

**JOSÉ DE OLIVEIRA PINTO**

**INFLUÊNCIA DA MONOFENILBUTAZONA ASSOCIADA  
OU NÃO AO OMEPRAZOL SOBRE O SISTEMA  
DIGESTÓRIO E RENAL EM PÔNEIS HÍGIDOS**

Dissertação apresentada à  
Universidade Federal de Viçosa,  
como parte das exigências do  
Programa de Pós-Graduação em  
Medicina Veterinária, para  
obtenção do Título *de Magister  
Scientiae*.

**VIÇOSA  
MINAS GERAIS - BRASIL  
2007**

**JOSÉ DE OLIVEIRA PINTO**

**INFLUÊNCIA DA MONOFENILBUTAZONA ASSOCIADA  
OU NÃO AO OMEPRAZOL SOBRE O SISTEMA  
DIGESTÓRIO E RENAL EM PÔNEIS HÍGIDOS**

Dissertação apresentada à  
Universidade Federal de Viçosa,  
como parte das exigências do  
Programa de Pós-Graduação em  
Medicina Veterinária, para  
obtenção do Título de *Magister  
Scientiae*.

APROVADA: 20 de dezembro de 2007.

---

Prof. Paulo Renato dos Santos Costa  
(Co-orientador)

---

Prof. José Ivo Ribeiro Júnior  
(Co-orientador)

---

Prof. José Dantas Ribeiro Filho

---

Prof<sup>a</sup>. Marisa Alves Nogueira

---

Prof<sup>a</sup>. Maria Verônica de Souza  
(Orientadora)

**Ao meu pai HENRIQUE DE OLIVEIRA PINTO (*in memoriam*) que nunca poupou esforços para que eu chegasse até aqui.**

## AGRADECIMENTOS

A primeira pessoa que me vem à mente quando penso em agradecer (Claro, além do meu PAI celeste, que está sempre comigo) é meu pai terreno (*in memoriam* – HENRIQUE DE OLIVEIRA PINTO) que, apesar de não ter tido oportunidade de estudar (curso primário incompleto), nunca poupou esforços para que eu me formasse e fosse alguém na vida. Além de me amparar e financiar a todo tempo, ainda me ensinou a importância do TRABALHO, da PERSISTÊNCIA e, acima de tudo, da HONESTIDADE. Estes princípios têm me dado sustentabilidade ao longo desses anos.

Em segundo lugar, eu agradeço a minha família: Lucimar Nogueira, minha esposa e meus dois filhos Lucas (13 anos) e Shara (8 anos), por terem tolerado tanto, a minha ausência em casa, com meus dissabores nos dias críticos da redação deste trabalho. À minha esposa, em especial, porque ela tem sido a base, meu PILAR de sustentação psíquica para que as minhas conexões neurais não destrambelhassem durante este tempo.

Em terceiro lugar, e aí eu já começo ser injusto com a posição que também deveria ser primeiro, eu acho, vem minha orientadora querida MARIA VERÔNICA DE SOUZA, pernambucana, arretada, empeixeirada, rasgadeira de bofe, MULHER NOTA MIL, que me apoiou DEMAIS e teve paciência e SACO para corrigir TROCENAS vezes os ERROS cometidos. OBRIGADO VERÔNICA, VOCÊ VAI DIRETO PRO CÉU!!!!

Ao Prof. Paulo Renato dos Santos Costa, co-orientador deste projeto, que o tempo todo mostrou disponibilidade e serenidade na execução das endoscopia!!! A sua contribuição e ensinamentos foram imensuráveis!!!

Agradeço ao Prof. Ernani Paulino do Lago, sempre presente nas noitadas científicas (no silêncio do DVT/UFV das 19:00 às 21:30), pela força e encorajamento.

Aos demais professores do DVT/UFV pela contribuição e contribuição científica e disponibilidade.

Ao Prof. José Ivo Ribeiro Júnior, pela generosidade, disponibilidade e, principalmente, pela grandiosidade da paciência em me tolerar várias vezes com as mesmas perguntas.

Em quinto lugar, também muito injusto da minha parte colocá-los nesta ordem, vêm meus amigos tanto os humanos (Prof. Dudu – Solos/UFV e Custódio – posto Caçula) como os pôneis que serviram de base para execução deste projeto. Puxa vida, como aprendi com eles!!!!

Cosme Damião de Oliveira e Vantuil Gonçalves, vocês que vários fins de semana deixaram de estar com a família para virem alimentar os pôneis aqui no DVT. Grande parte deste mérito é de vocês!!! Agradeço de coração!!!!

Aos amigos, companheiros, parceiros de lutas Cláudio Fialho, José Célio, Leandro Maia, Ernani Barbosa, Gabriel Augusto, Matheus Werner, Marcel Monteze, Dayse Magalhães, Bruna Mota, Kátia Atoji, Marcelinho de Coimbra que estiveram ao todo tempo presentes e foram, sem dúvida, fundamentais para que este projeto fosse concluído.

Às minhas grandes amigas, irmãs queridas, Eunice Rodrigues, Karine Meireles e Cíntia Iolanda, que mesmo distante, torceram e oraram em silêncio para que tudo desse certo nesta etapa. Agradeço demais o apoio de vocês!!!!

Aos amigos, companheiros do LABORATÓRIO CLÍNICO do DVT, Lucinda, Luiz Márcio e Aécio, que demonstraram o tempo todo, boa vontade em executar as análises bioquímicas, sem as quais teríamos poucos argumentos na nossa discussão.

A todos os amigos do DVT, inclusive aqueles que torceram contra, eu agradeço de coração. De qualquer forma deram contribuição, porque estimularam anjos e ao Senhor a me protegerem indiretamente.

## SUMÁRIO

	Página
RESUMO.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	3
2.1. Antiinflamatórios não esteroidais (AINEs).....	4
2.1.1. Farmacocinética dos AINEs.....	4
2.1.2. Mecanismo de ação dos AINEs.....	6
2.3. Toxicidade da fenilbutazona.....	7
2.3.1. Comprometimento do trato digestório.....	8
2.3.2. Comprometimento do trato urinário e fígado.....	10
2.4. Terapêutica recomendada para tratamento de úlceras gastrointestinais.....	12
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	15
3.1. Seleção dos animais.....	15
3.2. Manejo dos animais antes e durante a etapa experimental.....	15
3.3. Etapas experimentais.....	18
3.3.1. Primeira etapa.....	18
3.3.2. Segunda etapa.....	20
3.4. Exame físico.....	20
3.5. Exames laboratoriais.....	22
3.6. Monitoramento endoscópico.....	24
3.6.1. Escore para determinação de lesões por endoscopia.....	25
3.7. Análise estatística.....	25
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
4.1. Primeira e tapa.....	27
4.2. Segunda e tapa.....	38
5. CONCLUSÕES.....	42
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43

## RESUMO

PINTO, José de Oliveira, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, dezembro de 2007.

**Monofenilbutazona em pôneis: avaliação de efeitos colaterais.** Orientadora: Maria Verônica de Souza, Co-Orientadores: Paulo Renato dos Santos Costa e José Ivo Ribeiro Júnior.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a ocorrência de efeitos colaterais ocasionados pela monofenilbutazona nos tratos digestório e renal de pôneis, assim como verificar a relação do omeprazol com a inibição da formação de úlceras gástricas. O experimento foi executado em duas etapas. Na primeira foram utilizados seis pôneis hígdos, sendo três deles tratados diariamente por via intravenosa (IV) com as doses de 3, 4,5 ou 6 mg kg<sup>-1</sup> de monofenilbutazona durante 12 dias. Os demais, além do antiinflamatório também receberam 3 mg kg<sup>-1</sup> de omeprazol. Já na segunda etapa foram incluídos quatro pôneis, sendo dois tratados com doses diárias de 4,5 mg kg<sup>-1</sup> de monofenilbutazona durante 12 dias, e os demais com 5 mL de NaCl a 0,9 %, por via IV. Todos os pôneis foram submetidos à endoscopia antes e após cada etapa experimental. Adicionalmente, na primeira etapa foram realizadas urinálise e determinação dos valores de variáveis sangüíneas (volume globular, leucócitos totais, proteínas plasmáticas totais) e séricas (uréia e creatinina, aspartato aminotransferase, Ca<sup>+2</sup>, P<sup>+3</sup>, Cl, Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup>) antes, durante e após experimento. Na primeira etapa apenas os dois pôneis tratados com 6 mg kg<sup>-1</sup> de monofenilbutazona apresentaram úlceras na região aglandular, ao longo da *margo plicatus*, sendo mais grave no animal que não recebeu omeprazol. Na segunda etapa dois animais também apresentaram úlceras gástricas sendo que, um deles, havia recebido apenas solução fisiológica. Análise estatística demonstrou que a ocorrência das úlceras não foi influenciada (P>0,05) pela administração e dose da monofenilbutazona, nem pela presença do omeprazol. O efeito da monofenilbutazona sobre as variáveis sangüíneas e séricas foi pequeno ou inexpressivo. Os resultados obtidos permitem concluir que: o aparecimento de úlcera gástrica na região aglandular de pôneis não sofre a influência da aplicação e da dose de monofenilbutazona, quando administrada durante 12 dias; úlceras

na região aglandular de pôneis não se acompanham de sintomatologia clínica; pôneis toleram a aplicação de  $6 \text{ mg kg}^{-1}$  de monofenilbutazona durante 12 dias sem o aparecimento de lesão renal; o efeito da monofenilbutazona sobre variáveis sanguíneas e séricas é pequeno ou ausente, pois em geral as mesmas se mantêm dentro dos valores considerados como de referência para a espécie; não foi comprovada a relação do omeprazol com a presença ou ausência de úlcera.

Palavras-chave: antiinflamatórios não esteroidais, eqüinos, úlceras gástricas, lesão renal, omeprazol.

## ABSTRACT

PINTO, José de Oliveira, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, December 2007.

**Monophenylbutazone in ponies: evaluation of side effects.** Adviser: Maria Verônica de Souza, Co-Advisers: Paulo Renato dos Santos Costa and José Ivo Ribeiro Júnior.

This work aimed to evaluate the occurrence of side effects caused by monophenylbutazone on the digestive and kidney tract of ponies, and to verify the relation between omeprazole with inhibition of the formation of gastric ulcers. The experiment was carried out in two phases. In the first, six normal ponies were used, with three being treated daily via intravenous (IV) monophenylbutazone doses of 3, 4.5 or 6 mg kg<sup>-1</sup> during 12 days. The other ponies were also given 3 mg kg<sup>-1</sup> of omeprazole, besides the anti-inflammatory drug. In the second phase, four ponies were included, with two being treated with daily doses of 4.5 mg kg<sup>-1</sup> of monophenylbutazone during 12 days, and the remainder with 5 mL of NaCl at 0.9 %, via the IV route. All ponies were submitted to endoscopy before and after each experimental phase. Additionally, in the first phase, urine analysis and determination of blood (globular volume, total leucocytes, total plasma proteins) and serum (urea and creatinine, aspartate aminotransferase, Ca<sup>+2</sup>, P<sup>+3</sup>, Cl<sup>-</sup>, Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup>) variable values were performed before, during and after the experiment. In the first phase, only the two ponies treated with 6 mg kg<sup>-1</sup> of monophenylbutazone presented ulcers in the aglandular region, along the *margo plicatus*, being more serious in the animal not given omeprazole. In the second phase, two animals also presented gastric ulcers, with one having received only the physiological solution. Statistical analysis showed that the appearance of ulcers was not influenced (P>0.05) by administration and dose of monophenylbutazone, nor by the presence of omeprazole. The effect of the former on the blood and serum variables was small or inexpressive. The results obtained allowed to conclude that the occurrence of gastric ulcer in the aglandular region of ponies was not influenced by application and dose of monophenylbutazone when administered during 12 days; ulcers in the aglandular region of ponies do not present clinical symptomatology;

ponies tolerate the application of  $6 \text{ mg kg}^{-1}$  of monophenylbutazone during 12 days without the appearance of kidney lesion; the effect of monophenylbutazone on the blood and serum variables is small or absent, since, in general, such variables are kept within values considered as reference for the species; the relation of omeprazole with the presence or absence of ulcer was not confirmed.

