

**Pontifícia Universidade Católica
De Minas Gerais**
Instituto de Educação Continuada
Curso de Pós-Graduação
Especialização em Clínica Médica de Pequenos Animais

Lídia Roedel Hinkelmann Berbert

**Efeitos Colaterais de Antiinflamatórios Não Esteróides
em Cães e Gatos**

Betim
2004

Lídia Roedel Hinkelmann Berbert

**Efeitos Colaterais de Antiinflamatórios Não Esteróides
em cães e gatos**

Monografia apresentada à Pontifícia Universidade
Católica de Minas Gerais como exigência final do
Curso de Pós-Graduação Especialização em
Clínica Médica de Pequenos Animais

Professor Orientador
Luiz Fernando Lucas Ferreira, MV. MSc
CRMV-MG 5142

Lidia Roedel Hinkelmann Berbert

**Efeitos Colaterais de Antiinflamatórios Não Esteróides
em cães e gatos**

Aprovada em:

.....
Prof. Orientador
Luiz Fernando Lucas Ferreira
CRMV-MG 5142

Ao meu pai pelo incentivo,
ao Luíz Eduardo, Gabriela, Matheus e Luíza
pelo tempo que era deles e foi destinado ao estudo,
viagens, aulas e pesquisa para realização
desta monografia.

Ao meu caríssimo colega e professor orientador
Luiz Fernando Lucas Ferreira pela orientação e
apoio na elaboração deste trabalho

Resumo

Antiinflamatórios não esteróides são um grupo de drogas usado com frequência tanto em humanos como em animais. São usados principalmente no tratamento da dor, inflamações e febre. O mecanismo primário de ação dos antiinflamatórios não esteróides é a inibição da cicloxigenase. Isto resulta na redução da síntese de prostaglandinas que são mediadoras da inflamação. Esta inibição também causa muitos efeitos colaterais, particularmente no trato gastrointestinal e nos rins. É possível reduzir os riscos de efeitos colaterais conhecendo os fatores predisponentes e administração de medicações profiláticas. Este artigo revisa os efeitos colaterais de AINEs em cães e gatos. Os mecanismos que são responsáveis pelos efeitos adversos são descritos bem como os fatores de risco, prevenção e algumas descobertas recentes para o desenvolvimento de futuros AINEs.

Antiinflamatórios não esteróides, Cães, Gatos, Efeitos Adversos.

Abstract

NSAIDs are a group of drugs used widely in both humans and animals. It is used mainly for the treatment of pain, inflammation and pyrexia. The primary mechanism of action of NSAIDs is inhibition of cyclo-oxygenase. This results in a reduction of the synthesis of prostaglandins, which are mediators of inflammation. This inhibition also causes a number of side effects, particularly on the gastro-intestinal tract and the kidneys. It is possible to reduce the risk of side effects by knowing the predisposing factors and administering prophylactic medication. This article reviews the side effects of NSAIDs in dogs and cats. The mechanisms which are responsible for the adverse effects are described as well as risk factors, prevention and some recent discoveries for development of future NSAIDs.

Non-steroids Anti-inflammatory Drugs, Dogs, Cats, Side Effects

Resumen

Antinflamatorios no esteroides son un grupo de drogas usadas con frecuencia tanto en humanos como en animales. Son usadas principalmente en el tratamiento de dolores, inflamaciones y fiebres. El mecanismo primario de acción de los antiinflamatorios no esteroides es la inhibición de las ciclooxygenasas. Esto resulta en reducción de la síntesis de prostaglandinas que son mediadoras de la inflamación. Esta inhibición también causa muchos efectos colaterales, particularmente en el tracto gastrointestinal y en los riñones. Es posible reducir los riesgos de efectos colaterales conociendo los factores predisponentes y administración de medicamentos profilácticos. Este artículo revisa los efectos colaterales de AINEs en perros y gatos. Los mecanismos que son responsables por los efectos adversos son descritos bien como los factores de riesgos, prevención y algunos descubiertos recientemente para el desarrollo de futuros AINEs.

Antinflamatorios No Esteroides, Perros, Gatos, Efectos colaterales

Sumário

Lista de Abreviaturas

Resumo

Abstract

Resumen

1. Introdução
2. Revisão de Literatura
 - 2.1 – Conceito de Antiinflamatórios
 - 2.2 – Histórico
 - 2.3 – Inflamação
 - 2.4 – Mecanismo de Ação dos AINEs
 - 2.4.1 – Seleção de AINEs
 - 2.5 – Tipos de AINEs
 - 2.6 – Principais Indicações de AINEs
 - 2.7 – Efeitos Colaterais ou Adversos
 - 2.7.1 – Toxicidade Aguda
 - 2.8 – Interações Medicamentosas
 - 2.8.1 – Fatores de Risco
3. Discussão
4. Conclusões
5. Referências Bibliográficas

Lista de Abreviaturas

AINEs:	Antiinflamatórios não esteróides
AIs:	Antiinflamatórios esteróides
AMP _C :	Monofosfato de Adenosina Cíclico
COX:	Cicloxygenase
COX-1:	Cicloxygenase 1
COX-2:	Cicloxygenase 2
DMSO:	Dimetil Sulfóxido
HPETE:	Hidroxi-peroxieicosatetraenóicos
HETE:	Hidroxi-eicosatetraenóicos
LT:	Leucotrienos
LTA ₄ :	Leucotrieno A ₄
LTB ₄ :	Leucotrieno B ₄
LTC ₄ :	Leucotrieno C ₄
LTD ₄ :	Leucotrieno D ₄
LTE ₄ :	Leucotrieno E ₄
NSAIDs:	Non-steroids Anti-inflammatory Drugs
PGs:	Prostaglandinas
PGD ₂ :	Prostaglandina D ₂
PGE ₁ :	Prostaglandina E ₁
PGE ₂ :	Prostaglandina E ₂
PGF ₂ alfa:	Prostaglandina F ₂ alfa
PGG ₂ :	Prostaglandina G ₂
PGH ₂ :	Prostaglandina H ₂
PGI ₂ :	Prostaciclina
SNC:	Sistema Nervoso Central
TGI:	Trato Gastrointestinal
TX:	Tromboxanos
TXA ₂ :	Tromboxano A ₂
TXB ₂ :	Tromboxano B ₂

1 – Introdução

Antiinflamatórios não esteróides são comumente usados em humanos e em muitas espécies animais. Os AINEs tem a sua principal aplicação em casos de dor, febre e inflamações. Existem muitos tipos de AINEs disponíveis comercialmente no Brasil, tanto para uso humano como para uso animal.

O uso de AINEs é limitado pelo alto risco de efeitos colaterais e por isto devem ser usados com cautela após avaliação minuciosa de cada caso em que seu uso seja indicado.

Os efeitos adversos mais importantes ocorrem no trato gastrointestinal e nos rins podendo trazer sérias conseqüências para o animal. Existem diferenças marcantes na farmacocinética e farmacodinâmica de AINEs entre as espécies por isto, é importante não extrapolar doses de uma espécie para outra.

É comum, que proprietários de pequenos animais mediquem seus animais com drogas de uso humano, não imaginando que estas podem ser tóxicas.

O objetivo deste trabalho é o estudo dos efeitos adversos dos diversos AINEs afim de se conhecer melhor o efeito destas drogas. bem como o modo de ação das mesmas. Para que a sua utilização e indicação seja segura e sem promover risco para a vida dos animais.

2 – Revisão Bibliográfica

2.1 – Conceito de Antiinflamatórios

Os fármacos antiinflamatórios são classificados como Antiinflamatórios Esteróides (AIs) ou Glicocorticóides e os Antiinflamatórios Não Esteróides (AINEs).

Os antiinflamatórios esteróides (AIs) bloqueiam a fosfolipase A₂ e se opõe a liberação do principal metabólito da inflamação, que é o ácido araquidônico. Eles inibem a síntese de todas as substâncias pró-inflamatórias: prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos. (Higgins e Lees, 1984). Em geral, os AIs tem um amplo espectro na farmacologia porque eles inibem não só as alterações vasculares e celulares no processo da inflamação aguda mas também as alterações proliferativas e permanentes no processo inflamatório crônico. (Higgins e Lees, 1984). Entretanto, eles são muito mais ativos nas inflamações crônicas onde os leucotrienos desempenham um papel muito mais importante (Spinosa, et alli,1999). O efeito vascular dos AIs são realizados por vasoconstrição e por prevenir o aumento da permeabilidade vascular. O resultado do efeito celular é proveniente da inibição da migração de leucócitos polimorfonucleares e a migração e função dos monócitos. (Higgins e Lees, 1984).

Muitas vezes são contra indicados em função das suas reações secundárias, como diabetes, atrofia das massas musculares, retenção de sódio, hipocorticismos iatrogênicos, úlceras e imunodepressão que facilitam infecções virais, bacterianas, fúngicas e parasitárias. (Spinosa, et alli, 1999). Entretanto, os AIs têm uma gama de aplicações clínicas importantes, devido ao fato de serem agentes antiinflamatórios muito potentes.

Os antiinflamatórios não esteróides (AINEs) são um grupo de drogas com uma grande diferença na estrutura química porém se assemelham em muitas propriedades. (Isaacs, 1996). São comumente usadas em muitas espécies animais e é o grupo de drogas mais prescrito em humanos. (Isaacs, 1996). Atuam principalmente no bloqueio da produção das prostaglandinas (PGs), interferindo na via da cicloxigenase (COX). (Spinosa, et alli,1999). Elas reduzem a inflamação por diminuírem a produção dos mediadores das prostaglandinas, incluindo PGE₂, PGF₂alfa e endoperóxidos de meia vida curta. A inibição da cicloxigenase pode ser reversível ou irreversível. (Kore,1990)

Para a escolha do antiinflamatório a ser usado, é importante que se leve em consideração o mecanismo de ação dos fármacos e para qual tipo de processo inflamatório cada classe é mais indicada.

