inibir a recuperação da mucosa lesada, sugerindo aos veterinários que avaliem as evidências científicas atuais e seus próprios casos individuais para decidir se os AINEs seletivos para COX-2 podem ser preferíveis para o tratamento de cólicas no campo e/ou hospitais.

O correto manuseio do medicamento, respeitando as características do indivíduo como peso, idade e condição clínica geral também perfazem características essenciais ao bem-estar animal [26], a escolha adequada de fármacos deve estar fundamentada em exame clínico prévio e, quando possível, suporte laboratorial, devendo levar em consideração fatores de risco/benefícios e efetividade terapêutica desejada [16]. No nosso estudo, foram feitas recomendações de fármacos sem que houvesse respeito as características individuais do paciente, principalmente pelos entrevistados do G2. Ao desconsiderar esses fatores no momento de prescrição medicamentosa, o profissional está colocando em risco a vida do paciente, principalmente nos casos de superdosagens.

Foi relatado um caso de intoxicação pelo uso da fenilbutazona em um cavalo da raça manga-larga marchador no Brasil, porém em dosagem acima do recomendado, 13,2 mg/kg foram administradas durante 15 dias e entre os achados clínicos da intoxicação estavam: anorexia, depressão, edema ventral, úlceras na língua e lábios, além de dor abdominal moderada; os achados laboratoriais incluíram: hipoproteinemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia e elevações nas concentrações séricas de uréia e creatinina [31].

Os distúrbios gastrointestinais e as lesões renais foram reconhecidos pela grande maioria dos médicos veterinários como os principais efeitos adversos do uso prolongado de AINEs, enquanto que a maioria dos vendedores afirmou não saber ou se recusaram a responder o questionamento. O que reforça a ideia de que a venda de AINEs deve ser controlada, pois apesar de suas funções benéficas, devido a seu mecanismo de ação e as particularidades da espécie equina, este grupo de fármacos pode ocasionar efeitos adversos importantes [11] e mesmo os inibidores seletivos não estão isentos desses riscos [16]. Todos os envolvidos, principalmente os proprietários, devem ser advertidos sobre a possibilidade do uso de anti-inflamatório poder causar efeitos colaterais importantes, principalmente lesões gastrintestinais e renais [32].

Os efeitos adversos comumente relacionados aos AINEs são ulceração gastrointestinal, insuficiência renal e alterações da coagulação sanguínea e estão relacionados a capacidade destes agentes em bloquearem as enzimas COX's, onde o bloqueio da COX-1 é apontado como responsável por maiores alterações a curto prazo e o bloqueio da COX-2 as alterações são mais insidiosas ou até mesmo inexistentes [11]. Estes efeitos indesejados geralmente ocorrem após superdosagens, administração crônica em ou em populações susceptíveis e a seletividade dos coxibs só é possível quando o fármaco é utilizado na dosagem correta [10]. Doses acima do recomendado tem sua seletividade diminuída e os

mesmo efeitos adversos observados com AINEs não seletivos podem ocorrer, ao tempo que subdoses podem não proporcionar o efeito benéfico desejado [12].

Lesões hepáticas pelo uso de AINEs em equinos são raras. Em humanos já foram relatados casos de hepatotoxicidade pelo uso da nimesulida (coxib), o que fez com que esse fármaco fosse retirado do mercado em alguns países [33]. Mesmo não tendo sido observados efeitos clínicos adversos, foram relatadas elevações dos valores das enzimas hepáticas em cães e cavalos pelo uso de firocoxib, porém esses valores retornaram à normalidade após a interrupção do tratamento [34].

Em relação ao risco de doenças cardiovasculares, sabe-se que a COX-1 está associada à síntese do tromboxano A₂, substância que favorece a agregação e adesão plaquetária e que a inibição da COX-1 pode associar-se a risco de sangramento cutâneo e gastrointestinal [31]. Em relação ao uso dos inibidores da COX-2, estes podem associar-se a risco aumentado de doença cardiovascular em humanos, em equinos esse risco ainda não está bem elucidado. Cavalos aparentemente não tem a mesma predisposição do que humanos para riscos cardiovasculares com o uso de coxibs, porém mais estudos são necessários [16].

5. CONCLUSÕES

Os AINEs não seletivos fenilbutazona, flunixin meglumine e dipirona são os fármacos mais recomendados por veterinários e vendedores de lojas agropecuárias para tratamento das afecções locomotoras e digestivas de cavalos na região nordeste do Brasil e estes, somados aos coxibs, carecem de mais estudos sobre sua eficácia para tratamento de afecções além daquelas que já tem uso aprovado na medicina equina, pois são utilizadas comumente em diversas situações clínicas.

O meloxicam é o inibidor da COX-2, mais recomendado por veterinários na região nordeste do Brasil para tratamento das afecções locomotoras e digestivas dos equinos, enquanto que para os vendedores lojas agropecuárias sua prescrição é pouco realizada.

O desconhecimento das dosagens técnicas dos principais AINEs utilizados para equinos é um problema real, o que coloca em risco o bem-estar-animal. Medidas de controle e fiscalização para venda de AINEs, como retenção de receita e proibição do livre comércio tornam-se necessárias, assim como a correta orientação sobre o uso destes fármacos aos profissionais do cavalo.

REFERÊNCIAS

- [1] Orsini JA, Ryan WG, Carithers DS, Boston RC. Evaluation of oral administration of firocoxib for the management of musculoskeletal pain and lameness associated with osteoarthritis in horses. *Am J Vet Res* 2012;73:664-71. DOI: [10.2460/ajvr.73.5.664](https://doi.org/10.2460/ajvr.73.5.664)
- [2] Modi CM, Mody SK, Patel HB, Dudhatra GB, Kumar A, Avale M. Toxicopathological overview of analgesic and anti-inflammatory drugs in animals. *J Appl Pharm Sci* 2012;21:149-157.
- [3] Anon. Survey Shows Nearly All Horse Owners, Trainers Administer Nonsteroidal Anti-inflammatory. Merial Press Release 2009.
- [4] Duz M, Marshall JF, Parkin TD. Proportion of non-steroidal anti-inflammatory drug prescription in equine practice. *Equine Vet J* 2018;51:147-53. DOI: [10.1111 / evj.12997](https://doi.org/10.1111/evj.12997).
- [5] Knottenbelt DC & Malalana F. *Saunders Equine Formulary*, 2ed. Elsevier 2015.
- [6] MAPA (Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento). Revisão do estudo do complexo do agronegócio do cavalo. Brasil, 2016. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/camaras-setoriais-tematicas/documentos/camaras-setoriais/equideocultura/anos-anteriores/revisao-do-estudo-do-complexo-do-agronegocio-do-cavalo>. Acessado em 02/02/2021.
- [7] Moreau P. Do you know your equine practice clientes? *Vet Clin North Am Equine Pract* 2012;28:39–49. DOI: [10.1016 / j.cveq.2012.01.006](https://doi.org/10.1016/j.cveq.2012.01.006)
- [8] Farias PO. Aspectos epidemiológicos das intoxicações por analgésicos não opioides e anti-inflamatórios não esteroides em um hospital de urgência e emergência da rede pública do Brasil. *Rev Méd Minas Gerais* 2016;26:11-15.
- [9] Ziegler AL, Blikslager AT. Hypothesis Article. Sparing the gut: COX-2 inhibitors herald a new era for treatment of horses with surgical colic. *Equine vet Educ* 2019;32:611-16. DOI: [10.1111/eve.13189](https://doi.org/10.1111/eve.13189).
- [10] Knych HK. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2017;33:1-15. DOI: [10.1016 / j.cveq.2016.11.001](https://doi.org/10.1016/j.cveq.2016.11.001).
- [11] Santos RST, Pereira MAA, Garcia Filho SG, Spagnolo JD, Ambrosio AM, Fantoni DT. Correlação entre o uso de anti-inflamatórios não esteroidais e efeitos adversos em equinos: revisão bibliográfica. *Rev Bras Med Equina* 2018;13:14-22.
- [12] Ziegler A, Fogle C, Blikslager A. Update on the use of cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in horses. Review article. *J Am Vet Med Assoc* 2017;250:1271-74. DOI: [10.2460 / javma.250.11.1271](https://doi.org/10.2460/javma.250.11.1271).

[13] FDA, Food and Drug Administration. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/zimeta-dipyrone-injection-veterinarians>. Acessado em: 27/01/2021.

[14] Lorena SERS, Luna SPL, Lascelles DXB, Corrente JE. Attitude of Brazilian veterinarians in the recognition and treatment of pain in horses and cattle. *Vet Anaest Anal* 2013;40:410-18. DOI: [10.1111 / vaa.12025](https://doi.org/10.1111/vaa.12025).