**Keywords:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, equine, gastric ulcers, kidney lesion, omeprazole.

## 1. INTRODUÇÃO

As drogas antiinflamatórias são largamente empregadas na prática da clínica equina para resolução de processos relacionados a afecções inflamatórias agudas e crônicas. Entretanto, é fundamental estudar com mais profundidade os efeitos colaterais ocasionados por estes medicamentos, assim como a sua farmacocinética/farmacodinâmica, já que a meia vida de uma substância difere entre as espécies, em função das diferentes vias de biotransformação e de outras características como: tempo de metabolização das drogas, doenças associadas (principalmente renais e hepáticas), idade dos animais (os mais jovens não possuem o sistema enzimático hepático suficientemente maduro e, os animais velhos possuem menor eficiência renal e hepática), ligação dos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) à componentes alimentares no trato gastrointestinal e associação destes com outros medicamentos.

Para que um antiinflamatório seja considerado ideal, a sua potência deve estar associada à baixa incidência de efeitos colaterais. Na realidade, a maioria dos AINEs possui uma estreita margem de segurança. Portanto, uma dosagem acurada é absolutamente necessária. Sendo assim, preconiza-se que a administração dessas drogas para o controle da dor de equinos deva ser restrita a animais com mais de seis semanas de idade, bem hidratados e com pressão oncótica normal (TASAKA, 2006). Adicionalmente, os pacientes devem apresentar as funções renal e hepática dentro da normalidade, nenhuma evidência de ulcerações gástricas e não devem estar recebendo corticosteróides. Ademais, dois ou mais AINEs não devem ser administrados concomitantemente (MATHEWS, 2002).

A toxicidade da fenilbutazona em equinos é relatada por vários autores, sendo a formação de úlceras gástricas um dos principais efeitos colaterais. A monofenilbutazona, uma pirazobna derivada da fenilbutazona, produzida pelo laboratório Vetnil, foi liberada pelo Ministério da Agricultura para utilização em animais domésticos em 30 de janeiro de 2003, tendo demonstrado, segundo fabricante, efeitos benéficos nos eqüídeos, na dose diária de  $6 \text{ mg kg}^{-1}$ , por via intravenosa (IV) lenta, durante 5 dias consecutivos. Apesar de já está no mercado brasileiro há mais de quatro anos, não existem relatos científicos

disponíveis que comprovem sua verdadeira eficácia ou toxidez em eqüinos. Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi avaliar a ocorrência de efeitos colaterais ocasionados pela monofenilbutazona nos tratos digestório e renal de pôneis, assim como verificar a relação do omeprazol com a inibição da formação úlceras gástricas.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

Os AINEs são largamente usados na clínica de eqüinos por suas propriedades analgésicas, antiinflamatórias, anti-piréticas, assim como adjuvante no tratamento da endotoxemia e supressão da agregação plaquetária (MacALLISTER, 1994; MATHEWS, 2002; TASAKA, 2006).

Quimicamente podem ser classificados dentro de cinco grandes grupos: os ácidos carboxílicos (1), enólicos (2), inibidores específicos da COX-2 (3), inibidores da cicloxigenase com fraca ação antiinflamatória (4) e outros AINEs (5). O grupo dos ácidos carboxílicos pode ser subdividido em derivados dos ácidos salicílico (aspirina e diflunisal), acético (indometacina, diclofenaco e sulindaco), propiônico (naproxeno, ibuprofeno, fenoprofeno, flurbiprofeno e cetoprofeno), aminonicotínico (flunixinina meglumina) e fenâmico (meclofenâmico, meclofenamato sódico e ácido mefenâmico). O grupo dos ácidos enólicos pode ser subdividido nos derivados pirazolônicos (fenilbutazona, monofenilbutazona, oxifenbutazona, isopirina e apazona) e derivados oxicam (piroxicam, droxicam, tenoxicam e meloxicam). Os inibidores específicos da COX-2 são: celocoxibe, etoricoxibe, lumiracoxibe e nimesulida. Já como inibidores da ciclooxigenase com fraca ação antiinflamatória encontram-se o paracetamol e dipirona. Outros antiinflamatórios que não fazem parte dos grupos anteriormente mencionados são o dimetilsulfóxido (DMSO) e os glicosaminoglicanos (KORE, 1990; TASAKA, 2006).

Dentre os antiinflamatórios não esteroidais mais frequentemente utilizados na clínica de eqüinos podemos destacar a fenilbutazona, pertencente ao grupo das pirazolonas, derivadas do ácido enólico (MacALLISTER et al., 1993; KAWCAK, 2001; STASHAK, 2006). Essa droga foi primeiramente sintetizada por Stenzl em 1946 (TASAKA, 2006), sendo introduzida em 1949 na medicina humana para o tratamento da artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite aguda e vários outros distúrbios músculo-esqueléticos (SHEARN, 1984; NSEL, 1996). Devido a sua eficácia e baixo custo, esta substância tem sido utilizada em eqüinos desde o início da década de 50 (mais precisamente em 1952), principalmente nas claudicações de origem articulares, afecções

de tecidos moles e na terapia de cólicas (MacALLISTER et al., 1993; MacALLISTER, 1994; VICENTE, 2004; ERKERT et al., 2005; TASAKA, 2006).

Até o momento, apenas um trabalho avalia a toxicidade da monofenilbutazona no trato gastrointestinal. COSTA et al. (2005) administraram por via intravenosa, a dose diária de 30 mg kg<sup>-1</sup> para quatro cães, durante 21 dias. Nenhum dos animais desenvolveu erosões e/ou úlceras gástricas. Além do referido artigo, ZANDIM et al. (2007) apresentaram em evento científico os resultados obtidos na avaliação histológica do local de aplicação da monofenilbutazona (6 mg kg<sup>-1</sup>) por via intramuscular de quatro equinos. Segundo os autores, a monofenilbutazona ocasiona apenas discreta irritação local.

Devido à escassez de literatura científica que aborde os efeitos terapêuticos e toxicidade da monofenilbutazona em equinos, a revisão de literatura do presente trabalho é baseada nos efeitos farmacológicos e tóxicos da fenilbutazona.

## **2.1. Antiinflamatórios não esteroidais (AINEs)**

### **2.1.1. Farmacocinética dos AINEs**

Após a absorção, mais de 90 % dos AINEs se ligam às proteínas plasmáticas (> 99 % para a fenilbutazona), sendo a fração livre a considerada biologicamente ativa (TOBIN et al., 1986; VICENTE, 2004). A maioria dessas substâncias se une à albumina até que ocorra saturação, quando a concentração da droga livre aumenta rapidamente, o que explica a relativa rapidez de ação dos antiinflamatórios não esteroidais (KORE, 1990).

Embora os AINEs possam ser administrados por diferentes vias, o seu metabolismo é geralmente hepático, mediado pelas enzimas oxidases de função mista. Uma variedade de reações conjugadas está envolvida na eliminação dessas drogas. A excreção é principalmente por via renal, por filtração glomerular e secreção tubular, porém pode haver eliminação de alguns conjugados pelas vias biliares. A taxa de excreção é frequentemente dependente do pH, sendo que as vias secretoras podem ser inibidas competitivamente por outros ácidos fracos (TOBIN et al., 1986; KORE, 1990; VICENTE, 2004).

A elevação do pH da urina aumenta a concentração da fenilbutazona e seus metabólitos acima de duzentas vezes. Entretanto, o pH urinário tem pouco efeito na vida

média plasmática da fenilbutazona, que é determinada principalmente pelo metabolismo hepático e, possivelmente, pela secreção biliar (TOBIN et al., 1986).

A fenilbutazona é excretada de forma não metabolizada na urina e também como metabólito formado por oxidação e conjugação com o ácido glicurônico, sendo os metabólitos mais importantes a oxifenbutazona (metabólito ativo), ?-hidroxifenilbutazona e ?-hidroxioxifenilbutazona (metabólitos inativos) (MacALLISTER, 1994; IGUALADA & MORAGUES, 2004; VICENTE, 2004). Esta droga realiza uma extensa ligação com as proteínas do organismo, o que lentifica sua absorção. Esta propriedade desfavorece sua aplicação por via intramuscular, já que o medicamento se liga à proteína muscular, retardando sua absorção, além de promover dor (TASAKA, 2006).

Os níveis plasmáticos dos AINEs são efetivamente alcançados dentro de uma hora após administração oral (MATHEWS, 2002). Entretanto, vários fatores podem influenciar na taxa de absorção, incluindo o pH intragástrico, a presença de alimento, motilidade gastrointestinal, concentração da droga e a espécie animal (KORE, 1990).

O pH luminal, que é de aproximadamente 6,5 no duodeno e de 8,0 na região caudal do intestino delgado, determina onde e em que proporção uma mesma droga é absorvida. Em sua maioria, os fármacos são absorvidos através da membrana celular lipídica como sais lipossolúveis eletricamente neutros, em sua forma não-dissociada. As drogas com ciclos êntero-hepáticos também têm seus níveis sanguíneos afetados pela cinética da absorção e reabsorção do intestino delgado, e pela excreção biliar (FOREMAN, 2000).

A presença de alimento no estômago tem algum efeito tampão sobre o pH, devido ao aumento da produção de saliva com a ingestão do alimento (MERRITT, 1999). A administração de AINEs em pacientes humanos com estômago vazio pode predispor a irritação gástrica local. Portanto, quando fornecidos por via oral, os AINEs devem ser administrados conjuntamente com alimento com a finalidade de proteger a mucosa gástrica. Caso o alimento não esteja presente no estômago, a área da mucosa em contato com a droga, se torna susceptível à formação de úlceras (MATHEWS, 2002).

A meia-vida plasmática da fenilbutazona em humanos pode chegar até 72 horas e, em suínos, de 2 a 6 horas (BOOTH, 1992; INSEL, 1996); em cães pode variar entre três e oito horas (BOOTH, 1992); em equinos por via intravenosa pode ser entre 3,5 a 7,0 horas

(TOBIN et al., 1986; VICENTE, 2004); em pôneis é de aproximadamente seis horas (SNOW et al., 1981) e de 37 a 40 horas em bovinos (BOOTH, 1992; LANGSTON, 1999). Esta meia-vida longa nos bovinos permite aplicações com intervalo de 48 horas, sendo preferível a outro antiinflamatório não esteroideal, com prescrições a cada 12 horas (LANGSTON, 1999).

### **2.1.2. Mecanismo de ação dos AINEs**

A enzima fosfolipase A<sub>2</sub> é ativada quando a membrana celular sofre qualquer tipo de dano (trauma, hipóxia, toxina e endotoxina). Esta enzima age nos fosfolipídeos da membrana celular para liberar ácido araquidônico da membrana lipídica, tornando-o disponível para seguir a cascata de reações das enzimas cicloxigenases ou lipoxigenase. A reação em cascata da quebra do ácido araquidônico pela ciclooxygenase 1 (COX-1) resultará na síntese de prostaglandinas relacionadas com reações fisiológicas renais, gastrointestinais e vasculares. Os produtos resultantes da quebra do ácido araquidônico pela COX-2 desencadearão uma resposta inflamatória a partir das citocinas e mediadores da inflamação, enquanto que a cascata de reação da lipoxigenase resultará primariamente na produção de leucotrienos (MacALLISTER, 1994; NSEL, 1996; RINGLER, 2000; TASAKA, 2006).

