UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA

Alysson Luiz de Oliveira

Avaliação da eficácia do meloxicam no controle dos sinais clínicos da doença do disco intervertebral em cães

Florianópolis
2023

Alysson Luiz de Oliveira

Avaliação da eficácia do meloxicam no controle dos sinais clínicos da doença do disco intervertebral em cães

Dissertação submetida ao Programa de Mestrado Profissional em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Orientador: Prof. Carlos Rogério Tonussi, Dr.
Coorientador: Prof. Eduardo Souza Silva, Dr.

Florianópolis
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Oliveira , Alysson Luiz de
Avaliação da eficácia do meloxicam no controle dos sinais clínicos da doença do disco intervertebral em cães / Alysson Luiz de Oliveira ; orientador, Carlos Rogério Tonussi, coorientador, Eduardo Souza Silva, 2023.
60 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Farmacologia. 2. Meloxicam. 3. Doença do disco intervertebral . 4. Cães. I. Tonussi, Carlos Rogério . II. Silva, Eduardo Souza. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. IV. Título.

Alysson Luiz de Oliveira

Avaliação da eficácia do meloxicam no controle dos sinais clínicos da doença do disco intervertebral em cães

O presente trabalho em nível de Mestrado Profissional foi avaliado e aprovado, em 15 de dezembro de 2020, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Carlos Rogério Tonussi, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Juliano Ferreira, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Maria Alcina Martins de Castro, Dra.
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestre em Farmacologia atribuído pelo Programa de Pós-Graduação em Farmacologia.

ICP-Edu
Documento assinado digitalmente
Daniel Fernandes
Data: 16/05/2023 07:00:28-0300
CPF: ***.032.269-**
Verifique as assinaturas em https://v.ufsc.br

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

ICP-Edu
Documento assinado digitalmente
Carlos Rogerio Tonussi
Data: 15/05/2023 23:41:44-0300
CPF: ***.573.388-**
Verifique as assinaturas em https://v.ufsc.br

Prof. Carlos Rogério Tonussi, Dr.
Orientador

Florianópolis, 2023.

RESUMO

A doença do disco intervertebral (DDIV) é a principal causa de compressão medular e disfunção neurológica em cães. Os discos intervertebrais (DIV) sofrem alterações que variam de metaplasia condroide ou fibroide, levando a extrusão do núcleo pulposo (NP) ou protrusão do anel fibroso (AF), classificadas lesões de Hansen tipo Iou II. Podendo, atingir a coluna cervical, toracolombar e lombar, sendo a fração toracolombar a região mais afetada. O tratamento clínico para DDIV geralmente é indicado para cães com hiperestesia associada ou não a mínimas deficiências neurológicas, com repouso absoluto, emprego de anti-inflamatório não-esteroides (AINEs), esteroides (AIEs). O meloxicam é indicado para o controle da dor crônica em tecidos moles e musculoesqueléticos, incluindo a osteoartrite em cães. É classificado dentro dos AINEs como oxicam, vários estudos apontam que ele é um inibidor preferencial das enzimas Ciclo-oxigenase tipo2 (COX-2), tendo uma meia- vida que varia de 12 a 36h em cães. No entanto, até o presente momento, nenhum estudo examinou os efeitos referentes a eficácia e a segurança do meloxicam na doença do disco intervertebral em cães, embora exista indicação terapêutica, devidamente documentada na literatura medico veterinária. O objetivo do estudo foi verificar a segurança e a eficácia do meloxicam em cães, previamente diagnosticados com DDIV. O protocolo experimental foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Santa Catarina. A pesquisa trata-se de um estudo clinico experimental, e envolveu a participação de pacientes caninos domiciliados, autorizados voluntariamente por seus tutores no Hospital Veterinário Florianópolis (HVF), sediado na cidade de Florianópolis, Santa Catarina. Entre os cães estudados 8 apresentaram níveis séricos de Uréia (UR) elevados, porém se mantiveram estáveis durante o periodo de tratamento, 1 paciente teve aumento durante o tratamento. No exame de propiocepção consciente 2 cães apresentaram melhora no membro posterior direito, um apresentou melhora no membro posterior esquerdo, houve dimuição da resposta propioceptiva em quatro pacientes, sendo um no membro anterior direito, outro no membro posterior direito, em 2 cães no membro posterior esquerdo. O presente estudo nos permite concluir que o curso terapêutico de 21 dias com meloxicam 0,1 mg/kg é seguro para os pacientes caninos, mesmo sendo idosos. Sua efetividade terapêutica, porém, ainda não está clara. A despeito do número de animais arrolados no estudo ser ainda aquém do estimado como necessário, parece que a condição clínica crônica da maioria dos pacientes não se altera. No entanto, existe a possibilidade de que os benefícios de tal curso de tratamento ainda venham a se observar no futuro, por exemplo, como uma redução de episódios de dor mais intensa em que o uso de analgésicos mais potentes possa ser requisitado. Para isso os animais que já concluíram o tratamento deverão ser acompanhados pelos próximos 12 meses para avaliações clínicas.

Palavras-chave: meloxicam; doença do disco intervertebral; cães.

ABSTRACT

Intervertebral disc disease (IVDD) is the leading cause of spinal cord compression and neurological dysfunction in dogs. Intervertebral discs (DIV) undergo changes ranging from chondroid or fibroid metaplasia, leading to extrusion of the nucleus pulpus (PN) or protrusion of the fibrous ring (PA), classified as Hansen type I or II lesions. It can reach the cervical, thoracolumbar and lumbar spine, and the thoracolumbar fraction is the most affected region. Clinical treatment for IVDD is generally indicated for dogs with hyperesthesia associated or not with minimal neurological disabilities, absolute rest, use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), steroids (EIAs). Meloxicam is indicated for the control of chronic soft tissueand musculoskeletal pain, including osteoarthritis in dogs. It is classified within NSAIDs as oxicam, several studies indicate that it is a preferred inhibitor of the enzymes Cyclooxygenase type 2 (COX-2), having a half-life ranging from 12 to 36hin dogs. However, to date, no study has examined the efficacy and safety effects of meloxicam on intervertebral disc disease in dogs, although there is a therapeutic indication that is well documented in the veterinary medical literature. The aim of the study was to verify the safety and efficacy of meloxicam in dogs previously diagnosed with DDIV. The experimental protocol was approved by the Ethics Committee on the Use of Animals of the Federal University of Santa Catarina. The research is an experimental clinical study, and involved the participation of domiciled canine patients, voluntarily authorized by their tutors at the Florianópolis Veterinary Hospital (HVF), based in the city of Florianópolis, Santa Catarina. Among the dogs studied, 8 showed elevated serum levels of Urea (UR), but remained stable during the treatment period, 1 patient had an increase during treatment. In the conscious propioception examination, 2 dogs showed improvement in the right hind limb, one showed improvement in the left hind limb, there was a decrease in the propioceptive response in four patients, one in the right forelimb, another in the right hind limb, in 2 dogs in the hind limb left. The present study allows us to conclude that the 21-day therapeutic course with meloxicam 0.1 mg / kg is safe for canine patients, even if they are elderly. Its therapeutic effectiveness, however, is not yet clear. Despite the number of animals enrolled in the study being still below what was estimated as necessary, it appears that the chronic clinical condition of most patients does not change. However, there is a possibility that the benefits of such a course of treatment may still be seen in the future, for example, as a reduction in episodes of moresevere pain in which the use of more potent analgesics may be required. For this, animals that have already completed treatment should be followed up for the next 12 months for clinical evaluations.

Keywords: meloxicam; intervertebral disc disease; dogs.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Ácido araquidônico
AF	Anel fibroso
AINE	Anti-inflamatório não esteroide
ALB	Albumina
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
BUN	Aumento da uréia sérica
C1	1º vertebra cervical
C2	2º vertebra cervical
CCS	Cerato conjuntivite seca
COX	Ciclooxigenase
COX/1	Ciclooxigenase do tipo 1
COX/2	Ciclooxigenase do tipo 2
COX/3	Ciclooxigenase do tipo 3
CR	Creatinina
cTSH	Hormônio estimulador da tireoide canina
DDIV	Doença do disco intervertebral
DIV	Disco intervertebral
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fosfatase Alcalina
FDA	Food and Drug Administration
FDA/CVM	Food and Drug Administration/ Center for Veterinary Medicine
fT4	Tiroxina livre
GGT	Gama-glutamil transferase
GI	Gastrointestinal
HVF	Hospital Veterinário Florianópolis
L2	2º vertebra lombar
LOX	Lipooxigenase
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro
NP	Núcleo pulposo
PGE1	Prostaglandina E1

PGE2	Prostaglandina E2
PT	Proteína total
SNC	Sistema nervoso central
T11	11º vertebra torácica
T4	Tireoxina
TC	Tomografia computadorizada
TL	Toracolombar
TXA2	Tromboxano A2
TXB2	Tromboxano B2
UR	Uréia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 10
1.1 DOENÇA DO DISCO INTERVERTEBRAL 10
1.2 ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES 12
1.2.1 Biologia das ciclooxigenases 13
1.2.2 Ciclooxigenases: descoberta e desenvolvimento de medicamentos 17
1.2.3 Medicamentos seletivos para a ciclooxigenase-2 em uso veterinário 19
2 JUSTIFICATIVA 31
3 OBJETIVOS 32
3.1 OBJETIVO GERAL 32
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 32
4 METODOLOGIA 33
4.1 DESENHO DE ESTUDO 33
4.2 LOCAL DE ESTUDO 33
4.3 BASE DE INFORMAÇÃO 33
4.4 MÉTODOS 33
5 RESULTADOS 37
5.1 ANÁLISE HEMATOLÓGICA 37
5.2 BIOQUÍMICA SÉRICA 37
5.3 AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA 38
5.4 EXAMES ULTRASSONOGRÁFICOS 41
5.5 EXAME DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA 42
6. DISCUSSÃO 43
7. CONCLUSÃO 48
REFERÊNCIAS 49

1 INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇA DO DISCO INTERVERTEBRAL

A doença do disco intervertebral (DDIV) é a principal causa de compressão medular e disfunção neurológica em cães (KAZAKOS et al. 2005). Os discos intervertebrais (DIV) sofrem alterações que variam de metaplasia condroide ou fibroide, levando a extrusão do núcleo pulposo (NP) ou protrusão do anel fibroso (AF), classificadas lesões de Hansen tipo I ou II (SELMI, 2015).

A extrusão do NP caracteriza-se pela expulsão abrupta do material nuclear degradado para o canal vertebral, causando compressão da medula espinhal e possível pinçamento da raiz nervosa, ocorrendo mais frequentemente nas raças condrodistróficas tais como Dachshunds, Beagles, Poodles miniatura, podendo atingir a coluna cervical, toracolombar e lombar. A fração toracolombar é a região mais afetada na maioria dos casos, particularmente entre T11 e L2 (KAZAKOS, 2005; DEWEY, 2015).

Aproximadamente 80% dos problemas discais são verificados em animais entre 3 e 7 anos de idade, com propensão pelas raças condrodistróficas, mas vêm sido descritos em cães de raças grandes e não condrodistróficas com idades entre 6 e 8 anos, nos animais da raça Dachshund o risco é 10 a 12 vezes maior do que em outras raças, em relação ao sexo, há relatos de que os machos têm uma chance quase 2 vezes maior do que as fêmeas na apresentação da DDIV (ITOH et al. 2008; SELMI, 2015).

A degeneração dos discos intervertebrais, é identificado por uma série de eventos celulares, bioquímicos, estruturais e alterações funcionais, levando a dor Os sintomas neurológicos podem variar, dependendo da localização da lesão (cervical ou TL), da velocidade com que ocorre a hérnia e da gravidade do envolvimento medular, (SELMI, 2015) de dor a tetraparesia não ambulatória outetraplegia, nas hérnias cervicais, e de hiperpatia TL a paraplegia, com perda sensorimotora completa e distúrbio urinário nas herniações TL (SHARP; WELLER, 2005).

Os discos intervertebrais são estruturas que estão entre os corpos vertebrais da coluna espinhal, salvo entre os corpos da primeira e segunda vertebras cervicais

(C1-C2) e entre os corpos das vertebras sacrais, que são fusionadas (SHARP; WELLER, 2005). É constituído por quatro componentes: núcleo pulposo, anel fibroso, placas terminais e zona de transição. O núcleo pulposo é uma estrutura em forma ovoide, mucóide e translúcida, composto principalmente por água e localizado no centro do disco intervertebral (JOHNSON, et al. 2010). É envolvido pelo anel fibroso, uma rede densa de fibras lamelares múltiplas, organizadas e concêntricas. Sua porção ventral é duas a três vezes mais espessa que a dorsal. Próximo aocentro do disco intervertebral, o anel fibroso se torna mais cartilaginoso e menos fibroso (HANSEN, 1952). A modificação da morfologia fibrosa para uma mais cartilaginosa e mucóide é a região que forma a conexão entre o anel fibroso e o núcleo pulposo (BAUMHARDT, 2013). As bordas caudal e cranial do disco intervertebral são formadas por placas terminais cartilaginosas (BAUMHARDT, 2013). As fibras do interior do anel fibroso são conectadas com as placas terminais,e as fibras externas se conectam com as epífises ósseas dos corpos vertebrais (fibras de Sharpey) (HANSEN, 1952).

Os principais componentes moleculares do disco intervertebral são proteína colágena, os agregados de proteoglicanos e as glicoproteínas (ZANG, 2012).

A fisiopatologia da doença do disco intervertebral decorre da perda de água e proteoglicanos, a reduzida celularidade e o aumento no conteúdo de colágeno do núcleo pulposo, dificultando a distinção entre núcleo pulposo e o anel. Essas modificações certamente são geradas por várias agreções metabólicas e mecânicas que levam a um colapso dos agregados de proteoglicanos no núcleo pulposo e as alterações degenerativas no anel fibroso. Essas mudanças na composição do núcleo pulposo, simultaneamente com o anel fragilizado levam a lacerações e fissuras concêntricas e radiais no anel que permitem a protusão ou herniacão do material do núcleo pulposo (CARLSON; WEISBRODE, 2013).

O tratamento clínico para DDIV geralmente é indicado para cães com hiperestesia associada ou não a mínimas deficiências neurológicas (KRANENBURG et al., 2013) e consiste em repouso absoluto em gaiola entre quatro a seis semanas (SHARP; WELLER, 2005), para a reparação do ânulo fibroso. Associado ao repouso indica-se analgésicos opióides, relaxantes musculares, anti- inflamatórios esteroidais e não esteroidais e fisioterapia (LEVINE et al., 2007; SHARP; WELLER, 2005).

1.2 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEOIDES

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) são fármacos com ação analgésica, anti-inflamatória e antipirética, com estrutura química especifica e atuante na atividade inibitória de enzimas associadas a síntese de eicosanoides (por exemplo: produção de prostaglandinas, prostaciclinas, tromboxanos, leucotrienos, lipoxinas etc.) (HANSON; MADDISON, 2010; GROSSER et al 2015).