[15] Dujardin CL, Van Loon JP. Pain recognition and treatment in the horse: a survey of equine veterinarians in The Netherlands and Belgium. *Tijdschrift Voor Diergeneeskunde* 2011;136:715-24.

[16] Santos Júnior DA, Oliveira Filho EF, Miranda Neto EG, Escodro PB. Efeitos adversos do uso prolongado de anti-inflamatórios não esteroidais inibidores da COX-2 em equinos: revisão. *Res Soc Dev* 2020;9. DOI: [10.33448/rsd-v9i9.7747](https://doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7747).

[17] Ferreira C, Palhares MS, Melo UP, Gheller VA, Braga CE. Cólicas por compactação em equinos: etiopatogenia, diagnóstico e tratamento. *Acta Vet Bras* 2009;3:117-26. DOI: [10.21708/avb.2009.3.3.1285](https://doi.org/10.21708/avb.2009.3.3.1285).

[18] Head C, Feldmann H. Pharmacotherapy of joint and tendon disease. In *Equine Sports Medicine and Surgery* ed. Hinchcliff K, Kaneps A, Geor R, Saunders Elsevier, Oxford: UK, 2014, p. 471-502. DOI: [10.1016 / B978-0-7020-4771-8.00023-5](https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4771-8.00023-5).

[19] Banse H, Cribb AE. Comparative efficacy of oral meloxicam and phenylbutazone in 2 experimental pain models in the horse. *Can Vet J* 2017;58:157–67.

[20] Cook VL, Blikslager AT. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in critically ill horses. *J Vet Emerg Crit Care* 2014;25:76–88. DOI: [10.1111 / vec.12271](https://doi.org/10.1111/vec.12271).

[21] Cook VL, Meyer CT, Campbell NB, Blikslager ET. Effect of firocoxib or flunixin meglumine on recovery of ischemic-injured equine jejunum. *Am J Vet Res* 2009;70:992–1000. DOI: [10.2460 / ajvr.70.8.992](https://doi.org/10.2460/ajvr.70.8.992).

[22] Little D, Brown A, Campbell NB, Moeser AJ, Davis JL, Blikslager AT. Effects of the cyclooxygenase inhibitor meloxicam on recovery of ischemia-injured equine jejunum. *Am J Vet Res* 2007;68. DOI: [10.2460 / ajvr.68.6.614](https://doi.org/10.2460/ajvr.68.6.614).

[23] Kishioka T, Iida C, Fujii K, Nagae R, Onishi Y, Ichi I, Kojo S. Effect of dimethyl sulphoxide on oxidative stress, activation of mitogen activated protein kinase and necrosis caused by thioacetamide in the rat liver. *Eur. J. Pharmacol* 2007;567 (1-3). DOI: [10.1016 / j.ejphar.2007.03.001](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.03.001).

[24] Van Eps AW. Acute Laminitis: Medical and Supportive Therapy. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2010;26:103–14. DOI: [10.1016 / j.cveq.2009.12.011](https://doi.org/10.1016/j.cveq.2009.12.011).

[25] Castagnetti C, Mariella J. Anti-inflammatory Drugs in Equine Neonatal Medicine. Part II: Corticosteroids. *J Equine vet Sci* 2015;547-54. DOI: [10.1016/j.jevs.2015.02.012](https://doi.org/10.1016/j.jevs.2015.02.012).

[26] Leite LC, Villanova Júnior JA, Leite SC, Silva AWC, Diniz JMF, Lunelli D, et al. Prescrição de Medicamentos Veterinários por Leigos: Um Problema Ético. *Rev Acad* 2006;4:43-47. DOI: [10.7213/cienciaanimal.v4i4.9498](https://doi.org/10.7213/cienciaanimal.v4i4.9498).

[27] Saldanha DMS, Souza MBM, Ribeiro JF. O uso indiscriminado de antibióticos: uma abordagem narrativa da literatura. *Rev Interfaces Saúde* 2018;1:12-37.

[28] Wallis J, Fletcher D, Bentley A, Ludders J. Medical errors cause harm in veterinary hospitals. *Front Vet Sci* 2019. DOI: [10.3389/fvets.2019.00012](https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00012).

[29] Slowinski K, Tremori TM, Massad MRR, Tasaka AC, Rocha NS. Responsabilidade ética do médico veterinário no ambiente hospitalar. *Rev Educ Contin CRMV-SP* 2016;14:30-37. DOI: [10.36440/recmvz.v14i2.31816](https://doi.org/10.36440/recmvz.v14i2.31816).

[30] Alves JEO, Vieira EMP, Sartori F, Catelli MF. Aspectos clínicos e experimentais da dor em equinos: revisão de literatura. *Sci Anim Health* 2016;4:131-47. DOI: [10.15210/sah.v4i2.6472](https://doi.org/10.15210/sah.v4i2.6472).

[31] Melo UP, Fiório RC, Araújo TBS, Ferreira C, Santos PM. Intoxicação por fenilbutazona em equino: relato de caso. *Acta Vet Bras* 2009;3:111-16. DOI: [10.21708/avb.2009.3.2.1265](https://doi.org/10.21708/avb.2009.3.2.1265).

[32] Schulz KS. Diseases of the joints. In: Fossum TW. (Ed). *Small Animal Surgery*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences 2013;1215-374.

[33] Araújo MAR. Hepatotoxicidade associada a nimesulida: uma revisão de literatura. *Rev Bras Farm* 2012;93:283-89.

[34] Ryan WG, Moldave K, Carithers D. Clinical effectiveness and safety of a new NSAID, firocoxib: A 1,000 dog study. *Vet Ther* 2006;7:119-26.

FINANCIAMENTO: Esta pesquisa não recebeu nenhuma bolsa específica de agências de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

DESTAQUES

Prescrição de AINE's por médicos veterinários e balconistas de lojas agropecuárias.

Principais AINES recomendados para tratamento das afecções locomotoras dos equinos.

Principais AINES recomendados para tratamento das afecções digestórias dos equinos.

Percepção sobre os principais efeitos adversos do uso de AINES.

CAPÍTULO III

Efeitos do uso prolongado de meloxicam em equinos hípidos: achados clínico-laboratoriais, gastroscópicos e eletrocardiográficos

Dinamérico de Alencar Santos Júnior, Caio Victor Damasceno Carvalho, Maynara Kalya Ferreira Lima, Aline Mayara Santos de Lima, Eldinê Gomes de Miranda Neto, Pierre Barnabé Escodro, Raíssa Karolliny Salgueiro Cruz

Artigo será submetido ao Journal of Equine Veterinary Science (Qualis A4).

EFEITOS DO USO PROLONGADO DE MELOXICAM EM EQUINOS HÍGIDOS: ACHADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS, GASTROSCÓPICOS E ELETROCARDIOGRÁFICOS

Dinamérico de Alencar Santos Júnior^{1,2}, Caio Victor Damasceno Carvalho¹, Maynara Kalya Ferreira Lima³, Aline Mayara Santos de Lima³, Eldinê Gomes de Miranda Neto⁴, Pierre Barnabé Escodro⁵, Raíssa Karolliny Salgueiro Cruz⁶

¹ Professor do curso de medicina veterinária, Universidade Federal do Oeste da Bahia (UFOB), Av. 21 de Agosto 872, Assunção, 47100-000, Barra, Bahia, Brazil. e-mail para correspondência: dinamerico.junior@ufob.edu.br.

² Aluno de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal, Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Patos, Paraíba, Brazil;

³ Aluno de graduação do curso de medicina veterinária, Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Viçosa, Alagoas, Brazil;

⁴ Professor do curso de medicina veterinária, UFCG, Patos, Paraíba, Brazil;

⁵ Professor do curso de medicina veterinária, UFAL, Viçosa, Alagoas, Brazil.

⁶ Professor do curso de medicina veterinária, Centro Universitário CESMAC, Maceió, Alagoas, Brazil

RESUMO: O uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) é difundido na prática veterinária e os inibidores da COX-2 são propostos como mais seguros, porém existem poucos estudos que abordam o uso destes em tempo prolongado para espécie equina. Objetivou-se com este estudo identificar os possíveis efeitos adversos do uso do meloxicam em equinos hígidos, na dose de 0,6 mg/kg, por via oral, uma vez ao dia, durante 28 dias. Foi realizado um teste pareado com sete animais e avaliados os parâmetros clínicos, hematológicos, bioquímicos, tempo de sangria e gastroscopia em 5 momentos (M0, M7, M14, M21 e M28) e eletrocardiograma em 3 momentos (M0, M14 e M28). Não foram observados efeitos adversos relevantes sobre os parâmetros avaliados. As variáveis frequência cardíaca, eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, HCM, segmentados, AST e duração da onda P apresentaram diferença significativa em relação ao T0, porém nenhum animal manifestou alterações clínicas. Na gastroscopia foram observadas lesões gástricas discretas (grau 1) no dia 14 de tratamento em todos os animais, porém ao final do estudo (dia 28) tais lesões regrediram ao grau 0 em 3 pacientes e permaneceram em grau 1 em 4 animais. O uso do meloxicam na dose diária de 0,6mg/kg, por via oral, por 28 dias consecutivos, não causou efeitos adversos relevantes em equinos hígidos nas circunstâncias do estudo.

