

**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: revision**

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, Brasil

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

Emanuel Felipe de Oliveira Filho

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

Universidade Federal Rural de Pernambuco, 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, Brasil
Universidade Federal de Campina Grande, 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, possuindo 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.

Palabras 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 ciclooxigenases

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).

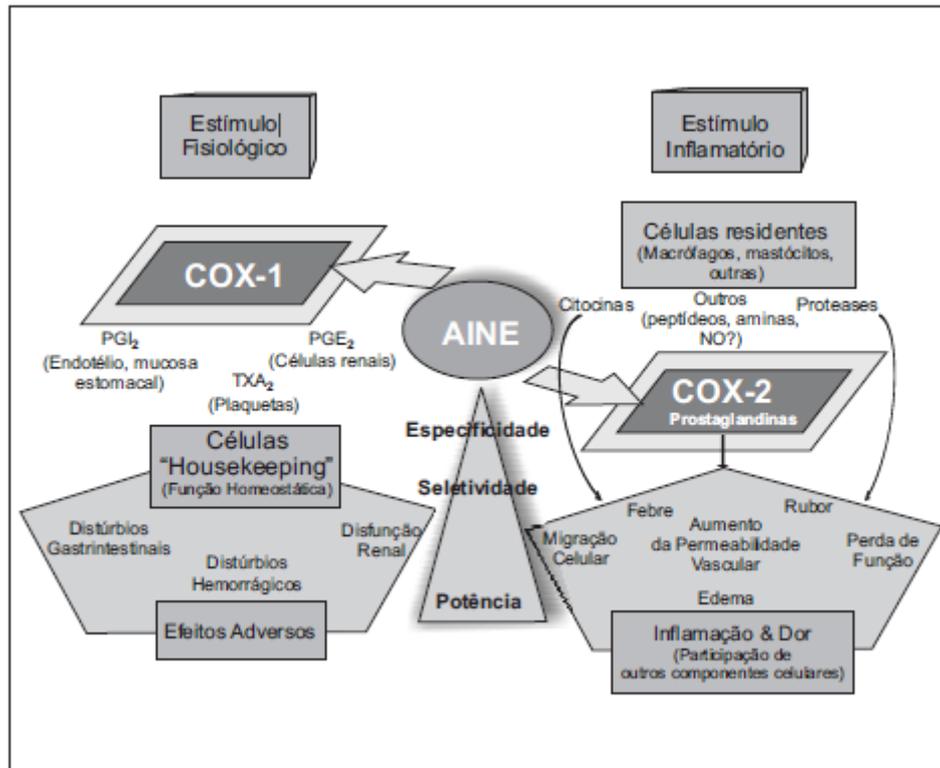
Em relação à COX-3, acredita-se que seja uma variante da COX-1, podendo ser designada de COX-1B, e está distribuída principalmente no córtex cerebral, medula espinhal e coração, sendo mais sensível ao acetaminofeno (paracetamol) do que a COX-1 e COX-2. Postula-se que a inibição da COX-3 pode representar 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). É importante observar na Figura 1 a Ciclooxigenase na homeostase e inflamação, particularmente na disposição das COX-1 e 2, além do AINE e seus efeitos nos estímulos fisiológicos e inflamatórios, ações e resultados de cada estímulo.

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-H2 (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 produzem 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 & Bliklager, 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).

Hovanesian et al. (2013) estudaram a farmacocinética e seguridade 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 ralado.

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 ciclooxigenases 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 sejam 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 flunixin, 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 (Knynch, 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 0,3mg/dL (26,5 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 4,0mg/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 mg/dL (167 μ mol/L). No mesmo estudo, uma associação entre o aumento da gravidade do caso (sCR > 10 mg/dL) e a persistência da azotemia por mais de 72 horas foi relacionado com a diminuição da sobrevivência.

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 a 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 os 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. Mais estudos que visem avaliar os efeitos adversos dos coxibs são necessários, especialmente no tratamento de enfermidades crônicas, quando esses tratamentos demandam administração dos fármacos por longos períodos.

Referências

Alonso, J. M., Filho, P. T. H., Ávila, A. R., Machado, V. M. V., Hataka, A., Bueno, L. M. C., Alves, A. L. G., Hussni, C. A., Rodrigues, C. A. & Watanabe, M. J. (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, A. E. (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, M. S. & Budsberg, S. C. (2005). The Coxib NSAIDs: potential clinical and pharmacologic importance in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(5):633-643.