2.2 – Histórico

O efeito medicinal da casca do salgueiro e de algumas outras plantas é conhecido há séculos por algumas culturas. Em meados do século dezoito na Inglaterra, o Reverendo Edmund Stone descreveu, numa carta ao presidente da Royal Society, “um relato do sucesso da casca do salgueiro na cura das sezões” (febres). Como o salgueiro crescia nas áreas pantanosas ou úmidas, “onde as sezões eram muito comuns”, Stone raciocinou que ele provavelmente possuiria propriedades curativas adequadas a esta condição.(Goodman e Gilman, 1996).

O ingrediente ativo da casca do salgueiro era um glicosídeo amargo conhecido como salicilina, isolado pela primeira vez em sua forma pura por Leroux em 1829, que também demonstrou seu efeito antipirético. Pela hidrólise, a salicilina produz glicose e álcool salicílico. Este último pode ser convertido em ácido salicílico, seja in vivo ou pela manipulação química. Os salicilato de sódio foi usado pela primeira vez no tratamento da febre reumática e como antipirético em 1875; a descoberta dos seus efeitos uricosúricos e da sua utilidade no tratamento da gota ocorreu logo depois. O sucesso enorme deste medicamento levou Hoffman, um químico contratado pela Bayer, a preparar o ácido acetilsalicílico baseado num antigo e esquecido trabalho realizado por Gerhardt em 1853. Depois da demonstração de seus efeitos antiinflamatórios, este composto foi introduzido na medicina em 1899 por Dreser sob o nome de Aspirina. Este nome parece ter sido derivado da Spiraea, espécie de planta a partir da qual o ácido salicílico foi preparado durante algum tempo.(Goodman e Gilman, 1996)

Pouco tempo depois, os salicilatos sintéticos substituíram os compostos mais dispendiosos obtidos das fontes naturais. Nos primeiros anos desse século, os principais benefícios terapêuticos da Aspirina estavam demonstrados. Próximo ao final do século dezenove, foram descobertos outros medicamentos que compartilhavam de algumas ou de todas essas ações; entre eles, apenas os derivados do para-aminofenol são usados hoje em dia. Durante os últimos trinta anos, a começar pela indometacina, um grande número de agentes novos tem sido introduzido na medicina em vários países.(Goodman e Gilman, 1996).

2.3 – Inflamação

A inflamação é uma resposta complexa e evolutiva do organismo, que depende da participação de diferentes tipos de células e de mediadores químicos. Ocorre após uma injúria ou insulto subletal, a fim de manter a homeostase corporal, diluindo, localizando, destruindo e removendo o agente causal. (Higgins e Lees, 1984). A causa inicial da inflamação pode ser um microorganismo ou sua toxina, um parasita, um agente químico endógeno ou exógeno, um insulto físico como o calor, o frio, a irradiação, um choque elétrico ou uma injúria mecânica. (Higgins e Lees, 1984).

Celsus, 35 depois de Cristo, foi o primeiro a descrever as quatro características clássicas da inflamação: dor, rubor, calor e edema. Virchow, no século 19, acrescentou a quinta característica, a perda da função. (Higgins e Lees, 1984; Conlon, 1988). Esses sinais clínicos são manifestações aparentes de mecanismos biológicos complexos, interagindo intimamente para defender o corpo contra agentes externos. Esses mecanismos incluem o reconhecimento do material estranho, a formação de mediadores inflamatórios, o acúmulo e a ativação de leucócitos no sítio da inflamação. (Higgins e Lees, 1984).

O processo inflamatório é, genericamente, classificado com base em alguns parâmetros citológicos e sintomáticos que vão variando progressivamente com o passar do tempo. O processo inflamatório agudo caracteriza-se pela curta duração e apresenta os sinais clássicos da inflamação: dor, calor, rubor e edema além da perda da função. O processo inflamatório crônico, além de perdurar por um período indeterminado, não apresenta um padrão tão estereotipado, variando de acordo com os tipos de mediadores celulares e humorais envolvidos. As modificações decorrentes da liberação dos mediadores químicos levam ao intumescimento tecidual, devido ao extravasamento de proteínas plasmáticas, com conseqüente saída de água para o tecido e a penetração de células inflamatórias, que têm como principal objetivo debelar o agente causador da injúria. (Spinosa, 1999)

O primeiro evento da inflamação após a injúria, envolve os vasos sanguíneos com modificações no suprimento sanguíneo da área atingida. A liberação de substâncias vasoativas e agregação plaquetária causam hiperemia e congestão. (Higgins e Lees, 1984; Cunningham e Lees, 1994.) Devido às contrações das células endoteliais capilares induzidas pelos mediadores aparecem fendas entre elas, promovendo um aumento seletivo da permeabilidade vascular com passagem de plasma e algumas moléculas protéicas através da membrana basal. O fluido perdido, iniciando-se como transudato, passa a ser, posteriormente, mais proteináceo. Como conseqüência disto, a pressão nos nervos aumenta produzindo dor. (Conlon, 1988.).

A interrupção da integridade vascular é potencializada e mantida por cininas (especialmente bradicininas) que são hiperalgésicas e seu efeito é estimulado pela presença de eicosanóides. (Conlon, 1988).

O ácido araquidônico é liberado a partir dos fosfolípedes da membrana, pela ação das fosfolipases A₂ e C. Esta liberação se inicia por um estímulo agressor na membrana celular, como uma infecção, um trauma, febre ou agregação plaquetária. O ácido araquidônico é oxigenado via lipoxigenase ou cicloxigenase (COX). A cicloxigenase está presente em todas as células, com exceção das células sanguíneas vermelhas maduras. Ela catalisa a formação de intermediários instáveis PGG₂ e PGH₂ que, por sua vez, serão ativados por algumas enzimas para produzir as prostaglandinas (PG). A ação da lipoxigenase, encontrada nos pulmões, plaquetas e células brancas, resulta na formação de leucotrienos e ácidos hidroperoxieicosatetraenóicos, os quais são componentes importantes adicionais na inflamação. (Kore,1990).

Para suprimir a inflamação o alvo dos antiinflamatórios deveria ser a COX-2, entretanto, a maioria dos AINEs usados inibem ambas as enzimas. (Papich,1997).

Por apresentarem meia vida plasmática curta (segundos a minutos) a atividade biológica da maioria das prostaglandinas é exercida primariamente nas células alvo das adjacências de sua biossíntese. Por esta razão, as prostaglandinas são conhecidas como hormônios locais. (Clive e Stoff,1984). As prostaglandinas usualmente modulam ou deprimem outros mecanismos regulatórios. Supõe-se que seu modo de ação envolve níveis alterados de cálcio intracelular, adenilciclase ou monofosfato de adenosina cíclico – AMPc (Kore,1990). Os sítios de ação das prostaglandinas mais comumente documentados são os vasos sanguíneos, embora diferentes prostaglandinas, algumas vezes, apresentem efeitos vasculares opostos. A prostaciclina (PGI₂) e a PGE₂ usualmente causam relaxamento da musculatura lisa, enquanto a PGF₂alfa e TXA₂ causam constrição. A prostaciclina é também um potente inibidor de agregação plaquetária, entretanto TXA₂ estimula a sua agregação. A PGE₂ e a PGI₂ promovem vasodilatação, aumentam a permeabilidade vascular e agem em sinergismo com a bradicinina provocando a dor e inibindo as células T-supressoras. Em adição, a febre é mediada por prostaglandinas liberadas pelo hipotálamo. (Kore,1990)

O controle farmacológico da inflamação pode ser efetuado por antagonizar ou prevenir a liberação de mediadores envolvidos no processo inflamatório ou por ação direta na resposta ou função das células inflamatórias. (Conlon, 1988).