A maioria dos antiinflamatórios bloqueia tanto a COX-1 como a COX-2, ocorrendo a inibição dessas enzimas em diferentes intensidades (TASAKA, 2006). Estudo recente tem demonstrado a dificuldade em se diferenciar os papéis da COX-1 e COX-2 (FITZPATRICK et al., 2004), havendo controvérsia sobre a seletividade destes compostos. Em adição, drogas podem parecer seletivas para uma enzima em relação à outra, mas não ser altamente potente. Existem raros medicamentos verdadeiramente seletivos ou específicos inibidores de COX-2 licenciados para uso em medicina veterinária. Evidências sugerem que a fenilbutazona, a flunixinina meglumina e o cetoprofeno não são seletivos, enquanto o carprofeno, meloxicam e ácido tolfenâmico (Tolfedine®, indicado para cães e gatos) são inibidores preferenciais de COX-2 (INSEL, 1996; FITZPATRICK et al., 2004). Na abordagem de VICENTE (2004), a fenilbutazona inibe mais a isoenzima COX-1 que a COX-2 e com maior potência (entre 1 e 5 vezes) a

prostaglandina endoperóxido sintase 1 (PGHS-1) que a PGHS-2, advindo daí as manifestações dos efeitos colaterais que ela provoca.

A dose diária recomendada pelos fabricantes de fenilbutazona para equinos é de 4,4 a 8,8 mg kg<sup>-1</sup> (via oral) e 2,2 a 4,4 mg kg<sup>-1</sup> por via intravenosa (MacALLISTER, 1994; STASHAK, 2006).

A utilização de fenilbutazona em 63 equinos para controle de dor pós-cirúrgica, em dose única de 4 mg kg<sup>-1</sup> por via IV promoveu analgesia durante 8,4 horas (CUNNINGHAM & LEES, 1994). ERKERT et al. (2005), ao comparar o efeito analgésico da fenilbutazona (4,4 mg kg<sup>-1</sup>/dia) com o da flunixin meglumina (1,1 mg kg<sup>-1</sup>/dia) em equinos com a síndrome do osso navicular, constataram uma resposta similar entre os fármacos.

### **2.3. Toxicidade da fenilbutazona**

Como mencionado anteriormente, a fenilbutazona atua inibindo não seletivamente a isoforma COX-1 em detrimento a COX-2. Em consequência, os efeitos colaterais mais freqüentemente observados são aqueles relacionados aos órgãos e sistemas onde a COX-1 é encontrada, sendo eles: gastrites difusas, erosões ou ulcerações gástricas, gastroenterite hemorrágica, trombose venosa, nefrite, falha renal aguda e lesão renal crônica (BOOTH, 1992; INSEL, 1996; MATHEWS, 2002; FITZPATRICK et al., 2004). Também podem ocorrer anormalidades no metabolismo hídrico e desequilíbrio na concentração dos íons sódio e potássio, com retenção de água e sais no organismo (SNOW et al., 1981; MacKAY et al., 1983; INSEL, 1996). Ademais ocorre diminuição dos níveis de cálcio sérico na maioria dos equinos medicados com fenilbutazona em doses mais altas e por tempo mais prolongado que os recomendados pelos fabricantes (SNOW et al., 1979; 1981; MacALLISTER, 1983). Esses efeitos colaterais iniciam-se em função da inibição da síntese de algumas classes de prostaglandinas (PGs) (TASAKA, 2006).

Como apresenta cinética dose-dependente, a meia-vida de eliminação da fenilbutazona aumenta com doses crescentes. Esta característica leva indubitavelmente à biotransformação da droga com doses crescentes. Isto pode explicar, em parte, porque doses de 1,5 a duas vezes a máxima recomendada, resultam em uma enteropatia com perda protéica fatal em equinos, dentro de 10 a 14 dias (BOOTH, 1992).

Na opinião de MacALLISTER & TAYLOR-MacALLISTER (1994), a susceptibilidade a intoxicação provocada pelos AINEs é maior em pôneis e miniaturas de eqüinos, seguidos por potros e eqüinos jovens. As três primeiras categorias podem não tolerar a dose diária de  $4,4 \text{ mg kg}^{-1}$  que é, geralmente, bem tolerada por eqüinos adultos.

### **2.3.1. Comprometimento do trato digestório**

O ácido clorídrico (HCl) é secretado por células parietais nas glândulas gástricas. Essa secreção é realizada pela enzima a  $\text{H}^+$ ,  $\text{K}^+$ , -ATPase mediante estímulo provocado pela gastrina, histamina (receptores  $\text{H}_2$ ) e acetilcolina (através do nervo vago) (MURRAY, 2000).

As células parietais produzem uma concentração de íons hidrogênio no suco gástrico que é  $10^6$  vezes maior do que no plasma. Para isso, contam com a colaboração da enzima anidrase carbônica, que catalisa a reação da água com o dióxido de carbono. O bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) resultante da dissociação do ácido carbônico ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) é exportado da célula parietal para o plasma em troca de íon cloreto (Cl) por um trocador (antiporter)  $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}$  na membrana basolateral. O Cl importado se dirige para a membrana apical, sai através de um canal e penetra no interior das glândulas intestinais. O íon hidrogênio ( $\text{H}^+$ ) gerado pela ação da anidrase carbônica é ativamente secretado pela membrana da célula apical para as glândulas gástricas. Esse processo de importação e exportação de íons permite que a célula parietal mantenha um pH constante ao mesmo tempo em que supre o estômago com uma solução altamente ácida (RANDALL et al., 2000).

Lesões na mucosa do trato gastrointestinal de eqüinos são decorrentes do efeito antiprostaglandina da fenilbutazona (MacALLISTER, 1983; MacALLISTER et al., 1993). Na mucosa estomacal a ação vasodilatadora fisiológica das prostaglandinas (principalmente da  $\text{PGE}_2$ ), proporciona um sistema de tamponamento pelo bicarbonato que consegue atenuar a ação corrosiva do HCl presente no suco gástrico (TASAKA, 2006). As prostaglandinas também aumentam o fluxo sanguíneo da mucosa gástrica e a produção de muco, além de reduzir a produção de ácido gástrico. Elas ainda aumentam a migração de células basais em direção ao lúmen para a reparação de lesões na mucosa, ajudam manter a integridade da mucosa aglandular (escamosa) e glandular por estimular a produção de fosfolípídeos ativos protetores de superfície. Portanto, a inibição da síntese

de prostaglandinas pode criar condições propícias para ulceração no trato gastrointestinal (ANDREWS & NADEAU, 1999; MURRAY & PIPERS, 2001).

Úlcera gástrica em eqüinos em conseqüência da administração de AINEs vem sendo descrita desde o final da década de 70, tendo a fenilbutazona como a droga mais pesquisada (SNOW et al., 1979, 1981; MacALLISTER, 1983; COLLINS & TYLER, 1984; TOBIN et al., 1986). Na década de 90, além da fenilbutazona, surgiram os relatos de efeitos adversos pela utilização de outros fármacos: flunixinina me glumina, cetoprofeno e aspirina (ALLISTER et al., 1992; MacALLISTER & TAYLOR-MacALLISTER, 1994).

As úlceras ocasionadas pela fenilbutazona podem se localizar na face ventral e lateral da língua (SNOW et al., 1979; RADOSTITS et al., 2002) e nos lábios (MacALLISTER, 1983; MURRAY, 1993). No estômago, 80% das úlceras se localizam na região aglandular revestida por epitélio escamoso estratificado (ANDREWS et al., 2005). No intestino, há relatos no duodeno (SNOW et al., 1979, 1981; MacALLISTER et al., 1993), cólon e reto (MacALLISTER, 1983; MURRAY, 1993).

A gastroendoscopia de 146 eqüinos com idade compreendida entre 1 e 24 anos revelou que 66 % dos animais apresentava m lesões gástricas (MURRAY, 1988). Já em trinta pôneis, avaliação endoscópica com a finalidade de se descartar a presença de úlcera do trato gastrointestinal antes do início de um experimento com administração de flunixinina meglumina, demonstrou que sete animais (23,33 %) apresentavam úlceras gástricas, sendo assim, eliminados do estudo (MacALLISTER & SANGIAH, 1993).

Na opinião de DOHERTY et al. (2003), a fenilbutazona em eqüinos não afeta a secreção basal do ácido gástrico, mas reduz as mudanças induzidas por lipopolissacarídeos no volume secretado, na concentração e produção de sódio das células parietais. Comparando os efeitos adversos de três drogas (fenilbutazona, flunixinina meglumina e cetoprofeno) em eqüinos, MacALLISTER et al. (1993) observaram edema no intestino delgado, erosões e úlceras no cólon maior dos animais tratados com fenilbutazona na dose de 4,4 mg kg<sup>-1</sup>, a cada 8 horas por via IV, durante 12 dias. MONREAL et al. (2004), também observaram úlceras na mucosa glandular do estômago em 100% dos eqüinos tratados com altas doses de fenilbutazona e, em apenas 40 % dos animais tratados com suxibuzone, sendo as áreas ulceradas significativamente maiores e mais profundas nos que receberam fenilbutazona.

Ao administrar a 10 pôneis, 10 mg kg<sup>-1</sup> de fenilbutazona a cada 24 horas por via oral durante 14 dias, MacALLISTER (1983) observou intoxicação em sete animais, caracterizada por anorexia, aparecimento de úlceras na cavidade bucal, amolecimento das fezes e depressão, com óbito de 6 animais, sendo apenas um eutanaziado. Durante a necropsia foi observado ulceração gastrointestinal, enterite e colite necrótica, além de peritonite e necrose papilar renal.

SNOW et al. (1981), conduzindo um experimento com eqüinos e pôneis, administraram 8,2 mg kg<sup>-1</sup> de fenilbutazona por via oral, a cada 24 horas durante 13 dias a seis eqüinos e a dose oral diária de 10 a 12 mg kg<sup>-1</sup> a nove pôneis durante 6 e 8 dias. Todos os eqüinos permaneceram aparentemente sadios, mas cinco pôneis demonstraram depressão, hiporexia, emagrecimento, fezes amolecidas, ulceração da mucosa bucal, com óbito de dois animais. Análise bioquímica demonstrou progressivo decréscimo na proteína plasmática total e albumina, com marcado aumento da uréia e decréscimo na concentração de cálcio e potássio. Na opinião dos autores, os resultados obtidos sugerem que os pôneis são mais sensíveis aos efeitos colaterais da fenilbutazona.

A administração de fenilbutazona na dose diária de 10 mg kg<sup>-1</sup> para pôneis (SNOW et al., 1979) e potros (TRAUB et al., 1983), e de 8 mg kg<sup>-1</sup> para eqüinos adultos (RUOLF et al., 1987) resultou no aparecimento de úlceras em todo o trato gastrointestinal, desde os lábios e língua até o reto, além de marcado edema e inflamação do intestino delgado, cólon menor, cólon maior e reto.

Segundo BOOTH (1992), as paredes das veias menos calibradas constituem o alvo primário na intoxicação induzida pela fenilbutazona em eqüinos. As demais alterações como: ulceração na língua, estômago, intestino, assim como necrose renal e trombose venosa estão associadas a lesões nas veias e devem ser interpretadas como sendo secundárias às mesmas.