As diferentes respostas aos efeitos colaterais que são atribuídos aos AINES baseiam-se em seus mecanismos de ação envolvidos na inibição de agentes implicados no processo inflamatório, especificamente na cascata do ácido araquidônico pela ação enzimática das ciclooxigenases (COX) e da lipooxigenase (LOX) (TASAKA, 2016). A COX catalisa a biossíntese das protaglandinas a partir do ácido araquidônico (HANSON; MADDISON, 2010). Existindo duas isoformas de ciclooxigenase: a COX-1 e a COX-2 (KUMMER et al., 2002). Sendo as isoformas constituídas por um longo e estreito canal com uma curva em grampo no final (HANSON; MADDISON, 2010). Os AINEs que inibem a COX o fazem pelo bloqueio do canal da enzima prevenindo assim o metabolismo do ácido araquidônico (HANSON; MADDISON, 2010). Os AINES não seletivos, ou seja, aqueles que inibem tanto a COX-1 quanto a COX-2, tem uma conformação estrutural mais estreita, permitindo a estes que ocupem e bloqueiem qualquer dos canais da enzima (HANSON; MADDISON, 2010). Aqueles que são seletivos para COX-2 tem uma configuração mais larga, permitindo que eles bloqueiem mais facilmente o canal da COX-2, mas entrem menos eficientemente no canal COX-1 (HANSON; MADDISON, 2010), também segundo Kummer e Coelho (2002) o sitio de ligação da COX-2 é cerca de 25% maior em relação a COX-1.

Com o uso dos AINES inicialmente em medicina humana pode-se determinar a seletividade dos compostos para COX-1 e COX-2 (HANSON; MADDISON, 2010). Isso foi seguido de uma avaliação retrospectiva da incidência dos efeitos colaterais, principalmente gastrointestinais associados com cada composto (HANSON; MADDISON, 2010). Foi observado que os AINEs com maior seletividade para COX-1 promoviam maior incidência de toxicidade gastrointestinal (HANSON; MADDISON, 2010). Consequentemente a seletividade para a COX-1 tornou-se um marcador

farmacológico para a segurança dos AINES e a pesquisa foi mais centralizada no desenvolvimento de AINE com maior seletividade para COX-2, menos atividade em COX-1, em níveis terapêuticos (HANSON; MADDISON, 2010).

A atuação da COX proporciona a síntese de prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos e de maneira semelhante a LOX condiciona o desenvolvimento de leucotrienos e lipoxinas, sendo a síntese de prostaglandinas catalisadas pelas isoenzimas: a COX-1 e a COX-2 (HANSON; MADDISON, 2010). A distribuição da COX é heterogenea nos tecidos e ocorre em todas as células, a exceção nas células sanguíneas maduras (HANSON; MADDISON, 2010).

A atividade da da COX ainda pode variar dentro de uma espécie em diferentes tecidos (p. ex., sangue total versus gastrointestinal versus sinovial). Ainda o ensaio com sangue é o modelo mais fisiológico do que a maioria das linhagens celulares e é útil para manter como o padrão para comparar a atividade do AINE (HANSON; MADDISON, 2010). Outros fatores podem influenciar o grau de segurança dos AINEs incluem o grau de acidez de qualquer pró-fármaco, a meia vida plasmática o grau de recirculação enterohepática e o potencial para polimorfismo no metabolismo (HANSON; MADDISON, 2010).

A COX-1 é uma enzima constitutiva, sendo encontrada na sua forma ativa abundantemente em tecidos como estômago, intestino, rins e plaquetas (RANG; DALE, 2016), é a principal fonte de prostanoides destinados a conservação da integridade da mucosa gástrica, perfusão renal e hemostasia vascular (GROSSER et all, 2015). A manifestação da COX-2 é modulada por reguladores da resposta inflamatória como concentração sérica do hormônio do crescimento, citocinas e mitógenos (SOBOLEWSKI et al, 2010; KARIMZADEH et al 2013). A COX-2 está especialmente envolvida nos processos patológicos referentes a dor, inflamação e febre (HILARIO et al 2006).

1.2.1 Biologia das ciclooxigenases

As prostaglandinas foram purificadas dos tecidos pela primeira vez na década de 1930 e logo se constatou exercerem efeitos na pressão sanguínea e na contração da musculatura lisa (GOLDBLATT, 1933). Muito mais tarde, o ácido araquidônico (AA) foi identificado como o precursor comum das prostaglandinas

(VAN DORP et al., 1964; BERGSTROM et al., 1964), seguido pela identificação da ciclooxigenase (COX) como a enzima que cicliza e oxigena o AA para produzir prostaglandina (HAMBERG et al., 1974). A enzima COX purificada, por sua vez, foi obtida de vesículas seminais de ovinos e bovinos (HEMLER; LANDS, 1976; MIYAMOTO et al., 1976). Está agora bem estabelecido que uma variedade de isomerases e oxidorredutases produzem um conjunto de prostaglandinas biologicamente importantes a partir de um intermediário comum produzido pela COX. O encontro entre a bioquímica e a farmacologia da prostaglandina ocorreu em 1971, quando Sir John Vane (1971) demonstrou que a aspirina, a indometacina e o salicilato, anti-inflamatórios não esteróides comuns (AINEs) exerciam seu efeito inibindo a COX. Antes desse período, os AINEs eram comumente usados na medicina para aliviar a dor, a inflamação e a febre sem, contudo, se compreenderpor qual mecanismo faziam isso.

Logo após o reconhecimento de que os AINEs funcionam através da inibição da COX, foi proposto que existia mais de uma enzima COX. Levantou-se a hipótese de que uma forma de COX, pela qual o paracetamol teria particular afinidade, existisse no cérebro canino e que não estaria presente em outros tecidos ou espécies (FLOWER; VANE, 1972). A evidência mais convincente de que existia maisde uma COX foi detecção de prostaglandina em vários tecidos após a estimulação com mitógeno. Por exemplo, Habenicht e colegas (1985) demonstraram picos precoces (10 minutos) e tardios (2 a 4 horas) na síntese de prostaglandinas em uma linhagem de fibroblastos em cultura. Apenas o pico de indução tardio era sensível a inibição da síntese proteica e, portanto, foi considerado induzível. Finalmente, em 1991, dois laboratórios relataram independentemente uma sequência de genes que codificava uma nova enzima induzível COX (SIMMONS et al., 1991; KUJUBU et al., 1991). Agora está claro que a COX original isolada de vesículas seminais não era induzível, identificada como COX-1, enquanto a isoforma recém-identificada era induzível e referida como COX-2.

Mais recentemente, uma variante específica da COX-1 foi identificada no cérebro de cães, denominada COX-3 pelos autores (CHANDRASEKHARAN et al., 2002). Esta enzima resulta do gene COX-1 que retém 90 nucleotídeos adicionais do intron-1. Assim, diferentemente da COX-2, que é codificada a partir de um gene único, a COX-3 é considerada uma transcrição variante do gene da COX-1. É, no

entanto, biologicamente diferente da COX-1; A COX-3 contém menos atividade de síntese de prostaglandinas, e parece que os analgésicos e antipiréticos acetaminofeno e dipirona inibem preferencialmente sua atividade. O mRNA da COX-3 foi isolado em muitos outros tecidos, incluindo córtex cerebral humano, aortahumana e endotélio cerebral de roedores, coração, rim e tecidos neuronais. No entanto, em humanos e roedores, uma proteína COX-3 sensível ao acetaminofeno não é expressa porque a retenção do intron-1 adiciona 94 e 98 nucleotídeos, respectivamente, à estrutura do mRNA da COX-3. Como o código genético é um código triplicado (3 nucleotídeos para formar um aminoácido), a retenção do íntron em ambas as espécies resulta em uma defasagem na mensagem de RNA e a correta codificação de aminoácidos, resultando na produção de uma proteína com uma sequência de aminoácidos completamente diferente do que a COX-1 ou COX-2; e mais importante, sem sensibilidade ao acetaminofeno (HERSH et al., 2005).

As enzimas COX têm importantes papéis biológicos e fisiopatológicos. Uma reação adversa comum observada com os AINEs clássicos é a ulceração gastrointestinal (GI), que pode ser melhor explicada com uma compreensão mais completa que temos hoje do papel de hormônio autacoide das prostaglandinas. A síntese de prostaglandina geralmente atribuível à COX-1 foi documentada em todas as partes do trato gastrointestinal como o músculo gástrico, mucosa gástrica, cólon, reto, íleo, ceco, duodeno, jejuno e esôfago (WHITTLE et al., 1983). As prostaglandinas são consideradas citoprotetoras, e os danos à mucosa gástricapodem ser reduzidos ou eliminados pela co-administração de várias prostaglandinas (MILLER, 1983). Esse efeito citoprotetor é causado por três mecanismos gerais. Primeiro, as prostaglandinas reduzem a secreção de ácido gástrico pelas células parietais do estômago (GERKENS et al., 1978). Segundo, as prostaglandinas exercem um efeito vasodilatador direto na mucosa gástrica, aumentando assim o fluxo sanguíneo da mucosa e mantendo a integridade do tecido gástrico (WHITTLE et al., 1978). Por fim, as prostaglandinas estimulam a produção de muco viscoso e bicarbonato pelas células epiteliais e dos músculos lisos do estômago, que desempenham um papel defensivo contra lesões da mucosa causadas pelo suco gástrico (ALLEN; GARNER, 1980). Essas observações levaram à noção geral de que a preservação da função da COX-1 deve minimizar as reações adversas gastrointestinais atribuíveis aos AINEs.

Além de seu efeito citoprotetor na mucosa gástrica, as prostaglandinas desempenham um papel fisiológico importante no rim, sistema nervoso central (SNC), sistema reprodutivo e sistema cardiovascular. No rim, as prostaglandinas vasodilatadoras desempenham papel fundamental na regulação do fluxo sanguíneo renal, na diminuição da resistência vascular, na dilatação do leito vascular renal e no aprimoramento da perfusão de órgãos (WHELTON, 1999). No SNC, a COX-1 é encontrada em neurônios em todo o cérebro, onde pode estar envolvida em funções integradoras complexas (YAMAGATA et al., 1983). A COX-1 também é expressa nos tecidos fetal, amniótico e uterino, onde estabelece o implante, mantém a gravidez e contribui para o desenvolvimento placentário (TROUTMAN et al., 1996; CHAKRABORTY et al., 1996). As plaquetas sanguíneas contêm apenas COX-1, que converte AA no potente pró-agregador e vasoconstritor tromboxano A2 (TXA2); esta é a justificativa para o uso de compostos seletivos de COX-1 (por exemplo, aspirina) em seres humanos para prevenir infarto do miocárdio.

Uma menção especial sobre a segurança cardiovascular de drogas seletivas para COX-2 deve ser feita. Ações regulatórias e legais foram tomadas para alguns medicamentos inibidores seletivos da COX-2 (COXIBs) na saúde humana como resultado de aparentes eventos cardiovasculares adversos. A preocupação na medicina humana é que o uso de inibidores da COX-2 pode levar a doenças cardíacas ou derrames (KROTZ et al., 2005), o que não parece ser um problemapara cães. Portanto, além da segurança GI aprimorada, os AINEs que preservam a atividade da COX-1 podem presumivelmente poupar outras funções importantes do sistema orgânico.

A principal razão para o uso clínico dos AINEs na medicina veterinária é tratar a inflamação, dor e febre, reduzindo a síntese de prostaglandinas provocada pela COX-2 induzível. Citocinas pró-inflamatórias e mitógenos produzidos como resultado de estímulos lesivos induzem COX-2. Um papel fundamental da COX-2 na inflamação articular foi demonstrado através da indução da expressão da COX-2 em condrócitos, osteoblastos e células endoteliais da microcirculação sinovial (SZEZEPANSKY et al., 1994). Em conjunto, foi proposto que a inibição seletiva da COX-2 deve resultar em atividade anti-inflamatória, enquanto a ação poupadora de COX-1 deve minimizar os danos gastrointestinal, renal e outros associados aos AINEs (VANE; BOTTING, 1998).

1.2.2 Ciclooxigenases: descoberta e desenvolvimentos de medicamentos

Mesmo antes da descoberta do COX-2, as empresas farmacêuticas estavam procurando por AINEs com um perfil de segurança GI mais favorável. Este trabalho resultou no desenvolvimento de três medicamentos voltados para a saúde humana que foram posteriormente desenvolvidos para medicina veterinária: carprofeno, etodolaco e meloxicam. Após a descoberta da COX-2 em 1991, mostrou-se que esses novos AINEs com maior segurança gastrointestinal também inibem seletivamente a COX-2, justificando, assim, seu melhor perfil de segurança gastrointestinal. Após essas introduções iniciais, métodos de triagem de medicamentos com seletividade ainda maior em relação à COX-2 foram desenvolvidas, com a presunção de que um perfil de segurança mais alto poderia ser alcançado minimizando ainda mais a inibição da COX-1. Como resultado deste trabalho, novos compostos foram introduzidos na medicina veterinária, incluindo o deracoxib e firocoxib.

Com base em informações experimentais e dados clínicos, a correlação da seletividade da COX-2 com AINEs mais seguros foi amplamente demonstrada. No entanto, dados mais recentes apoiam uma função da COX-2 no estômago que pode ter um impacto na segurança gastrointestinal dos AINEs seletivos da COX-2. Por exemplo, a indução de COX-2 foi documentada na gastrite por Helicobacter pylori,na doença inflamatória intestinal e em infecções bacterianas da mucosa gástrica; assim, a administração de um inibidor da COX-2 pode se tornar prejudicial na presença de inflamação gastrointestinal. Isso é suportado em estudos nos quais animais transgênicos sem o gene COX-1 não desenvolveram úlceras gástricas espontaneamente (LANENBACH et al., 1995), porém a administração de um inibidor seletivo de COX-2 exacerbou a lesão da mucosa (MORTEAU et al., 2000). De forma análoga, a administração combinada do AINE não seletivo indometacina combinado com etoricoxibe em ratos, foi muito mais danoso para a mucosa gástrica do que a administração de indometacina apenas (BRESSAN; TONUSSI, 2008). Em outro estudo em um modelo de colite em ratos, a administração de um inibidor seletivo da COX-2 em doses que não inibem a COX-1 resultou em inibição significativa da síntese da prostaglandina da mucosa e aumento acentuado do dano colônico (REUTER et al., 1996). Quando o tratamento continuou com um medicamento

seletivo para COX-2 por 1 semana nesses ratos, a lesão do cólon foi exacerbada para perfuração, resultando em 100% de morte. Em conjunto, esses dados sugerem que a COX-2 também pode ser necessária para a defesa GI, e as úlceras podem resultar da inibição da COX-2 e COX-1.

Esse perfil fisiopatológico pode justificar a perfuração do trato GI relatada em cães administrados com deracoxib, um inibidor altamente seletivo da COX-2 (LASCELLES et al., 2005). Em uma avaliação retrospectiva dos registros de 29 cães tratados com deracoxib nos quais a perfuração do trato GI foi documentada, 20 cães morreram ou foram sacrificados e 9 sobreviveram. Dezesseis (55%) dos 29 cães haviam recebido deracoxib em uma dosagem superior à aprovada pela FDA para a indicação específica a ser tratada. Dezessete (59%) cães haviam recebido pelo menos um outro AINE ou um glicocorticoide em estreita associação temporal (dentro de 24 horas) com a administração de deracoxib (isto é, imediatamente antes ou depois). No total, 26 (90%) cães receberam deracoxib em uma dose superior à aprovada ou receberam pelo menos outro AINE ou glicocorticoide em estreita associação temporal com a administração de deracoxib. A perfuração e a morte pareciam estar relacionadas a doses mais altas do que as aprovadas de deracoxib ou da co-administração com outros AINEs ou glicocorticoides. Os autores concluíram que o deracoxib deve ser usado apenas em doses aprovadas e que glicocorticoides e outros AINEs menos seletivos não devem ser co-administrados em estreita associação temporal com inibidores seletivos da COX-2.