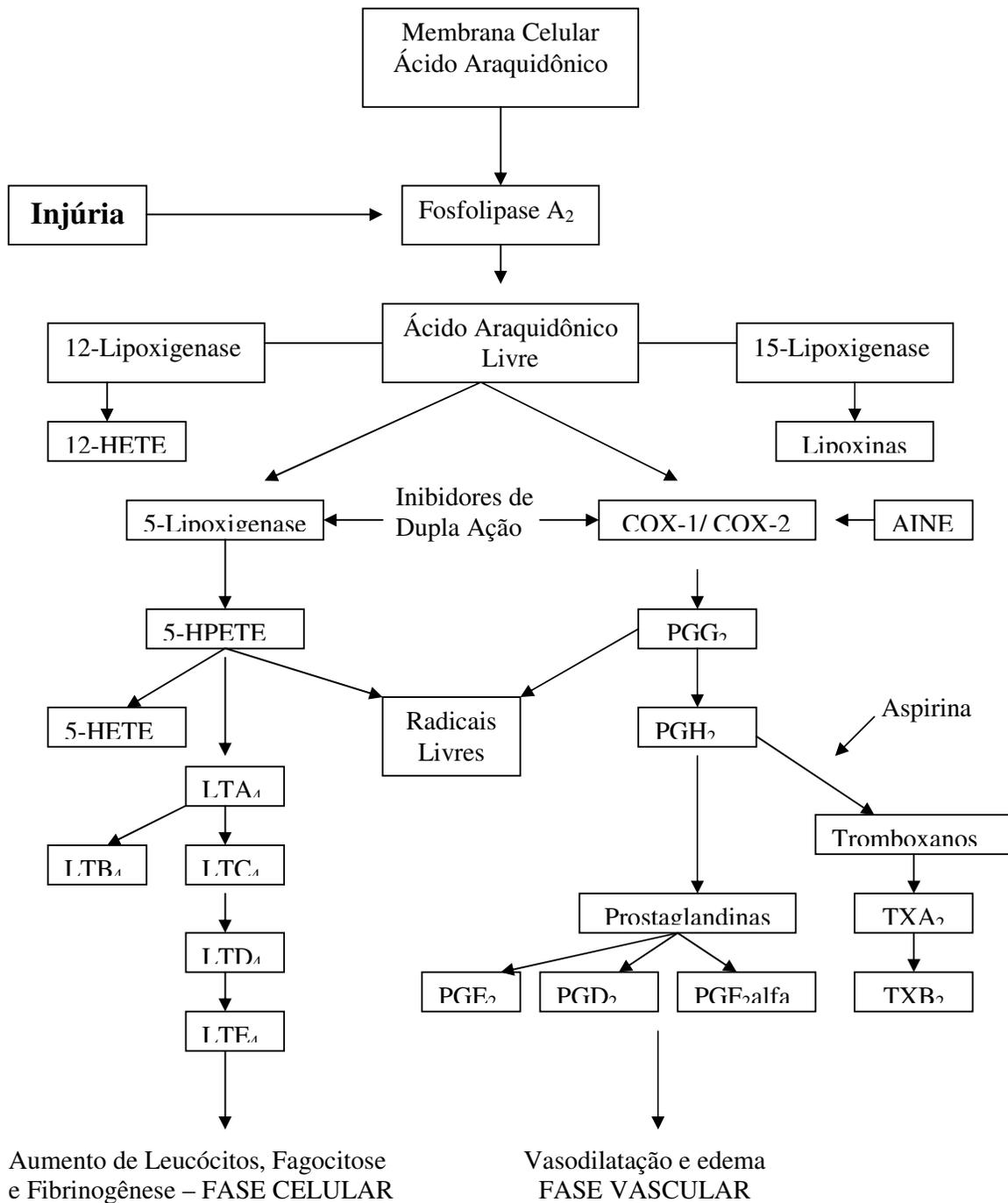


Fig. 1 – Cascata de formação dos principais mediadores químicos derivados da membrana celular no processo inflamatório. (Fig. Modificada – Spinosa, 1999)

2.4 – Mecanismo de Ação dos AINES

Os AINES incluem uma grande variedade de agentes diferentes, de diferentes classes químicas, com grandes diferenças na estrutura química, entretanto eles possuem ações semelhantes. São ácidos com cadeia de proteína longa e tem similar toxicidade.(Isaacs, 1996). Estes fármacos têm três tipos de efeitos principais:

- efeitos antiinflamatórios: modificação da reação inflamatória.
- efeito analgésico: redução de certos tipos de dor.
- efeito antipirético: redução de elevação da temperatura.

Em geral todos esses efeitos estão relacionados com a ação primária dos fármacos – inibição da cicloxigenase araquidônica e, portanto, inibição da produção de prostaglandinas e tromboxanos – embora alguns aspectos individuais possam ocorrer por mecanismos diferentes. (Rang et alli, 1997).

O processo de inflamação envolve um variado número de mediadores. Entretanto, as prostaglandinas são aquelas diretamente antagonizadas pela ação dos antiinflamatórios. As prostaglandinas são ácidos graxos insaturados derivados de ácidos graxos essenciais de 20 carbonos, especialmente o ácido araquidônico que é um componente dos fosfolípedes celulares, sendo sintetizado a partir dos ácidos graxos linoléico e linolênico. (Kore, 1990; Ynaraja et alli, 1997; Spinosa, 1999).

A inibição da biosíntese da PG pode explicar parcialmente os efeitos terapêuticos dos AINEs. Alguns AINEs inibem a fosfodiesterase, elevando com isso a concentração de AMPc. O AMPc parece ser um estabilizador de membranas, incluindo a membrana lisossomal nos leucócitos polimorfonucleares, reduzindo, desta forma, a liberação de enzimas que são importantes no processo inflamatório. (Kore,1990). A indometacina, fenilbutazona e oxifenbutazona inibem tanto a atividade da lisozima quanto a migração de leucócitos para o sítio da inflamação. Existem outros mecanismos postulados para a ação dos AINEs. O meclofenamato sódico, o naproxeno, a indometacina e o fenoprofeno têm sido utilizados para competir com as prostaglandinas pelos sítios receptores, bloqueando o efeito das PG sintetizadas anteriormente. Muitos AINEs podem agir como antioxidantes, “varredores” de radicais livres ou como inibidores de formação de outros compostos que causam injúrias celulares (Kore,1990).

Existem diferenças entre os AINEs quanto ao sítio de ação na cascata do ácido araquidônico. Por exemplo, Ketofen inibe tanto a cicloxigenase como a lipoxigenase e conseqüentemente a síntese de prostaglandinas e leucotrienos. Carprofen é inibidor moderado

da COX e copper-indometacina é inibidor de PGE₂ mas não é inibidor de Prostaciclina. (Isaacs, 1996).

Além da atividade antiinflamatória, os AINES também são utilizados no combate à dor e à febre. A dor periférica é iniciada por bradicinina e histamina e amplificada pela ação das PGs, principalmente a PGE₂ e a PGI₂, através de sua ligação a receptores nociceptivos, verificando-se a diminuição do limiar doloroso e a promoção de descargas elétricas, através da variação no potencial de repouso de nociceptores. Esta ação resulta em estímulos dolorosos em função da estimulação de regiões talâmicas. (Spinoso,1999).

Por sua vez, o processo febril ocorre quando os leucócitos, que estão fagocitando partículas estranhas, liberam pirogênios endógenos; estas substâncias distribuem-se no organismo e promovem a liberação de PGs, principalmente a PGE₂, que atuam sobre o hipotálamo, aumentando o limiar térmico. O desequilíbrio dos mecanismos que controlam a temperatura corporal faz com que o organismo reaja como se a temperatura externa estivesse baixa, produzindo uma vasoconstrição periférica, piloereção e tremores que são considerados mecanismos geradores de calor; e, quando se verifica aumento da temperatura acima dos padrões de normalidade, o organismo utiliza-se de outros mecanismos que levam à perda de calor, como a sudorese e vasodilatação periférica. (Spinoso, 1999.)

Não é possível distinguir os efeitos analgésicos e antiinflamatórios dos AINES. Clinicamente o efeito analgésico não está necessariamente correlacionada com o efeito antiinflamatório de uma droga antiinflamatória não esteróide. Portanto nós temos AINES com potentes efeitos analgésicos e nenhum ou quase nenhum efeito antiinflamatório e vice versa. (Papich, 1997.)

2.4.1 – Seleção dos AINES quanto ao sítio de ação.

No passado, uma única enzima cicloxigenase era reconhecida como responsável pela geração das prostaglandinas. Recentemente foi descoberto que existem dois tipos de cicloxigenase: cicloxigenase-1 que é responsável pela síntese fisiológica das prostaglandinas e cicloxigenase-2 que tem a função patofisiológica na inflamação. A concentração de COX-2 é aumentada no sítio da inflamação e esta forma enzimática é induzida por citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento (Masferrer et alli, 1996, Isaacs, 1996). Foi observada a

atividade desta nova cicloxigenase-2 (COX-2), em estados normais e inflamatórios dos tecidos, resultando em outras explicações para a regulação das PGs. (Masferrer et alli, 1996).

Acredita-se, ser a enzima cicloxigenase-1 (COX-1) uma enzima constitutiva, ou seja, presente na maioria das células e tecidos para produção de importantes PGs em condições fisiológicas. Isto difere significadamente da COX-2, presente no sítio de inflamação, responsável pela produção de PGs pró-inflamatórias. (Masferrer et alli, 1996).

Prostaglandinas responsáveis por manter a saúde do trato gastrointestinal são sintetizadas por uma izoenzima cicloxigenase-1 (COX-1) mas a maioria dos AINEs atualmente usados tem inibição maior de COX-1 do que de COX-2, isto é, altas concentrações são requisitadas para inibir COX-2 comparadas com a COX-1. A atual ênfase dos estudos científicos é desenvolver drogas com inibição específica para COX-2, isto é, que preferencialmente inibam COX-2 sem afetar COX-1. Uma droga com estas características seria um antiinflamatório ideal pois agiria sem inibir a produção de prostaglandinas do trato gastrointestinal e renal. (Papich, 1997).

O perfil dos futuros AINEs busca desenvolver drogas que suprimam COX-2 tendo um mínimo de efeito sobre a COX-1. Dos mais novos AINEs em estudo, o meloxicam é certamente uma droga com efeito inibidor sobre COX-2 e portanto com menores possibilidades de desenvolver efeitos colaterais. (Isaacs, 1996).

2.5 – Tipos de AINEs

Quimicamente, as drogas antiinflamatórias não esteróides podem ser classificadas em dois grupos: ácidos carboxílicos e ácidos enólicos. O primeiro grupo pode ser subdividido em derivados do ácido salicílico (aspirina), derivados do ácido acético (indometacina), derivados do ácido propiônico (Ketofeno, naproxeno, ibuprofeno, carprofeno) e derivados do ácido fenâmico (Flunixin meglumine). O grupo do ácido enólico pode ser subdividido em derivados da pirazolona (fenilbutazona) e derivados do oxican (piroxican). Apesar dos AINEs serem um grupo heterogêneo, eles apresentam as mesmas ações terapêuticas e efeitos colaterais (Rubin, 1986; Kore, 1990; Rubin e Papiich, 1990)

Mais recentemente, (Spinosa et alli, 1999, em seu livro de Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária, 2ª Edição, classifica os AINEs conforme tabela abaixo:

– Ácidos Carboxílicos

- Salicilatos: Ácido acetil salicílico, Ácido salicílico, Diflunisal, Salicilato de Sódio.
- Ácidos Acéticos: Diclofenaco, Indometacina, Sulindaco
- Ácidos Propiônicos: Ibuprofen, Carprofeno, Flubiprofeno, Cetoprofeno, Naproxeno.
- Ácidos Amino-nicotínicos: Flunixinina meglumina.
- Fenamatos: Ácido flufenâmico, Ácido meclofenâmico, Ácido mefenâmico, Ácido tolfenâmico, Etofenamato, Floctafenina,
- Alcalonas: Nabumetona.