### **2.3.2. Comprometimento do trato urinário e fígado**

A COX-1 é uma isoforma constitutiva encontrada na maioria das células e tecidos, enquanto a COX-2 é sintetizada em condições inflamatórias pela ação de citocinas e mediadores da inflamação. Entretanto, a COX-2 é constitutivamente expressa em determinadas áreas do rim e do cérebro (ROBERTS II & MARROW, 2005).

Os AINEs não-seletivos exercem efeitos adversos clinicamente relevantes sobre a função renal, e evidências recentes sugerem que os inibidores seletivos da COX- 2 também têm propensão a causar esses efeitos. Nos seres humanos saudáveis, essas drogas exercem pouco efeito sobre a função renal, provavelmente devido ao papel discreto desempenhado pelas prostaglandinas vasodilatadoras em indivíduos com níveis normais de sódio. Entretanto, esses fármacos diminuem o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática com ascite, doença renal crônica ou hipovolemia. Além disso, promovem hiperpotassemia por vários mecanismos, incluindo aumento da reabsorção de  $K^+$  em consequência da disponibilidade reduzida de  $Na^+$  nos túbulos distais e supressão da secreção de renina induzida pelas prostaglandinas. O excesso de administração de drogas analgésicas e antiinflamatórias está associado ao aparecimento de lesão renal, incluindo necrose papilar e nefrite intersticial crônica (ROBERTS II & MARROW, 2005).

Necrose papilar renal foi observada durante a necropsia de sete pôneis tratados com  $10 \text{ mg kg}^{-1}$  dia de fenilbutazona por via oral, durante 14 dias (MacALLISTER, 1983). MacKAY et al. (1983), verificaram seguimentos focais de necrose papilar renal de 0,2 a 1 cm de diâmetro, com coloração verde-pardacenta e em formato de cunha em uma ou mais papilas sob a crista renal em quatro de seis equinos tratados com dose diária de 15 a 30  $\text{mg kg}^{-1}$  de fenilbutazona por via oral e IV, durante 14 dias. Histologicamente estas áreas revelaram necrose de coagulação, com perda da definição celular, sem a presença de inflamação nos tecidos adjacentes.

MacALLISTER et al. (1993), encontraram necrose da crista renal em um grupo de 3 equinos tratados com fenilbutazona, na dose de  $4,4 \text{ mg kg}^{-1}$ , a cada 8 horas por via IV, durante 12 dias e em um animal (grupo de 5 equinos) tratado com flunixinina meglumina ( $1,1 \text{ mg kg}^{-1}$  via IV, a cada 8 horas). No mesmo estudo, um grupo de 5 animais tratados com cetoprofeno ( $2,2 \text{ mg kg}^{-1}$ , via IV a cada 8 horas) ou com 10 mL de NaCl 0,5%, não apresentaram a lesão. No entanto, a histopatologia revelou hepatite de moderada gravidade em dois equinos tratados com cetoprofeno, assim como em um tratado com salina e fenilbutazona. Os autores não conseguiram explicar a causa dessas lesões.

Com relação ao fígado, TOBIN et al. (1986), mencionam a possibilidade de que doses terapêuticas de fenilbutazona saturem o sistema enzimático hepático envolvido no

metabolismo e, possivelmente, permita que a droga seja hepatotóxica, surgindo assim um círculo vicioso de acúmulo e toxicidade. Nesse sentido, RADOSTITS et al. (2002), mencionam que a determinação da concentração sérica da enzima aspartato aminotransferase (AST) e a presença de leucopenia podem ser úteis na monitoração do desenvolvimento da intoxicação hepática durante tratamento com fenilbutazona.

#### **2.4. Terapêutica recomendada para tratamento de úlceras gastrointestinais**

A úlcera do trato gastrointestinal dos eqüinos resulta de um desequilíbrio entre fatores agressores (HCl, pepsina, ácidos biliares e ácidos graxos resultantes da fermentação dos carboidratos) e protetores da mucosa (barreira de muco-bicarbonato, PGE<sub>2</sub>, fluxo sanguíneo da mucosa, restituição celular e fatores de crescimento que promovem a angiogênese e proliferação da mucosa) (MacALLISTER & SANGIAH, 1993; ANDREWS & NADEAU, 1999). Diferentemente dos humanos, não está definido o papel do *Helicobacte pylori* na úlcera gástrica de eqüinos (SILVA et al., 2001). Entre os fatores agressores, o HCl é considerado um dos mais importantes na patogenia da úlcera gástrica, tornando a neutralização da acidez uma medida desejável em qualquer plano terapêutico (COSTA et al., 2003).

Entre os tratamentos utilizados para ulceração gastroduodenal, podemos citar: sucralfato, hidróxido de alumínio/magnésio, cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, metoclopramida, betanecol e o omeprazol (MURRAY, 2000; AUSTIN, 2001; MacALLISTER, 2001).

O sucralfato e o hidróxido de alumínio/magnésio são bastante utilizados no tratamento de úlceras pépticas no homem (van DEVENTER et al., 1985). O sucralfato é um sal de hidróxido de alumínio de sucrose octasulfato que quando em pH < 4, forma um complexo de gel viscoso. O mecanismo de ação dessa droga se deve à aderência desse gel viscoso ao epitélio gástrico na região ulcerada, permanecendo aderido por mais de 6 horas. Esta substância também inibe a atividade da pepsina, além de absorver esta enzima e ácidos biliares, que poderiam desencadear úlceras (MacALLISTER, 1999; RADOSTITS et al., 2002). Adicionalmente, aumenta a espessura e a qualidade da camada de muco, assim como previne a sua degradação (MacALLISTER, 1999). É possível que o sucralfato exerça efeitos citoprotetores pelo aumento do fluxo sanguíneo na mucosa, aumento na

produção de muco e bicarbonato e estímulo na replicação epitelial. Além disso, estimula a formação de prostaglandina E e a concentração do fator de crescimento no local da ulceração (COSTA, 2000; MURRAY, 2000).

Em um estudo para prevenir os efeitos tóxicos da fenilbutazona em potros, numa dose oral de 12 mg kg<sup>-1</sup> a cada 12 horas, o sucralfato mostrou apenas uma proteção parcial (GEOR et al., 1989). Pesquisa realizada por BORNE & MacALLISTER (1993), a utilização do sucralfato na dose de 22 mg kg<sup>-1</sup>, a cada 8 horas durante 14 dias, apresentou efeito semelhante ao xarope de milho (composto com alta concentração de frutose) no controle de úlceras gástricas subclínicas em seis de sete potros tratados experimentalmente.

A cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina são antagonistas de receptores histamínicos H<sub>2</sub> e inibem a secreção do ácido por bloquearem a interação da histamina com os receptores H<sub>2</sub> nas células parietais (MacALLISTER, 1999; MURRAY, 2000; SPINOSA, 2006). Um experimento realizado em 11 pôneis (sendo dois grupos, um com 5 e outro com 6 animais), apresentando úlceras gástricas induzidas pela administração de flunixinina meglumina (1,1 mg kg<sup>-1</sup>, por via IM, a cada 8 horas, durante 7 dias), a ranitidina (4,4 mg kg<sup>-1</sup>, via oral a cada 8 horas, por 40 dias) foi eficiente em curar 60 % dos animais em comparação com 50 % dos pôneis tratados com xarope de milho (MacALLISTER & SANGIAH, 1993).

As drogas pró-cinéticas metoclopramida e betanecol têm seus efeitos sobre a musculatura lisa intestinal e atuam bloqueando principalmente os receptores da dopamina. Sabe-se que a dopamina no estômago é capaz de inibir os movimentos da região fúndica e a amplitude das contrações. Portanto, o bloqueio destes receptores favorece o esvaziamento gástrico (MURRAY, 2000; SPINOSA, 2006).

O omeprazol, na dose de 1,5 a 4,0 mg kg<sup>-1</sup>, está incluído entre os mais efetivos inibidores da secreção gástrica, os chamados inibidores da bomba de prótons H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> - ATPase. Estes são os a-piridimetilsulfinil benzimidazóis, com diferentes substituições nos grupos piridine ou benzimidazóis, de propriedades farmacológicas similares (MURRAY, 1997; DAURIO et al., 1999; HOOGERWERF & PASRICHA, 2001).

Há diferentes inibidores da bomba de prótons disponíveis para uso humanos (omeprazol, lansoprazol, rabeprazol e o pantoprazol). Esses agentes são transferidos do

sangue para as células parietais e, devido suas naturezas básicas fracas, se acumulam nos canalículos secretórios destas células, onde são ativados por um processo de prótons catalizados, o que resulta na formação de uma sulfonamida tiofílica ou ácido sulfênico. Esta forma ativada reage por ligação covalente com o grupo sulfidril da cisteína 813 de domínio extracelular da enzima  $H^+$ ,  $K^+$  -ATPase, ocorrendo a inibição da produção de ácido clorídrico (HOOPERWERF & PASRICHA, 2001). Portanto, o omeprazol liga-se, irreversivelmente, à enzima  $H^+$ ,  $K^+$  -ATPase da célula parietal gástrica, que secreta os íons hidrogênio para o lúmen do estômago, em troca dos íons  $K^+$ , resultando na inibição da produção do HCl. Esta droga também inibe seletivamente a anidrase carbônica que pode contribuir para sua propriedade ácida supressiva (DAURIO et al., 1999; MacALLISTER, 1999; HOOPERWERF & PASRICHA, 2001).

Apesar de ser considerado o mais efetivo inibidor da secreção gástrica, a biodisponibilidade oral do omeprazol é baixa (14-16 %) (SANDIN et al., 1999; TÉLLEZ et al., 2005). Estudo realizado por MURRAY et al. (1997), revelou que a cicatrização de lesões gástricas foram significativamente mais rápidas em equinos que receberam o fármaco na dose diária de  $1,5 \text{ mg kg}^{-1}$  por via oral, durante 28 dias. Na opinião de MacALLISTER (1999), a cicatrização das lesões mediante a administração do omeprazol parece ser dependente da dose e do tempo de administração, sendo a dose oral diária de  $4 \text{ mg kg}^{-1}$  durante 28 dias, a que demonstra maior porcentagem de eficácia.

Na farmacopéia veterinária existem quatro produtos a base de omeprazol para uso oral em equinos, sendo eles: gastrogard<sup>®</sup>/ulcergard<sup>®</sup> (Merial)<sup>1</sup>, o equiprazol<sup>®</sup> (Vetnil)<sup>2</sup> e o gastrozol<sup>®</sup> (Marcolab)<sup>3</sup>. O gastrogard<sup>®</sup> (37 % de princípio ativo) é disponibilizado em seringas dosadoras para tratar 575 kg; o ulcergard<sup>®</sup> é usado na dose de  $1 \text{ mg kg}^{-1}$ ; o equiprazol<sup>®</sup> é uma formulação a 10 %, comercializado em sachês e potes plásticos contendo 10 e 300 g, respectivamente. Já o gastrozol<sup>®</sup> é comercializado em seringas de 7,5 g, contendo 2,28 g do princípio ativo.

---

1 Merial Brasil - Av. Carlos Grimaldi, 1701 - 4º andar – Campinas - SP. CEP: 13091.000.

2 Laboratório Vetnil - Rua José Nicolau Stabili, 53 - Louveira - SP. CEP: 13290.970.

3 Laboratório Marcolab - Rua Ernesto Ferreira Alegria, 33 - Jardim Primavera - Duque de Caxias - RJ. CEP: 25215.360.

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

O experimento foi realizado em duas etapas com duração de 12 dias cada, com intervalo de três meses entre elas.