Após a descoberta de AINEs seletivos para COX-2, uma estreita relação entre essa enzima e a manutenção da função renal tem sido estabelecida. Consequentemente, outra preocupação levantada é a segurança dos AINEs seletivos para COX-2 em relação à função e a isquemia renal (VAN RYN; PAIRET, 1999). Até o momento, as evidências não sustentam a ideia de que os AINEsseletivos de COX-2 aumentam o risco de lesão renal quando usados cronicamente para osteoartrite, por exemplo. Também não há a menor evidência de risco renal quando são usadas para controlar a dor perioperatória em animais saudáveis, em conjunto com os cuidados de suporte intraoperatórios padrão. Por exemplo, em um estudo multicêntrico cego de 454 cães submetidos a vários procedimentos de tecidos moles, os cães receberam carprofeno (4,4 mg/Kg) aproximadamente 2 horas antes da cirurgia e depois uma vez ao dia após a cirurgia, conforme necessário

(CLARK et al., 2001). As variáveis patológicas clínicas renais relevantes avaliadas incluíram, a análise de urina e a relação gama-glutamil-transpeptidase (GGT) / creatinina na urina. Nenhum dos cães desenvolveu insuficiência renal. Esses resultados foram repetidos em vários estudos pequenos e grandes, usando beagles de laboratório e cães de propriedade de clientes com vários AINEs seletivos de COX-2.

É importante ressaltar que quanto maior a inibição da COX-2 sobre a COX-1 maior a segurança gastrointestinal. Portanto, como ferramenta de descoberta de medicamentos, compostos com inibição limitada de COX-1 (poupadores de COX-1) em testes in vitro, são candidatos a avaliação adicional por empresas farmacêuticas. Embora seja tentador equiparar uma taxa de inibição in vitro da COX-2 / COX-1 à segurança geral in vivo, os dados não suportam essa abordagem. A verdadeira segurança geral para qualquer composto individual é baseada em sua avaliação em estudos de margem de segurança de laboratório, estudos de segurança reprodutiva e estudos de campo multicêntricos às cegas em animais de propriedade de clientes. Portanto, ao escolher um composto seletivo para COX-2 para uso clínico, todos os dados in vivo devem ser levados em consideração para entender a segurança relativa e o uso continuado deve se basear no desempenho do medicamento no indivíduo em tratamento. Portanto, para apoiar um entendimento completo da seleção de AINEs e do uso contínuo em um ambiente clínico, a discussão a seguir sobre os medicamentos individuais concentra-se em medicamentos baseados em evidências que apoiam seu uso seguro e eficaz em animais de companhia.

1.2.3 Medicamentos seletivos para ciclooxigenase-2 em uso veterinário

Carprofeno

O carprofeno foi o primeiro AINE seletivo para COX-2 aprovado para uso em cães com aplicação de nova droga animal. Sua inibição seletiva da COX-2 foi demonstrada in vitro e ex vivo (RICKETTS et al., 1998; SESSIONS et al., 2005). O carprofeno é indicado para o alívio da dor e inflamação associada à osteoartrite e para o controle da dor pós-operatória associada a tecidos moles e procedimentos ortopédicos em cães. Está disponível como cápsulas, comprimidos para mastigar ou

uma solução para injeção subcutânea. A dose aprovada é de 4,4 mg / kg, administrada uma vez ao dia ou 2,2 mg / kg administrado duas vezes ao dia.Quando usada para dor pós-operatória, a dose deve ser administrada 2 horas antes da cirurgia.

Como afirmado anteriormente, o desenvolvimento inicial do carprofeno precedeu a descoberta da COX-2. Portanto, logo após sua introdução, foi sugerido que o carprofeno não funciona através da inibição da COX, com base em estudos usando modelos de inflamação in vivo. Primeiro, foi observado em dados iniciais que o carprofeno não teve efeito na síntese de prostaglandinas em camundongos (STRUB et al., 1982). Agora sabemos, no entanto, que os dados de sistemas murinos não devem ser extrapolados para potência e eficácia em cães por dois motivos: pode haver diferenças inerentes entre as espécies em potência e seletividade entre as enzimas COX-1 e COX-2, e existem significativas diferenças nometabolismo entre ratos e cães que dificultam a interpretação dos dados in vivo. Segundo, o carprofeno não inibiu a síntese ex vivo de tromboxano B2 (TXB2) plaquetária na dose de 0,7 mg / kg em cães (MCKELLAR et al., 1990). Desde a descoberta da COX-2, a síntese ex vivo do TXB2 é considerada um ensaio aceito para a inibição da COX-1 e, dada a seletividade do carprofeno para a COX-2 (RICKETTS et al., 1998), esses dados são consistentes com seu mecanismo de ação. Terceiro, em gatos, enquanto 0,7 mg / kg não inibiu a síntese de TXB2, 4,0 mg
/ kg reduziram a síntese ex vivo de TXB2 por até 24 horas quando administrados por via subcutânea (TAYLOR et al., 1996). Nos gatos, o carprofeno tem uma potência e seletividade semelhantes contra COX-1 e COX-2, mas não é metabolizado com a mesma eficiência em comparação com os cães. A dose mais baixa de 0,7 mg / kg provavelmente resultou em níveis sanguíneos abaixo da concentração inibitória de COX-1, enquanto a dose de 4,0 mg / kg provavelmente excedeu a concentração inibitória de COX-1 por um período prolongado. Tomados em conjunto, esses dados não refutam uma atividade inibitória sobre a COX-2, mas a sustentam, apesar de que os níveis ex vivo de prostaglandina E2 (PGE2) não foram determinados.

A eficácia do carprofeno no tratamento da osteoartrite foi estabelecida em um estudo multicêntrico em cães diagnosticados com osteoartrite (VASSEUR et al.,1995). Estudos de segurança em cães saudáveis e de laboratório demonstraramque o carprofeno possui uma alta margem de segurança, de acordo com o rótulo de

informações de prescrição dos EUA. Quando administrado em 1, 3 e 5 vezes a dose diária total recomendada por 6 semanas, nenhuma reação adversa significativa foi relatada. Quando 10 vezes a dose diária total recomendada foi administrada por 14 dias, foi relatada hipoalbuminemia em dois dos oito cães, mas não houve ulceração gastrointestinal. Em estudos de segurança separados, com duração aproximada de 2 semanas e 1 ano, os cães foram administrados por via oral até 5,7 vezes a dose diária total recomendada. Não foram relatadas alterações grosseiras ou histológicas em nenhum dos animais tratados, com o achado primário sendo um aumento na alanina aminotransferase (ALT) sérica de aproximadamente 20 UI em cães que receberam as doses mais altas.

Em estudos de campo, anorexia, vômito e diarreia são as reações adversas mais comumente relatadas, afetando aproximadamente 9 em cada 10.000 cães tratados (FOX; CAMPBELL, 1999). Ao contrário da aparentemente alta margem de segurança descrita em estudos de laboratório e de campo, no entanto, também foi relatada toxicidade hepática idiossincrática (MACPHAIL et al., 1998). As informações de farmacovigilância do fabricante descreveram ainda o envolvimento hepático em duas categorias: enzimas elevadas sem disfunção hepática que afetam 4,2 casos por 10.000 cães tratados e insuficiência ou falha hepática que afeta 1,7 casos por 10.000 cães tratados (FOX; CAMPBELL, 1999). Como resultado, recomenda-se a obtenção de amostras de sangue pré-tratamento para estabelecer uma linha de base. As amostras de sangue pós-tratamento devem ser obtidas em intervalos regulares ou se houver suspeita de reação adversa. A anorexia parece estar associada à hepatopatia, bem como à elevação da ALT e da aspartato aminotransferase (AST) nos primeiros dias. Se encontrado, o carprofeno deve ser descontinuado e os cuidados de suporte iniciados. Deve-se notar que, com a adição de outros AINEs aprovados, a farmacovigilância demonstrou que a toxicidade hepática não se limita ao carprofeno.

Algumas comparações com outros medicamentos também foram feitas. Em um estudo, o carprofeno foi comparado ao meloxicam em cães com osteoartrite (MOREAU et al., 2003). Um total de 16 cães foram tratados com meloxicam (0,2 mg / kg uma vez e depois 0,1 mg / kg diariamente) ou carprofeno (2,2 mg / Kg duas vezes ao dia) por 60 dias. A melhora subjetiva não foi observada pelos proprietários dos cães tratados com carprofeno, mas foi observada nos cães tratados com

meloxicam, o que contradiz os achados relatados anteriormente (TAYLOR et al., 1996). Cirurgiões ortopédicos notaram melhora subjetiva em ambos os grupos, e melhorias objetivas na força de reação ao solo através de uma placa de força foram documentadas em ambos os grupos. A incapacidade dos proprietários de identificar uma melhora nos cães tratados com carprofeno pode ser o resultado de uma grande variabilidade nas avaliações subjetivas em observadores não treinados e do pequeno número de animais participantes do estudo.

Em outro estudo (HANSON et al., 2004), 575 cães diagnosticados com osteoartrite foram tratados com firocoxib (5 mg / kg / d), carprofeno (4 mg / kg / d) ou etodolac (10–15 mg / kg / d) por 30 dias. Havia 292 cães tratados com firocoxib, 132 com carprofeno e 151 com etodolac. Não houve relato comparativo de eficácia; no entanto, menos cães apresentaram diarreia com firocoxib (3,1%) do que com carprofeno (6,8%). Além disso, a incidência de pelo menos um evento relacionado à saúde foi menor com firocoxib (1,0%) em comparação com carprofeno (6,1%). No entanto, não foi possível saber a qual eventos relacionados à saúde os autores se referiam exatamente, pois estes dados foram encontrados em um resumo de congresso.

A eficácia do carprofeno no controle da dor pós-operatória foi estabelecida em um estudo no qual foi comparado com o opioide petidina (LASCELLES et al., 1994). Quarenta cães submetidos a uma variedade de procedimentos cirúrgicos ortopédicos foram aleatoriamente designados para petidina (2 mg / kg administrado antes da cirurgia e 3 mg / kg após a cirurgia) ou carprofeno (4 mg / kg administrado antes da cirurgia). O carprofeno proporcionou um alívio da dor um pouco melhor que a petidina, produziu menos sedação e proporcionou boa analgesia durante as 18 horas em que os cães estavam no hospital. Posteriormente, foi demonstrado que uma melhor analgesia era fornecida quando o carprofeno era administrado antes da cirurgia em comparação com a administração pós-operatória [CLARK et al., 2001; WELSH et al., 1997; LASCELLES et al., 1998).

A segurança do carprofeno em associação com anestesia e cirurgia foi extensivamente examinada em cães saudáveis. Um resumo de segurança foi relatado em 628 cães que foram alocados aleatoriamente para administração de placebo (312 cães) ou carprofeno (316 cães) por via oral ou subcutânea na dose de
2 mg / lb (4,4 mg / kg) aproximadamente 2 horas antes da cirurgia e depois

diariamente após a cirurgia, conforme necessário (CURTO et al., 1995). Os sujeitos do estudo foram cães pertencentes a clientes, submetidos a práticas veterinárias para um dos seguintes tipos de cirurgia: ovario-histerectomia (262 cães), cirurgia auditiva (192 cães) ou reparo cruzado (174 cães). Não houve diferenças clinicamente significativas nas variáveis patológicas clínicas médias avaliadas, incluindo hematologia, perfil de coagulação, exame de urina, razão GGT / creatinina urinária e sangue oculto nas fezes. Além disso, os casos de saúde anormal foram leves e pouco frequentes, com distribuições semelhantes para os cães tratados com placebo e carprofeno. O carprofeno também demonstrou não ter efeito no tempo de sangramento em cães conscientes (HICKFORD et al., 2001) e cães submetidos a cirurgia ortopédica (GRISNEAUX et al., 1999). Além disso, quando administrado a cães normais submetidos à anestesia, o carprofeno não causou alterações clinicamente importantes na função renal (BERGMANN et al., 2005; FORSYTH et al., 2000; LOBETTI; JOUBERT, 2000; CRANDELL et al., 2004). Finalmente, o
carprofeno não tem efeito na concentração alveolar mínima de halotano quando administrado em cães (ALIBHAI; CLARKE, 1996).

Etodolac

O etodolac é aprovado em cães para o tratamento da dor e inflamação associada à osteoartrite. Está disponível em comprimidos marcados e é aprovado na dose flexível de 10 a 15 mg / kg administrada uma vez ao dia com base na capacidade de resposta da condição da doença e na tolerância individual ao medicamento. Foi relatado que o etodolac inibe a COX-2 preferencialmente conforme avaliado em um ensaio de sangue total canino (WILSON et al., 2004). Isso parece ser corroborado com base na segurança GI relatada. Em cães de laboratório saudáveis, administrados com etodolac na dose aprovada pelo período de 1 mês, as lesões gástricas foram menores quando observadas endoscopicamente e foram equivalentes às causadas por carprofeno e placebo (REIMER et al., 1999; NISHIHARA et al., 2001). No entanto, existem dados opostos sugerindo que o etodolac pode não inibir seletivamente a COX-2. Por exemplo, em cães com osteoartrite que administraram etodolac na dose aprovada por 10 dias, as concentrações de PGE2 no sangue não foram menores em comparação com a linha

de base (SESSIONS et al., 2005). Por outro lado, o carprofeno e o deracoxib suprimiram significativamente as concentrações de PGE2 no sangue. Nesse mesmo estudo, nenhum dos medicamentos suprimiu o TXB2 no sangue total ou prostaglandina E1 gástrica (PGE1), enquanto os três medicamentos diminuíram significativamente a síntese gástrica e sinovial de PGE2. Este efeito diferencial na síntese de prostaglandinas sugere que o etodolac pode ser poupador de COX-1, mas também tem efeitos variáveis sobre COX-2, dependendo do tecido. Por outro lado, em um ensaio *in vitro*, foi relatado que o etodolac era seletivo para COX-1 (STREPPA et al., 2002).

A eficácia do etodolaco no tratamento da osteoartrite foi estabelecida em um estudo multicêntrico em cães de propriedade de clientes diagnosticados com osteoartrite (BUDSBERG et al., 1999). De acordo com o as informações de prescrição nos EUA, o etodolac foi bem tolerado quando administrado na doseaprovada por períodos de até 1 ano. Em um estudo com cães de laboratório saudáveis, a administração oral na dose aprovada por até 12 meses resultou em alguns cães mostrando uma leve perda de peso; fezes frouxas, mucoides, mucosanguíneas ou diarreica; e hipoproteinemia. Foram observadas erosões nointestino delgado em um dos oito cães que receberam 15 mg / kg após 6 meses de administração diária. Em doses elevadas de 40 mg / kg / d ou mais (2,7 vezes a dose diária máxima), o etodolac causou ulceração gastrointestinal, vômitos, sangue oculto nas fezes e perda de peso. A uma dose de 80 mg / kg / d ou superior (5,3 vezes a dose diária máxima), seis dos oito cães tratados morreram ou se tornaram moribundos como resultado da ulceração gastrointestinal. Um cão morreu dentro de3 semanas após o início do tratamento, enquanto os outros cinco morreram após 3 a 9 meses de tratamento diário. A morte foi precedida por sinais clínicos de êmese, anormalidades fecais, diminuição da ingestão de alimentos, perda de peso e membranas mucosas pálidas. Nefrose tubular renal também foi encontrada em um cão tratado com 80 mg / kg por 12 meses. Esses estudos em conjunto parecem mostrar que o etodolac tem uma margem de segurança relativamente mais estreita, pois foram relatados eventos adversos graves e morte em doses maiores que a dose aprovada.