Palavras chave: AINE, COX, cavalos, gastroscopia, eletrocardiograma,

1. INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's) são utilizados corriqueiramente na rotina clínica de médicos e veterinários por seus efeitos anti-inflamatórios e analgésicos. O tratamento com AINE's não seletivos, podem causar efeitos adversos consideráveis,

principalmente relacionados a toxicidade renal, lesões gástricas e colite dorsal direita. O uso de inibidores seletivos da COX-2 (coxibs) é proposto como mais seguro, sem a toxicidade dos anti-inflamatórios tradicionais [1].

O meloxicam [4-hidroxi-2-metil-*N*- (5-metil-2-tiazolil) -2 *H* -1,2- benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido] é um AINE da classe do ácido enólico, derivados oxicam e inibidor preferencial da COX-2 [2] e possui seu uso difundido no Brasil para tratamento e controle da dor e inflamação em equinos [3].

Apesar da falta de dados clínicos definitivos com o uso do meloxicam, existe uma percepção entre os veterinários de que os compostos seletivos para a COX-2 apresentam um bom perfil de segurança e isso influencia as decisões terapêuticas [2]. Investigações mais aprofundadas sobre o uso de coxibs em tempo prolongado e seus efeitos adversos são necessárias.

Objetivou-se com esse estudo analisar se existem efeitos adversos causados pelo uso do meloxicam, na dose de 0,6 mg/kg, por via oral, SID, durante 28 dias consecutivos, sobre o tempo de sangramento e as variáveis clínicas, hematológicas, bioquímicas, gastroscópica e eletrocardiográficas em equinos hígdos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Animais:

Foram utilizados 7 equinos adultos hígdos, sem raça definida, sendo 4 fêmeas e 3 machos, de 4 a 10 anos de idade, pertencentes à fazenda escola da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Campus de Viçosa, já adaptados ao local onde foi realizado o estudo. Durante o período experimental os animais ficaram em piquete que permitisse observá-los durante o período de avaliação, sendo mantido o oferecimento de ração comercial de manutenção (12% de proteína bruta) na proporção de 1% do peso corpóreo, fornecida duas vezes ao dia, feno de tifton (*Cynodon* spp.) e água *ad libitum*. Os animais ficavam soltos em piquetes durante o dia sendo embaiados apenas nas noites que antecederiam os exames, para a realização do jejum prévio. Todos os animais foram considerados saudáveis com base na história clínica, exame físico, hematologia, bioquímica sérica e exame gastroscópico prévio. Os equinos foram submetidos aos exames de Anemia Infeciosa Equina e Mormo, obtendo resultados negativos, e foram desverminados com ivermectina 30 dias antes do início do estudo.

2.2 Comitê de ética

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais, da Universidade Federal de Alagoas (CEUA/UFAL) sob o número 016/18 e foram tratados de acordo com as diretrizes nacionais para animais de pesquisa.

2.3 Protocolo experimental

Foi realizado um teste pareado, onde os dados coletados no primeiro momento, antes da administração do fármaco (M0), foram utilizados como controle dos demais momentos. Para as variáveis avaliação clínica, exames laboratoriais, tempo de sangramento e gastroscopia, os equinos foram avaliados em cinco momentos (M): 24 horas antes do início da administração do fármaco (M0) e aos 7 (M7), 14 (M14), 21 (M21) e 28 dias (M28) após o início do tratamento. Para avaliação do eletrocardiograma, os animais foram avaliados em três momentos (M0, M14 e M28). Os animais foram submetidos à administração do meloxicam na dose de 0,6 mg/kg, por via oral, uma vez ao dia, pela manhã, durante 28 dias consecutivos, de acordo com o peso dos animais no início do estudo. A formulação de meloxicam foi preparada em farmácia de manipulação veterinária (Drogavet®) na forma de pasta oral, com seringa dosadora específica e identificada para cada equino. A realização dos exames clínicos e coletas de material para exames laboratoriais, assim como a realização dos exames de eletrocardiograma e gastroscopia foram realizados todos pela manhã (entre as 08:00 e 10:00 horas), após isso era administrado o fármaco. Foram avaliados os seguintes parâmetros:

2.3.1 Avaliação Clínica: buscou-se verificar: nível de consciência, postura, apetite, frequência cardíaca (FC) e respiratória (FR), motilidade intestinal, temperatura corporal, coloração das mucosas, tempo de preenchimento capilar (TPC) e condição corporal (peso), de acordo com o exame clínico de Speirs (1999) [4]. Para as variáveis FC, FR, Temperatura, TPC e peso foi realizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, adotando o nível de significância de 5%, uma vez que as variáveis em estudo não seguiram os pressupostos de normalidade verificados pelo teste Shapiro-Wilk ($p < 0,05$).

2.3.2 Exames laboratoriais e teste do tempo de sangria: após antissepsia foram coletadas através de venopunção jugular, amostras de 5 mL de sangue em tubos a vácuo com EDTA, para a realização de hemograma e análises de proteína plasmática total e de fibrinogênio, e amostras de 10 mL de sangue em tubos a vácuo com gel para separação do soro, para a realização da bioquímica sérica. Os hemogramas foram realizados em aparelho automático (Hematoclin 2.8 Vet / Bioclin), pelo método de impedância. A avaliação do tempo de sangria *in vivo* foi realizado de acordo com a

técnica descrita por Kerr (2003) [5], na mucosa oral, sendo cronometrado o tempo decorrido do início até o fim do sangramento. As variáveis bioquímicas (glicose, AST, CK, GGT, albumina, ureia, fosfatase alcalina, creatinina) foram realizadas em analisador bioquímico automático (SX-160, Sinnova) e kits específicos para cada enzima. A Proteína C Reativa (PCR) foi analisada pela técnica de imunensaio turbidimétrico ultrasensível no Siemens Dimensions (analisador químico clínico automatizado), modelo RXL, com kits de teste da mesma empresa. Todos os exames laboratoriais e tempo de sangria foram avaliadas estatisticamente por meio da análise de variância (ANOVA), com a verificação do teste de Bonferroni (no GraphPrism®, GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA) para verificar o contraste entre as médias do M0 e os demais, adotando o nível de significância de 5%. Pois apresentaram distribuição normal pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk ($p > 0,05$). Todos os valores referentes a exames laboratoriais foram comparados com os valores de referência para espécie equina de acordo com Kaneko *et al.* (2008) [6].

2.3.3 Exame gastroscópico: foi realizado para avaliar os efeitos dos anti-inflamatórios sobre a mucosa gástrica dos animais tratados. Todos os animais foram mantidos em jejum alimentar (volumoso e ração) por 18 horas e hídrico de 8 horas, previamente ao exame. Por ser necessária sedação para realização dos exames e para evitar-se a interferência desta sobre as outras variáveis, a avaliação gastroscópica foi realizada após a mensuração de todos os demais parâmetros. Os animais foram sedados com detomidina, na dose de 0,02 mg/kg por via intravenosa e, quando necessário, utilizou-se cachimbo, para evitar movimentos bruscos de cabeça. Foi utilizado o colonofibroscópio, com 300cm de comprimento e 12,5mm de diâmetro, juntamente com o aparelho de vídeo-endoscopia e reprodução de imagens. A lavagem do colonofibroscópio foi realizada entre cada exame gastroscópicos e após o término dos exames, utilizando-se solução de Endosime AW® plus diluída em água destilada na proporção de 2,0 mL de Endosime AW® plus para 500 mL de água destilada, seguida de enxague repetido com água destilada. Posteriormente à limpeza, foi feita a secagem do aparelho com o uso de ar comprimido. Os exames gastroscópicos foram realizados de acordo com a técnica de Veronezi (2003) [7], avaliados conforme os graus de severidade G0 = normal; G1 = epitélio intacto com áreas de hiperemia e/ou hiperqueratose; G2 = erosões ou úlceras pequenas, superficiais e ativas, únicas ou múltiplas; G3 = úlceras pequenas, profundas, ativas ou crônicas, únicas ou múltiplas; G4 = úlceras grandes e superficiais, ativas, únicas ou múltiplas ou área de extensa

ulceração superficial; G5 = úlceras grandes e profundas, ativas ou crônicas, únicas ou múltiplas; e Grau 6 = ulceração mais severa, úlceras extensas, frequentemente coalescentes e profundas, ativas ou crônicas. Quanto à localização: porção aglandular, fundo (PAF); porção aglandular adjacente ao *margo plicatus*, ao longo da curvatura maior (MPCM); porção aglandular próximo a cárdia, ao longo da curvatura menor (CCME); porção glandular, fundo (PGF); porção glandular – antro (PGA). O tamanho das lesões foi estimado com base na escala utilizada por Sandin *et al.* (1999) [8], onde lesões de até 2 cm de diâmetro foram consideradas pequenas, de 2 a 4 cm foram descritas como grandes, e lesões coalescentes ou maiores que 4 cm de diâmetro foram designadas de extensas. A mucosa esofágica foi examinada durante a retirada do endoscópio, verificando-se a presença ou não de úlceras e/ou esofagite.