#### 3.1. Seleção dos animais

Foram utilizados seis pôneis híidos (Figura 1), sendo três machos e três fêmeas, com idades entre 1 e 4 anos, oriundos de um plantel de 14 animais, da Fazenda Itatiaia, município de Araponga, MG. Na propriedade de origem, os animais eram mantidos em piquetes de *Brachiaria decumbens*, recebendo ocasionalmente capim elefante (*Pennisetum purpureum*).

Durante o processo de seleção, todos os animais foram submetidos a um minucioso exame físico e hemograma completo. Para descartar a pré-existência de possíveis portadores de erosões ou úlceras no estômago, assim como de nefropatias foi realizada endoscopia do trato digestório e urinálise, respectivamente.

Adicionalmente foram determinados os valores das variáveis creatinina e uréia, assim da aspartato aminotransferase (AST) e dos íons cálcio iônico ( $\text{Ca}^{+2}$ ), fósforo ( $\text{P}^{+3}$ ), cloreto (Cl), sódio ( $\text{Na}^{+}$ ) e potássio ( $\text{K}^{+}$ ).

As informações a respeito da obtenção das amostras e da técnica utilizada se encontram detalhadas no item exames laboratoriais.

#### 3.2. Manejo dos animais antes e durante a etapa experimental

Vinte dias antes do início do experimento os animais selecionados foram conduzidos ao local (Figura 2) onde foi realizado o estudo, para que houvesse adaptação ao ambiente e à alimentação.

Os pôneis foram deixados em piquetes de *Brachiaria decumbens*, com área de 3000 m<sup>2</sup> e relativa declividade. Capim elefante (*Pennisetum purpureum*) sem nenhum processamento foi fornecido duas vezes ao dia, em cocho aberto de alvenaria (semi-manilhas pré-moldadas e conectadas, com 60 cm de largura por 1,20 m de comprimento,

totalizando, após conexão, 8,4 m de comprimento), instalado no centro do piquete (Figura 3).



Figura 1 – Os seis pôneis utilizados na primeira etapa do experimento.



Figura 2 – Piquete de *Brachiaria decumbens*, onde os animais foram mantidos durante todo o experimento.



Figura 3 – Acesso livre dos animais ao capim elefante em cocho aberto de alvenaria.

Além do capim, foi fornecido entre 700 e 1000 g de ração granulada<sup>1</sup> por animal/dia, com 15 % de proteína bruta. A água foi deixada *ad libitum*, em uma banheira esmaltada de 1,2 m x 40 cm, x 30 cm, a uma distância de 5 m do cocho de alimentação. O sal mineral<sup>2</sup> foi deixado *ad libitum*, em cocho de alvenaria a uma distância de 7 m da alimentação.

Duas semanas antes do início do experimento, todos os pôneis receberam moxidectina<sup>3</sup> por via oral, na dose de 0,4 mg kg<sup>-1</sup>, para a eliminação de endo e ectoparasitas.

---

<sup>1</sup> Eqüino 15P - Total Alimentos S/A - Rod. Fernão Dias, km 699 – Três Corações – MG. CEP: 37410.000.

<sup>2</sup> Nutrihorse plus – Nutriplan - Rua Jaime Schimitz, 140 - Encosta do Sol - Juiz de Fora – MG. CEP: 36083.013.

<sup>3</sup> Equest - Fort Dodge Saúde Animal Ltda – Rua Luiz Fernando Rodriguez, 1701 - Campinas - SP. CEP: 13064.798.

Na segunda etapa, quando o capim do piquete estava mais escasso, os animais receberam, além do capim elefante, fornecido três vezes ao dia, feno de tifton-85 (*Cynodon sp*): dois fardos de 5 kg que foram deixados a disposição dos pôneis pendurados em redes de náilon (Figura 4), onde todos tinham acesso.



Figura 4 – Fornecimento de feno de tifton-85 em redes de náilon.

### **3.3. Etapas experimentais**

Para a identificação, os pôneis foram numerados de I a VI (Figura 5), mediante tricotomia realizada na região da escápula esquerda. As informações referentes ao sexo, idade e peso dos animais (antes do início do experimento) encontram-se na Tabela 1.

#### **3.3.1. Primeira etapa**

Nesta etapa foram investigados os efeitos colaterais de três diferentes doses de monofenilbutazona nos tratos gastrointestinal e renal de pôneis. Também foi testado a eficácia do omeprazol em prevenir a formação de úlceras gástricas. Após sorteio, os

pôneis de nº IV, V e VI receberam respectivamente, as doses de 3, 4,5 e 6 mg kg<sup>-1</sup>/dia de monofenilbutazona por via IV, durante 12 dias, assim como 3 mg kg<sup>-1</sup>/dia de omeprazol por via oral durante dose dias. Os demais pôneis - I, II e III - receberam respectivamente, as doses de 3, 4,5 ou 6 mg kg<sup>-1</sup> de monofenilbutazona sem, entretanto, receber omeprazol.



Figura 5 – Identificação dos pôneis em algarismo romanos.

Tabela 1 – Sexo, idade e peso dos pôneis (fase pré-experimental).

<i>Pôneis</i>	<i>Sexo</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>Peso (kg)</i>
I	F	2	103
II	M	2	82
III	F	1	72
IV	M	1	54
V	F	2	93
VI	M	4	127

<sup>1</sup> Equiprazol – Vetnil - Rua José Nicolau Stabile, 53 - Louveira – SP. CEP: 13290.970.

O omeprazol, previamente pesado em balança de precisão<sup>1</sup>, foi colocado em seringa de 10 mL, sendo completada com 5 mL de mel<sup>2</sup>. A projeção de encaixe de agulha da seringa foi retirada, para facilitar a ingestão da mistura pelo animal.

### 3.3.2. Segunda etapa

A segunda etapa foi realizada após avaliação dos resultados obtidos na primeira etapa, sendo a sua finalidade averiguar apenas a formação de úlceras gástricas em animais recebendo ou não a dose de 4,5 mg kg<sup>-1</sup> de monofenilbutazona.

Para esta etapa, novamente os pôneis foram submetidos à endoscopia, sendo utilizados apenas quatro animais (numerados de I a IV) não portadores de úlceras gástricas no momento do exame.

Os pôneis de número I e IV receberam doses diárias de 5 mL de NaCl 0,9 %<sup>4</sup> por via IV. Já os de número II e III receberam dose diária de 4,5 mg kg<sup>-1</sup> de monofenilbutazona, via IV, durante 12 dias, sem a utilização concomitante do bloqueador de acidez, o omeprazol.

### 3.4. Exame físico

Para realização do exame físico nas duas etapas, os animais foram encaminhados (entre 08:00 e 10:00 horas) para um curral de alvenaria com um tamanho de 100 m<sup>2</sup> (Figura 6). Os pôneis foram pesados e as seguintes variáveis clínicas avaliadas: postura, comportamento, apetite, consistência das fezes, coloração das mucosas, grau de hidratação, tempo de preenchimento capilar (TPC), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e temperatura corporal (T).

---

<sup>1</sup> Marte balanças e aparelho de precisão Ltda - Av. Miguel Estefno, 752 - São Paulo - SP. CEP: 04143-020.

<sup>2</sup> Mel de abelha 100% natural - Apiário Santa Cruz - Praça Alexandre Aad, 43 - Cachoeira de Santa Cruz - Viçosa - MG. CEP: 36574.000.

<sup>3</sup> Seringa de 10 mL importada por Eletro-Light Ltda - Av. Const. Nery, 1272 - São Geraldo - Manaus - AM. CEP: 6422.338.

<sup>4</sup> Solução fisiológica sanobiol - Laboratório Sanobiol Ltda. Av. das Quaresmeiras, s/nº - Dist. Indl. - Pouso Alegre - MG. CEP: 37550-000.

A postura, comportamento e o apetite dos animais foram avaliados nas duas etapas experimentais em função das notas apresentadas na Tabela 2, baseadas nas informações descritas por GEORGE (1993) e SPEIRS (1999).



Figura 6 – Curral onde os animais eram examinados diariamente.

Tabela 2 – Notas atribuídas durante avaliação clínica com respeito a postura, comportamento e apetite apresentados pelos animais durante o experimento.

<i>Postura/Comportamento</i>	<i>Apetite</i>	<i>Nota</i>
Animal em decúbito e extremamente apático. Não levanta quando estimulado.	Não se alimenta, mesmo quando o alimento é depositado na boca.	0
Animal em decúbito esternal; cabeça elevada. Levanta quando estimulado.	Alimenta-se apenas quando o alimento é depositado na boca.	1
Animal em estação, porém apático.	Animal é atraído apenas pela ração, entretanto, após experimentá-la, ingere apenas uma pequena quantidade.	2
Animal em estação e alerta.	Apetite caprichoso, mastigando e deglutindo vagarosamente.	3
<b>Animal em estação e</b>	Alimenta-se normalmente.	4

**alerta.**

### **3.5. Exames laboratoriais**

---

Os exames laboratoriais foram realizados apenas na primeira etapa. Para isso, amostras de sangue total e de soro foram colhidas no dia zero, ou seja, imediatamente antes da administração do antiinflamatório não esteroideal monofenilbutazona<sup>1</sup>, assim como no sétimo dia do fornecimento do medicamento e dois dias (14º dia) após o término do experimento.

A urina foi coletada no dia zero e após o término da administração da monofenilbutazona (14º dia).

Após anti-sepsia com álcool iodado, foram obtidas amostras de 5 mL de sangue por punção da veia jugular (agulha vacutainer 25 x 8<sup>2</sup>), em tubos de vidros a vácuo contendo o anticoagulante EDTA<sup>3</sup>, para determinação do volume globular e leucócitos totais. Para a mensuração das proteínas plasmáticas totais (PPT) foi obtido o plasma a partir da centrifugação das amostras de sangue a 1752 G durante 10 minutos.

Para a determinação da uréia e creatinina, assim como da aspartato aminotransferase (AST) e dos íons cálcio iônico (Ca<sup>+2</sup>), fósforo (P<sup>+3</sup>), cloreto (Cl), sódio (Na<sup>+</sup>) e potássio (K<sup>+</sup>) foram obtidas após anti-sepsia com álcool iodado, amostras de 10 mL de sangue por punção da veia jugular (agulha vacutainer 25 x 8), em tubos siliconizados a vácuo sem anticoagulante<sup>4</sup>. Após sedimentação, o soro foi obtido por centrifugação a 1752 G durante 10 minutos.

A concentração do volume globular (%) e a contagem dos leucócitos totais (células x 10<sup>3</sup> µL<sup>-1</sup>) no sangue foram realizadas no aparelho semi-automático Coulter ACT 8<sup>5</sup>. O diferencial de células brancas foi determinado em microscópio óptico da marca Olympus CX 40<sup>6</sup>.

---

<sup>1</sup> Monofenew - Laboratório Vetnil – Rua José Nicolau Stabili, 53 - Louveira - SP. CEP: 13290.970

<sup>2</sup> Brand Multiple Sample Needle - BD Ind. Cirúrgicas Ltda. Rua Alexandre Dumas, 1976 - Chácara Santo Antonio - São Paulo – SP. CEP: 04717-004

<sup>3</sup> BD Vacutainer- Becton, Dickinson Ind. Cirúrgicas Ltda. Rua Alexandre Dumas, 1976- Chácara Santo Antônio - São Paulo – SP. CEP: 04717-004

<sup>4</sup> Vacuum II - Rua Maria Soldeira Lourençon, 176 - Itupeva - SP. CEP: 13295.000

<sup>5</sup> Coulter ACT 8 - Coulter Corporation - 11800 S.W. 147 Avenue, Miami, Fl 33196-2500 U.S.A.