– Ácidos Enólicos

- Pirazolonas: Fenilbutazona, Metamizol, Oxifenbutazona, Isopirina
- Oxicamas: Piroxicam, Tenoxicam, Droxicam, Meloxicam

- Inibidores seletivos da COX-2

- Celecoxib
- Rofecoxib

– Inibidor da Cicloxigenase com fraca ação antiinflamatória

- Paraminofenol: Paracetamol

– Outros AINES

- DMSO, Nimesulide, Glicosaminoglicanos, Superóxido dismutase

Ácidos Carboxílicos

Salicilatos: em Medicina Veterinária, o ácido salicílico e o salicilato de sódio foram os medicamentos do grupo dos salicilatos mais utilizados no final do século

XIX; entretanto, o ácido acetilsalicílico logo tornou-se o mais aceito, devido ao seu maior potencial terapêutico e menor toxicidade. O ácido acetilsalicílico possui propriedades analgésicas, antiinflamatórias e antipiréticas, além de também promover a inibição da agregação plaquetária; não possui ação sobre a produção de superóxidos, atuando somente sobre a dor induzida pela liberação de PGs.

O ácido acetilsalicílico é bem absorvido pelo TGI, pois apresenta-se na forma não ionizada no estômago. Embora os AINEs encontrem-se, em sua maior parte, ligados às proteínas plasmáticas, o ácido acetilsalicílico constitui uma exceção à regra, pois somente cerca de 50-70% deste composto fazem este tipo de ligação. De forma geral, esta classe de substâncias possui características farmacocinéticas distintas nas diferentes espécies animais; enquanto a meia vida do ácido acetilsalicílico na espécie humana é de cerca de 5 horas, no cão este processo leva por volta de 8 horas, nos equinos, 1 hora e nos gatos, 38 horas.

O ácido acetilsalicílico tem sido muito utilizado na espécie humana para o tratamento de tromboembolismo.

Os gatos, por possuírem pequena concentração de glicuroniltransferase, uma enzima que realiza a conjugação do ácido glicurônico presente na metabolização do ácido acetilsalicílico e compostos afins, acabam apresentando sintomas de intoxicação quando recebem doses preconizadas para terapia humana ou de cães. A sintomatologia por esta espécie animal caracteriza-se por depressão, anorexia, hemorragia gástrica, vômitos, anemia, hepatite, hiperpnéia e febre.

Ácido Salicílico: origina-se a partir da desacetilação do ácido acetilsalicílico, sendo utilizado como substância queratolítica devido aos seus efeitos irritantes. A aplicação por via oral não é indicada, por causa da grande ação irritante sobre a mucosa gástrica.

Diflunisal: Também está associado a distúrbios no trato gastrointestinal, em virtude da inibição da cicloxigenase, que ocorre de forma competitiva e reversível. É rapidamente absorvido, atingindo pico plasmático após 2-3 horas da absorção. É utilizado no alívio de dores leves a moderadas, artrite reumatóide e na osteoartrite, possuindo ação prolongada; entretanto possui pouca aplicabilidade como antipirético, além de ser fraco inibidor da agregação plaquetária.

Salicilato de Sódio: produz pouca irritação gástrica, devido à sua boa solubilidade; contudo, apesar de ter potencial antipirético cerca de 1,5 vez maior do que a aspirina, seu potencial antiinflamatório é cerca de 4 vezes menor do que esta.

Ácidos Acéticos

Diclofenaco: é um antiinflamatório de ação dual (atua sobre a inibição da cicloxigenase e da lipoxigenase), possui alta potência antiinflamatória e analgésica. É menos ulcerogênica que o ácido acetilsalicílico e a indometacina nas doses antiinflamatórias. O diclofenaco também têm demonstrado ação condroprotetora, porém seu uso em cães tem sido restrito, devido ao desenvolvimento de sérios efeitos colaterais, principalmente os relacionados com as injúrias no trato gastrointestinal.

Indometacina: é um potente antiinflamatório, porém, devido aos efeitos colaterais severos relacionados com sua ação inibitória da COX-1 (inibe cerca de 50 vezes mais a COX-1 que COX-2), não é indicada como analgésico e antipirético de rotina; tem se mostrado muito tóxica para cães por ter maior ação ulcerogênica do que as outras substâncias da mesma classe, além de também estar relacionada com diarreias e discrasias sanguíneas, devido ao fato de realizar extensa reciclagem êntero-hepática em cães.

Ácidos Propiônicos

Ibuprofeno: Foi a primeira substância do grupo do ácido propiônico a ser desenvolvida e avaliada clinicamente. Em geral, esta classe de antiinflamatórios possui propriedades farmacológicas melhores do que as obtidas com a utilização dos derivados do ácido acético, com meia vida de cerca de 3-6 horas em cães. Inibe a COX-1 e a COX-2, na mesma proporção e de forma irreversível, além de também inibir a ativação e a agregação de neutrófilos, a geração de radicais livres e a liberação de enzimas lisossomais. Em processos inflamatórios agudos, o ibuprofeno tem potência

semelhante à fenilbutazona, porém este fato não se verifica nos processos crônicos. Possui baixa margem de segurança em cães, devido à longa meia vida da substância, mesmo em doses terapêuticas, que pode desencadear problemas gastrointestinais e nefrotoxicidade.

Flurbiprofeno: é estrutural e farmacologicamente relacionado com o ibuprofeno, porém é 10 vezes mais potente que este e a indometacina, inibindo a COX-1 e a COX-2 na mesma proporção. Tem indicação no tratamento de processos inflamatórios de origem oftálmica, tais como cataratas e glaucomas, além de processos dolorosos; recomenda-se que a administração seja por via tópica. Devido à pequena ação inibitória sobre a cicloxigenase, não produz efeitos colaterais sobre o trato gastrointestinal; todavia, quase não inibe o edema inflamatório. Este composto é potencialmente fetotóxico, não se indicando, portanto, seu uso em casos de prenhez.

Naproxeno: dentre a classe dos ácidos propiônicos, o naproxeno é uma das substâncias mais utilizadas. Está aprovada para uso em Medicina Veterinária, possuindo propriedades antipiréticas, com ações analgésicas e antiinflamatórias particularmente potentes; possui como característica valores de doses antiinflamatórias muito semelhantes às analgésicas. Sua utilização em cães deve ser realizada com cautela, recomendando-se a administração da suspensão comercial, pois facilita o cálculo da dose por via oral.

Carprofeno: aprovado nos EUA para uso veterinário em cães e equinos, é utilizado em cães para obtenção de efeitos analgésicos (inclusive pré-cirurgicamente) e no tratamento de osteoartrite (nestes casos tem demonstrado baixa incidência de efeitos colaterais para articulação). Apresenta-se como um dos AINEs mais seguros, e, em dose única, parece ser também bastante efetivo para utilização em gatos.

Cetoprofeno: é classificado como inibidor de dupla ação, atuando tanto sobre a cicloxigenase quanto sobre a lipoxigenase, levando ao bloqueio das respostas inflamatórias e celulares, porém artigos mais recentes tem questionado sua ação inibitória sobre a via da lipoxigenase. É o derivado mais potente e seguro dentro do grupo do ácido propiônico, provando ser tão potente quanto a indometacina em modelos animais: entretanto também se assemelha a esta nos efeitos colaterais. Como

este composto tem apresentado pouca ação degenerativa sobre as cartilagens, tem sido indicado para uso neste tipo de patologia.

Ácidos Aminonicotínicos

Flunixinina meglumina: é uma substância aprovada para uso veterinário pela *Food and Drug Administration* (FDA), podendo ser administrada por via oral ou na forma injetável. Com relação à ação antiinflamatória, a flunixinina tem demonstrado ser cerca de 4 vezes mais potente que a fenilbutazona, com meia-vida de 4 horas em cães e cerca de 3 horas em gatos. A duração da ação farmacológica tem demonstrado ser maior do que a esperada partindo-se de sua meia-vida e provavelmente se deve ao acúmulo da substância no foco inflamatório. A flunixinina meglumine também tem demonstrado bons resultados com relação às inflamações oculares. Já foram relatados casos de toxicidade renal aguda em cães recebendo doses terapêuticas, o que demonstra a baixa margem de segurança; nesta espécie animal a flunixinina não deve ser administrada quando o paciente está inconsciente, para obtenção de efeitos analgésicos, ou se o animal estiver em recuperação cirúrgica, pois pode causar falha renal em pacientes com diminuição de pressão sanguínea. Em gatos, a flunixinina meglumine parece estimular a indução enzimática, sendo necessário diminuir o intervalo entre doses. Não deve ser administrado junto com alimentos, quando se usa a via oral e, aparentemente, não se mostra tão efetiva como analgésico quando administrada por via intravenosa podendo levar a efeitos tóxicos como ataxia e incoordenação.