2.3.4 Eletrocardiograma: os exames eletrocardiográficos foram realizados por método informatizado com o eletrocardiograma veterinário (ECG Módulo Aquisição para Computador (ECG - PC versão Windows 95) Tecnologia Eletrônica Brasileira (TEB), que consiste em um circuito eletrônico conectado externamente a um notebook com software instalado no disco rígido. O eletrocardiograma foi realizado nas seis derivações do plano frontal (I, II, III, aVR, aVL e aVF), velocidade de 50 mm/segundo e sensibilidade ajustada para 1 cm = 1 mV, ao longo de cinco minutos. O registro foi feito sem qualquer tipo de sedação, tranquilização ou anestesia. Para o registro da derivação plano frontal, os quatro eletrodos, utilizados foram os cliques tipo “jacaré” umedecidos com álcool, fixando os eletrodos positivos, amarelo (“membro torácico esquerdo”) e vermelho (“membro torácico direito”) na região acima da articulação úmero rádio-ulnar e os eletrodos negativos, preto (“membro pélvico direito”) e verde (“membro pélvico esquerdo”) proximais à articulação fêmur-tíbio-patelar. O tempo de duração de cada registro eletrocardiográfico foi de cinco minutos. As interpretações dos traçados eletrocardiográficos foram realizadas na derivação II, sendo analisados: duração das ondas P e T, complexo QRS e intervalos PR e QT em milissegundos (ms); e frequência cardíaca (bpm). Foi realizado o teste estatístico de Student-Newman-Keuls (SNK), com nível de significância de 5%. Os valores foram comparados com os valores de referência para espécie equina de acordo com Knottenbelt & Malalana (2015) [9].

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pasta oral formulada para o experimento teve boa aceitação pelos animais, mostrando-se palatável. Em estudo comparando a absorção do meloxicam (apresentação granulada por via oral) em animais sob jejum alimentar e animais alimentados, foi observado que o fármaco tem boa biodisponibilidade por via oral em ambos os grupos, confirmando que o fármaco pode ser administrado em qualquer hora do dia sem perda de eficácia, porém pode causar diferenças na farmacocinética e nos tempos para alcance da concentração sérica máxima [10].

3.1 Avaliação clínica

No exame físico nenhuma alteração clínica foi observada e os parâmetros: nível de consciência, postura, apetite e coloração das mucosas não apresentaram alterações dignas de nota, mantendo-se inalterados. Os demais parâmetros fisiológicos foram descritos na tabela 1, onde houve diferença estatística apenas para o T7 em relação ao T0 para a variável FC porém, manteve-se dentro dos valores fisiológicos para espécie. O TPC não apresentou variabilidade neste estudo (valor = 2 segundos).

Tabela 1. Média e desvio padrão das frequências cardíaca (FC) e respiratória (FR), temperatura e peso dos animais nos cinco momentos (M) avaliados.

Parâmetro	M0	M7	M14	M21	M28	Valores de referência*
FC (bpm)	52±3,0 ^a	34±2,4 ^b	40±4 ^a	40±1,5 ^a	40±2,01 ^a	30 a 40
FR (mpm)	32±2,7 ^a	28±2,2 ^a	20±2,1 ^a	36±3,7 ^a	28±1,74 ^a	18 a 20
Temperatura (°C)	37,5±0,1 ^a	37,5±0,1 ^a	37,7±0,1 ^a	37,5±0,1 ^a	37,8±0,1 ^a	38±1
Peso (kg)	415,57±52,18 ^a	402,14±42,40 ^a	409±46,87 ^a	412±47,72 ^a	418,57±51,0 ^a	-

Letras diferentes na mesma linha, indicam que houve diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao M0, pelo teste de Kruskal-Wallis, adotando o nível de significância de 5%. bpm: batimentos por minuto. mpm: movimentos por minuto. *De acordo com exame clínico de Speirs (1999).

Sabe-se que o uso de AINEs por tempo prolongado pode levar ao desenvolvimento de diversas patologias, como as do sistema gastrointestinal levando a episódios álgicos [1]. A dor e a inflamação resultam em uma série de alterações fisiológicas, como diminuição do apetite e da ingestão hídrica, vasoconstrição, aumento da resistência vascular sistêmica, aumento da frequência e do débito cardíaco, redução do tônus gastrointestinal e urinário, aumento do tônus musculoesquelético, hipoventilação, aumento do tempo de coagulação sanguínea, fibrinólise, agregação plaquetária, entre outros. Porém, muitos dos parâmetros mensurados não são afetados exclusivamente pela dor, mas também por uma variedade de outros fatores, incluindo o estado de hidratação, perfusão, sepse, medo, ansiedade e uso de sedativo ou

analgésico [11]. Estudos com o uso do meloxicam por tempo prolongado em condições patológicas são necessários.

Em pesquisa que utilizou a dose de meloxicam de 3 mg/kg (5 vezes a dose recomendada), seis (de sete animais) demonstraram alterações no exame físico, de patologia clínica ou ambos. Ainda nesta, um cavalo teve o cólon impactado na conclusão do estudo, mas não mostrou sinais de desconforto abdominal, sugerindo que o meloxicam pode ter mascarado os efeitos o desconforto associado ao acúmulo da ingesta, sendo possível que a motilidade intestinal tenha sido afetada pelo meloxicam [12].

No nosso estudo, não foram observadas alterações na motilidade intestinal dos animais, assim como não foram observadas alterações nas fezes. Estudos avaliando o uso de coxibs e AINEs não seletivos sobre a motilidade do intestino delgado de cavalos, demonstraram que os inibidores não seletivos não causaram efeitos importantes sobre a motilidade, com exceção da inibição tônica demonstrada pelo flunixin meglumine; enquanto que os inibidores seletivos para COX-2 testados (celecoxibe, DUP-398 e NS-697) reduziram a contração tônica e as contrações fásicas espontâneas, enquanto que as prostaglandinas (PG's) antagonistas do receptor foram ineficazes, apoiando a hipótese de que os efeitos dos inibidores das enzimas COX na motilidade do intestino delgado de cavalos não estão ligados a depleção de PG's [13]. Os efeitos potenciais do meloxicam na motilidade intestinal não foram investigados em cavalos [12].

3.2 Exames laboratoriais

As médias dos valores de hemograma, proteína total, fibrinogênio e tempo de sangria estão apresentadas na Tabela 2. As variáveis eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, HCM e segmentados apresentaram diferença significativa ($p < 0,05$) entre os diferentes períodos avaliados em relação ao M0. Apesar dos eritrócitos, hemoglobina e hematócrito encontrarem-se abaixo dos valores de referência para espécie, não foram observadas nenhuma alteração clínica nos animais durante todo experimento.

Tabela 2. Média e desvio padrão de hemograma, proteína total, fibrinogênio e tempo de sangria nos cinco momentos (M) avaliados.