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, W. A., Carvalho, R. D. S. & Rios-Santos, F. (2004). Analgésicos inibidores específicos da COX-2: avanços terapêuticos. *Revista brasileira de anestesiologia*, 54(3):448-464.

Chan, C. C., Reid, C. M., Aw, T. J., Liew, D., Haas, S. J. & 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, M. E. N., Silva, E. N., Abreu, D. B., Dias, D. C. R. & Ayres, M. C. C. (2019). Uveíte bilateral em um equino: relato de caso. *Pubvet*. 13(1), a252:1-8.

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

Cook, V .L., Meyer, C. T., Campbell, N. B. & Blikslager, A. T. (2009). Effect of firocoxib or flunixin meglumine on recovery of ischemic-injured equine jejunum. *American Journal of Veterinary Research*, 70(8):992-1000.

Farias, P. O. (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):11-15.

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

Friso, A. M., Segabinazzi, L. G. T. M., Cyrino, M., Correal, S. B., Dell'Aqua, C. P .F., Carmo M T, Dell'Aqua Jr, J. A., Miro, J., Papa, F. O. & Alvarenga, M. A. (2019). Periovarian administration of firocoxib did not alter ovulation rates and mitigated post-breeding inflammatory response in mares. *Theriogenology*, 138, 24-30.

Gerstenfeld, L. C., Al-Ghawas, M., Alkhiary, Y. M., Cullinane, D. M., Krall, E. A., Fitch, J. L., Webb, E. G., Thiede, M. A. & Einhorn, T .A. (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, J.L., Mckenzie III, H .C., Hodgson, J. L., Hodgson, D. R. & Crisman, M. V. (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, H. K. (2017). Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 33(1):1-15.

- Mendes, R. T., Stanczyk, C. P., Sordi, R., Otuki, M. F., Santos, F. A. & Fernandes, D. (2012). Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 52(5):767-782.
- Modi, C. M., Mody, S. K., Patel, H. B., Dudhatra, G. B., 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):1051-1053.
- Noble, G., Edwards, S., Lievaart, L., Pippia, J., Boston, R. & Raidal, S.L. (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, C. T. C., Andrade, V. P., Dell’Aqua, C. P. F., Nichi, M., Fernandes, C .B., Papa, F. O. & Alvarenga, M.A. (2018). The effect of flunixin meglumine, firocoxib and meloxicam on the uterine mobility of equine embryos, *Theriogenology*, 123:132-138.
- Pereira, A.S ., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J. & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. Recuperado de https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_MetodologiaPesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1.
- Raidal, S. L., Edwards, S., Pippia, J., Boston, R. & Noble, G. K. (2013). Pharmacokinetics and safety of oral administration of meloxicam to foals. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(2):300–7.
- Ryan, W. G., 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, D. A., Assis, D. M., Costa, A. H. C., Pereira, C. S., Bastos, R. M. & Miranda Neto, E. G. (2018). Fratura de osso sacro em equino de vaquejada: relato de caso. *Revista Brasileira de Medicina Equina*, 13(79):14-16.

Santos, R. S. T., Pereira, M. A.A ., Garcia Filho, S. G ., Spagnolo, J. D., Ambrosio, A. M. & Fantoni, D. T. (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, V. L., Marr, C. M., Bailey, M., Smith, S. (2019). Prevalence os acute kidney injuri in a population of hospitalized horses. *Journal of Veterinary Internacional Medice*, 33:2294-2301.

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

Silva, G. B., De La Corte, F. D., Brass, K. E., Fialho, S.S. & Pereira, R. C. F. (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, E. O., Miyoshi, H., Dubois, R. N. & Gores, G. J. (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, J. E., Wilder, B. O., Young, K. M. & Blikslager, A. T. (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, A. W. (2010). Acute Laminitis: Medical and Supportive Therapy. *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice*, 26(1):103–114.

Veronezi, R. C., Nunes, P. G., Cassol, D. M. S., Toma, S.B., Thomassian, A. & Alves, A. L. G. (2006). Avaliação da eficácia e segurança do meloxicam administrado por via oral em equinos. *Revista Brasileira de Medicina Equina*, 1(4):11-17.

Werk, K. A. V., Davis, E. G. & 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

Dinamérico de Alencar Santos Júnior – 40 %

Emanuel Felipe Oliveira Filho – 10%

Eldinê Gomes de Miranda Neto – 25 %

Pierre Barnabé Escodro – 25 %