Fenamatos

Ácido mefenâmico: foi uma das primeiras substâncias deste grupo testadas com relação à eficácia clínica. O grupo dos fenamatos é um dos mais utilizados na terapia de bovinos. Possui ação analgésica e antipirética, demonstrando metade da potência antiinflamatória da fenilbutazona. Porém, alguns dados sugerem que esta substância se relaciona com problemas de infertilidade e reações cutâneas. Também tem demonstrado causar toxicidade ocasional em gatos.

Ácido meclofenâmico: tem uso aprovado em Medicina Veterinária e possui ação analgésica, antipirética e antiinflamatória. É um inibidor irreversível da COX-1 e da COX-2 e também atua fracamente sobre a 5-lipoxigenase; entretanto, aumenta a geração de superóxidos, o que pode aumentar os danos teciduais durante processos inflamatórios. Não é considerada droga de escolha por causa dos efeitos colaterais produzidos.

Floctafenina: é utilizada como analgésico para o tratamento da dor leve e moderada, tanto aguda como crônica. A biotransformação hepática desta substância origina o ácido floctafênico e pode acarretar os mesmos efeitos colaterais do ácido mefenâmico.

Ácido flufenâmico: tem efeitos antiinflamatório mais potente que o ácido mefenâmico; contudo, apresenta como desvantagem o aparecimento de episódios diarreicos.

Ácido tolfenâmico: é um fármaco estruturalmente relacionado com o ácido mefenâmico, possuindo maior potência antiinflamatória que este e a fenilbutazona. Com relação à ação analgésica é tão potente quanto o ácido mefenâmico e o diclofenaco. Seu mecanismo de ação parece estar relacionado com a inibição tanto da cicloxigenase como da lipoxigenase. Na Europa, tem uso aprovado em cães e gatos.

Etofenamato: Possui ação analgésica e antiinflamatória, penetra rapidamente na pele, quando administrado por via tópica, aliviando dores reumáticas e musculares.

Alcanonas

Nabumetona: é um composto não ácido ainda em estudo. Trata-se de uma das novas substâncias que têm mostrado efeitos caracterizados por ação antiinflamatória, antipirética e analgésica; desprovido de efeitos colaterais no trato gastrointestinal e renal. Por si só tem pouca ação anticicloxigenase, entretanto, quando convertida a ácido 6-metoxi-2-naftilacético, através da biotransformação hepática, é potente inibidor da COX-2; portanto é classificada como uma pró-droga.

Derivados do Ácido Enólico

Pirazolonas

Fenilbutazona: foi primeiramente sintetizada por Stenzl em 1946 e tem muita aplicabilidade em cães em desordens dolorosas, como espasmos musculares devido a anormalidades de discos vertebrais, espondilite anquilosante, osteoartrites e artrites reumáticas. Entretanto, experimentalmente verificou-se que a fenilbutazona é capaz de diminuir a síntese de glicosaminoglicanos em cultura de células, o que pode sugerir uma ação condrodegenerativa. Esta substância tem a propriedade de diminuir a produção de superóxidos (ação antioxidante), sendo também um inibidor irreversível da cicloxigenase. A fenilbutazona, embora seja muito potente, pode estar associada a distúrbios do trato gastrointestinal, discrasias sanguíneas, hepatotoxicidade e nefropatias em cães. Também tem capacidade de aumentar a reabsorção de sódio e cloretos, o que a contra indica para paciente com problemas renais, hepáticos e cardíacos. Alguns autores desaconselham o uso deste antiinflamatório em gatos.

Metamizol: também conhecido como dipirona, possui propriedades antipiréticas e analgésicas, porém possui fraca ação antiinflamatória; este fato talvez seja explicado pela sua baixa ligação à proteínas plasmáticas, o que, conseqüentemente, diminui a concentração do medicamento no local inflamado. É eficaz no alívio de dores leves a moderadas e também nas dores viscerais; porém apresenta efeito de curta duração. Em

cães a meia vida deste composto é de 5-6 horas e nesta espécie é usada somente como analgésico e antipirético. O metamizol é bem absorvido por via sistêmica mas pode causar choque anafilático quando administrado por via intravenosa em indivíduos hipersensíveis.

Isopirina: possui alta atividade antipirética, antiinflamatória e analgésica, sendo bem absorvida por via parenteral. A toxicidade aguda deste composto é menor do que das outras pirazolonas. Quando administrada junto com fenilbutazona, tem propriedade de aumentar a meia vida desta.

Oxifenbutazona: esta substância é obtida a partir da fenilbutazona e produz menos irritação gástrica que seu precursor. Possui as mesmas indicações e posologia que a fenilbutazona, entretanto, diversamente do seu precursor, inibe a cicloxigenase de forma reversível.

Oxicans

Piroxicam: é a substância mais bem estudada e mais utilizada no grupo dos oxicans. É bem absorvido por via oral, podendo ser administrado tanto por via sistêmica como topicamente, não correndo o risco de se acumular no organismo de indivíduos idosos ou com insuficiência renal. Os componentes do grupo dos oxicans possuem em comum o longo período da ação antiinflamatória, podendo ser administrados apenas uma vez ao dia. Tem a propriedade de inibir a formação de superóxidos, além de impedir a ativação e agregação de neutrófilos e a liberação de enzimas lisossomais. Inibe de forma irreversível de 10 a 30 vezes mais a COX-1 que COX-2.

Aparentemente, possui boas propriedades analgésicas em cães. O piroxicam tem sido relacionado com o surgimento de efeitos colaterais quando administrado nas doses terapêuticas preconizadas; não se recomenda o seu uso em gatos.

Meloxicam: é um potente inibidor de TXs e PGs, com excelentes propriedades antipiréticas e analgésicas. É considerado inibidor preferencial da COX-2, o que o torna promissor dentre os diferentes tipos de AINEs. Sua ação vem sendo investigada

em cavalos e gatos, e é utilizada em cães no tratamento de afecções músculoesqueléticas; possui também ação condroprotetora.

Inibidores Seletivos da COX-2

Celecoxibe: é um composto baseado no 1,5-diaril pirazole, sendo 375 vezes mais seletivo para COX-2 do que para COX-1, portanto está menos associado aos efeitos colaterais presentes nos outros AINEs até então comercializados. Esta substância não tem atuação sobre o tromboxano sérico ou sobre as plaquetas.

Rofecoxibe: é um derivado metilsulfonilfenil, sendo mais de 800 vezes mais seletivo para COX-2 que para COX-1 e por isto, é quase isento de efeitos colaterais associados ao uso de outros AINEs. Não atua sobre agregação plaquetária. Poucos são os dados na literatura relativos aos efeitos e eficácia na clínica de animais domésticos de ambos os inibidores seletivos da COX-2.

Inibidor da Cicloxigenase com fraca ação antiinflamatória

Paraminofenol

Paracetamol: a utilização do paracetamol (também conhecido como acetaminofen) na prática médica humana iniciou-se em 1893; contudo, sua utilização em Lara escala só se deu cerca de 50 anos depois. Nas décadas de 60-70, este medicamento foi amplamente utilizado, tanto em humanos como em animais, especialmente em cães e gatos, porém seu uso e dosagens foram baseados nos estudos em seres humanos o que contribuiu para que houvesse muitos casos de intoxicação. Nos Estados Unidos, o paracetamol está relacionado com 50% dos casos de intoxicação de animais por AINEs. Sua ação farmacológica é importante pelo efeito analgésico e antipirético; porém, este composto possui baixa potência antiinflamatória. Aparentemente, o paracetamol atua de forma mais específica sobre PG sintetase no cérebro, promovendo

ação antipirética que se baseia no bloqueio da ação de pirógenos endógenos no centro hipotalâmico regulador da temperatura. Sua ação limita-se às células que contêm grande quantidade de peróxido, como a que ocorre no caso das plaquetas. Seu leve efeito antiinflamatório reside na capacidade de atuar sobre a remoção dos radicais livres participantes da reação inflamatória e inibir a migração de leucócitos.

Com relação ao efeitos colaterais, os gatos são especificamente sensíveis à ação do paracetamol, pois esta espécie animal não realiza bem a conjugação pela glicuroniltransferase, enzima hepática necessária para a correta eliminação deste antiinflamatório; portanto, não se indica esta substância para gatos. Em cães tem-se descrito necrose hepática, além de metemoglobinemia; o consumo de grandes quantidades de paracetamol pode produzir vômitos, o que, nestes casos, ajuda a diminuir a severidade dos sintomas.

Outros AINEs

Dimetil sulfóxido (DMSO): este é um subproduto do processamento da madeira e da destilação do petróleo, utilizado como veículo para diversos medicamentos. Após a aplicação tópica ou em mucosas, o DMSO é bem absorvido em cerca de 5 minutos e distribuído para diferentes tecidos num período de 20 minutos, possuindo a propriedade de carrear consigo substâncias de pequeno peso molecular. Estas características fazem do DMSO uma substância presente em várias formulações farmacológicas. A ação antiinflamatória do DMSO e do seu metabólito, o dimetil sulfeto, reside na propriedade de remover radicais livres, principalmente hidroxilas. O DMSO também possui propriedades analgésicas, reduz a agregação plaquetária, protege o endotélio vascular, diminui a formação de trombos, aumenta a perfusão tecidual, melhora a ação estabilizadora de membranas realizada pelos corticóides, além de também inibir a quimiotaxia de células inflamatórias. Quando aplicado por via tópica, é rapidamente absorvido, sendo também capaz de penetrar a barreira hematoencefálica, diminuindo a produção de PGs no SNC. É ainda eficaz quando aplicado por diferentes vias de administração. Os principais efeitos colaterais descritos para o DMSO são: edema, eritema, desidratação cutânea e prurido, por causa da liberação de histamina. Quando associado a anestésicos tem sua toxicidade aumentada. Há indícios que o DMSO realiza leve ação inibitória da colinesterase, o que deve alertar o clínico para o perigo do uso concomitante desta substância em animais que

tenham sido expostos a agentes organofosforados ou carbamatos. Não se deve usar em animais destinados a consumo, e como também possui potencial teratogênico, não se deve utilizar no primeiro terço da gestação. A utilização prolongada em cães pode levar ao desenvolvimento de cataratas. A aplicação por parte do clínico deve ser cautelosa, com a utilização de luvas de borracha, para evitar absorções cutâneas repetidas do produto.