Parâmetro	M0	M7	M14	M21	M28	Valores de referência*
Eritrócitos ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	7,34 \pm 0,48 ^a	6,94 \pm 0,56 ^a	6,43 \pm 0,52 ^b	6,71 \pm 0,54 ^a	7,06 \pm 0,34 ^a	6,8 a 12,9
Hemoglobina (g/dL)	7,38 \pm 0,50 ^a	9,97 \pm 0,85 ^b	10,29 \pm 0,86 ^b	10,49 \pm 0,94 ^b	11,29 \pm 0,45 ^b	11 a 19

Hematócrito (%)	33,86±1,67 ^a	31,29±3,09 ^a	29,86±1,12 ^b	31,43±1,90 ^a	31,43±1,13 ^a	32 a 53
VCM (u ³)	44,88±2,06 ^a	44,03±0,84 ^a	46,33±2,61 ^a	47,16±2,79 ^a	45,41±2,22 ^a	37 a 58
HCM	14,88±0,61 ^a	14,80±0,48 ^a	15,82±0,88 ^a	15,74±1,01 ^a	16,32±0,62 ^b	13 a 18
CHCM (g/dL)	33,02±0,38 ^a	34,52±3,89 ^a	34,55±1,63 ^a	33,30±0,95 ^a	36,06±2,30 ^a	31 a 37
Leucócitos (x10 ³ /mm ³)	10,73±1,54 ^a	10,04±1,58 ^a	9,55±1,46 ^a	10,36±1,33 ^a	9,78±1,31 ^a	5,4 a 14,3
Segmentados(%)	51,86±4,67 ^a	46,86±7,69 ^a	34,14±11,67 ^b	53,00±5,91 ^a	49,86±4,91 ^a	22 a 72
Linfócitos (%)	42,57±6,26 ^a	46,86±9,24 ^a	46,71±12,13 ^a	41,00±5,44 ^a	36,57±4,72 ^a	17 a 68
Eosinófilos (%)	3,71±1,60 ^a	3,43±2,57 ^a	10,29±8,6 ^a	2,85±2,19 ^a	7,14±4,29 ^a	0 a 10
Monócitos (%)	2,28±1,38 ^a	2,28±1,25 ^a	5,00±1,52 ^a	2,57±1,39 ^a	4,00±2,70 ^a	0 a 7
Plaquetas (x10 ³ uL)	228,0±24,36 ^a	233,7±34,54 ^a	195,4±86,37 ^a	240,9±27,30 ^a	242,1±28,88 ^a	100 a 350
Fibrinogênio (mg/dL)	257,1±97,5 ^a	314,2±106,9 ^a	314,2±106,9 ^a	314,2±106,9 ^a	257,1±97,5 ^a	150 a 400
Proteína Total (g/dL)	6,88±0,25 ^a	6,88±0,25 ^a	7,25±0,32 ^a	6,82±0,33 ^a	6,88±0,25 ^a	5,2 a 7,9
Tempo de sangria	70,57±10,16 ^a	102,42±36,65 ^a	174,71±60,58 ^a	123,71±45,49 ^a	116,14±25,46 ^a	120 a 180

Os dados representam a média ± desvio padrão. Os dados seguidos de letras iguais não diferem pela ANOVA, seguida do teste *post hoc* de Bonferroni com 5% de probabilidade em relação ao T0. *Valores de acordo com Keneko *et al.* (2008).

Não houve diferença significativa ($P < 0,05$) entre T0 e momentos subsequentes para Albumina, CK, GGT, FA, Creatinina, Ureia e Glicose. Já as reduções significativas ($P < 0,05$) nos níveis de AST em T7 e T14 comparado ao T0 estão dentro do intervalo de referência para espécie equina (Tabela 3). Os resultados da PCR apresentaram resultado não reagente para todos os momentos sinalizando a inexistência de reação inflamatória.

Tabela 3. Média e desvio padrão da bioquímica sérica nos cinco momentos (M) avaliados.

Parâmetro	M0	M7	M14	M21	M28	Valores de referência*
Glicose (mg/dL)	68,43±8,86 ^a	71,43±8,65 ^a	61,00±11,90 ^a	61,86±10,65	77,57±6,70 ^a	75 a 115
AST (U/L)	229,0±19,18 ^a	220,1±16,18 ^b	189,4±15,37 ^b	194,4±12,45 ^a	213,0±27,40 ^a	0 a 366
CK (U/L)	282,9±74,45 ^a	318,9±70,40 ^a	306,6±113,5 ^a	318,9±95,18 ^a	214,1±43,29 ^a	0 a 140
GGT (U/L)	26,14±12,67 ^a	21,71±3,40 ^a	21,00±3,10 ^a	20,29±3,30 ^a	20,43±3,10 ^a	0 a 62

Albumina(g/dL)	2,63±0,16 ^a	2,28±0,38 ^a	2,57±0,18 ^a	2,40±0,10 ^a	2,36±0,32 ^a	2,6 a 3,7
Ureia (mg/dL)	40,86±4,91 ^a	43,14±6,23 ^a	35,29±3,94 ^a	44,14±5,39 ^a	35,29±5,15 ^a	21 a 51
FA (U/L)	239,3±54,91 ^a	273,9±62,11 ^a	249,0±56,90 ^a	278,1±66,33 ^a	292,0±67,51 ^a	0 a 395
Creatinina (mg/dL)	0,79±0,12 ^a	0,97±0,1 ^a	0,93±0,07 ^a	0,93±0,10 ^a	0,94±0,24 ^a	1,2 a 1,9

Dados com as mesmas letras não diferem pela ANOVA seguida do teste post hoc de Bonferroni com 5% de probabilidade em relação a T0. *Valores de acordo com Keneko *et al.* (2008).

Em estudo experimental com uso de AINE's não seletivos (fenilbutazona) em equinos saudáveis por tempo prolongado (21 dias, dose de 8,8 mg/kg, SID), foram descritas diminuições nas concentrações de albumina, proteína plasmáticas e na contagem de neutrófilos. As concentrações plasmáticas de albumina diminuíram dos dias 10 ao 21 do tratamento e dois (de oito cavalos) desenvolveram colite dorsal direita [14], porém há hipóteses de que a colite dorsal direita, especialmente a subclínica, pode ocorrer sem que haja declínios na concentração plasmática de albumina [1]. Tais achados não são relatados com o uso de inibidores da COX-2 em tratamentos que respeitem a recomendação literária (dose padrão por até 14 dias), o mesmo ocorrendo na nossa pesquisa onde utilizou-se o meloxicam pelo dobro do tempo recomendado sem a presença de alterações bioquímicas relevantes.

Em pesquisa utilizando a dose convencional do meloxicam em equinos pelo período de 42 dias, o fármaco foi bem tolerado por todos os sete animais do estudo, sem acúmulo do fármaco no plasma e os animais não tiveram alteração em nenhum dos parâmetros avaliados (exame físico, peso corporal, hematologia, bioquímica sérica, urinálise ou citologia de medula óssea) porém, doses mais elevadas (1,8 mg/kg e 3 mg/kg por 14 dias) foram associadas à diminuição das concentrações séricas totais de proteína e albumina, danos gastrointestinais, dano renal e discrasia da medula óssea.

Em equinos, a detecção de lesão renal é dificultada pela ausência de marcadores precoces eficientes e essa lesão geralmente é detectada tardiamente, a partir das concentrações séricas de ureia e creatinina. Este último, é um indicador usado para avaliação da taxa de filtração glomerular, porém só tem aumentos significativos com uma perda de aproximadamente de 75% da taxa de filtração glomerular, demonstrando severidade de dano nos néfrons [15].

As concentrações de ureia e creatinina não evidenciaram possíveis lesões renais no nosso estudo. Estas foram dosadas por serem fáceis de medir em condições clínicas e porque existe a possibilidade de que o uso prolongado de AINE's possa induzir alterações nas

variáveis bioquímicas séricas associadas à função renal, principalmente com o uso por período mais extenso. Novos biomarcadores séricos para avaliação da função renal estão sendo investigados no cavalo, entre eles a Cistatina C (CysC) e a Dimetilarginina simétrica (SDMA). A medição da CysC foi avaliada em cães e gatos, porém as tentativas de dosá-la no plasma equino com imunoenaios de base humana foram mal sucedidas [16].

A utilização de um AINE inibidor seletivo com um outro não seletivo também é desaconselhada. Utilizou-se a combinação de fenilbutazona com firocoxib em equinos hígidos, ambos em sua dosagem padrão, e foram observados alterações nas concentrações séricas de creatinina e proteína total, indicando que a associação conjunta desses fármacos pode causar doença renal [17]. Um ponto importante sobre os coxibs é que sua seletividade só é alcançada quando administrado na dosagem correta, sobredoses podem levar aos mesmos efeitos adversos dos inibidores tradicionais [3].

Na prática clínica, diante de alterações nos exames clínico e laboratorial, devemos considerar que valores encontrados fora dos intervalos de referência para espécie não indicam, por si só, um potencial de enfermidade, sendo necessário a interpretação conjunta dos dados clínicos e epidemiológicos [11], assim como os valores podem variar substancialmente entre as literaturas, o que pode gerar discussões no meio profissional [5].