<sup>6</sup> Olympus CX 40 - Model CX 40RF100 - Olympus optical Co, LTDA - Japão

A refratometria<sup>1</sup> foi a técnica utilizada para a análise de concentração das proteínas plasmáticas totais (metodologia do biureto). Por reação enzimática colorimétrica<sup>2</sup> foram determinados os valores da AST e do íon P<sup>+</sup><sup>3</sup>. A concentração do Ca<sup>+</sup><sup>2</sup>, Cl<sup>-</sup>, Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup> foi determinada por eletrodos seletivos<sup>3</sup>.

A determinação da uréia e creatinina foram realizadas por espectrofotometria<sup>4</sup>, utilizando-se os métodos de urease modificada e de Jaffé modificado, respectivamente.

As amostras de urina foram obtidas por sonda uretral nº 12<sup>5</sup> para urinálise, sendo realizado exame físico (volume, cor, densidade, cheiro, aspecto e pH), químico (proteínas, corpos cetônicos, sangue, urobilinogênio, glicose, sais biliares e pigmentos biliares) e do sedimento (cilindros, células de descamação, hemácias por campo, leucócitos por campo, presença de muco, cristais e flora bacteriana).

### 3.6. Monitoramento endoscópico

Foram realizadas cinco endoscopias, sendo a primeira delas durante a seleção dos animais, com a finalidade de descartar possíveis portadores de lesões no estômago, que pudessem vir a mascarar os achados obtidos em ambas as etapas experimentais. As outras quatro endoscopias foram realizadas no início e após o término de cada etapa.

Para este procedimento foi utilizado um videoendoscópio eletrônico<sup>6</sup> conectado a um monitor. Os animais foram submetidos a jejum alimentar e hídrico de 14 horas. Cinco minutos antes do início da endoscopia receberam xilazina<sup>7</sup> a 2 %, na dose de 0,8 mg kg<sup>-1</sup> e 25 g de éter gliceril guaico<sup>8</sup> diluído em 500 mL de ringer com lactato de sódio<sup>9</sup>, como pré-anestésico para imobilização.

<sup>1</sup> Refratômetro: Atago, Hand Refractometer, Mod. Uricon cat No 135.

<sup>2</sup> Cinline 150 - Fabricado por bioMérieux. Av. Charles de Gaulle, 91420 - Morangis - França.

<sup>3</sup> AVL9180 Electrolyte Analyzer - AVL Medical Instruments AG - Stettenerstrasse, 28 - Schaffasue - Suíça.

<sup>4</sup> CELM – Cia Equipadora de Lab. Modernos – Alameda Amazonas, 764, Alphaville, Barueri - SP. CEP: 6454070

<sup>5</sup> Embramed sonda - Embramed Ind. Com. Ltda. Rua Agostinho Togneri, 399 - Jurubatuba - São Paulo - SP. CEP: 04690-090

<sup>6</sup> Videoendoscópio eletrônico Olympus CV-100. Rua do Rócio, 430 - 2º andar - Vila Olímpia. São Paulo – SP. CEP: 04552-906

<sup>7</sup> Calmiun cloridrato de xilazina - Agener União Química. Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, nº 90 - Embu-Guaçu – SP. CEP 06900.000.

<sup>8</sup> Éter Gliceril Guiacol - Vetec Química Fina Ltda. Rua Pastor Manoel Avelino de Souza, 1021 - Distrito de Duque de Caxias - Rio de Janeiro – RJ. CEP: 25250.000.

<sup>9</sup> Laboratório Sanobiol Ltda. Av. das Queresmeiras, s/n - Dist. Ind. - Pouso Alegre – MG. CEP: 37550.000.

Após indução anestésica, os pôneis foram colocados em decúbito lateral esquerdo em mesa hidráulica acolchoada para o procedimento endoscópico, de acordo com a técnica descrita por SPEIRS (1999) (Figura 7).



Figura 7 – Posicionamento do pônei em decúbito lateral esquerdo para a realização do procedimento endoscópico.

Com o animal imobilizado sobre a mesa acolchoada, o endoscópio foi introduzido pela cavidade bucal. O esôfago foi distendido com ar e o tubo direcionado até sua chegada ao cárdia. Em seguida, o estômago foi examinado na seguinte seqüência: região aglandular, *margo plicatus*, região glandular e piloro. Quando necessário, o estômago foi esvaziado utilizando-se uma bomba de sucção<sup>1</sup> e lavado para que a mucosa fosse examinada de forma adequada.

---

<sup>1</sup>Dia – Pump. Av. Ataliba Leonel, 1790 - São Paulo - SP. CEP: 02033-020

### **3.6.1. Escore para determinação de lesões por endoscopia**

CHANG et al. (2001) descreveram como erosão da mucosa gástrica a presença de uma lesão bem definida, porém descontínua e sem profundidade. Já a úlcera, os autores definiram como qualquer lesão de evidente profundidade, devendo apresentar no mínimo 3 mm de diâmetro.

No presente estudo, as lesões observadas por endoscopia foram caracterizadas de acordo com a sua localização (região aglandular; *margo plicatus* ou região glandular) e severidade, tomando-se como base a classificação utilizada por MURRAY et al. (1988). Para isso, foram graduadas em uma escala de 0 a 4, sendo:

- 0: quando a mucosa encontrava-se sem alteração;
- 1: quando uma a duas lesões foram observadas;
- 2: quando foram observadas três a cinco lesões de forma localizada ou uma única lesão difusa;
- 3: na presença de uma a cinco lesões de forma localizada e com visível quadro de hemorragia ou múltiplas lesões difusas, que aparentassem média a moderada perda de superfície epitelial;
- 4: quando mais de cinco lesões localizadas foram observadas ou quando estas eram múltiplas e difusas, e com extensiva perda da superfície epitelial e/ou com hemorragia.

### **3.7. Análise estatística**

As análises estatísticas da primeira etapa foram processadas no SAEG 9.0 a 5% de significância, com o objetivo de verificar a relação de dependência das características avaliadas em função da dosagem da monofenilbutazona, do tempo de tratamento e do protetor omeprazol.

As características avaliadas em função das notas visuais (postura, comportamento e apetite) foram observadas nos 12 dias de tratamento e analisadas por meio de estatística descritiva (primeira e segunda etapa).

Para as variáveis clínicas (frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura) foi realizada média e, para as variáveis sanguíneas análises de regressão em

função do protetor (0 = ausência e 1 = presença), das dosagens de monofenilbutazona (3; 4,5 e 6 mg kg<sup>-1</sup>) e do tempo de tratamento, com período máximo de 12 dias, sendo os coeficientes testados pelo teste t-Student.

Para os resultados da endoscopia (0 = ausência de úlcera e 1 = presença de úlcera) aos 0 e 14 dias, foi realizada uma análise de regressão logística binária por meio do modelo logit (primeira e segunda etapa).

Este trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética do Departamento de Veterinária (processo n° 07/2006) da Universidade Federal de Viçosa, sendo os estudos realizados de acordo com as normas do Código de Ética Profissional do Médico Veterinário e do COBEA (Colégio Brasileiro de Experimentação Animal).

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. Primeira etapa

Durante exame físico diário não foram observadas alterações no apetite, postura, comportamento e consistência das fezes nos animais de ambos os grupos. As mucosas se mantiveram normocoradas e o tempo de preenchimento capilar inferior a dois segundos. Todos os pôneis ganharam peso durante o experimento.

Os valores mínimos, máximos e médios das variáveis clínicas, obtidos em cada pônei durante os 12 dias de experimento estão apresentados na Tabela 3. Nota-se que os valores médios de temperatura corporal se mostraram dentro dos considerados como de referência para a espécie equina que são de 37,0 a 39,0 °C ou de 37,5 a 38,5 °C, segundo SPEIRS (1999) e THOMASSIAN (2005), respectivamente. Já os valores médios de FC e FR estiveram acima dos de referência mencionados pela literatura, que são de 28 a 40 bpm (SPEIRS, 1999; THOMASSIAN, 2005) para a frequência cardíaca; e de 18 a 20 respirações por minuto (SPEIRS, 1999) para a respiratória.

Tabela 3 – Valores mínimos, máximos e médios de temperatura corporal (T°), frequência cardíaca (FC) e frequência respiratória (FR), obtidos nos seis pôneis durante a primeira etapa do experimento.

<i>Pônei</i>	<i>Dose de monofenilbutazona (mg kg<sup>-1</sup>)</i>	<i>T (°)</i>	<i>FC (bpm)</i>	<i>FR (respirações/min)</i>
		Min-Máx (média)	Min-Máx (média)	Min-Máx (média)
I	3	37,6-38,5 (38,05)	45-78 (61,5)	12-48 (30,0)
II	4,5	37,4- 38,8(38,10)	42-57 (49,5)	18-63 (40,5)
III	6	37,6-38,6 (38,10)	51-72 (61,5)	18-60 (39,0)
IV	3	37,5-38,9 (38,20)	54-75 (64,5)	12-45 (28,5)
V	4,5	37,2-38,8 (38,00)	45-57 (51,0)	18-33 (25,5)
VI	6	37,4-38,7 (38,05)	42-60 (51,0)	18-45 (31,5)

Min: mínimo; Max: máximo.

Apesar dos valores elevados, não foram detectadas alterações cardíacas e pulmonares na auscultação. Segundo PALUDO et al. (2002), a frequência respiratória é a

primeira linha de defesa fisiológica quando aumenta o estresse térmico ou em decorrência de atividade física. Entretanto, como os animais não realizaram atividade física, este aumento pode estar relacionado com o estresse decorrente do exame físico, já que as variáveis foram medidas entre 08:00 e 10:00 horas da manhã, horário em que a temperatura ambiente era confortável.

Valores elevados de FC (92 bpm) e FR (100 respirações/min) também foram encontrados por MAIA (2006), ao estudar equinos hípidos criados no estado de Minas Gerais. Estes achados demonstram que os valores fixados pela literatura científica não necessariamente refletem os fisiológicos apresentados por equinos durante exame físico.

A videoendoscopia realizada após 12 dias de aplicação diária das três doses (3; 4,5 e 6 mg kg<sup>-1</sup>) de monofenilbutazona revelou três úlceras na mucosa gástrica do pônei de n° III (grau 2, Figura 8) e uma úlcera no pônei n° VI (grau 1, Figura 9), na região aglandular, ao longo da *margo plicatus*. Como consta na Tabela 3, estes animais foram os que receberam a maior dose do antiinflamatório não esteroideal. Erosões também foram observadas na mesma região nos pôneis de n° II e IV. Os animais de número I e V não apresentaram alterações na mucosa gástrica após os doze dias de administração de monofenilbutazona.

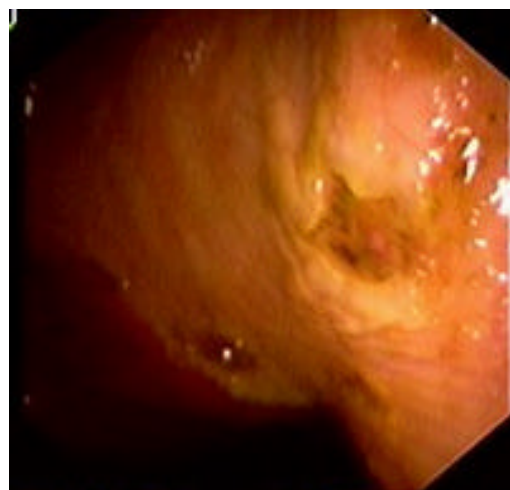
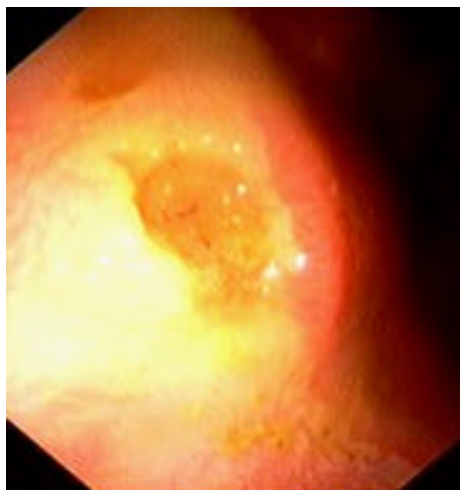


Figura 8 – Úlceras na mucosa gástrica aglandular do pônei de nº III, que recebeu a dose diária de  $6 \text{ mg kg}^{-1}$  de monofenilbutazona. Primeira etapa.