O etodolac pode ter uma influência no equilíbrio hormonal que merece atenção (NESS et al., 2003). Em cães com distúrbios ortopédicos atendidos na

clínica e que receberam etodolac na dose aprovada, houve uma diminuição significativa nos valores de tireoxina (T4), com 21% dos valores abaixo do intervalo de referência. Pode-se dizer que houve um aumento significativo no hormônio estimulador da tireoide canino (cTSH), mas nenhum dos valores estava acima do intervalo de referência. Não houve alteração significativa nos valores médios de tiroxina livre (fT4); no entanto, 10% dos valores ficaram abaixo do intervalo de referência. Contudo, esse tipo de efeito não foi observado em cães sem raça definida submetidos a tratamento com etodolac por 1 mês, embora tenham sido detectadas reduções significativas nas concentrações plasmáticas de proteína total, albumina e globulina nos dias 14 e 28 da administração (PANCIERA; JOHNSTON, 2002).

Foi notificada ceratoconjuntivite seca (CCS) em cães tratados com etodolaco. De acordo com os relatórios de eventos adversos a medicamentos da FDA-CVM, as queixas de CCS compreenderam 78 de 1169 relatórios totais de eventos adversos associados ao etodolac durante um período de 28 meses de 1999 a 2001 (HAMPSHIRE et al., 2004). A idade média dos cães foi de 10,2 anos, e o intervalo de tempos de início após a primeira administração do medicamento foi de 6 dias a 18 meses, com a maioria dos incidentes ocorrendo entre 3 meses e 1 ano após a primeira administração. Embora o mecanismo exato não esteja definido, evidências empíricas sugerem que, quando o CCS atribuível à administração de etodolac se desenvolve, ela é grave e geralmente irreversível (STILES, 2004). Isso pode ocorrer porque os cães continuam a receber etodolaco após o desenvolvimento do CCS. Consequentemente, os sinais de CCS, como blefarospasmo, hiperemia conjuntival e secreção ocular mucoide, devem ser monitorados. Caso sejam observados sinais clínicos de CCS, a produção de lágrimas deve ser avaliada antes da continuação da terapia.

Meloxicam

O meloxicam é aprovado em cães para o controle da dor e inflamação associada à osteoartrite. No primeiro dia de administração, uma dose de carga de 0,2 mg / kg deve ser administrada uma vez, seguida de 0,1 mg / kg administradauma vez ao dia em todos os dias subsequentes. Uma solução injetável de 5 mg /

mL, indicada para o controle da dor e inflamação associada à osteoartrite, também foi aprovada para cães. Note-se que não é aprovado para dor pós-operatória. A forma injetável deve ser administrada inicialmente em dose única a 0,2 mg / kg por via intravenosa ou subcutânea, seguida da suspensão oral, se necessário, iniciando 24 horas após a injeção.

A seletividade de inibição da COX-2 pelo meloxicam foi estabelecida através de ensaios in vitro (WILSON et al., 2004; KAY-MUGFORD et al., 2000; BRIDEAU et al., 2001). Essa seletividade é corroborada *in vivo* pela segurança gastrointestinal demonstrada tanto em cães saudáveis (BOSTON et al., 2003; FORSYTH et al., 1998) como em cães com osteoartrite (JONES et al., 2002). Além disso, e em concordância com outros COXIBs, a segurança gastrointestinal foi menor quando o meloxicam foi co-administrado com dexametasona por 3 dias (0,25 mg / kg administrados por via subcutânea a cada 12 horas) e, como todos os AINEs, deve-se tomar cuidado quando usado em conjunto com glicocorticoides (BOSTON et al., 2003).

A eficácia da formulação oral de meloxicam para o controle da dor e inflamação associada à osteoartrite foi demonstrada em um modelo de sinoviteinduzida em cães (CROSS et al., 1997; BORER et al., 2003) e em ensaios multicêntricos em cães de propriedade de clientes (MOREAU et al., 2003; DOIG et al., 2000; NELL et al., 2002). Curiosamente, na sinovite aguda induzida por injeção intra-articular de urato monossódico, o meloxicam foi menos eficaz que o carprofeno e o etodolac, conforme medido pelas forças de reação ao solo aplicadas em uma placa de força (BORER et al., 2003). A solução injetável também foi avaliada emcães com osteoartrite em um ensaio clínico randomizado, controlado e multicêntrico (PETERSON; KEEFE, 2004). Neste estudo, os cães foram aleatoriamente designados para meloxicam (n = 105, 0,2 mg / kg administrado por via subcutânea uma vez no dia 1 e, em seguida, 0,1 mg / kg administrados por via oral a cada 24 horas por 13 dias) ou placebo (n = 112). Os cães tratados com meloxicam tiveram uma melhora significativamente maior nos escores clínicos gerais atribuídos por um veterinário cego ao tratamento, em comparação com os escores basais, nos dias 8 e 15 do que os cães tratados com placebo.

O meloxicam demonstra ampla margem de segurança quando avaliado em cães saudáveis de laboratório. Administrado por via oral uma, três e cinco vezes a

dose recomendada sem reações adversas clinicamente significativas (8 cães por grupo). Foram observadas algumas alterações relacionadas ao tratamento observadas na hematologia e na química, incluindo diminuição da contagem de glóbulos vermelhos em 4 cães que receberam três vezes a dose recomendada e 3 cães que receberam cinco vezes a dose recomendada; diminuição do hematócrito em 18 dos 24 cães (incluindo 3 cães controle); neutrofilia relacionada à dose em 1 cão que recebeu uma vez a dose recomendada, 2 cães que receberam três vezes a dose recomendada e 3 cães deram cinco vezes a dose recomendada; evidência de anemia regenerativa em 2 cães que receberam três vezes a dose recomendada e 1 cão que recebeu cinco vezes a dose recomendada; aumento do nitrogênio da uréia no sangue (BUN) em 2 cães que receberam cinco vezes a dose recomendada; e diminuição da albumina em 1 cão, administrado cinco vezes a dose recomendada. Não foram observadas alterações renais macroscópicas ou microscópicas em nenhum cão que recebeu meloxicam. As principais reações adversas observadasem estudos de campo, conforme relatado no rótulo de informações de prescriçãodos EUA, são vômitos, diarréia e inapetência, semelhantes às de outros AINEs (Clark, 2006). As reações adversas adicionais relatadas na literatura incluem hepatotoxicidade e morte (NAKAGAWA et al., 2005), úlcera duodenal perfurante (DUERR et al., 2004) e peritonite secundária à ulceração (REED, 2002). Como com outros AINEs, recomenda-se o teste laboratorial apropriado para estabelecer dados bioquímicos hematológicos e séricos basais antes e periodicamente durante a administração.

Embora não seja aprovado para uso no controle da dor associada à cirurgia de tecidos moles, existem inúmeros relatos sobre o uso do meloxicam para este fim. Em uma avaliação limitada ao dia da cirurgia, 15 cães receberam meloxicam (0,2 mg / kg por via subcutânea) ou butorfanol (0,2 mg / kg por via intramuscular) 30 minutos antes da indução anestésica, seguida por ovario-histerectomia (CAULKETT et al., 2004). Nas primeiras 12 horas após a cirurgia, os animais que receberam meloxicam sofreram significativamente menos dor do que aqueles administrados com butorfanol, com base em vários métodos de avaliação da dor. Em outro estudo que avaliou várias cirurgias abdominais em cães saudáveis, 12 cães receberam meloxicam (0,2 mg / kg por via intravenosa), cetoprofeno (2 mg / kg por via intravenosa) ou butorfanol (0,2 mg / kg por via intravenosa) após indução anestésica

(MATHEWS et al., 2001). No final da operação, os cães do grupo butorfanol receberam uma segunda dose (0,2 mg / kg por via intravenosa). Usando avaliações subjetivas da dor, a eficácia geral foi classificada como boa ou excelente em 9 dos 12 cães que receberam meloxicam, em comparação com 9 dos 12 cães que receberam cetoprofeno e apenas 1 dos 12 cães que receberam butorfanol. Concluiu-se que os efeitos analgésicos do meloxicam foram comparáveis aos do cetoprofeno e superiores aos do butorfanol durante o período de observação de 20 horas. Em um estudo final avaliando a dor em tecido mole no pós-operatório, o tratamento e as observações foram estendidos além do dia da cirurgia (LEECE et al., 2005). Durante 72 horas, 13 cães receberam meloxicam (0,2 mg / kg por via subcutânea) ou carprofeno (4 mg / kg por via subcutânea) 30 minutos antes da indução anestésica, seguido de ovario-histerectomia. Começando no dia após a cirurgia, o tratamento foi continuado e os cães receberam uma suspensão oral de meloxicam (0,1 mg / kg uma vez ao dia com alimentos) ou carprofeno (2 mg / kg duas vezes ao dia). O carprofeno e o meloxicam forneceram analgesia satisfatória por 72 horas, apoiando a ideia de que a terapia pode ser estendida além do dia da cirurgia.

A segurança da administração de meloxicam para controlar a dor associada à cirurgia de tecidos moles também é suportada. Em um estudo para avaliar a hemostasia primária, 10 cadelas saudáveis submetidas à ovario-histerectomia eletiva receberam meloxicam (0,2 mg / kg por via intravenosa) e as cadelas controle receberam um volume equivalente de solução salina administrada por via intravenosa (FRESNO et al., 2005). Não houve efeito na agregação plaquetária, tempo de sangramento da mucosa bucal, contagem de plaquetas ou índices hematológicos quando avaliados em 0, 1, 6 e 24 horas após a administração de meloxicam. Outros estudos demonstraram que o meloxicam administrado durante a cirurgia não afeta o tempo de sangramento (LEECE et al., 2005; FRESNO et al., 2005), ALT, BUN ou creatinina (FRESNO et al., 2005). Embora não tenha sidoavaliado em animais submetidos à cirurgia, a segurança renal do meloxicam foi avaliada em cães saudáveis, anestesiados e submetidos a estimulação elétrica dolorosa (FORSYTH et al., 2000). O meloxicam (0,2 mg / kg por via intravenosa) foi administrado a 12 Beagles adultos jovens e saudáveis, 1 hora antes da indução anestésica, e os cães foram então submetidos a estimulação elétrica intermitentepor 30 minutos. Não houve efeito na taxa de filtração glomerular ou nas

concentrações séricas de uréia e creatinina em comparação com os valores para o tratamento salino.

Novamente, embora não tenha sido aprovado para uso, existem vários relatos sobre o uso do meloxicam para o controle da dor associada à cirurgia ortopédica no dia da cirurgia. Em um ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego, 60cães, pertencentes a clientes, com distúrbios ortopédicos cirúrgicos foram designados aleatoriamente para meloxicam (0,2 mg / kg administrado por via intravenosa imediatamente antes da indução) ou cetoprofeno (2 mg / kg administrado por via intravenosa 30 minutos antes do fim da cirurgia) (DENEUCHEet al., 2004). Não foram observadas diferenças significativas na dor, apoiando o uso de meloxicam na dor ortopédica cirúrgica por 24 horas. Além disso, não houve efeito no tempo de sangramento bucal e na coagulação do sangue total. A fosfatasealcalina (FA) e ALT estavam significativamente elevadas em comparação com a linha de base em ambos os grupos, mas isso foi sugerido ser devido à anestesia. Vômitos e hematoma subcutâneo foram os únicos eventos adversos relatados em cães tratados com meloxicam. Em um segundo estudo que corrobora os resultados do primeiro, 32 cães submetidos à cirurgia ortopédica foram designados aleatoriamente para carprofeno (4 mg / kg por via subcutânea) ou meloxicam (0,2mg / kg por via subcutânea) administrados 30 minutos antes da indução anestésica (LAREDO et al., 2004). Como no estudo anterior, os dois medicamentos forameficazes no alívio da dor por até 24 horas em todos os cães. Apoiando a segurança, não houve alterações significativas nas concentrações de ureia e creatinina, e nenhum efeito adverso foi relatado durante o período pós-operatório.

O meloxicam também foi avaliado em conjunto com outros analgésicos. A eficácia analgésica de uma associação epidural de morfina-mepivacaína isolada versus morfina-mepivacaína epidural em combinação com meloxicam administrado antes do início da anestesia foi avaliada em 20 cães submetidos à correção do ligamento cruzado craniano (FOWLER et al., 2003). Os escores de dor tenderam a ser mais baixos em cães que receberam meloxicam, e nenhum cão tratado com meloxicam necessitou de analgesia de resgate em comparação com 3 de 10 cães no grupo somente peridural. A administração de meloxicam parece, portanto, proporcionar analgesia melhorada em comparação com a morfina-mepivacaína epidural isolada. Em outro estudo, a combinação de meloxicam e butorfanol foi

comparada com butorfanol isoladamente para controle da dor pós-operatória em cães submetidos a reparo cirúrgico de uma ruptura do ligamento cruzado craniano (BUDSBERG et al., 2002). Neste estudo randomizado cego, 40 cães pertencentes a clientes foram designados para receber butorfanol (0,2 mg / kg administrado por via intravenosa) e meloxicam (0,2 mg / kg administrado por via intravenosa) imediatamente antes da cirurgia ou butorfanol sozinho antes da cirurgia (0,2 mg / kg administrada por via intravenosa) e no fechamento da incisão (0,1 mg / kg administrado por via intravenosa). Os escores subjetivos de dor foram melhores em cães tratados com a combinação meloxicam-butorfanol. Além disso, a concentração sérica total de cortisol foi significativamente menor nos cães tratados com meloxicam-butorfanol, em comparação com os cães tratados apenas com butorfanol. Em conjunto, esses dados apoiam a ideia de que uma dose única de meloxicam-butorfanol é equivalente ou ligeiramente melhor que a administração de duas doses perioperatórias de butorfanol para o controle da dor associada à cirurgia ortopédica.

2 JUSTIFICATIVA

A proposta do estudo foi motivada pelo desafio na rotina clínica veterinária em diagnosticar e oferecer o manejo terapêutico conservador adequado aos pacientes caninos com Doença do disco intervertebral, investigando uma linha de tratamento com Meloxicam, um anti-inflamatório não esteroidal (AINE), amplamente empregado no tratamento de inflamações e dores associadas a doenças músculos-esqueléticas agudas, crônicas e com algumas indicações para terapia de disfunções neurodegenerativas.

Devido às limitações em estabelecer uma conduta adequada que contemple tempo de tratamento, melhora e período de estabilização clínica do paciente, bem como, o período a recidiva do quadro patológico, a pesquisa visa estipular a segurança e a eficácia do meloxicam, baseado na administração oral na dosagemde 0,1 mg/kg, por 21 dias, e o monitoramento dos pacientes submetidos ao programa quanto a melhora, estagnação ou piora do quadro clinico.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia e segurança clínica do tratamento prolongado com meloxicam em pacientes caninos com doença do disco intervertebral.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os eventos no transcorrer do tratamento, a reversão, estabilização ou piora dos sinais clínicos da DDIV (ataxia, paraplegia, tetraplegia, dor superficial, dor profunda) nos cães a serem tratados;
- Avaliar os parâmetros hematológicos e bioquímicos, (Função Hepática e Renal) dos cães;
- Avaliar os parâmetros imagiológicos indicadores de compressão da medula espinhal (Tomografia Computadorizada) dos cães;
- Avaliar os parâmetros imagiológicos da arquitetura gastrointestinal, hepática e renal, dos cães.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

A pesquisa apresenta-se como estudo clinico experimental, com a finalidade verificar o potencial terapêutico ou deletério do meloxicam em pacientes caninos com doença do disco intervertebral. São 14 cães selecionados aleatoriamente e tratados com meloxicam. O protocolo experimental foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Santa Catarina sob nº 8134220518.

4.2 LOCAL DE ESTUDO

A pesquisa envolveu a participação de pacientes caninos domiciliados, autorizados voluntariamente por seus tutores no Hospital Veterinário Florianópolis (HVF), sediado na cidade de Florianópolis, Santa Catarina.