Cada método diagnóstico tem seus prós e contras e situações que possibilitam ou impedem a sua aplicação, ficando a escolha mais apropriada para cada caso a critério do médico veterinário [11]. Alguns fatores podem ainda interferir na detecção de alterações nos parâmetros sanguíneos tornando-os menos úteis em ambientes clínicos como por exemplo: alterações inflamatórias relacionadas à doença primária, administração de fluidos, doença primária e/ou complicações relacionadas a esta [1].

Na nossa pesquisa o teste de tempo de sangria não evidenciou anormalidades de hemostasia, esse teste é considerado o melhor teste *in vivo* para avaliação da hemostasia primária, onde interações entre o endotélio vascular e as plaquetas resultam na formação do tampão hemostático primário, que fornece uma selagem temporária para o local da injúria vascular [5, 18].

Os AINE's podem prevenir ou reduzir a formação de tromboxanos A₂ nas plaquetas, prejudicando a adesão plaquetária. Em estudo utilizando anti-inflamatórios por 90 dias em cães, entre eles o meloxicam, o carprofeno foi o único fármaco a aumentar significativamente o tempo de sangramento em comparações com valores basais, mesmo não alterando as variáveis hemostáticas. Nesse estudo, os resultados sugeriram que todos os AINE's estudados induziram apenas pequenas alterações clinicamente sem importância nas variáveis

hemostáticas e na bioquímica sérica em cães. O carprofeno também foi responsável pela menor frequência de efeitos adversos gastrointestinais, seguido pelo meloxicam, etodolaco, flunixin e cetoprofeno [18].

3.3 Exame gastroscópico

Em nenhum momento os animais apresentaram sinais de desconforto abdominal, assim como não foram observadas alterações no esôfago. Nos momentos avaliados, até o M7 nenhum animal tinha apresentado alterações na mucosa gástrica, mantendo-se em G0. No M14, cinco animais foram classificados em G1, apresentando discreta hiperqueratose e hiperemia na região aglandular de fundo (PAF). No M21, todos os sete animais do estudo apresentaram hiperqueratose e hiperemia, porém, nos animais que já tinham alterações no M14 foi observado discreto agravamento das lesões (permanecendo em G1), além de acometer também a região do *margo plicatus* (G1, PAF e MPCM). No M28 houve regressão dos sinais em quatro animais, com observação de discreta hiperqueratose associada a hipersecreção de muco em dois animais (G1), hiperqueratose em um e discreta hiperemia em outro (ambos em G1). Nos outros três animais não foram observadas alterações, retornando à classificação G0.

Em estudo realizado no Brasil para avaliação da eficácia e seguridade do meloxicam em equinos, os animais foram submetidos a dosagem recomendada em literatura por um período de 14 dias, SID, não causando alterações no parâmetros vitais, no teste de tempo de sangria, nem nos perfis hematológicos e bioquímicos, porém alterações leves sobre a mucosa gástrica foram relatadas [19]. Tais achados foram semelhantes ao nosso estudo, mesmo fornecendo o fármaco pelo dobro do tempo, o que nos permite afirmar que o uso do meloxicam nas circunstâncias do estudo não foi capaz de ocasionar lesões gástricas relevantes.

O mecanismo da doença gástrica induzida por AINEs em cavalos ainda não foi determinado. Embora a ulceração associada anti-inflamatórios seja frequentemente atribuída a uma diminuição das prostaglandinas gástricas basais, isso ainda não foi totalmente esclarecido [20]. Em estudo com indução de doença glandular gástrica em cavalos tratados com fenilbutazona na dose de 4,4mg/kg, BID, por 7 dias, todos os animais desenvolveram a afecção com grau ≥ 2 , porém o fármaco não promoveu diminuição dos níveis de PGE2 gástrica glandular basal [20].

A maior ou menor probabilidade de um AINE provocar efeitos adversos está condicionada à sua capacidade de inibir seletivamente apenas COX-2 ou inibir COX-1

conjuntamente. O meloxicam é um inibidor preferencial para COX-2, com uma razão de seletividade bem inferior ao inibidor seletivo firocoxib (4 e 200, respectivamente), inibindo também em alguma proporção a COX-1 [21], o que criou a hipótese de que seu uso por tempo prolongado pode acarretar em efeitos adversos comuns aos AINE's tradicionais, principalmente se utilizado por períodos longos. O uso de protetores gástricos é recomendado quando se utiliza tratamento com anti-inflamatórios para prevenir ou mesmo tratar lesões [24].

A gastroscopia ainda é o exame padrão ouro para diagnóstico da Síndrome Úlcera Gástrica (SUGE), entretanto, não é adequado como método de triagem porque é caro, demorado e não está prontamente disponível para a maioria dos veterinários [22], diante disso, outras técnicas de diagnóstico mais eficazes, menos invasivas e mais baratas vem sendo estudadas, a exemplo de proteínas séricas como biomarcadores de SUGE [23] e do teste de permeabilidade a sacarose [22], porém mais estudos são necessários.

Exames laboratoriais não devem ser descartados na investigação da SUGE, pois apesar de normalmente não se alterarem devido simplesmente a desordens gástricas, dados importantes como anemia e hipoproteinemia podem predizer quadros mais graves, como ulceração severa de piloro com fibrose e redução da passagem do conteúdo gástrico [24].

Efeitos adicionais sobre a saúde do trato gastrointestinal podem ser exercidos por outras formas, por exemplo: estresse de hospitalização, mudanças bruscas no manejo alimentar, mudanças de apetite, efeitos adversos de outras terapias e doença nosocomial [1]. Tais riscos foram minimizados na nossa pesquisa, pois os animais além de já estarem adaptados ao ambiente, o estresse causado pelo confinamento em baias foi mínimo, sendo embaiados apenas no dia anterior à realização dos procedimentos para diagnóstico, além de todos terem passado por exames no início do experimento confirmando a ausência de lesão gástrica prévia.

3.4 Eletrocardiograma

Todas as variáveis eletrocardiográficas avaliadas mantiveram-se dentro dos valores considerados fisiológicos para espécie equina [9] (Tabela 4). Isso demonstrou que o meloxicam não causa interferência sobre a condução elétrica do impulso na musculatura cardíaca. Diferença estatística foi observada apenas no M14 para a variável “duração da onda P”, mas mantendo-se nos valores considerados normais.

Tabela 4. Média e desvio padrão dos resultados do eletrocardiograma dos animais do grupo tratado nos três momentos (M) avaliados.

Parâmetros	M0	M14	M28	Valores de referência*
FC (bpm)	35 ± 12,8 ^a	38,57 ± 3,15 ^a	39,71 ± 4,23 ^a	30 a 40
Duração da onda P (ms)	99,86 ± 16,75 ^a	130 ± 13,14 ^b	99,57 ± 18,45 ^a	80 a 200
Duração da QRS (ms)	118,43 ± 8,63 ^a	121 ± 14,76 ^a	113 ± 18,62 ^a	80 a 170
Intervalo P-R (ms)	262,14 ± 24,46 ^a	277 ± 25,25 ^a	268 ± 26,54 ^a	220 a 560
Intervalo Q-T (ms)	530 ± 33,30 ^a	507,57 ± 34,80 ^a	500,57 ± 28,3 ^a	320 a 640

Letras diferentes na mesma linha, indicam que houve diferença significativa ($p < 0,05$) pelo teste de Student-Newman-Keuls (SNK). bpm: batimentos por minuto. ms: milissegundos.

A determinação de arritmias e distúrbios da condução ainda são a principal indicação para realização do ECG em equinos. O Exame eletrocardiográfico é um método acessível, não invasivo e de fácil realização em quaisquer circunstâncias, mesmo em condições de campo, que auxilia no diagnóstico e avaliação de doenças do coração ou mesmo nas disfunções cardíacas secundárias a distúrbios sistêmicos, devendo sempre ser interpretada em conjunto com exame clínico do sistema cardiovascular [25]. Sabe-se que, em humanos, todos os AINEs podem associar-se, ainda que em graus diferentes, ao risco aumentado de eventos adversos cardiovasculares e podem aumentar a pressão arterial [26], especialmente quando usados em doses altas e por período prolongado [27].

A hipótese de que os inibidores da COX-2 apresentaria efeitos benéficos sem a toxicidade gastrointestinal e renal dos inibidores tradicionais direcionou a busca por novos fármacos seletivos para esta isoenzima, contudo, a inibição exclusiva da COX-2 associou-se a sérios eventos cardiovasculares em humanos por causar desequilíbrio entre fatores anti- e pró-trombóticos, com predomínio de tromboxanos (TXA₂) em detrimento de prostaciclina (PGI₂), fazendo com que alguns fármacos dessa categoria fossem retirados do mercado [26]. Apesar do rápido sucesso dos coxibs, logo tornou-se aparente que a inibição seletiva para a COX-2 era muito mais complexa que o sugerido pela hipótese inicial. A realização de ensaios clínicos controlados mostrou que os coxibs aumentam o risco de complicações cardiovasculares afetando aproximadamente 1 a 2% dos pacientes humanos. Estima-se que o rofecoxib e o celecoxib tenham causado mais de 26 mil mortes nos cinco primeiros anos de sua liberação nos EUA [28].