Figura 9 – Úlcera na mucosa gástrica aglandular (setas) do pônei de nº VI, que recebeu a dose diária de  $6 \text{ mg kg}^{-1}$  de monofenilbutazona, com administração concomitante do omeprazol. Primeira etapa.

As úlceras foram observadas apenas nos animais que receberam a dose de  $6,0 \text{ mg kg}^{-1}$ , independentemente de estarem ou não recebendo omeprazol. Entretanto, análise estatística demonstra que a ocorrência das mesmas não foi influenciada ( $P > 0,05$ ) pela dose e nem pela presença do omeprazol. Apesar das úlceras apresentadas pelos pôneis, não foram observados sinais de bruxismo, sialorréia, inapetência, diarreia, tendência a permanecer em decúbito dorsal, cólica, desconforto abdominal ou qualquer outro indício de comprometimento do trato gastrointestinal. Estes resultados corroboram com os de MacALLISTER & SANGIAH, (1993), que não observaram sinais clínicos associados à úlceras gástricas resultante do tratamento com flunixin meglumina na dose terapêutica de  $1,1 \text{ mg kg}^{-1}$ , via intramuscular, a cada 8 horas, durante 7 dias. Segundo MacALLISTER et al. (1992), úlcera na região aglandular do estômago de pôneis não causa desconforto e quando existe dor, esta é discreta, não sendo detectada clinicamente.

Estudos mostram que potros também podem desenvolver lesões gástricas sem sinal clínico aparente (MURRAY et al., 1988; MARQUÉS, 2007), sendo a ulceração gástrica

silenciosa uma síndrome comumente encontrada nesses animais (MURRAY et al., 1988; ANDREWS & NADEAU, 1999).

MURRAY et al. (2001) encontraram úlceras gástricas assintomáticas em dezoito eqüinos de um total de 209 animais submetidos à gastroscopia. Segundo MURRAY (1994), nos eqüinos adultos não há correlação entre a gravidade das úlceras e a severidade dos sinais clínicos, já que animais com lesões graves podem se mostrar clinicamente saudáveis, enquanto outros com desconforto abdominal podem apresentar lesões relativamente discretas.

LÉVEILLÉ et al. (1996) também relataram ausência de sinais clínicos em três potros de 7 a 10 dias de idade, que receberam de  $5 \text{ mg kg}^{-1}$  de fenilbutazona por via oral, a cada 12 horas, durante 7 dias. Por outro lado, durante a necropsia foram detectadas úlceras multifocais na região glandular do estômago.

A ocorrência de úlceras gástricas em eqüinos em consequência da administração de AINEs vem sendo relatada desde a década de 70, após tratamento com fenilbutazona (SNOW et al., 1979, 1981; MacALLISTER, 1983; COLLINS & TYLER, 1984; TOBIN et al., 1986), mas também com flunixinina meglumina, cetoprofeno e aspirina (MacALLISTER et al., 1992; MacALLISTER et al., 1993; MacALLISTER & TAYLOR-MacALLISTER, 1994). Entretanto, não existem trabalhos científicos relatando efeitos colaterais em eqüinos após o uso de mono fenilbutazona. Em cães, existe um trabalho disponível (COSTA et al., 2005) usando dose diária de  $30 \text{ mg kg}^{-1}$  por 21 dias sem que nenhuma lesão gastrointestinal fosse detectada; outro em humanos mostrando perda de peso, estomatite e marcada dor epigástrica (THUNE, 1967) e, finalmente, em coelhos tratados durante 20 dias após cobertura, sendo observados efeitos embriotóxicos (LARSEN & BREDAHL, 1966).

A maioria dos trabalhos relaciona os efeitos colaterais ao uso da fenilbutazona em doses mais altas, ou por tempo mais prolongado (SNOW et al., 1979, 1981; MacALLISTER, 1983; MacKAY et al., 1983), inclusive para pôneis recebendo doses de 8 a  $10 \text{ mg kg}^{-1}$  de fenilbutazona (SNOW et al., 1979).

MacALLISTER et al. (1993), compararam os efeitos adversos de fenilbutazona, flunixinina meglumina e cetoprofeno administradas a cada 8 horas em eqüinos, durante 12 dias. Os autores concluíram que a fenilbutazona apresenta maior potencial ulcerogênico

entre as três drogas testadas. No presente trabalho foi extrapolado o período de aplicação recomendado para a monofenilbutazona pelo fabricante, que é de apenas 5 dias, sendo verificado o desenvolvimento de úlceras somente quando a dose de  $6 \text{ mg kg}^{-1}$  foi utilizada. Como a meia-vida de eliminação da fenilbutazona aumenta com doses crescentes, levando à bioacumulação da droga (BOOTH, 1992), efeito semelhante pode ter ocorrido com a monofenilbutazona durante os doze dias de aplicação, já que é derivada da fenilbutazona.

O omeprazol é um dos bloqueadores de acidez gástrica mais utilizados em equinos pela sua prolongada ação anti-secretória e praticidade de uso a cada 24 horas, em administrações orais (DAURIO et al., 1999; HAVEN et al., 1999; MURRAY et al., 1999; PLUE et al., 1999), intravenosa (MacALLISTER, 1999) ou intramuscular (SANDIM et al., 1999). Entretanto, nas condições do presente trabalho, nota-se que a dose de  $3 \text{ mg kg}^{-1}$  via oral não foi eficiente para prevenir a formação de úlceras gástricas, já que o pônei de nº VI apresentou lesões ainda que estivesse recebendo este fármaco.

Existe controvérsia com relação ao local de incidência de úlceras ocasionadas por AINEs no estômago dos equinos. Alguns autores mencionam que a região glandular é a mais comumente afetada (VATISTAS et al., 1999; MONREAL et al., 2004; MARQUÉS, 2007), enquanto outros, a aglandular (MacALLISTER et al., 1992). Sabe-se que a região glandular apresenta um adequado fluxo sanguíneo e restituição celular, camada de muco-bicarbonato, secreção de prostaglandinas, óxido nítrico e fatores de crescimento (MERRITT, 1999; MURRAY et al., 2001; MARQUÉS, 2007). Já a região aglandular (epitélio escamoso), possui uma camada mais delgada, com ausência de muco-bicarbonato, sofrendo freqüentemente descamação em potros acima de 35 dias de idade (MURRAY et al., 1988; MacALLISTER et al., 1992; ANDREWS & NADEAU, 1999), embora, na opinião de DEARO et al. (1999), a descamação em potro não está associada à ocorrência de lesões. Esta região está constantemente exposta ao HCl, pepsina e sais biliares (ANDREWS & NADEAU, 1999; MURRAY, 1999).

Apesar de, no ano de 1992, MacALLISTER et al. concluírem que as úlceras ocasionadas por flunixin a meglumina se localizam principalmente na região aglandular de pôneis, em 1993 MacALLISTER et al. relataram a presença de úlceras tanto na região aglandular como glandular de equinos tratados com fenilbutazona e flunixin a meglumina, sendo a severidade maior na região glandular. Os autores concordam com outros trabalhos

em pôneis (SNOW et al., 1999, 1981) e eqüinos (MacKAY et al., 1983) onde o efeito dos AINEs é menos evidente ou não é detectado na região aglandular. Os resultados obtidos no presente estudo, com úlceras presentes apenas na região aglandular parecem direcionar que a monofenilbutazona não foi realmente a responsável (tal e como demonstrado pela análise estatística) pelo aparecimento das úlceras ao ser utilizada nas doses de 3, 4,5 ou 6 mg kg<sup>-1</sup>, durante 12 dias.

As úlceras encontradas nos dois pôneis que receberam a dose de 6 mg kg<sup>-1</sup> podem ter outra (s) etiologia (s) que não foram identificadas neste estudo. Estudo gastroscópico realizado por MURRAY et al. (2001) em 162 eqüinos recebidos no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Virgínia, Estados Unidos (MURRAY et al., 1992), durante um período de quatro anos, para realização de diferentes tratamentos, revelou que 58 % dos animais apresentavam úlceras na região aglandular e apenas 8 % na região glandular.

Com relação aos exames laboratoriais utilizados, a urinálise se mostrou dentro da normalidade em todos os pôneis, nas duas avaliações realizadas, concordando com MacALLISTER et al. (1993) que não encontraram alterações no exame de urina de eqüinos tratados com fenilbutazona, flunixin meglumina e cetoprofeno.

As variáveis sanguíneas (volume globular, leucócitos totais, PPT) e séricas (AST, uréia, creatinina, Ca<sup>+2</sup>, P<sup>+3</sup>, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) avaliadas nos três dias de coleta (dia zero, 7 dias após o início e dois dias após o término do tratamento) são apresentadas na Tabela 4. Observa-se que, a maioria delas, se manteve entre os valores considerados como de referência para a espécie eqüina (KANEKO, 1997; RADOSTITS et al., 2002). No entanto, discreto aumento nos valores dos leucócitos totais acima dos considerados como normais (5400 a 14300 células µl<sup>-1</sup>, RADOSTITS et al., 2002) foi observado nos animais de número III e IV. Entretanto, experimento realizado no Brasil envolvendo eqüinos hípidos da raça Mangalarga Marchador, demonstrou que os valores máximos podem chegar a 17200 células µL<sup>-1</sup> (SOUZA et al, 2004).

A concentração plasmática da uréia esteve mais elevada que os valores considerados como de referência (10 a 24 mg dL<sup>-1</sup>, KANEKO et al., 1997) em todos os pôneis. Por outro lado, estes valores se mostraram altos inclusive antes do início do experimento, o que demonstra que os pôneis deste estudo apresentam em condições

fisiológicas concentrações mais elevadas de uréia, devendo os tradicionalmente considerados como de referência serem repensados para animais criados no estado de Minas Gerais, Brasil.

Tabela 4 – Valores das variáveis sanguíneas (volume globular, leucócitos totais, proteína plasmática total, aspartato aminotransferase, uréia, creatinina, cálcio iônico, fósforo, potássio, sódio e cloreto) obtidos nos seis pôneis antes (dia zero), durante (aos sete dias) e após (aos quatorze dias) do período experimental. Primeira etapa.