Superóxido dismutase: substância encontrada em muitas células do organismos, principalmente o fígado, tem a capacidade de converter o superóxido em peróxido de hidrogênio, que, por sua vez, é convertido a água pela catalase; este processo inibe a ativação das substâncias quimiotáticas dependentes do superóxido. Vem sendo utilizado experimentalmente em cães e equinos para tratamento de afecções inflamatórias de tecidos moles e articulares. Através de administração intra- articular, demonstra manter ou mesmo melhorar a viscosidade do líquido sinovial.

Glicosaminoglicanos: nesta classificação encontram-se os glicosaminoglicanos poli- e monossulfatados, o ácido hialurônico e o polissulfatado de pentosana. A não ser pelo polissulfato de pentosana, que é uma substância sintética, os outros glicosaminoglicanos são fisiologicamente produzidos pelo organismo e quando aplicados exogenamente para tratamento de alterações articulares, têm demonstrado melhora do quadro clínico, pois, auxiliam na melhora do desempenho do animal, devido ao aumento da mobilidade da articulação, bem como no auxílio à ressíntese cartilaginos.

Os representantes polissulfatados do grupo têm sido utilizados há décadas nas doenças articulares de seres humanos e animais, são classificados como heparinóides e sua ação antiinflamatória decorre da inibição da produção de radicais livres, dos componentes do complemento (C3a e C5a), de enzimas leucocitárias e de metaproteinases (enzimas responsáveis pela destruição da matriz cartilaginosa); além do mais, aumentam a produção de ácido hialurônico pelos sinoviócitos e estimulam a atividade anabólica dos condrócitos. Os representantes monossulfatados do grupo (sulfato de condroitina) têm, sobre os polissulfatados, a vantagem de não possuir potencial heparinérgico, podendo ter aplicação mais segura, com menor risco hemorrágico, naqueles animais com histórico de hipersensibilidade, nos casos de choque ou com tendência a sangramentos. A ação antiinflamatória do sulfato de

condroitina deve-se à capacidade de inibir os componentes do complemento e as metaloproteinases, além de estimular a síntese de colágeno e de glicosaminoglicanos. Além dos compostos de formulação parenteral, também são muito utilizados como suplementos orais, o que auxilia no fornecimento de precursores na síntese de cartilagem hialina.

O ácido hialurônico é classificado como um glicosaminoglicano polianiónico não sulfatado, sendo uma substância produzida fisiologicamente no organismo. Quando injetado na circulação, produz melhora na viscosidade e fluidez do líquido sinovial, além de regenerar a cartilagem. Tem capacidade de reduzir a migração celular, bem como a taxa de difusão e fluxo de solutos. Seu uso está indicado nos casos de sinovite e capsulites leves. Na presença de fragmentação osteocondral os resultados são menos previsíveis. Aparentemente, o uso intra venoso é promissor.

O polissulfato de pentosana tem propriedade de proteger a superfície articular da ação da enzima (suprime a liberação de citocinas e fatores pró-coagulantes de leucócitos ativados); além disso, também estimula o metabolismo de células sinoviais e dos condrócitos, não devendo ser administrado diretamente sobre o local inflamado.

Em geral, as falhas no tratamento com os glicosaminoglicanos estão relacionadas com o uso inapropriado destes produtos em casos clínicos não indicados, como, por exemplo, quando o tratamento correto seria cirúrgico. Entretanto, logo após a realização de procedimentos operatórios, como artroscopias e artrocenteses, a aplicação desses compostos tem suprimido degradações adicionais da cartilagem e favorecido as condições de recuperação.

Nimesulide: é um AINE da classe dos sulfonamídeos e não está relacionado com os outros antiinflamatórios ácidos; este composto tem sido indicado para utilização em cães e gatos, com administração por via oral ou intravenosa. Atua de forma inibitória sobre as metaloproteinases, sendo indicado para tratamento de processos osteoartríticos.

2.6 – Principais indicações dos AINEs

Os AINEs são usados para tratar processos inflamatórios, dor e febre. São muito usados para dores pós-operatórias e nem sempre existe uma correlação entre o efeito analgésico e antiinflamatório num mesmo AINE.

Nos últimos anos houve um aumento significativo no número de novas drogas antiinflamatórias não esteróides (AINEs), freqüentemente prescritas para seres humanos. Essas drogas são usadas extensivamente no tratamento de dores articulares, músculo esqueléticas e desordens ginecológicas na Medicina Humana e Veterinária. (Rubin, 1996; Kore, 1990; Isaacs, 1996; Lefebvre et alli, 1996). Essas drogas são geralmente bem absorvidas pelo trato gastrointestinal, e na corrente sanguínea se ligam às proteínas plasmáticas (principalmente a albumina). (Lefebvre et alli, 1996).

Em algumas doenças como as osteoartrites, é necessário prescrever AINEs por longos períodos e este uso prolongado leva a um grande número de lesões gástricas. (Forsyth, et alli, 1998).

2.7 – Efeitos colaterais ou Adversos

Os antiinflamatórios não esteróides devem ser usados com cautela devido pelo alto risco de efeitos colaterais. Os mais importantes são a injúrias causadas no trato gastrointestinal e renal, podendo trazer sérias conseqüências para o animal. Existem significantes diferenças na farmacínética e fármacodinâmica dos AINEs entre espécies por isto é importante não extrapolar doses recomendadas de uma espécie para outra. Durante 1970 e 1980 sérias reações adversas foram causadas em cães com uso de novos AINEs humanos porque o metabolismo e ação destas drogas foi extrapolado do homem para o cão.(Isaacs, 1996).

Alguns AINEs que possuem relativa segurança para humanos, por exemplo, Ibuprofeno e naproxeno, tem sido associado a alto grau de toxicidade em cães.(Isaacs, 1996).

A inibição da COX é a maior responsável pelos efeitos adversos dos AINEs. Efeitos adversos incluem toxicidade gastrointestinal, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade e desordens hematológicas e alérgicas. A maioria dessas reações tem sido descritas em cães e poucos efeitos colaterais tem sido descrito em gatos talvez pelo receio de usar AINEs nesta espécie em conseqüências de intoxicações ocorridas com Aspirina e Paracetamol.(Isaacs, 1996).

Há uma certa dificuldade de determinar a real incidência de efeitos colaterais dos AINEs em animais porque não existe um controle supervisionado nas vendas dificultando para que esses efeitos colaterais sejam relatados.(Isaacs,1996). Entretanto, eles são muito relatados na literatura em casos individuais de toxicidade no uso de AINEs tanto em humanos como em animais. (Isaacs,1996)

Gastrointestinais

Ulcerações gastrointestinais em cães são relativamente raras. Muitos casos são descritos como doença sistêmica secundária a injúrias, stress e principalmente administração de drogas. Isquemia gástrica, refluxo de bile, doenças neurológicas ou injúrias, doenças metabólicas (Uremia) e hiperacidez gástrica são causas de ulcerações gastrointestinais. A mais comum causa de ulceração gastroduodenal é o uso de drogas ulcerogênicas especialmente AINEs. (Consenza, 1984).

Estas ulcerações são causadas pela inibição da síntese de prostaglandinas que leva a uma redução do fluxo sanguíneo na mucosa, hipóxia local e redução na produção de muco, sendo o antro e o piloro mais comumente afetados.(Sullivan, 1998).

Os sinais clínicos mais comuns em ulcerações gastrointestinais em humanos são dispepsia e desconforto abdominal entretanto são sinais clínicos difíceis de serem relatados em cães. Os sinais clínicos em cães são anorexia, melena, dor abdominal, hematemeses, vômitos, polidipsia, perda de peso e anemia. Perfurações de úlceras gastrointestinais são sinais mais severos e resultam em colapso, peritonite e choque septicêmico. (Consenza, 1984; Wallace, et alli; 1990,Isaacs, 1999, Papich, 1997,Isaacs, 1996).

Os sinais mais freqüentes de ulceração gastrointestinal são: vômito com ou sem sangramento, melena, anorexia, apatia, depressão, dor abdominal e aumento do tempo de sangramento da mucosa oral. (Forsyth et alli, 1996 – Citado na tese de Ana Letícia Ferreira Bicalho – 2001).

A produção de PGE₂ e PGI₂ no trato gastrointestinal, tem sido correlacionada com a proteção da mucosa contra danos causados pelo ácido clorídrico. Esta produção corresponde, dentre outros, ao estímulo para formação de muco, aumento do fluxo sanguíneo da mucosa gástrica e redução da secreção ácida. A frequência da toxicidade gastrointestinal associada ao uso clínico de drogas antiinflamatórias não esteróides, é atribuída à inibição das prostaglandinas, supostamente mediada pela COX-1. (Masferrer et alli, 1996; Papich, 1997)

Efeitos colaterais gastrointestinais são os mais comuns e a Aspirina é a que provoca maior incidência de úlcera duodenal no homem. (Isaacs,1996).

Em contraste com o homem, muitos AINEs (ex: ibuprofen, naproxeno, indometacina, piroxican, flunixin e ácido tolfenamico) passam por reciclagem enterohepática no cão. Essa excreção dos AINEs na bile e reabsorção no trato gastrointestinal resulta em repetir a exposição à ação da droga favorecendo maiores efeitos colaterais no cão do que no homem.(Isaacs,1996).