Em cavalos, aparentemente não há a mesma predisposição para alterações cardiovasculares vistas com o uso de inibidores da COX-2 em humanos, o que sugere que seu uso talvez seja seguro para espécie [21]. Nosso estudo foi o primeiro a relacionar o uso do meloxicam com alterações cardíacas, não evidenciando por meio do eletrocardiograma nenhuma alteração que comprovasse esse efeito adverso, porém mais estudos envolvendo um número maior de animais testados e mais testes de avaliação cardíaca são necessários.

4. CONCLUSÃO

O uso do meloxicam em equinos hípidos na dose de 0,6mg/kg, por via oral, uma vez ao dia, durante 28 dias consecutivos não causou efeitos adversos relevantes no teste de tempo de sangramento, nos parâmetros clínicos, hematológicos, bioquímicos, gastroscópicos e eletrocardiográficos, sugerindo que seu uso é seguro por esse período.

REFERÊNCIAS

- [1] Van Galen G, Saegerman C, Laursen SH, Jacobsen S, Munk MA, Sjöström H, Lindmark SH, Verwilghen D. Colonic health in hospitalized horses treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs – a preliminary study. *J Equine vet Sci* 2021; 101:103451. DOI: [10.1016/j.jevs.2021.103451](https://doi.org/10.1016/j.jevs.2021.103451).
- [2] Vivancos M, Barker J, Engbers S, Fischer C, Frederick J, Friedt H, Rybicka JM, Stastny T, Banse H, Cribb AE. Pharmacokinetics and bioequivalence of 2 meloxicam oral dosage formulations in healthy adult horses. *Can Vet J* 2015; 56:7:730–6.
- [3] Santos Júnior DA, Oliveira Filho EF, Miranda Neto EG, Escodro PB. Efeitos adversos do uso prolongado de anti-inflamatórios não esteroidais inibidores da COX-2 em equinos: revisão. *Res Soc Dev* 2020;9. DOI: [10.33448/rsd-v9i9.7747](https://doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7747).
- [4] Speirs VC. Exame Clínico de Equinos. Porto Alegre: Editora Artes Médica Sul, 366p. 1999.
- [5] Kerr MG. Exames laboratoriais em medicina veterinária. In: *Bioquímica Clínica e Hematologia*. 2 ed. São Paulo: Roca 2003. 95-106.
- [6] Kaneko J, Harvey J, Bruss M. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 6 ed. New York: Academic Press 2008.
- [7] Veronezi RC. Prevalência de lesões gástricas em equinos da raça Puro Sangue Inglês, submetidos ao estresse de corridas e fora delas, e suas correlações com os níveis séricos de pepsinogênio. Botucatu, 2003. 155p. Dissertação (Mestrado em medicina veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, campus Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP.

- [8] Sandin A, Skidell J, Häggstrom J, Girma K, Nilsson G. Post-mortem findings of gastric ulcers in Swedish horses up to one year of age: a retrospective study 1924-1996. *Acta Vet Scand* 1999; 40:2:109-20. DOI: [10.1186/BF03547028](https://doi.org/10.1186/BF03547028).
- [9] Knottenbelt DC, Malalana F. *Saunders Equine Formulary*, 2ed. Elsevier 2015.
- [10] Mendoza FJ, Serrano-Rodriguez JMS, Perez-Ecija A. Pharmacokinetics of meloxicam after oral administration of a granule formulation to healthy horses. *J Vet Intern Med* 2019; 33:2: 961–67. DOI: [10.1111 / jvim.15433](https://doi.org/10.1111/jvim.15433).
- [11] Alves JEO, Vieira EMP, Sartori F, Catelli MF. Aspectos clínicos e experimentais da dor em equinos: revisão de literatura. *Sci Anim Health* 2016;4:131-47. DOI: [10.15210/sah.v4i2.6472](https://doi.org/10.15210/sah.v4i2.6472).
- [12] Noble G, Edwards S, Lievaart L, Pippia J, Boston R, Raidal SL. Pharmacokinetics and Safety of Single and Multiple Oral Doses of Meloxicam in Adult Horses. *J Vet Intern Med* 2012; 26:5:1192–1201.
- [13] Menozzi A, Pozzoli C, Poli E, Dacasto M, Giantin M, Lopparelli RM, Passeri B, Zullian C, Gobetti T, Bertini S. Effects of nonselective and selective cyclooxygenase inhibitors on small intestinal motility in the horse. *Res Vet Sci* 2009; 86:129-135. DOI: [10.1016 / j.rvsc.2008.04.006](https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2008.04.006)
- [14] McConnico RS, Morgan TW, Williams CC, Hubert JD, Moore RM. Pathophysiologic effects of phenylbutazone on the right dorsal colon in horses. *Am J Vet Res* 2008; 69:1496-1505. DOI: [10.2460 / ajvr.69.11.1496](https://doi.org/10.2460/ajvr.69.11.1496).
- [15] Savage VL, Marr CM, Bailey M, Smith S. Prevalence os acute kidney injuri in a population of hospitalized horses. *J Vet Intern Med* 2019; 33:2294-2301.
- [16] Schott II HC, Esser MM. The sick adult horse renal clinical pathologic testing and urinalysis. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2020; 36:1:121-134. DOI: [10.1016 / j.cveq.2019.12.003](https://doi.org/10.1016/j.cveq.2019.12.003).
- [17] Kivett L, Taintor J, Wright J. Evaluation of the safety of a combination of oral administration of phenylbutazone and firocoxib in horses. *J Vet Pharmacol Ther* 2014; 37:4:413–416. DOI: [10.1111 / jvp.12097](https://doi.org/10.1111/jvp.12097).

- [18] Luna SPL, Basílio AC, Steagall PVM, Machado LP, Moutinho FQ, Takahira RK, Brandão CVS. Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. *Am J Vet Res* 2007; 68: 3: 258-64 DOI: [10.2460 / ajvr.68.3.258](https://doi.org/10.2460/ajvr.68.3.258).
- [19] Veronezi RC, Nunes PG, Cassol DMS, Toma SB, Thomassian A, Alves ALG. Avaliação da eficácia e segurança do meloxicam administrado por via oral em equinos. *Rev Bras Med Equina* 2006; 1:4:11-17.
- [20] Pedersen SK, Cribb AE, Read EK, Freach D, Banse HE. Phenylbutazone induces equine glandular gastric disease without decreasing prostaglandin E2 concentrations. *Vet Pharmacol Therap* 2017; 1–7. DOI: [10.1111/jvp.12464](https://doi.org/10.1111/jvp.12464).
- [21] Ziegler A, Fogle C, Blikslager A. Update on the use of cyclooxygenase-2–selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in horses. Review article. *J Am Vet Med Assoc* 2017; 250:11:1271-1274.
- [22] Hewetson M, Sykes BW, Hallowell GD, Tulamo RM. Diagnostic accuracy of blood sucrose as a screening test for equine gastric ulcer syndrome (EGUS) in adult horses. *Acta Vet Scand* 2017; 59:15. DOI: [10.1186 / s13028-017-0284-1](https://doi.org/10.1186 / s13028-017-0284-1).
- [23] Tesena P, Yingchutrakul Y, Roytrakul S, Wongtawan T, Angkanaporn K. Serum protein expression in Equine Glandular Gastric Disease (EGGD) induced by phenylbutazone. *J Vet Med Sci* 2019; 81:3:418–424. DOI: [10.1292/jvms.18-0679](https://doi.org/10.1292/jvms.18-0679).
- [24] Santos RST, Pereira MAA, Garcia Filho SG, Spagnolo JD, Ambrosio AM, Fantoni DT. Correlação entre o uso de anti-inflamatórios não esteroidais e efeitos adversos em equinos: revisão bibliográfica. *Rev Bras Med Equina* 2018;13:14-22.
- [25] Fernandes WR, Larsson MHMA, Alves ALG, Fantoni DT, Belli CB. Características eletrocardiográficas em equinos clinicamente normais da raça Puro Sangue Inglês. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec* 2004; 56:2:143-149.
- [26] Mendes RT, Stanczyk CP, Sordi R, Otuki MF, Santos FA, Fernandes D. Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52:5:767-782.
- [27] Shi S, Klotz U. Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64:3:233–52. DOI: [10.1007 / s00228-007-0400-7](https://doi.org/10.1007 / s00228-007-0400-7).