O HVF é referência no atendimento de média e alta complexidade de animais de companhia no estado de Santa Catarina.

4.3 BASE DE INFORMAÇÃO

Foram utilizadas as plataformas pub med e scielo e livros conceituais para referendar o presente estudo.

4.4 MÉTODOS

A pesquisa trata-se de um estudo clinico experimental, participando 14 cães, selecionados a partir de anúncios públicos veiculados em mídia social (FACEBOOK, INSTAGRAM, COMUNIDADE ACADÊMICA DA UFSC), e mídia Televisiva (RECORD TV/SC), comunicando recrutamento de cães com histórico ou sinais de Doença do disco intervertebral (limitações na marcha, dor a palpação da região lombar, diminuição da sensibilidade nos membros torácicos e posteriores, incontinência urinária), a partir da divulgação tutores interessados, ao entrarem em

contato, foram entrevistados inicialmente por telefone, relatando os sinais correspondentes, sendo então convidados a participarem de apresentações na (UFSC, HVF) qual a proposta do estudo foi esclarecida.

A seleção dos pacientes e o acompanhamento, foram realizados no Hospital Veterinário Florianópolis de agosto de 2019 a janeiro 2020.

Os animais passaram por avaliação clínica para distinguir disfunções neurológicas de ortopédicas, lesão em neurônio motor superior e inferior e a estimar a região da coluna lesionada, o protocolo seguiu a sequência recomendada por Dewey et al. (2016): Estado mental, locomoção, nervos cranianos, reaçõesposturais, reflexos segmentares, e avaliação sensitiva (ANEXO A).

Em seguida foi realizada o acesso parenteral através da veia cefálica para fluidoterapia, utilizando cateter intravenoso Safelet Nipro ® 24G, equipo macrogotas Descarpack ® e frasco de solução fisiológica cloreto de sódio 0,9% Crisália ® 250 ml, seguida da anestesia com Propofol 10mg/ml ampola de 20 ml Crisália ®, na dosede 5mg/kg (MASSONE, 2002), intubação endotraqueal, coleta de 4ml de sangue da veia jugular externa, sendo acondicionado 2ml em tubo em tubo BD Vacutainer ® EDTA K2 e 2 ml nos tubos BD Vacutainer ® com ativador de colágeno acondicionados em temperatura de 2º a 8º C.

Após a coleta encaminhados para exame de imagem, onde receberam o contraste IOPAMIRON® 3ml/kg/IV, em seguida a obtenção das imagens pelo tomógrafo Ge® Hispeed 1 Canal (2007/2008), para a confirmação do material protusado ou extrusado, o animal era alojado para se recuperação pós anestesia.

Já consciente era levado a sala de exames ultrassonográficos para obtenção de imagens pelo aparelho modelo (XXXXXX) verificando a condição pré-tratamento dos rins direito e esquerdo, fígado, estômago e entregue ao tutor concluindo abateria de exames iniciais.

No dia seguinte a realização dos exames pré-tratamento, o sangue coletado com EDTA K-2 foi destinado para a determinação do hemograma, pelo Aparelho micros 45 HORIBA ABX ®, levando em conta os valores normais ou possíveis alterações como anemia, baixo hematócrito, diminuição de plaquetas, já o sangue com ativador de colágeno sendo centrifugado, aproveitando a fração plasmática, para dosar com enzimas relacionadas as funções metabólicas pelo método

bioquímico colorimétrico enzimático. As enzimas eram preparadas na seguinte proporção:

Alanino Aminotransferase (ALT) Biotecnica ®, sendo pipetado 1 ml da enzima um em tubo de ensaio, homogeneizado e pré-aquecido em um porta cubetas termostatizado a 37ºC por 3 minutos, em seguida adicionado 100 µL (microlitros) da amostra (plasma), levado ao analisador bioquímico semi-automatico Bioplus 2000® modelo LB 2000 já programado para a leitura da absorbância;

Fosfatase Alcalina (FA) Biotecnica®, sendo pipetado 1 ml da enzima um em tubo de ensaio, homogeneizado e pré-aquecido em um porta cubetas termostatizado a 37ºC por 3 minutos, em seguida adicionado 20 µL (microlitros) da amostra (plasma), levado ao analisador bioquímico semi-automatico Bioplus 2000® modelo LB 2000 já programado para a leitura da absorbância;

Uréia (UR) Biotecnica ®, sendo pipetado 1 ml da enzima um em tubo de ensaio, homogeneizado e pré-aquecido em um porta cubetas termostatizado a 37ºC por 3 minutos, em seguida adicionado 10 µL (microlitros) da amostra (plasma),levado ao analisador bioquímico semi-automatico Bioplus 2000® modelo LB 2000 já programado para a leitura da absorbância;

Creatinina (CR) Biotecnica ®, sendo pipetado 1 ml da enzima um em tubo de ensaio, homogeneizado e pré-aquecido em um porta cubetas termostatizado a 37ºC por 3 minutos, em seguida adicionado 100 µL (microlitros) da amostra (plasma), levado ao analisador bioquímico semi-automatico Bioplus 2000® modelo LB 2000 já programado para a leitura da absorbância;

Proteína Total (PT) Biotecnica®, sendo pipetado 1 ml da enzima um em tubo de ensaio, homogeneizado e mantendo 10 minutos em temperatura ambiente, em seguida adicionado 10 µL (microlitros) da amostra (plasma), levado ao analisador bioquímico semi-automatico Bioplus 2000® modelo LB 2000 já programado para a leitura da absorbância;

Albumina (ALB) Biotecnica ®, sendo pipetado 1 ml da enzima um em tubo de ensaio, homogeneizado e mantendo 10 minutos em temperatura ambiente, em seguida adicionado 5 µL (microlitros) da amostra (plasma), levado ao analisador bioquímico semiautomático Bioplus 2000® modelo LB 2000 já programado para a leitura da absorbância;

LDL Colesterol (LDL) Biotecnica®, pipetado 225 µL (microlitros) do reagente 1 em um tubo de ensaio com 3 µL (microlitros) da amostra (plasma) e pré-aquecido em um porta cubetas termostatizado a 37ºC por 5 minutos, em seguida adicionado 75 µL do reagente 2 no tubo já com reagente 1 e com a amostra e levado ao analisador bioquímico semiautomático Bioplus 2000® modelo LB 2000 já programado para a leitura da absorbância.

Concluído os exames a condição clínica de cada paciente foi avaliada correlacionando os critérios para o estudo, Doença do disco intervertebral, função hepática e renal preservada, integridade da mucosa gástrica.

Com o postulante em condições de participar do tratamento era expedido uma receita a farmácia de manipulação DROGAVET®, para a formulação do medicamento, a ser administrado por via oral em capsulas de acordo com o peso do animal, na dose de 0,1mg/kg de meloxicam, a cada 24hrs, durante 21 dias. Neste período foram monitorados quanto a possíveis efeitos indesejáveis que pudessem serem provocados pelo uso contínuo do fármaco, bem como piora do estado clinico.

5 RESULTADOS

5.1 ANALISE HEMATOLÓGICA

O estudo clinico contou com 14 cães, dos quais 5 não deram sequência ao estudo por desistência ou por alterações séricas que pudessem potencializar efeitos indesejados.

Dentre os pacientes submetidos aos exames de hematologia, pré e pós-tratamento, 2 pacientes apresentaram eritropenia no decorrer do tratamento, e um paciente apresentou leucopenia.

Quadro 1 – Hemograma

SÉRIE VERMELHA	ANTES	APÓS
ERITRÓCITOS (milhões/mm³)	6,88 ± 0,80	6,27 ± 1,48
HEMOGLOBINA (g/dl)	1,10 ± 1,55	1,18 ± 1,06
HEMATÓCRITO (%)	45,14 ± 6,10	42,45 ± 1,16
V.C.M. (fl)	65,55 ± 5,15	64,22 ± 4,23
H.C.M. (pg)	16,15 ± 1,14	18,41 ± 5,95
C.H.C.M. (g/dl)	24,62 ± 1,24	28,83 ± 1,44
PLAQUETAS	326888,90 ± 132725,70	315444,40 ± 144195,30

SÉRIE BRANCA	ANTES	APÓS
LEUCÓCITOS	9366,66 ± 1920,93	9233,33 ± 3139,26
SEGMENTADOS	6558,33 ± 1632,09	6506,33 ± 2306,39
LINFÓCITOS	1906,55 ± 1060,25	1988,66 ± 771,55
EOSINOFILOS	479,55 ± 317,76	349,66 ± 299,50
MONÓCITOS	422,22 ± 332,02	388,66 ± 302,23

Fonte: elaborado pelo autor

5.2 BIOQUIMICA SÉRICA

Entre os cães estudados 8 apresentaram níveis séricos de Uréia (UR) elevados, porém se mantiveram estáveis durante o periodo de tratamento, 1 paciente teve aumento durante o tratamento.

A Fosfatase alcalina (FA) também apresentou níveis saguíneos elevados em 6 cães, se mantendo estável em 5 animais, em 1 paciente foi verificado aumento durante o tratamento, em outro foi apurada a diminuição sérica.

Em relação a Alamino aminotransferase (ALT), 2 pacientes apresentaram elevado nível sérico da enzima nos exmes pré-tatamento, sendo que um paciente se manteve estável e o segundo apresentou aumento expressivo.

A Creatinina (CR) foi verificada em um cão que apresentou elevação durante o tratamento.

Quadro 2 – Bioquímica sanguínea

ENZIMAS	ANTES	APÓS
ALAMINO AMINOTRANSFERASE	73,07 ± 49,94	76,57 ± 54,70
FOSFATASE ALCALINA	239,00 ± 265,57	236,55 ± 229,09
UREIA	69,55 ± 14,83	64,77 ± 4,40
CREATININA	0,93 ± 0,24	1,1 ± 0,30
PROTEÍNA TOTAL	5,01± 0,40	5,73 ± 1,23
ALBUMINA	3,62 ± 0,46	3,42 ± 0,50

Fonte: elaborado pelo autor

5.3 AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA

Dentre os animais estudados 8 durante a avaliação neurológica apresentavam-se ativos e alerta com ataxia propioceptiva e um com demência e ataxia vestibular.

Durante a avaliação dos pares de nervo craniano a diminuição do reflexo pupilar fotomotor foi verificado nos exames pós-tratamento em dois cãe, um apresentou melhora. Outras alterações também foram observadas no mesmo animal como diminuição no reflexo de ameaça, estrabismo posicional, simetria de face e inclinação de cabeça.

No exame de propiocepção consciente 2 cães apresentaram melhora no membro posterior direito, um apresentou melhora no membro posterior esquerdo, houve dimuição da resposta propioceptiva em quatro pacientes, sendo um no membro anterior direito, outro no membro posterior direito, em 2 cães no membro

posterior esquerdo. A propiocepção se manteve diminuida durante o tratamento em 7 cães, dois no membro posteriores direito e 5 no membro posterior esquierdo.

No teste de saltitar houve melhora em 5 pacientes, sendo que em um mesmo cão, foi verificado melhora no membros anteriores direito e esquerdo e membro posterior direito, em outro foi verificado melhora nos membros anteriores direito e esquerdo, em dois melhora no membro anterior esquerdo, e posterior esquerdo, outro apresentou melhora no membro posterior direito. Houve piora em 3 cães, um no membro anterior direito, outro no membro posterior direito, e o seguinte no membro posterior esquerdo. A resposta manteve-se diminuida sem alterações durante o tratamento em 7 pacientes, 3 destes nos membros direito e esquerdo, 2 no membro posterior direito e 2 no membro posterior esquerdo.

No exame de tônus muscular 4 cães apresentaram melhora, sendo que um mesmo paciente foi verificado melhora no membro anterior esquerdo e membro posterior esquerdo, outro apresentou resposta positiva no membro posterior direito e esquerdo, outros dois participantes as melhoras observadas no membro posterior direito. Houve piora em um paciente no membro posterior esquerdo. Seguiram 6 pacientes com resposta diminuida sem alterações durante o tratamento, sendo 3 nos membros posteriores direito e esquerdo, outros 3 no membro posterior esquerdo.

Reflexo patelar houve piora em 3 pacientes, e em um mesmo cão a resposta ao reflexo foi diminiuda no membro posteror direito e esquerdo, permaneceram com reflexo diminuido 5 cães, 2 nos membros posteriores direito e esquerdo, 2 no membro posterior direito, e um no membro posterior esquerdo.

Teste de reflexo flexor um paciente apresentou melhora para a resposta do membro posterior direito, 2 pacientes mostraram reflexo diminuído após o tratamento, sendo que 1 cão para o membro anterior esquerdo e posterior esquerdo, o outro cão para os membros posteriores direito e esquerdo. Permaneceram com resposta diminuída após o tratamento 5 cães, 1 cão no membro anterior direito e posterior direito, 2 cães para os membros posteriores direito e esquerdo, 1 cão parao membro posterior direito e outro para o membro posterior esquerdo.

Nervo pudendo houve melhora na resposta em 2 pacientes em 1 paciente esta reposta diminuída permaneceu após o tratamento.

Reflexo cutâneo do tronco foram observados melhora em 3 cães e em um paciente permaneceu diminuída após o tratamento.

Palpação epaxial 2 cães apresentaram-se com atrofia muscular e um apresentou cifose.

No teste de sensibilidade dos membros houve melhora em 1 paciente, e em 6 cães permaneceram diminuídos após o tratamento.