Nicpon, et alli, 2000, pesquisou o uso do ácido acetilsalicílico, do piroxican e do diclofenaco e constatou que o ácido acetilsalicílico foi o que teve efeitos mais proeminentes na mucosa gástrica e que ocorreu degeneração progressiva da mucosa gástrica à medida que aumentava o tempo de utilização das três drogas testadas, sugerindo que as mesmas não devem ser prescritas para cães.

Um estudo feito sobre a toxicidade do diclofenaco em cães mostrou que mesmo sendo usado na dosagem recomendada de 3mg/Kg oralmente, duas vezes ao dia, esta droga é tóxica em cães, produzindo úlceras gástricas e leve nefropatia em somente 4 dias de uso, sugerindo que o diclofenaco é tóxico para cães e que esta droga não deve ser utilizada nesta espécie.(Ramesh, et alli, 2002)

Experimento realizado com 32 cães, sem raça definida, com idade entre 1 e 6 anos e peso entre 6 e 25 Kg, divididos em quatro grupos de 8 animais cada, sendo um grupo I (controle) que recebeu por 7 dias 1 “pellet” de ração 24/24 hs, grupo II que recebeu por 7 dias Flunixin-meglumine 1,0 mg/Kg 24/24 hs via oral, grupo III que recebeu por 7 dias Ketoprofeno 1,0 mg/Kg via oral e grupo IV que recebeu por 14 dias Carprofeno 2 mg/Kg via oral, ficou demonstrado que o Carprofeno administrado por 14 dias provocou lesões gástricas semelhantes ao Ketofeno e Flunixin meglumine administrados apenas por 7 dias de tratamento. Isto se explica devido ao sítio de atuação do Carprofeno ter inibição em maior proporção para PGs inflamatórias do que para as protetoras da mucosa. Entretanto, esta droga usada por maior período de tempo causa lesões gastrointestinais e renais como os outros AINEs em estudo.(Bicalho, A. L. F; 2001)

Nos casos em que há suspeita de úlcera gastroduodenal e perda sanguínea, a anemia deve ser avaliada pela contagem de reticulócitos e grau de degeneração. Também se faz necessário avaliar as proteínas séricas para confirmar se a anemia é causada pela perda de sangue intestinal, pois o sangramento gastroentérico pode resultar, também em perda de proteínas séricas.(Wallace et alli,1990).

Nos casos de falência renal ocorre altas concentrações séricas de gastrinas que é excretada normalmente pelos rins, levando a uma hipergastrinemia que promove a acidez gástrica e juntamente aos efeitos danosos das toxinas urêmicas à mucosa, contribuem para aumentar a ulceração gastrointestinal.(Wallace et alli;1990).

Renais

Prostaglandinas são produzidas no rim e estão envolvidas em processos fisiológicos como regulação do fluxo sanguíneo e renal, filtração glomerular, excreção de sódio e água, e secreção de renina. Prostaglandinas E_2 e prostaglandina I_2 (prostaciclina) são prostaglandinas mais vasodilatadoras. Substâncias vasoconstritoras como noradrenalina, angiotensina II e ADH normalmente estimulam a produção de PGE_2 e PGI_2 .

AINEs podem inibir a produção de prostaglandinas no rim e portanto interferem com a função protetora das prostaglandinas para preservar a hemodinâmica renal (Rubin,1986). O resultado é a redução do fluxo sanguíneo, filtração glomerular e excreção de sódio e água. Isto pode causar falência renal aguda, necrose glomerular e insuficiência renal. Entretanto este efeito não é comum em animais saudáveis, existindo certos fatores que podem predispor a esses efeitos colaterais no rim (Isaacs, 1996.) Estes fatores estão descritos num subtítulo a parte, denominados fatores de risco.

Os efeitos colaterais renais incluem azotemia, distúrbios eletrolíticos ácido-base, oligúria, poliúria, necrose nos túbulos renais e falência renal. (Isaacs, 1999).

Cães que receberam methoxifluorano associado ao flunixin meglumine tiveram uma significativa disfunção renal apresentando os seguintes sintomas: polidipsia, poliúria, azotemia com ou sem vômito e depressão, aumento da uréia e creatinina séricas, diminuição da osmolaridade da urina e isostenúria. Ao exame histológico observou-se necrose tubular confirmando a nefrotoxicidade desta combinação de drogas.(Mathews et alli, 1990).

Hematológicos

Muitos AINEs interferem na função plaquetária. A inibição de Cicloxigenase resulta na inibição da síntese de Tromboxano A₂ pelas plaquetas. TxA₂ é um fator fundamental envolvido na agregação plaquetária. O aumento do tempo de sangramento está presente no uso da maioria dos AINEs. Aspirina causa inibição irreversível da Cicloxigenase e este efeito permanece por toda vida das plaquetas. Portanto Aspirina aumenta o tempo de sangramento pós operatória se usado antes ou mesmo depois das cirurgias. Muitos outros AINEs causam inibição reversível da Cicloxigenase. O efeito inibitório deles na síntese de tromboxano A₂ dura o tanto de tempo que eles estiverem presentes no plasma.(Isaacs, 1996). Discrasias sanguíneas associadas com o uso de AINEs são raras mas tem sido relatadas com o uso da fenilbutazona.(Watson et alli., 1980 – citado por Isaacs, 1996).

Hepáticos

Efeitos hepatotoxicos não são comuns com o uso de AINEs. Entretanto algumas drogas podem produzir um aumento moderado de enzimas no fígado. Icterícia hepatocelular e colestática tem sido relatada com fenilbutazona no homem. (Isaacs, 1996).

Efeitos hepáticos incluem diminuição da vida das enzimas, aumento da bilirrubina sérica e necrose hepática. (Isaacs, 1999).

Outros efeitos

Efeitos no sistema nervoso central em animais são incomuns, com exceção dos efeitos da Aspirina nos gatos.(Isaacs, 1996). Reações de hipersensibilidade podem ocorrer com a maioria das drogas mas foram raramente relatadas com o uso de AINEs em cães e gatos. Reações anafiláticas fatais foram relatadas em três gatos depois da administração de um produto antiespasmódico que continha hiocina e dipirona. (Maddison, 1992, citado por Isaacs,

1996). Não foi possível determinar qual o componente do produto que causou a reação, mas supõe-se que tenha sido a dipirona pois em humanos tem sido relatados casos de reações alérgicas a dipirona.

Cartilagens também têm sido afetadas de diferentes maneiras por AINEs. (Lees, et alli, 1991). Por exemplo, em ratos com osteoartrites, aspirina, fenilbutazona, indometacina, ibuprofen e naproxeno favoreceram da cartilagem, piroprofen e piroxican não tiveram efeito e diclofenaco teve efeito condroprotetor. Entretanto, não é claro como os efeitos de AINEs agem na cartilagem normal.

2.7.1 - Toxicidade Aguda

Geralmente ocorrem em super dosagens de AINEs (Isaacs, 1999) e em ingestão acidental dos AINEs especialmente em cães. Estes sintomas aparecem logo após a ingestão do medicamento e nestes casos aconselha-se administrar carvão ativado que reduzem a absorção e incluir um suporte de hidratação com administração de drogas citoprotetoras. (Isaacs, 1999).

2.8 – Interações medicamentosas

Em humanos, AINES são conhecidos por interagir com muitas drogas. (Isaacs, 1999). Por exemplo, possivelmente AINEs diminuem a resposta para diuréticos e diminuem a inibição da enzima conversora de angiotensina, aumenta as intoxicações por diuréticos e digoxina já que diminuem a função renal, aumenta os riscos de efeitos colaterais quando administrados em conjunto com outros AINEs ou corticóides, e aumenta a toxicidade renal quando administrados junto com Aminoglicosídeos e Cisplatina. (Isaacs, 1999).

Outra evidência adicional para a ação das prostaglandinas no trato gastrointestinal foi observada avaliando-se os achados clínicos após o uso de um análogo estável da PGE₁, o Misoprostol. Numerosos estudos indicam que o uso concomitante deste análogo e um potente AINE, o diclofenaco, produziu a eficácia antiinflamatória desejada, prevenindo o desenvolvimento de úlceras gastrointestinais. (Masferrer et alli, 1996). Misoprostol também foi administrado simultaneamente em cães e foi efetivo na prevenção de hemorragias

gástricas secundárias ao uso de Aspirina. (Bowersox, et alli, 1996). Conforme cita Isaacs, 1996, Shield em 1992 , fez um estudo do efeito protetor benéfico do misoprostol e verificou que esta droga também atua em outros locais do organismo além do trato gastrointestinal. Por exemplo protegem o funcionamento dos rins em roedores em uso concomitante com AINEs e tem uma função condroprotetora em estudo feito com porcos porém o efeito do misoprostol em injúrias da cartilagem em cães não foi ainda investigado.

A administração concomitante de AINEs com outras drogas que promovam hipotensão e diminuição da perfusão renal pode causar injúria renal como cita Mathew et alli, 1990, num trabalho feito com uso concomitante de flunixin meglumine e metoxifluorano.

Corticosteróides usados sozinhos não são causadores de úlcera gastroduodenal mas podem ter seus efeitos potencializados na presença de outros fatores ulcerogênicos como uso concomitante com AINEs. (Consenza, 1984, Papich, 1997. Dow, et alli, 1990).

2.8.1 – Fatores de risco

Existem muitos fatores de risco que podem predispor animais a efeitos colaterais por AINEs e há uma clara correlação entre a dose média do medicamento e a incidência desses efeitos colaterais. (Isaacs, 1996).