[28] Vaithianathan R, Hockey PM, Moore TJ, Bates DW. Iatrogenic effects of COX-2 inhibitors in the US population: findings from the Medical Expenditure Panel Survey. *Drug Saf* 2009; 32:4:335–43. DOI: [10.2165 / 00002018-200932040-00007](https://doi.org/10.2165/00002018-200932040-00007).

FINANCIAMENTO: Esta pesquisa não recebeu nenhuma bolsa específica de agências de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

DESTAQUES

Uso prolongado de meloxicam em equinos hípidos;

Principais efeitos adversos do uso de meloxicam por tempo prolongado em equinos;

Alterações gástricas leves nos animais do estudo;

Avaliação com eletrocardiograma em equinos sob uso de meloxicam.

CONCLUSÃO GERAL

Mesmo sendo propostos como seguros, os AINE's inibidores da COX-2 podem causar efeitos adversos na espécie equina, principalmente no seu uso por tempo prolongado, em sobredoses ou em associação com outros AINE's.

Os inibidores tradiociniais são ainda os AINE's mais recomendados por médicos veterinários e vendedores de lojas agropecuárias na região Nordeste do Brasil, enquanto que o meloxicam é o coxibs mais presente na rotina dos veterinários de equinos dessa região. As dosagens fora da recomendação literária são um problema real na medicina equina, o que pode predispor a mais efeitos adversos. Medidas de controle na venda de AINE's são necessárias.

Nas condições do estudo, o meloxicam na dosagem convencional apresentou um bom perfil de segurança para uso em equinos pelo período de 28 dias, com efeitos adversos sem importância clínica. Mais estudos com este fármaco por tempo prolongado em grupos maiores e em animais enfermos são necessários.

ANEXOS

ANEXO 1:



Centro Multidisciplinar de Barra - CMB

Este questionário contém 13 perguntas para médicos veterinários de equinos e faz parte de um projeto de pesquisa da Universidade Federal do Oeste da Bahia, sobre o uso de anti-inflamatórios na espécie equina.

Grato pela colaboração.

1) Nome da clínica / instituição: _____
 () Pública () Privada () Vet. Autônomo (qual região? _____)

2) Setor: _____

3) Função que ocupa na instituição:
 () Residente () Méd. Veterinário () Docente () Outro: _____

4) Você sabe o que são anti-inflamatórios seletivos?
 () Sim () Não sabe responder () Me recuso a responder

5) Qual classe de anti-inflamatório você tem por eleição?
 () Inibidores da COX-1
 () Inibidores da COX-2
 () Corticosteroides
 () Indiferente, utiliza o que proporciona melhor efeito anti-inflamatório e analgésico
 () Me recuso a responder
 () Não sabe responder

- Nas questões 6 a 8 enumere por ordem de preferência (1, 2, 3, 4...):

6) Quais os critérios que você utiliza para escolher um anti-inflamatório? Enumere na ordem de escolha:
 () Efeito analgésico

- Efeito anti-inflamatório
- Indicação de laboratórios
- Levantamento bibliográfico de estudos recentes
- Me recuso a responder
- Não sabe responder

7) Quais anti-inflamatórios não-esteroidais mais utilizados na sua rotina clínica do sistema locomotor?

- Me recuso a responder
- Não sabe responder
- Fenilbutazona
- Flunixin meglumine
- Diclofenaco
- Meloxicam
- Firocoxib
- Dipirona
- Ácido acetilsalicílico
- DMSO
- Cetoprofeno
- Outros: _____.

8) Quais anti-inflamatórios não-esteroidais mais utilizados na sua rotina clínica do sistema digestório?

- Me recuso a responder
- Não sabe responder
- Fenilbutazona
- Flunixin meglumine
- Diclofenaco
- Meloxicam
- Firocoxib
- Dipirona
- Ácido acetil salicílico
- DMSO
- Cetoprofeno
- Outros: _____.

9) Entre os 3 AINES mais utilizados por você para tratamento do SISTEMA LOCOMOTOR, qual o período médio de duração desses tratamentos?

- Me recuso a responder
- Não sabe responder

Fármaco	Até 3 dias	De 3 a 5 dias	De 5 a 7 dias	De 7 a 10 dias	Acima de 10 dias
1.					
2.					
3.					

10) Entre os 3 AINES mais utilizados por você para tratamento do SISTEMA 4 DIGESTÓRIO, qual o período médio de duração desses tratamentos?

Me recuso a responder

Não sabe responder

Fármaco	Até 3 dias	De 3 a 5 dias	De 5 a 7 dias	De 7 a 10 dias	Acima de 10 dias
1.					
2.					
3.					

11) Qual dose padrão você utiliza para essas fármacos (SISTEMA LOCOMOTOR)?

Me recuso a responder

Não sabe responder

1. _____

2. _____

3. _____

12) Qual dose padrão você utiliza para essas fármacos (SISTEMA DIGESTÓRIO)?

Me recuso a responder

Não sabe responder

1. _____

2. _____

3. _____

13) Sobre seus conhecimentos, quais os efeitos colaterais mais observados no uso prolongado dos AINES? Enumere por ordem de importância.

Injúria renal Injúria hepática Distúrbios gastrointestinais

Distúrbios cardiocirculatórios Não sabe responde Me recuso a responder

ANEXO 2:



Centro Multidisciplinar de Barra - CMB

Este questionário contém 10 perguntas para lojistas/vendedores/balconistas de lojas agropecuárias e faz parte de um projeto de pesquisa da Universidade Federal do Oeste da Bahia, sobre o uso de anti-inflamatórios na espécie equina. Grato pela colaboração.

1) Qual cidade e estado se encontra o estabelecimento comercial?

_____.

2) Qual sua função no estabelecimento comercial?

balconista/vendedor proprietário

3) Grau de escolaridade?

ensino fundamental incompleto

ensino fundamental completo

ensino médio incompleto

ensino médio completo

ensino técnico incompleto (qual curso técnico: _____)

ensino técnico completo (qual curso técnico: _____)

ensino superior incompleto (qual curso superior: _____)

ensino superior completo (qual curso superior: _____)

4) Quais destes anti-inflamatórios você mais recomenda para cavalos com “manqueira”? Enumere por ordem de preferência (1, 2, 3, 4...).

Não sabe responder

Me recuso a responder

Fenilbutazona

Flunixin meglumine

Diclofenaco

Meloxicam

Firocoxib

Dipirona

Ácido acetilsalicílico

DMSO

Cetoprofeno

Outros (descreva) _____.

- 5) Quais destes anti-inflamatórios você mais recomenda para cavalos com “cólica”? Enumere por ordem de preferência (1, 2, 3, 4...).
- () Não sabe responder
 () Me recuso a responder
 () Fenilbutazona
 () Flunixin meglumine
 () Diclofenaco
 () Meloxicam
 () Firocoxib
 () Dipirona
 () Ácido acetilsalicílico
 () DMSO
 () Cetoprofeno
 () Outros (descreva)_____.
- 6) Liste os 3 primeiros anti-inflamatórios que você mais prescreve quando a queixa do proprietário é a “manqueira” e descreva qual a dose que você recomenda para coavalos.
- () Não sabe responder
 () Me recuso a responder
1. _____
 2. _____
 3. _____
- 7) Liste os 3 primeiros anti-inflamatórios que você mais prescreve quando a queixa do proprietário é “manqueira” e descreva por quantos dias você recomenda o uso para cavalos.
- () Não sabe responder
 () Me recuso a responder

Fármaco	Até 3 dias	De 3 a 5 dias	De 5 a 7 dias	De 7 a 10 dias	Acima de 10 dias
1.					
2.					
3.					

- 8) Liste os 3 primeiros anti-inflamatórios que você mais prescreve quando a queixa do proprietário é a “cólica” e descreva qual a dose que você recomenda para cavalos.

() Não sabe responder

() Me recuso a responder

1. _____

2. _____

3. _____

9) Liste os 3 primeiros anti-inflamatórios que você mais prescreve quando a queixa do proprietário é “cólica” e descreva por quantos dias você recomenda o uso para cavalos.

() Não sabe responder

() Me recuso a responder

Fármaco	Até 3 dias	De 3 a 5 dias	De 5 a 7 dias	De 7 a 10 dias	Acima de 10 dias
1.					
2.					
3.					

10) Sobre seus conhecimentos, quais os efeitos colaterais mais observados no uso 3 prolongado dos anti-inflamatórios? Enumere por ordem de importância.

() Injúria renal () Injúria hepática () Distúrbios gastrointestinais

() Distúrbios cardiocirculatórios () Não sabe responder () Me recuso a responder