Quadro 3 – Exame neurológico

ANIMAIS	1		2		3		4		5		6		7	
ESTADO MENTAL	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS
NÍVEL DE CONSCIÊNCIA	ALERTA	ALERTA	ALERTA	ALERTA	ALERTA	ALERTA	ALERTA	ALERTA	ALERTA	ALERTA	ALERTA		ALERTA	ALERTA
COMPORTAMENTO	ATIVO	ATIVO	ATIVO	ATIVO	ATIVO	ATIVO	ATIVO	ATIVO	ATIVO	ATIVO	ATIVO		ATIVO	ATIVO

ANIMAIS	8		9		10		11		12		13		14	
ESTADO MENTAL	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS
NÍVEL DE CONSCIÊNCIA	ALERTA	ALERTA	ALERTA	ALERTA	ALERTA		ALERTA		ALERTA	ALERTA	ALERTA		ALERTA	
COMPORTAMENTO	ATIVO	ATIVO	DEMÊNCIA	DEMÊMCIA	ATIVO		ATIVO		ATIVO	ATIVO	ATIVO		ATIVO	

ANIMAIS	1		2		3		4		5		6		7	
LOCOMOÇÃO	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS
NORMAL; CLAUDICAÇÃO; ATAXIA; PARESIA	ATAXIA	ATAXIA	ATAXIA	ATAXIA	ATAXIA	ATAXIA	ATAXIA	ATAXIA	ATAXIA	ATAXIA	ATAXIA		ATAXIA	ATAXIA
TIPO DE ATAXIA	PROPIOCEPTIVA	PROPIOCEPTIVA	PROPIOCEPTIVA	PROPRIOCEPTIVA	PROPIOCEPTIVA	PROPRIOCEPTIVA	PROPIOCEPTIVA	PROPIOCEPTIVA	PROPIOCEPTIVA	PROPIOCEPTIVA	PROPIOCEPTIVA		PROPIOCEPTIVA	PROPIOCEPTIVA

ANIMAIS	8		9		10		11		12		13		14	
LOCOMOÇÃO	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS
NORMAL; CLAUDICAÇÃO; ATAXIA; PARESIA	ATAXIA	ATAXIA	ATAXIA	ATAXIA	ATAXIA		ATAXIA		ATAXIA	ATAXIA	ATAXIA		ATAXIA	
TIPO DE ATAXIA	PROPIOCEPTIVA	PROPIOCEPTIVA	VESTIBULAR	VESTIBULAR	PROPIOCEPTIVA		PROPIOCEPTIVA		PROPIOCEPTIVA	PROPIOCEPTIVA	PROPIOCEPTIVA		PROPIOCEPTIVA	

Fonte: elaborado pelo autor

Quadro 4 - Reflexos e reações

ANIMAL	8		9		10		11		12		13		14	
NERVOS CRANIANOS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS
AMEAÇA	(2/2)	(2/2)	(1/1)	(1/1)	(2/2)		(2/2)		(2/2)	(2/2)	(2/2)		(2/2)	
TAMANHO E SIMETRIA PUPILAR	(2/2)	(2/2)	(2/2)	(2/2)	(2/2)		(2/2)		(2/2)	(2/2)	(2/2)		(2/2)	
REFLEXO PUPILAR FOTOMOTOR	(2/2)	(2/2)	(2/2)	(2/2)	(0/0)		(1/1)		(2/2)	(2/2)	(2/2)		(2/2)	
POSIÇÃO OCULAR	(2/2)	(2/2)	(1/1)	(1/1)	(2/2)		(2/2)		(2/2)	(2/2)	(2/2)		(2/2)	
NISTAGMO PATOLÓGICO	(2/2)	(2/2)	(2/2)	(2/2)	(2/2)		(2/2)		(2/2)	(2/2)	(2/2)		(2/2)	
ESTRABISMO POSICIONAL	(2/2)	(2/2)	(1/1)	(1/1)	(2/2)		(2/2)		(2/2)	(2/2)	(2/2)		(2/2)	
REFLEXO PALPEBRAL	(2/2)	(2/2)	(2/2)	(2/2)	(2/2)		(2/2)		(2/2)	(2/2)	(2/2)		(2/2)	
SENSIBILIDADE NASAL	(2/2)	(2/2)	(2/2)	(2/2)	(2/2)		(2/2)		(2/2)	(2/2)	(2/2)		(2/2)	
SIMETRIA DE FACE	(2/2)	(2/2)	(1/2)	(1/2)	(2/2)		(2/2)		(2/2)	(2/2)	(2/2)		(2/2)	
INCLINAÇÃO DA CABEÇA	(2/2)	(2/2)	(1/2)	(1/2)	(2/2)		(2/2)		(2/2)	(2/2)	(2/2)		(2/2)	
HISTÓRICO DE DISFONIA E DISFAGIA	(2/2)	(2/2)	(2/2)	(2/2)	(2/2)		(2/2)		(2/2)	(2/2)	(2/2)		(2/2)	
SIMETRIA DE LÍNGUA	(2/2)	(2/2)	(2/2)	(2/2)	(2/2)		(2/2)		(2/2)	(2/2)	(2/2)		(2/2)	

Legenda: 0= AUSENTE; 1= DIMINUIDO; 2= NORMAL; 3= AUMENTADO (DIREITO/ESQUERDO).

AINMAL	1		2		3		4		5		6		7	
REAÇÕES POSTURAIS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS
PROPRIOCEPÇÃO CONSCIENTE	(2/2/0/1)	(2/2/2/1)	(2/2/1/0)	(2/2/2/1)	(2/2/1/1)	(2/2/1/1)	(2/2/1/1)	(2/2/0/1)	(2/2/2/1)	(2/1/2/1)	(2/2/2/1)		(2/2/2/2)	(2/2/2/2)
SALTITAR	(1/1/0/1)	(2/2/2/1)	(2/2/1/1)	(2/2/2/1)	(2/2/0/1)	(1/1/0/0)	(2/2/0/0)	(2/2/0/0)	(2/2/1/1)	(1/2/1/1)	(2/1//1/2)		(2/1/1/1)	(2/2/1/2)

AINMAL	8		9		10		11		12		13		14	
REAÇÕES POSTURAIS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS
PROPRIOCEPÇÃO CONSCIENTE	(2/2/2/2)	(2/2/2/1)	(2/2/1/0)		(2/2/1/1)		(2/2/1/1)		(2/2/2/1)	(2/2/2/2)	(2/2/2/2)		2/2/2/1)	
SALTITAR	(2/1/2/1)	(2/2/2/2)	(2/2/0/0)		(2/2/1/1)		(2/2/1/1)		(1/1/1/1)	(2/2/1/1)	(2/2/1/1)		(2/2/1/1)	

Legenda: 0= AUSENTE; 1= DIMINUIDA; 2= NORMAL) (MTD-MTE-MPD-MPE).

ANIMAL	8		9		10		11		12		13		14	
REFLEXOS SEGMENTARES	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS
TONO MUSCULAR	(2/1/2/1)	(2/2/2/2)	(2/2/1/1)	(2/2/1/1)	(2/2/1/1)		(2/2/1/1)		(2/2/2/1)	(2/2/2/1)	(2/2/1/1)		(2/2/1/2)	
PATELAR (NERVO FEMORAL)	(2/2)	(2/2)	(1/1)	(1/1)	(2/2)		(2/2)		(2/2)	(2/1)	(2/1)		(2/2)	
FLEXOR	(2/2/2/2)	(2/2/2/2)	(2/2/2/2)	(2/2/2/2)	(2/2/2/2)		(2/2/2/2)		(2/2/2/1)	(2/2/2/1)	(2/2/2/1)		(2/2/2/2)	
PERINEAL (NERVO PUDENDO)	2	2	3	3	2		2		2	2	2		2	
EXO CUTÂNEO DO TRONCO (PANIC	2	2	3	3	1		2		2	2	2		2	

ANIMAL	1		2		3		4		5		6		7	
AVALIAÇÃO SENSITIVA	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS
PALPAÇÃO EPAXIAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	CIFOSE	CIFOSE	ATROFIA MUSC.	ATROFIA MUSC.	ATROFIA MUSC.	ATROFIA MUSC	NORMAL		NORMAL	NORMAL
DOR CERVICAL	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO		NÃO	NÃO
SENSIBILIDADE DOS MEMBROS	DIMINUIDA MPS	DIMINUIDA MPS	DIMINUIDO MPS	IMINUIDOMPS	DIMINUIDO MPS	DIMIUIDOMPS	DIMINUIDO MPS	DIMINUIDO MPS	DIMINUIDO MPS	DIMINUIDOMPS	NORMAL		DIMUIDA	NORMAL

ANIMAL	8		9		10		11		12		13		14	
AVALIAÇÃO SENSITIVA	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS	ANTES	APÓS
PALPAÇÃO EPAXIAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NOMAL		NORMAL		NORMAL	NORMAL	NORMAL		NORMAL	
DOR CERVICAL	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO		NÃO		NÃO	NÃO	NÃO		NÃO	
SENSIBILIDADE DOS MEMBROS	NORMAL	NORMAL	NORMAL	NORMAL	DIMINUIDOMPS		DIMINUIDOMPS		DIMINUIDOMPS	DIMINUIDOMPS	DIMINUIDOMPS		NORMAL	

Fonte: elaborado pelo autor
Legenda: (MPS) membros posteriores

5.4 EXAMES ULTRASSONOGRÁFICOS

Foram realizados exame ultrassonográfico pré-tratamemto e pós-tratamento em todos os pacinetes, porém por motivo de extravio da maior parte das imagens no aparelho, foram recuperados exames de 4 pacientes, sendo que em 2 cães foram observados alterações na estrutura renal com espessamento da camada cortical após o tratamento.

Figura 1 – Exame de ultrassom realizado no paciente 3 pré-tratamento (A) e pós tratamento (B) sem alterações na arquitetura do estômago.

Fonte: elaborado pelo autor

5.5 EXAMES DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

Foram submetidos 4 animais ao exame tomografico nos quais 3 apresentaram material comprimindo a medula espinhal, um paciente não foram verificadas alterações.

Figura 2 – Exame Tomografico da região toracolombar no paciente 5. A, fragmentação do disco intervertebral e a projeção do material para o canal vertebral, comprimindo a medula espinhal ventralmente. B, presença de material projetado dentro do canal vertebral.

Fonte: elaborado pelo autor

6 DISCUSSÃO

O presente estudo, a administração do meloxicam durante 21 dias, em pacientes caninos com sinais clínicos de doença do disco intervertebral (DDIV) crônica, não foram verificadas manifestações clinicas que impossibilitasse o tratamento com este medicamento. Porém sem melhora expressiva dos sinais clínicos.

A utilização do meloxicam pode provocar efeitos indesejáveis, sendo os sinais gastrointestinais como o vômito e a diarreia os mais observados, mesmo sendo um fármaco poupador de COX-1, verifica-se que as ocorrências de reações adversas sejam relatadas de maneira imprecisa (MONTEIRO-STEAGALL et al., 2013). Estudos com dosagens e tempo de tratamento variado (1-84 dias), apontaram que as manifestações clinicas foram evidentes em até 25% dos pacientes (MOREAU et al., 2003; WERNHAM et al., 2011; GRUET et al., 2011; KAZAKOS et al., 2005; DOIG et al., 2000). O que torna a comparação dos dados difícil. Todavia o tratamento prolongado com o meloxicam não está obrigatoriamente associado a uma maior ocorrência de efeitos indesejáveis. Foi realizado um estudo multicêntrico com a participação de 141 cães, nos quais foram administrados meloxicam por até 39 dias, e apenas 5% dos animais, tiveram de serem excluídos da pesquisa por manifestações dos efeitos colaterais (NELL et al., 2002). O tratamento por até 84dias ocasionou efeitos indesejáveis em uma fração de 3,4% dos cães, no entanto,em outro estudo envolvendo 28 dias de tratamento o percentual de cães que manifestaram feitos colaterais chegou a 25% (WERNHAM et al., 2011; DOIG et al., 2000). Foi realizado um estudo no qual foram avaliados os tratamentos de 7, 30 e 90 dias com carprofeno, meloxicam etodolaco, fluniximа meglumina e cetoprofeno, Luna e colaboradores (2007) observaram tempo de sangramento mais prolongado em cães que foram tratados com meloxicam de maneira continuada em 7 dias de tratamento, e aumento da expressão sérica de γ-glutamiltransferase nos cães que receberam tratamento por 30 dias com meloxicam. Apesar disso o meloxicam foi avaliado como sendo seguro em tratamentos de até 90 dias (LUNAET al., 2007). Em um experimento de 30 dias, em que foram investigados sinais de sangramento gastrointestinal, Murphy e colaboradores (2003) não verificaram distinções entre os cães que receberam tratamento com meloxicam e o grupo controle.

O tempo de tratamento mais prolongado foi descrito em um estudo que verificou a segurança da administração transmucosa do meloxicam. O fármaco foi aplicado por 26 semanas em doses até 5 vezes superiores as indicadas. As manifestações gastrointestinais foram observadas em doses mais altas (HARE et al., 2013). Atualmente o uso profilático de drogas gastroprotetoras simultânea a administração de AINES, não está atestando ser benéfico (BAZELLE et al., 2018). Em nosso estudo nenhum animal apresentou efeitos colaterais gastrointestinais óbvios, portanto, nenhum agente gastroprotetor foi administrado. Além disso, os proprietários foram instruídos a monitorar de perto o comportamento, apetite e fezes do cão. A avaliação por ultrassom também não revelou sinais de dano gástrico, hepático ou renal nos pacientes em que foi possível realizar esse exame.

O uso da ultrassonografia no trato gastrointestinal é descrito a partir de 1989 (PENNICK et al., 1989). Os mesmos autores informam que as cinco camadas intestinais observadas pela ultrassonografia são, na direção do lúmen para fora: (1) mucosa, visibilizada como uma linha hiperecoica em contato com o lúmen; (2) mucosa-hipoecoica; (3) submucosa-hiperecoica; (4) muscular própria-hipoecoica; e (5) subserosa/serosa-hiperecoica. Algumas particularidades podem diminuir a precisão na identificação das frações intestinais em pequenos animais, como a volubilidade contida no lúmen, a dificuldade de identificar a região afetada e a resolução da imagem dos equipamentos e transdutores (PENNICK, et al., 2002). No lúmen são verificados quatro tipos de elementos: (1) fluido anecoico; (2) muco, que se apresenta como material ecogênico sem sombreamento acústico; (3) ar, apresentando reflexão com sombreamento acústico; e (4) alimento, anecoico com pontos ecogênicos (FROES, 2004). As injúrias no trato gastrointestinal como na inflamação são visualizadas o espessamento da parede gastrointestinal, sendo o achado sonográfico mais frequentemente encontrado nestes casos (BABER; MAHAFFEY, 1998). É definida por ter um amplo espessamento, com a conservação das camadas parietais, sendo assim apresentam-se bem distintas, com evidente visualização da camada submucosa.

Para avaliar a segurança medicamentosa em nossos cães, foram realizados exames de hematologia e bioquímica sanguínea, antes e depois do curso terapêutico. Embora as concentrações de uréia e creatinina sejam capazes de mensurar a função renal, esses biomarcadores não são sensíveis na insufuciência

renal, pois estão aumentados quando a injúria renal é grave, sendo pouco confiável para o diagnóstico precoce de injúria renal aguda (RAEKALLIO et al., 2006). Para uma melhor avaliação Raekallio e seus colaboradores (2006), recomendam a utilização da taxa de filtração glomerular, por ser um marcador confiável da evolução da insufuciência renal e outras nefropatias em fases iniciais. As concentrações de uréia e creatinia foram medidas no presente estudo, por serem acessíveis em condições clínicas e a administração continuada de AINEs ter potencial para induzir modificações nas variáveis bioquímicas séricas relacionadas a função renal. Demodo que não observamos alterações indicativas de que o tratamento com meloxicam tenha causado danos hepáticos ou renais.