Algumas situações na condição fisiológica do animal aumentam os riscos de efeitos colaterais. Animais com doença cardíaca, renal ou hepática tem mais risco de desenvolverem efeitos colaterais porque eles têm redução da circulação renal e geralmente apresentam desequilíbrio eletrolítico e de fluidos corporais. (Isaacs, J.P., 1999; Mathews, K.A.,1996). Além disto, AINEs inibem as prostaglandinas renais que ajudam a manter a perfusão renal.(Isaacs,1999). Animais muito velhos ou muitos jovens também devem ser medicados com AINEs com uma certa cautela.(Papich,1997).

Outros fatores também aumentam os riscos de efeitos colaterais como superdosagens, doença gastrointestinal pré-existent, desidratação, hipovolemia, hipotensão, função renal diminuída, stress, traumas severos e lesões na medula espinhal, bem como cirurgias e anestesia. (Isaacs, 1996).

3 – Discussão

Os AINES são o grupo de drogas muito prescrito em humanos e mais recentemente seu uso tem se tornado prática constante na vida dos médicos veterinários.

O uso de AINES é sempre limitado pelo alto risco de efeitos colaterais(Isaacs,1996)

Na prática da clínica medica de pequenos animais, observamos que os AINES devem ser usados com ainda mais cautela em gatos. A medicação terapêutica de Aspirina em gatos é a mesma usada para outras espécies porem as doses recomendadas são de 10 a 20 mg/Kg a cada 48 horas para dor e febre e 42mg/Kg a cada 72 horas como agente antiinflamatório.(Conlon, 1988).

O uso do Ketofeno em gatos tem sido muito estudado já que esta droga tem apresentado efeitos terapêuticos desejáveis na dose de 2mg/Kg subcutâneo a cada 24 horas, seguido por 1 mg/Kg via oral a cada 24 horas por no máximo 4 dias(Papich,1997). Outros pesquisadores (Glew et alli, 1996; Lees e McKellar, 1991; Slingsby e Waterman-Pearson,1998) realizaram estudos de uso de Ketofen em gatos devido ser a droga antiinflamatória não esteróide que menos tem efeitos adversos nesta espécie. Inclusive, Isaacs,1996, cita que o Ketofen é o único AINE oral recomendado para gatos.

A administração concomitante de misoprostol deve ser considerada para prevenir reações adversas principalmente em animais que apresentam fatores de risco.(Isaacs,1996).

4 – Conclusão

Os AINEs vem tendo seu uso cada vez mais difundido devido à combinação dos seus efeitos analgésicos, antipiréticos e antiinflamatórios que os tornam particularmente úteis no tratamento sintomático dos processos dolorosos, febris e antiinflamatórios observados com frequência na clínica diária. Entretanto, os potenciais efeitos adversos, relacionados principalmente com o TGI compromete a eficácia e a utilidade clínica da maioria dos AINEs atualmente disponíveis.

O uso sem indicação de AINEs levam a sérios riscos. A literatura deixa claro que o perfil de segurança dos AINEs varia entre as diversas espécies. Deste modo, é importante não extrapolar a dose média na aplicação de AINEs de uma espécie para outra. Também devem ser averiguados os fatores de risco antes de se fazer uso dos AINEs.

O médico veterinário tem um papel importante na orientação de proprietários de pequenos animais quanto ao uso de medicamentos em seus animais bem como das doses, indicações terapêuticas e possíveis efeitos colaterais.

È provável que o uso de AINEs em cães e gatos vai aumentar porque novas drogas se tornam disponíveis a cada dia no mercado mundial. Novas indicações de AINEs estão sendo investigadas, portanto, é importante conhecer as vantagens e desvantagens de cada droga individualmente.

5 – Referências Bibliográficas

BOWERSOX, T. S; LIPOWITZ, A J; HARDY, R. M; et alli; The use of a synthetic prostaglandin E1 analog as a gastric protectant against aspirin-induced hemorrhage in the dog. Journal of American Association, V 32,n. 5 p. 401-407 (1996)

DOW, S. W., ROSYCHUK,R. A. W., MCCHESENEY, A. E., CURTIS, C. R., Effects of Flunixin and Flunixin plus prednisone on the gastrointestinal tract of dogs. American Journal Veterinary Research, v. 51, n. 7, p. 1131-1138, (1990).

FORSYTH, S. F.; GUILFORD, W. G.; HASLETT, S. J.; GODFREY, J.; Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs. Journal of animal Practice, 39:421-424 (1998)

NICPON, J; KUBIAK, K; DZIMIRA, S; SAPIKOWSKI, G.
Effect of selected non-steroidal antiinflammatory drugs on canine gastric mucosa. Medycyna Weterynaryjna. 56:9, 582-585; (2000)

RAMESH, N; JAYAKUMAR, K; HONNEGOWDA; NARAYANA, K; VIJAYASARATHI, S. K; A study on toxicity of Diclofenac in dogs. Indian Vet. Journal 79: 668-671 (2002)

CONSENZA, S.F.; Drugs-induced gastroduodenal ulceration in dogs. Modern Veterinary Practice , 65: 923-925; (1984)

WALLACE, M.S.; ZAWIE, D.A.;GARVEY, M.S.; Gastric ulceration in the dog secondary to use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Journal of the American Hospital Association 26:5; P - 467-472; (1990)

ISAACS, J.P. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the dog and cat. Australian Veterinary Practitioner, v. 26, n. 4, p. 180-186, (1996)

ISAACS, J.P., Carprofen – Compendium on continuing education for the practicing veterinarian, v.21, n. 3 p. 245-248, (1999).

PAPICH, M. G., Principles of Analgesic Drug Therapy. Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal), v. 12, n. 2, p. 80-93, (1997).

SULLIVAN, M. , YOOL, D. A. , Gastric disease in the dog and Cat. Veterinary Journal, v. 156, n. 2, p. 91-106; 2 ref. (1998)

KORE, A. M. , Toxicology of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. Veterinary Clinical of North America: Small Animal Practice, v. 20, n. 2, p. 419-430, (1990)

YNARAJA, E., MAYORAL, I., MONTOYA, A. , Caro, A. , Uso clínico de antiinflamatorios no esteroides en perro y el gato. Experiencias clínicas con flunixin meglumine en el perro. Medicina Veterinaria, v.14, n. 9, p. 470-482 (1997)

HIGGINS, A. J., LEES, P. The acute inflammatory process, arachidonic acid metabolism and the mode of action of antiinflammatory drugs. *Equine Veterinary Journal*, v. 16, n. 3, p. 163-175, (1984).

RUBIN, I. S. , PAPICH, M. G., Clinical uses of nonsteroidal anti-inflammatory Drugs in Companion Animal Practice – Part I: The Inflammatory Response and Mechanism of Action. *Canine Practice*, v. 15, n. 2, p. 27-33, (1990)

RANG,H.P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.. *Farmacologia*. 3ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, (1997). 692 p

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 9ª edição. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, (1996). 1436 p.

SPINOSA, H. S.; GORNIK, S. L.; BERANRDI, M. M. *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. 2ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, (1999). 646p.

BICALHO, A. L. F.; Efeitos de diferentes classes de antiinflamatórios não esteróides sobre a mucosa gástrica de cães. Avaliação endoscópica, histológica e bioquímica. Tese. Belo Horizonte – UFMG – Escola de Veterinária, (2001)

MATHEWS, K. A. Nonsteroidal antiinflammatory analgesics to manage acute pain in dogs and cats. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, v. 18, n. 10, p. 1117-1123, (1996).

CONLON, P. D. Nonsteroidal drugs used in the treatment of inflammation. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 18, n. 6, p. 1115 – 1131, (1988)

CUNNINGHAM, F. M. E LEES, P. Advances in anti-inflammatory therapy. *British Veterinary Journal*, V. 150, n. 2, p. 115 – 134, (1994)

CLIVE, D. M.: STOFF, J. S. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *New England Journal Medicine*, v. 310,n. 9, p. 563 – 572, (1984)

MASFERRER, J. L, ISAKSON, P. C., SEIBERT, K. Cyclooxygenase-2 inhibitors – A new class of anti-inflammatory agents that spare the gastrointestinal tract. *Gastroenterology clinics of North America*. v. 25, n. 2, p. 363 – 372, (1996)

MATHEWS, K. A, DOEHERTH, T., DYSON, D. H., et alli. Nephrotoxicity in dogs associated with methoxyflurane anesthesia and flunixin meglumine analgesia. *Canadian Veterinary Journal*, v. 31, n. 11, p. 766 –771, (1990).

GLEW, A. AVIAD, A. D., KEISTER, D. M., et alli. Use of ketoprofen as an antipiretic in cats. *Canadian Veterinary Journal*, v. 37, n. 4, p. 222 – 225, (1996)

LEES, S. A. M. P., MCKELLAR, Q. A. Pharmacology and therapeutics of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the dog and cat: 1 General pharmacology. *Journal of Small Animal Practice*, v. 32, n. 4, p. 183 – 193, (1991)

SLINGSBY, L. S.: WATERMAN-PEARSON, A. E. Comparison of pethidine, buprenorphine and ketoprofen for postoperative analgesia after ovariohysterectomy in the cat. *Veterinary Record*, v. 143, n. 7, p. 185 –189, (1998)

RUBIN, S. I. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, prostaglandins, and the kidney. *Journal of American Veterinary Medical Association*, v. 188, n. 9, p. 1065 – 1068, (1986)

LEFEBVRE, H. P., BRAUN, J. P., TOUTAIN, P. L. Drug prescription in renal-impaired dogs. *Revue de Médecine Vétérinaire*, v. 147, n. 11, p. 757 – 782, (1996)