Os animais idosos compõem uma fração expressiva da população de pacientes idosos atendidos na rotina veterinária. População que tem de aumentar devido ao aprimoramento nos cuidados preventivos e nas constantes inovações terapêuticas (METZGER, 2005; FORTNEY, 2012). O envelhecimento compreende- se este ser resultante do acumulo de modificações decorrentes de determinadas doenças ou que podem serem atribuídas ao surgimento delas, assim como declinio das atividades fisiológicas (FOURTNEY, 2004; FOURTNEY, 2012). O envelhecimento pode ser obervado pela perspectiva da idade estimada ou tida como real ou idade cronológica, ou também sob a perspectiva de idade biológica, que está associado com a capacidade funcional sistemas do organismo. Então percebe-se que animais com a mesma idade cronológica, podem manifestar variações funcionais distintas em seus organismos (FOURTNEY, 2012). Estas desigualdades estão estreitamente relacionadas ao declínio fisiológico variado entre espécies, raças, porte, doenças aos quais já foram expostos, condição nutricional e também entre animais oriundos da mesma ninhada (LAFLAMME, 2005; FORTNEY, 2012). O figado exerce atividade secretoras, metabólicas e vasculares. Dada as funções complexas e fundamentais ao organismo, foram criadas tecnicas para verficar sua funcionalidade, assim como identificar alterações prematuramente no funcionamento deste orgão (GUYTON, 1997). Os exames laboratoriais hepáticos são divididos em teste que analizam lesão nos hepatócitos, que identificam colestase e avaliam a função hepática (THRALL et al., 2015). Dentre as enzimas frequentes no fígado a alanina aminotranferase (ALT) é uma enzima citosólica de escape, as enzimas de escape são assim designadas, pois quando há dano nos tecidos ela é lançada na

corrente sanguínea, aumentando sua atuação no sangue. Este teste é muito vantajoso, pois contribui no diagnóstico nas quais a necrose ocorre em diferentes orgãos. A ALT é identificada especialmente nos hepatócitos, quando é verificado o aumento de sua concentração no sangue pode-se presumir lesão hepática (METZGER; REBAR, 2012; THRALL et al., 2015). De maneira semelhante verifica- se com a Fosfatase alcalina (FA) uma enzima induzível que está inserida á membrana (WHATSON; BUNCH, 2009). Ainda que a FA não seja restrita ao fígado, uma parcela significativa mensurada no plasma sanguíneo tem sua origem hepática, sendo portanto um eficiente marcador para esse orgão. Os rins, por sua vez, tem atuação excretora, atua também no controle das concentrações e sínte hormonal (GUYTON, 1997). A condição funcional dos rins pode ser avaliada pelas concentrações de uréia (UR) e creatinina (CR) e resíduos nitrogenados do catabolismo de proteínas no plasma sanguíneo (THRALL et al., 2015). A produção de uréia ocorre no fígado, e sua excreção majoritáriamente dá-se pelos rins. A sua concentração no filtrado glomerular deve ser semelhante a sua concetração nofiltrado glomerular (DI BARTOLA, 2005). A creatinina é o resultado da degradação da fosfocreatina no músculo sendo produzida em uma taxa constante e proporcional a massa muscular do indivíduo: quanto maior for a massa múscular, maior sua produção. A excreção da CR é predominantemente renal (BRAUN et al., 2003). As concentrações de creatinina sérica são rotineiramente empregadas para avaliar a taxa de filtração glomerular, detectando possíveis quadros de injúria renal e, são os marcadores de função renal mais empregados em medicina veterinária (COBRIN et al., 2013). Certamente a avaliação dos parâmetros sanguíneos são de grande relevância, sendo assim muito aplicados em medicina veterinária, pois possibilitam detectar variações provocadas por alguma doença, ou simplesmente para o acompanhamento da saúde animal em indivíduos ou populações (PAYNE; PAYNE, 1987); COMAZZI et al., 2004), pois permitem a avaliação da condição clínica do animal, incluindo sua situação nutricional e imunológica, bem como o acompanhamento terapêutico e prognósticos (GONZALERS, 2001). Por essa razãoé uma ferramenta de extrema importância para a análise do estado geral dos pacientes antes e depois do tratamento medicamentoso que esta sendo avaliado.

Com os resultados obtidos neste estudo, foi possível observar que o analito bioquímico com maior grau de alteração foi a Fosfatase Alcalina. Porém,

aparentemente não devido ao tratamento com meloxicam, pois o mesmo grau de alteração já havia sido detectado antes do início do tratamento. Considerando a prevalência de animais idosos em nosso grupo, este achado concorda com estudo anterior, onde se reportou o mesmo tipo de alteração em grupos de animais geriatras e seniors (FINSTERBUCH et al., 2018). Em um estudo de Comazzi e colaboradores (2004), foram obtidos valores semelhantes em que 39,1% dos cães apresentou o mesmo tipo de alteração. Semelhantemente, Alef e colaboradores(2008) reportaram 35,9% dos cães com essa alteração. No estudo de Comazzi e colaboradores (2004) o aumento mais significativo da atividade da FA se deu em cães idosos comparativamente a cães de meia-idade.

Os animais participantes do presente estudo, apresentaram sinais caracteristicos da doença do disco intervertebral (DDIV) toracolombar crônica, sendo eles dores lombares, dificuldades de locomoção, perda parcial da sensibilidade dos membros torácicos. Dada a semelhança de alguns sinais clinicos neurológicos comparaveis com disfunções musculos esqueléticas, e a não realização de examede imagem de tomografia computadorizada (TC) em todos os participantes não foi possível estabelecer o diagnóstico de DDIV em todos os pacientes do estudo. Porém aos que foram submetidos ao exame de tomografia computadorizada verificou-se a presença de material herniado comprimindo a medula espinal. A TC é uma importânte ferramenta na identificação do material discal herniado e fornecendo informações precisas em relação à localização, lateralidade e extensão dacompressão da medula espinhal (MAI, 2015). As limitações impostas do transcorrer do estudo, inviabilizaram a detecção de melhora terapéutica em relação a DDIV,pois em alguns pacientes que apresentaram razoálvel evolução em relação a mobilidade, não se pode determinar se a melhora foi em função da atenuaçãoneuropática, ou na diminuição da resposta inflamatória músculo-esquelética.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo nos permite concluir que o curso terapêutico de 21 dias com meloxicam 0,1 mg/kg é seguro para os pacientes caninos, mesmo sendo idosos. Sua efetividade terapêutica, porém, ainda não está clara. A despeito do número de animais arrolados no estudo ser ainda aquém do estimado como necessário, parece que a condição clínica crônica da maioria dos pacientes não se altera. No entanto, existe a possibilidade de que os benefícios de tal curso detratamento ainda venham a se observar no futuro, por exemplo, como uma redução de episódios de dor mais intensa em que o uso de analgésicos mais potentes possa ser requisitado. Para isso os animais que já concluíram o tratamento deverão ser acompanhados pelos próximo 12 meses para avaliações clínicas.

REFERÊNCIAS

ALEF, M., VON PRAUN, F. & OECHTERING, G. **Is routine pre-anaesthetic haematological and biochemical screening justified in dogs?** Veterinary Anesthesia and Analgesia, v. 35, 2008.

ALIBHAI H.I.K., CLARKE K.W. **Influence of carprofen on minimum alveolar concentration of halothane in dogs**. J Vet Pharmacol Ther, v. 19, 1996.

ALLEN A., GARNER A.. Mucous and bicarbonate secretion in the stomach and their possible role in mucosal protection. Gut, v. 21, 1980.

BABER, D.L.; MAHAFFEY, M.B. The stomach. In: THRALL, D.E. (Ed). **Textbook of veterinary diagnostic radiology**. 3.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998.

BAUMHARDT, R. **Tratamento clínico de cães com diagnóstico presuntivo de doença do disco intervertebral.** 2013. 46 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria, 2013.

BAZELLE J, THRELFALL A, WHITLEY N. **Gastroprotectants in small animal veterinary practice - a review of the evidence. Part 1: cyto-protective drugs.** J Small Anim Pract, v. 59, 2018.

BERGMANN H.M., NOLTE I.J., KRAMER S. **Effects of preoperative administration of carprofen on renal function and hemostasis in dogs undergoing surgery for fracture repair.** Am J Vet Res, v. 66, 2005.

BERGSTROM S., DANIELSSON H., SAMUELSSON B. **The enzymatic formation of prostaglandin E2 from arachidonic acid prostaglandins and related factors.** Biochim Biophys Acta, v. 90, 1964.

BORER L.R., PEEL J.E., SEEWALD W., et al**. Effect of carprofen, etodolac, meloxicam, or butorphanol in dogs with induced acute synovitis.** Am J Vet Res, v. 64, n.11, 2003.

BOSTON SE, MOENS NM, KRUTH SA, et al. **Endoscopic evaluation of the gastroduodenal mucosa to determine the safety of short-term concurrent administration of meloxicam and dexamethasone in healthy dogs**. Am J Vet Res, v. 63, 2003.

BRAUN, J. P., LEFEBVRE, H. P. & WATSON, A.D. J. 2003. **Creatinine in the dog: a review.** Veterinary Clinic Pathology, v. 32, 2003.

BRESSAN E, TONUSSI CR. **Antiinflammatory effects of etoricoxib alone and combined with NSAIDs in LPS-induced reactive arthritis**. Inflamm Res., v. 57, 2008.

BRIDEAU C, VAN STADEN C, CHAN CC. **In vitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs and cats.** Am J Vet Res, v. 62, 2001.

BUDSBERG S.C., CROSS A.R., QUANDT J.E., et al. **Evaluation of intravenous administration of meloxicam for perioperative pain management following stifle joint surgery in dogs.** Am J Vet Res, v. 63, n. 11, 2002.

BUDSBERG S.C., JOHNSTON S.A., SCHWARZ P.D., et al. **Efficacy of etodolac for the treatment of osteoarthritis of the hip joints in dogs.** J Am Vet Med Assoc, v. 214, n. 2, 1999.

BURK, R.L.; ACKERMAN, N. The abdomen. In: **Small animal radiology and ultrasonography: a diagnostic atlas and text.** 2.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996.

CARLSON, C. S.; WEISBRODE, S. E. In: McGAVIN, M.D.; ZACHARY, J.F. **Bases da Patologia em Veterinária**. 5ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

CAULKETT N., READ M., FOWLER D., et al. **A comparison of the analgesic effects of butorphanol with those of meloxicam after elective ovariohysterectomy in dogs**. Can Vet J, v. 44, n. 7, 2003.

CHAKRABORTY I., DAS S.K., WANG J., et al. **Development expression of the cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 genes in the peri-implantation mouse uterus and their differential regulation by the blastocyst and ovarian steroids**. J Mol Endocrinol, v. 16, 1996.

CHANDRASEKHARAN N.V., DAI H., ROSS K.L., et al. **COX 3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression.** Proc Natl Acad Sci USA, v. 99, 2002.

CLARK TP, CURTO M, HUHN JC, et al. **The effect of perioperative carprofen administration on the alleviation of pain associated with soft tissue surgery**. In: Programs and Abstracts of the American College of Veterinary Anesthesia Annual Forum. New Orleans (LA): American College of Veterinary Internal Medicine, 2001.

CLARK TP. **The Clinical Pharmacology of Cyclooxygenase-2–Selective and Dual Inhibitors, combined with NSAIDs in LPS-induced reactive arthritis.** Vet Clin North Am Small Anim Pract, v. 36, 2006.

COBRIN, A. R., BLOIS, S. L., KRUTH, S. A., ABRAMS- OGG, A. C. G. & DEWEY, C. **Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat.** Journal of Small Animal Practice, v. 54, 2013.

COMAZZI, S., PIERALISI, C. & BERTAZZOLO, W. **Haematological and biochemical abnormalities in canine blood: frequency and associations in 1022 samples**. Journal of Small Animal Practice, v. 45, 2004.

CRANDELL DE, MATHEWS KA, DYSON DH. **Effect of meloxicam and carprofen on renal function when administered to healthy dogs prior to anesthesia and painful stimulation.** Am J Vet Res, v. 65, 2004.

CROSS A.R., BUDSBERG S.C., KEEFE T.J**.. Kinetic gait analysis assessment of meloxicam efficacy in a sodium urate-induced synovitis model in dogs.** Am J Vet Res, v. 58, n. 6, 1997.

CURTO M, CLARK TP, RUSSO S, et al. **Clinical pathology results in dogs administered carprofen (Rimadyl) perioperatively.** Presented at the American College of Veterinary Internal Medicine, Annual Veterinary Medicine Forum. Denver, May 24, 2001.

DENEUCHE A.J., DUFAYET C., GOBY L., et al. **Analgesic comparison of meloxicam or ketoprofen for orthopedic surgery in dogs.** Vet Surg, 33 (6) (2004), pp. 650-660.
DEWEY, C. W. Cirurgia da coluna cervical. In Fossum T. W. Cirurgia de pequenos animais. 4 ed. St Louis. Mosby Inc.; 2015.

DIBARTOLA, S. P. 2005. Chapter 257 – **Renal Disease: Clinical Approach and Laboratory Evaluation**. In: Ettinger,S., Feldman, E. (Eds) Textbook of Veterinary Internal Medicine Volume II, 6aEd., p 1716-1730, Elsevier Saunders, USA.

DOIG PA, PURBRICK KA, HARE JE, et al. **Clinical efficacy and tolerance of meloxicam in dogs with chronic arthritis**. Can Vet J, v. 41, 2000.

DUERR F.M., CARR A.P., BEBCHUK T.N., et al. **Challenging diagnosis—icterus associated with a single perforating duodenal ulcer after long-term nonsteroidal antiinflammatory drug administration in a dog**. Can Vet J, v. 45, n. 6, 2004).

FINSTERBUCH A, MARTINS CEN, MEDEIROS FD, FIALKOWSKI MM, POZZATTI P. **Avaliação das alterações de exames bioquímicos indicativos de função renal e hepática em cães seniors e geriátricos**. PUBVET, v. 12, 2018.

FLOWER R.J., VANE J.R.. **Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol 94-acetamidophenol**. Nature, v. 240, 1972.

FORSYTH S.F., GUILFORD W.G., PFEIFFER D.U.. **Effect of NSAID administration on creatinine clearance in healthy dogs undergoing anaesthesia and surgery**. J Small Anim Pract, v. 41, n. 12, 2000.

FORSYTH SF, GUILFORD WG, HASLETT SJ, et al. **Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs.** J Small Anim Pract, v. 39, 1998.

FORTNEY, W. 2004. Chapter 1 – **Geriatrics and Aging. In: Hoskins, J. (Eds) Geriatric and Gerontology of the dog and cat.** 2a Ed., p 1-4, Sauders, USA.

FORTNEY, W. **Implementing a successful senior/geriatric health care program for veterinarians, veterinary technicians and office managers**. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v. 42, 2012.

FOWLER D., ISAKOW K., CAULKETT N., et al. **An evaluation of the analgesic effects of meloxicam in addition to epidural morphine/mepivacaine in dogs undergoing cranial cruciate ligament repair**. Can Vet J, v. 44, n. 8, 2003.

FOX S.M., CAMPBELL S. **Update: two years (1997–1998) clinical experience with Rimadyl (carprofen).** Pfizer Animal Health Technical Bulletin. Pfizer Animal Health, New York (1999).

FRESNO L., MOLL J., PENALBA B., et al. **Effects of preoperative administration of meloxicam on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and haematological indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy.** Vet J, v. 170, n. 1, 2005.

FROES, T.R. **Ultrassonografia do trato gastrointestinal**. In: CARVALHO, C.F. (Ed). Ultrassonografia em pequenos animais. São Paulo: Roca, 2004.

GERKENS J.F., GERBER J.C., SHAND D.G., et al. **Effect of PGI2, PGE2 and 6-keto-PGF1α on canine gastric blood flow and acid secretion. Prostaglandins**, v. 16, 1978.

GOLDBLATT MW. **A depressor substance in seminal fluid**. Journal of the Society of Chemistry, v. 52, 1933.

GONZALEZ, F. H. D & SILVA S. C. 2006. **Introdução à bioquímica clínica veterinária.** 2a ed., Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

GONZALEZ, F. H. D., CARVALHO, V., MÖLLER, V. A. & DUARTE, F. R. **Perfil bioquímico sanguíneo de cães e gatos na cidade de Porto Alegre**, Rio Grande do Sul, Brasil. Acta Scientiae Veterinariae, v. 29, 2001.

GRISNEAUX E., PIBAROT P., DUPUIS J., et al. **Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs.** J Am Vet Med Assoc, v. 215, n. 8, 1999.

GROSSER, T.; SMYTH, E,; FITZGERALD, G. A. in: **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodmam & Gilmam: Agentes anti-inflamatórios, antipiréticos e analgésicos**; farmacoterapia da gota: Rio de Janeiro: AMGH, 2012.

GRUET P, SEEWALD W, KING JN. **Evaluation of subcutaneous and oral administration of robenacoxib and meloxicam for the treatment of acute pain and inflammation associated with orthopedic surgery in dogs.** Am J Vet Res, v. 72, 2011.

GUYTON ARTHUR C. 1997. **Tratado de Fisiologia Médica**, 9 ed., Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, Brasil.

HABENICHT A.J., GOERIG M., GRULICH J., et al. **Human platelet-derived growth factor stimulates prostaglandin synthesis by activation and by rapid de novo synthesis of cyclooxygenase**. J Clin Invest, v. 75, 1985.

HAMBERG M., SVENSSON J.,SAMUELSSON B. **Prostaglandin endoperoxides. A new concept concerning the mode of action of prostaglandins**. Proc Natl Acad Sci USA, v. 71, 1974.

HAMPSHIRE V.A., DODDY F.M., POST L.O., et al. **Adverse drug event reports at the United States Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine**. J Am Vet Med Assoc, v. 225, n. 4, 2004.

HANSEN, H.J. **A pathologic-anatomical study on disc degeneration in dog, with special reference to the so-called enchondrosis intervertebralis.** Acta Orthopaedica Scandinavica. v. 11, 1952.

HANSON PD, ROMANO D, FLEISHMAN C, et al. **Health events recorded from 575 dogs treated for osteoarthritis with firocoxib, carprofen or etodolac**. In: Programs and Abstracts of the 22nd Annual Forum of the American College of Veterinary Internal Medicine Annual Forum. Minneapolis (MN), 2004.

HARE JE, NIEMULLER CA, PETRICK DM. **Target animal safety study of meloxicam administered via transmucosal oral spray (Promist[(R)] technology) for 6 months in dogs**. J Vet Pharmacol Therap, v. 36, 2013.

HEMLER M., LANDS W.E.. **Purification of the cyclooxygenase that forms prostaglandins: demonstration of two forms of iron in the holoenzyme.** J Biol Chem, v. 251, 1976.

HERSH EV, LALLY ET, MOORE PA. **Update on cyclooxygenase inhibitors: has a third COX isoform entered the fray?** Curr Med Res Opin., v. 21, n. 8, 2005.

HICKFORD F.H., BARR S.C., ERB H.N. **Effect of carprofen on hemostatic variables in dogs.** Am J Vet Res, v. 62, n. 10, 2001.

ITOH, H. et al. **A retrospective study of intervertebral disc herniation in dogs in Japan: 297 cases.** The J Veter Med Sci., v. 70, n. 7, 2008.

JOHNSON, J.A.; DA COSTA, R.C.; ALLEN, M.J. **Micromorphometry and cellular characteristics of the canine cervical intervertebral discs.** Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 24, 2010.

JONES CJ, STREPPA HK, HARMON BG, et al. **In vivo effects of meloxicam and aspirin on blood, gastric mucosal, and synovial fluid prostanoid synthesis in dogs.** Am J Vet Res, v. 63, 2002.

KAY-MUGFORD P, BENN SJ, LAMARRE J, et al**. In vitro effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cyclooxygenase activity in dogs.** Am J Vet Res, v. 61, 2000.

KAZAKOS GM, PAPAZOGLOU LG, RALLIS T, TSIMOPOULOS G, ADAMAMA-MORAITOU K, TEA A. **Effects of meloxicam on the haemostatic profile of dogs undergoing orthopaedic surgery**. Vet Rec., v. 157, 2005.

KAZAKOS, G.; POLIZOPOULOU, Z. S.; PATSIKAS, M. N.; TSIMOPOULOS, G., ROUBIES, N. **Duration and severity of clinical signs as prognostic indicators in 30 dogs with thoracolumbar disk disease after surgical decompression**. J Vet Med Series A-Physiol Pathol, v. 52, n. 3, 2005.

KROTZ F., SCHIELE T.M., KLAUSS V., et al. **Selective COX-2 inhibitors and risk of myocardial infarction.** J Vasc Res, v. 42, n. 4, 2005.

KUJUBU D.A., FLETCHER B.S., VARNUM B.C., et al.**TIS 10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue.** J Biol Chem, v. 266, 1991.

LAFLAMME, D. P. **Nutrition for Aging Cats and Dogs and the Importance of Body Condition.** Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v. 35, 2005.

LANENBACH R., MORHAM S.G., TIANO H.F., et al. **Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration.** Cell, v. 83, 1995.

LAREDO F.G., BELDA E., MURCIANO J., et al. **Comparison of the analgesic effects of meloxicam and carprofen administered preoperatively to dogs undergoing orthopaedic surgery.** Vet Rec, v. 155, n. 21, 2004.

LASCELLES B.D., BLIKSLAGER A.T., FOX S.M., et al. **Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29cases (2002–2003).** J Am Vet Med Assoc, v. 227, n. 7, 2005.

LASCELLES B.D., BUTTERWORTH S.J., WATERMAN A.E.. **Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs.** Vet Rec, v. 134, n. 8, 1994.

LASCELLES BD, CRIPPS PJ, JONES A, et al**. Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy.** Vet Surg, v. 27, 1998.

LEECE E.A., BREARLEY J.C., HARDING E.F. **Comparison of carprofen and meloxicam for 72 hours following ovariohysterectomy in dogs.** Vet Anaesth Analg, v. 32, n. 4, 2005.

LEVINE, J. M., LEVINE, G. J., JOHNSON, S. I., KERWIN, S. C., HELTLICH, B. F., FOSGATE G. T. **Evaluation of the success of medical management for presumptive thoracolumbar intervertebral disk herniation in dogs.** Veterinary Surgery. v. 36, 2007.

LOBETTI RG, JOUBERT KE. **Effect of administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs before surgery on renal function in clinically normal dogs.** Am J Vet Res, v. 61, 2000.

LUNA SP, BASÍLIO AC, STEAGALL PV, MACHADO LP, MOUTINHO FQ, TAKAHIRA RK, BRANDÃO CV. **Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs.** Am J Vet Res., v. 68, 2007.

MACPHAIL CM, LAPPIN MR, MEYER DJ, et al.**Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs.** J Am Vet Med Assoc, v. 212, n. 12, 1998.

MADDISON, Jill E; PAGE, Stephen W; CHURCH, David B. **Farmacologia clinica de pequenos animais: Anti-inflamatórios não esteroidais e agentes condroprotetores.** Tradução de Patricia Dias Fernandes. Rio de Janeiro; Elsevier, 2010.

MATHEWS K.A., PETTIFER G., FOSTER R., et al. **Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery.** Am J Vet Res, v. 62, n. 6, 2001.

MCKELLAR Q.A., et al. **Pharmacokinetics, tolerance and serum thromboxane inhibition of carprofen in the dog.** J Small Anim Pract, v. 31, 1990.

METZGER, F. L. & REBAR, A. H. **Clinical pathology interpretation in geriatric veterinary patients.** Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v. 42, 2012.

METZGER, F. L. **Senior and Geriatric Care Programs for Veterinarians.** Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v. 35, 2005.

MILLER T.A.. **Protective effects of prostaglandins against gastric mucosal damage: current knowledge and proposed mechanisms.** Am J Physiol, v. 245, 1983.

MIYAMOTO T., OGINO N., YAMAMOTO S., et al. **Purification of prostaglandin endoperoxide synthetase from bovine vesicular gland microsomes.** J Biol Chem, v. 251, 1976.

MONTEIRO-STEAGALL BP, STEAGALL PV, LASCELLES BD. **Systematic review of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs.** J Vet Intern Med., v. 27, 2013.

MOREAU M, DUPUIS J, BONNEAU NH, DESNOYERS M. **Clinical evaluation of a nutraceutical, carprofen and meloxicam for the treatment of dogs with osteoarthritis.** Vet Rec., v. 152, 2003.

MORTEAU O., MORHAM S.G., SELLON R., et al. **Impaired mucosal defense to acute colonic injury in mice lacking cyclooxygenase-1 or cyclooxygenase-2.** J Clin Invest, v. 105, 2000.

MURPHY KF, GERMAN AJ, RUAUX CG, STEINER JM, WILLIAMS DA, HALL EJ. **Fecal alpha1-proteinase inhibitor concentration in dogs receiving long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy**. Vet Clin Pathol, v. 32, n. 3, 2003.

NAKAGAWA K., YAMAGAMI T., TAKEMURA N. **Hepatocellular toxicosis associated with the alternate administration of carprofen and meloxicam in a Siberian husky**. J Vet Med Sci, v. 67, n. 10, 2005.

NELL T, BERGMAN J, HOEIJMAKERS M, VAN LAAR P, HORSPOOL LJ. **Comparison of vedaprofen and meloxicam in dogs with musculoskeletal pain and inflammation.** J Small Anim Pract, v. 43, n. 5, 2002.

NESS T.A., TORRES S.M., KRAMEK E.A., et al. **Effect of dosing and sampling time on serum thyroxine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations indogs following multidose etodolac administration.** Vet Ther, v. 4, n. 4, 2003

NISHIHARA K., KIKUCHI H., KANNO T., et al. **Comparison of the upper gastrointestinal effects of etodolac and aspirin in healthy dogs**. J Vet Med Sci, v. 63, n. 10, 2001.

PANCIERA D.L., JOHNSTON S.A.. **Results of thyroid function tests and concentrations of plasma proteins in dogs administered etodolac**. Am J Vet Res, v. 63, n. 11, 2002.

PAYNE, J. M., PAYNE, S. 1987. **The Metabolic Profile Test.** Oxford University Press, New York, p. 179.

PENNINCK, D.G. **Gastrointestinal tract. In: NYLAND, T.G.; MATTOON, J.S. (Eds). Small animal diagnostic ultrasound.** 2.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2002.

PENNINCK, D.G.; NYLAND, T.G.; FISHER, P.E. **Ultrasonography of the normal canine gastrointestinal tract**. Vet. Radiol. Ultrasound, v. 30, 1989.

PENNINCK, D.G.; NYLAND, T.G.; KERR, L.Y.; FISHER, P.E. **Ultrasonographic evaluation of gastrointestinal disease in small animals.** Vet. Radiol. Ultrasound, v. 31, 1990.

PETERSON K.D., KEEFE T.J.. **Effects of meloxicam on severity of lameness and other clinical signs of osteoarthritis in dogs.** J Am Vet Med Assoc, v. 225, n .7, 2004.

RAEKALLIO MR, HIELM-BJORKMAN AK, KEJONEN J, ET AL. **Evaluation of adverse effects of long-term orally administered carprofen in dogs.** J Am Vet Med Assoc, v. 228, 2006.

REED S. **Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced duodenal ulceration and perforation in a mature rottweiler**. Can Vet J, v. 43, n. 12, 2002.

REIMER ME, JOHNSTON SA, LEIB MS, et al. **The gastroduodenal effects of buffered aspirin, carprofen, and etodolac in healthy dogs.** J Vet Intern Med, v. 13, 1999.

REUTER B.K., ASFAHA S., BURET S., et al. **Exacerbation of inflammation-associated colonic injury in rat through inhibition of cyclooxygenase-2.** J Clin Invest, v. 98, 1996.

RICKETTS A.P., LUNDY K.M., SEIBEL S.B., et al. **Evaluation of selective inhibition of canine cyclooxygenase 1 and 2 by carprofen and otherconsteroidal anti-inflammatory drugs.** Am J Vet Res, v. 59, 1998.

SELMI, A. L. Discopatias. In: JERICÓ, M.; ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. (Ed.) **Tratado de medicina interna de cães e gatos.** 1 ed. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2015.

SESSIONS, J. K., REYNOLDS, L. R., & BUDSBERG, S. C. **. In vivo effects of carprofen, deracoxib, and etodolac on prostanoid production in blood, gastric mucosa, and synovial fluid in dogs with chronic osteoarthritis.** Am J Vet Res., v. 66, n. 5, 2005.

SIMMONS D.L., XIE W.**, CHIPMAN J.G., et al. Multiple cyclooxygenases: cloning of an inducible form.** I.M. Baily (Ed.), Prostaglandins, leukotrienes, lipoxins and PAF, Plenum Press, New York (1991).

SPINOSA, Helenice de Souza; GÓRNIAK, Silvana Lima; BERNARDI, Maria Martha. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária: Anti-inflamatórios não esteroidais:** Rio de Janeiro; Guanabara Koogan, 2016.

STILES J. **Warning of an adverse effect of etodolac.** J Am Vet Med Assoc, v. 225, n. 4, 2004.

STREPPA H.K., JONES C.J., BUDSBERG S.C. **Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in canine blood**. Am J Vet Res, v. 63, n. 1, 2002.

STRUB KM, AEPPLI L, MÜLLER RK. **Pharmacological properties of carprofen.** Eur J Rheumatol Inflamm, v. 5, n. 4, 1982.

SZEZEPANSKY A., MOATTER T., CARLEY W.W., et al. **Induction of cyclooxygenase II in human synovial microvessel endothelial cells by interleukin-I.** Arthritis Rheum, v. 198, 1994.

TAYLOR PM, DELATOUR P, LANDONI FM, et al. **Pharmacodynamics and enantioselective pharmacokinetics of carprofen in the cat**. Res Vet Sci, v. 60, n. 2, 1996.

THRALL M. A, WEISER, G., ALLISON ROBIN, W. & CAMPBELL TERRY, W. 2015. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**, 2 ed., Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.

TROUTMAN M.S., EDWIN S.S., COLLMER D., et al. **Prostaglandin H synthase-2 in human gestational tissues. Regulation in amnion.** Placenta, v. 17, 1996.

VAN DORP, D.A. BEERTHUIS R.K., NUGTEREN D.H., et al. **Enzymatic conversion of all-cis-polyunsaturated fatty acids into prostaglandins**. Nature, v. 203, 1964.

VAN RYN J., PAIRET M.. **Clinical experience with cyclooxygenase-2 inhibitors**. Inflamm Res, v. 48, 1999.

VANE J.R., BOTTING R.. **Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.** Am J Med,, v. 104, (1998).

VANE J.R.. **Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs.** Nature, v. 231, 1971.

VASSEUR PB, JOHNSON AL, BUDSBERG SC, et al. **Randomized, controlled trial of the efficacy of carprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in the treatment of osteoarthritis in dogs** J Am Vet Med Assoc, v. 206, n. 6, 1995.

WATSON, P. J., BUNCH, S. E. 2009. Capitulo 36 – **Testes Diagnósticos para o Sistema Hepatobiliar.** In: Nelson, C., Couto, G., (Eds) Medicina Interna de Pequenos Animais, 4a Ed, Mosby Elsevier, USA.

WELSH EM, NOLAN AM, REID J.., et al. **Beneficial effects of administering carprofen before surgery in dogs**. Vet Rec, v. 141, 1997.

WERNHAM BG, TRUMPATORI B, HASH J, LIPSETT J, DAVIDSON G, WACKEROW P, ET AL. **Dose reduction of meloxicam in dogs with osteoarthritis-associated pain and impaired mobility.** J Vet Intern Med., v. 24, 2011.

WHEELER, S.; SHARP, N. J. H. **Small animal spinal disorders: diagnosis end treatment.** Chap. 8. London: Mosby- Wolfe; 1994.

WHELTON A.. **Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications**. Am J Med, v. 106, 1999.

WHITTLE B.J., BOUGHTON-SMITH N.K., MONCADA S., et al. **Actions of prostacyclin (PGI2) and its product 6-oxo-PGF1α on the rat gastric mucosa in vivo and in vitro.** Prostaglandins, v. 15, 1978.

WHITTLE B.J.R., SALMON J.A. TURNBERG L.A. (Ed.). **Intestinal secretion, Smith Kline and French Publications**, Welwyn Garden City (UK) (1983).

WILSON J.E., CHANDRASEKHARAN N.V., WESTOVER K.D., et al. **Determination of expression of cyclooxygenase-1 and -2 isozymes in canine tissues and their differential sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs.** Am J Vet Res, v. 65, n. 6, 2004.

YAMAGATA K., ANDREASSON K.I., KAUFMAN W.E., et al. **Expression of a nitrogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons.** Regulation by synaptic activity and glucocorticoids. Neuron, v. 11, 1993.

ZANG, L. **Doença do disco intervertebral** (DDIV). 2012. 82 f. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2012.