<i>Dia zero (antes do início do experimento)</i>											
<b>P</b>	<b>VG</b>	<b>Leuc.</b>	<b>PPT</b>	<b>AST</b>	<b>Uréia</b>	<b>Creat.</b>	<b>Ca<sup>+2</sup></b>	<b>P<sup>+3</sup></b>	<b>K<sup>+</sup></b>	<b>Na<sup>+</sup></b>	<b>Cl<sup>-</sup></b>
			<b>g dL<sup>-1</sup></b>	<b>U L<sup>-1</sup></b>		<b>mg dL<sup>-1</sup></b>				<b>mEq L<sup>-1</sup></b>	
I	30	11000	7,4	364	32	1,22	5,36	4,11	4,8	131	93
II	29	10500	7,6	320	57	1,54	5,24	4,05	5,0	132	96
III	29	20200	7,2	154	30	1,40	5,72	6,43	4,9	133	95
IV	30	18000	6,6	185	39	1,44	6,09	4,59	4,6	131	95
V	23	10400	7,2	191	47	1,37	5,96	4,02	4,6	136	98
VI	31	13900	7,8	355	52	1,07	6,04	3,74	4,6	131	96

<i>Dia sete (durante o experimento)</i>											
<b>P</b>	<b>VG</b>	<b>Leuc.</b>	<b>PPT</b>	<b>AST</b>	<b>Uréia</b>	<b>Creat.</b>	<b>Ca<sup>+2</sup></b>	<b>P<sup>+3</sup></b>	<b>K<sup>+</sup></b>	<b>Na<sup>+</sup></b>	<b>Cl<sup>-</sup></b>
			<b>g dL<sup>-1</sup></b>	<b>U L<sup>-1</sup></b>		<b>mg dL<sup>-1</sup></b>				<b>mEq L<sup>-1</sup></b>	
I	30	11500	7,2	255	39	1,18	6,01	5,02	4,9	134	93
II	26	11400	7,2	244	64	1,36	5,67	5,27	5,0	132	96
III	27	18600	6,8	248	42	1,53	5,68	6,47	4,7	132	95
IV	27	15000	6,2	221	56	1,47	6,09	5,94	4,4	128	92
V	28	10200	7,0	222	42	1,17	6,25	4,52	4,4	133	96
VI	26	11700	6,6	355	60	1,47	6,26	3,83	4,3	132	95

<i>Dia 14 (dois dias após o término do experimento)</i>											
<b>P</b>	<b>VG</b>	<b>Leuc.</b>	<b>PPT</b>	<b>AST</b>	<b>Uréia</b>	<b>Creat.</b>	<b>Ca<sup>+2</sup></b>	<b>P<sup>+3</sup></b>	<b>K<sup>+</sup></b>	<b>Na<sup>+</sup></b>	<b>Cl<sup>-</sup></b>
			<b>g dL<sup>-1</sup></b>	<b>U L<sup>-1</sup></b>		<b>mg dL<sup>-1</sup></b>				<b>mEq L<sup>-1</sup></b>	
I	32	10900	7,6	147	57	1,19	5,95	5,52	4,9	137	95
II	31	9500	7,4	199	70	1,30	5,03	6,72	4,9	135	93
III	29	14400	7,2	351	66	1,37	5,87	7,25	4,6	137	98
IV	32	12200	7,6	157	59	1,57	6,15	6,33	5,1	135	97
V	31	12700	7,6	182	69	1,39	5,68	5,30	4,6	135	93
VI	32	8800	7,8	368	69	1,21	5,95	5,11	4,9	137	98

P: número do pônei; VG: volume globular; Leuc.: leucócitos totais; PPT: proteínas plasmáticas totais; AST: aspartato aminotransferase; Creat.: creatinina.

Na última avaliação das variáveis sanguíneas, três pôneis (II, III e IV) apresentaram valores do íon fósforo discretamente acima dos de referência (3,1 a 5,6 mg dL<sup>-1</sup>, RADOSTITS et al., 2002) para a espécie equina. Análise estatística, para avaliar a influência da dose, dias de aplicação e administração do omeprazol no comportamento (aumento/diminuição) das variáveis estudadas revelou que, a exceção da uréia, cálcio iônico, fósforo e sódio, as demais variáveis não foram influenciadas (P>0,05) por nenhum dos três fatores (omeprazol, dose e tempo de tratamento) (Tabela 5).

Tabela 5 - Equações de regressão e médias das variáveis sanguíneas estimadas em função do omeprazol (O), concentração (C) e tempo de tratamento (T) da monofenilbutazona.

<i>Variáveis</i>	<i>Equações de regressão</i>	<i>R<sup>2</sup></i>
Uréia*	Y= 41,6944 +1,58333*T	51,59
Cálcio*	Y= 5,61444 + 0,437778*O	42,81
Fósforo*	Y= 4,87472 + 0,110595*T - 0,828889*O	50,54
Sódio*	Y= 131,556 + 0,0261905*T	37,24
Volume Globular	? = 29,05	-
PPT	? = 7,22	-
Leucócitos Totais	? = 12827,78	-
Creatinina	? = 1,34	-
AST	? = 251,00	-
Cloreto	? = 95,22	-
<b>Potássio</b>	? = 4,73	-

\* Significativo pelo teste t (P<0,05); PPT: Proteínas plasmáticas totais; AST: Aspartato aminotransferase.

Apesar dos valores plasmáticos da uréia já se apresentarem mais elevados no dia zero em relação aos de referência para os equinos, os níveis aumentaram em função do tempo (Tabela 5), com valores estatisticamente mais altos na avaliação realizada dois dias após o término da administração da monofenilbutazona.

A determinação da uréia em fluidos biológicos é um importante parâmetro para diagnóstico clínico do funcionamento renal e hepático, além de ser um dos indicativos da condição nutricional dos animais (COMIS, 2006).

Necrose papilar renal após tratamento com fenilbutazona foi relatada em pôneis por MacALLISTER, (1983) e em equinos por MacKAY et al. (1983). Já MacALLISTER

et al. (1993), encontraram necrose da crista renal em três eqüinos tratados com fenilbutazona, na dose de  $4,4 \text{ mg kg}^{-1}$ , a cada 8 horas por via IV, durante 12 dias e, um animal (N = 5) tratado com flunixinina meglumina ( $1,1 \text{ mg kg}^{-1}$  via IV, a cada 8 horas).

Não foram encontradas referências na literatura a respeito do monitoramento de uréia em animais medicados com monofenilbutazona. Entretanto, quatro pôneis (N = 10) tratados com fenilbutazona na dose de  $10 \text{ mg kg}^{-1}$ , por via oral, de 7 a 14 dias apresentaram progressivo aumento na concentração sérica da uréia (SNOW et al., 1979). Alterações semelhantes foram obtidas em pôneis e eqüinos tratados com fenilbutazona na dose de 12 e  $8,2 \text{ mg kg}^{-1}$ , respectivamente (SNOW et al., 1981).

Segundo THRALL, (2007), quando se considera a influência da dieta, do metabolismo endógeno e das vias de excreção extra-renais, fica evidente que as determinações de uréia e creatinina sérica não são testes de triagem seguros para o diagnóstico de disfunção renal, sendo necessária a redução de 75 % ou mais na taxa de filtração glomerular antes que se possa detectar aumento significativo nos níveis de uréia ou na concentração sérica de creatinina acima dos de referência. MacALLISTER, (1983), não considera o nitrogênio uréico um bom indicador de lesão renal, pois estudo realizado em dez pôneis recebendo dose diária de fenilbutazona ( $10 \text{ mg kg}^{-1}$ ) durante 14 dias, apenas um animal apresentou níveis altos de uréia ( $128 \text{ mg dL}^{-1}$ ) o suficiente para ser considerado como resultante de lesão com origem renal.

Investigações em pôneis demonstraram que a produção de uréia é proporcional ao conteúdo dietético da proteína. De forma semelhante, a excreção da uréia pela urina aumenta em paralelo com sua produção. Como resultado, com o aumento dos níveis de proteína na dieta ou quando a uréia é suplementada nos alimentos, o nitrogênio uréico sanguíneo pode aumentar duas ou mais vezes (SCHOTT II, 2000; THRALL, 2007).

NETO et al. (1977) consideram que existem quatro importantes condições associadas ao aumento na quantidade de substâncias nitrogenadas não protéicas que podem ser eliminadas pelos rins ou acumuladas no sangue, que são: alta ingestão protéica, desidratação, infecção e aumento da quebra de proteínas. No presente estudo, como os animais permaneceram aparentemente sadios durante a etapa experimental, é mais provável que o aumento na concentração da uréia se deva a ingestão protéica, já que estavam consumindo ração granulada com 15 % de proteína. Adicionalmente, no estudo

de SNOW et al. (1979), referido anteriormente, a creatinina aumentou concomitante com os níveis de uréia. MacKAY et al. (1983), também encontraram elevação na concentração da creatinina após administração de fenilbutazona. Nesse sentido, baseado nos níveis de creatinina que se mantiveram inalterados nos animais do presente estudo, e no exame físico diário realizado ao longo dos doze dias de avaliação, assim como pelos resultados da urinálise realizada no 14º do experimento, não existem indícios de lesão renal ocasionada pela monofenilbutazona nos pôneis estudados.

SNOW et al. (1979), encontraram decréscimo na concentração de cálcio em quatro pôneis (40 %, N = 10) tratados com fenilbutazona por via oral durante 6 a 8 dias (10 a 12 mg kg<sup>-1</sup>/dia). SNOW et al. (1981) e MacALLISTER (1983), também observaram queda dos níveis desse íon em pôneis e eqüinos intoxicados com fenilbutazona. Os autores atribuíram este decréscimo à queda protéica, já que 50 % do cálcio plasmático estão ligados às proteínas. Neste estudo, de acordo com a equação de regressão, a média de cálcio iônico nos animais que receberam omeprazol foi maior (P<0,05) em relação àqueles que não receberam. Este resultado gera uma pequena dúvida, ou seja, a de que a presença do omeprazol aumentou a concentração, ou a de que a ausência do omeprazol diminuiu essa concentração. Nesse último caso, conclui-se que o omeprazol não aumenta os níveis de cálcio, mas os mantém.

Os níveis séricos de fósforo aumentaram em função do dia de tratamento com monofenilbutazona e diminuíram em função da utilização do omeprazol. Como a excreção urinária de fósforo depende da filtração glomerular e da reabsorção tubular, geralmente a redução do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular resulta em hiperfosfatemia (THRALL, 2007). Aumento nos valores de P<sup>+3</sup> plasmáticos foi observado por SNOW et al. (1979) e MacKAY et al. (1983) em alguns pôneis e eqüinos, respectivamente, recebendo doses elevadas de fenilbutazona por um período de duas semanas. Por outro lado, três animais apresentaram queda no 10º dia de tratamento com fenilbutazona. No presente estudo, a exceção do valor obtido antes do experimento no pônei de nº III, os níveis séricos do fósforo se apresentaram dentro dos valores considerados como de referência para a espécie eqüina, que é de 3,1 a 5,6 mg dL<sup>-1</sup> (RADOSTITS et al., 2002). Não há relatos na literatura científica a respeito da relação entre a diminuição do íon fósforo e o inibidor de secreção ácida.

A reabsorção de sódio e água, com conseqüente formação de edema ventral é um efeito colateral relatado por vários autores em humanos e eqüinos tratados com fenilbutazona em doses mais altas que a terapêutica, por mais de cinco dias (SNOW et al., 1979; TOBIN et al., 1986; KORE, 1990; BOOTH, 1992; TASAKA, 2006). A administração diária de 7,5 mg kg<sup>-1</sup> de fenilbutazona durante quatro dias a pôneis resultou em menor excreção urinária de sódio e cloreto (ALEXANDER, 1982). Essas alterações se assemelham aos efeitos da retenção de sódio descrita no homem durante as fases iniciais da terapia com fenilbutazona (BOOTH, 1992). No presente trabalho, os níveis plasmáticos de sódio aumentaram (P<0,05) em função dos doze dias de tratamento com monofenilbutazona, embora as concentrações tenham permanecido dentro dos valores tidos como de referência para a espécie eqüina, que é de 132 a 150 mEq L<sup>-1</sup> (KANEKO et al., 1997; BLOOD e STUDDERT, 2002; RADOSTITS et al., 2002).

A redução nas proteínas plasmáticas totais é um achado freqüente em eqüinos intoxicados com fenilbutazona (SNOW et al., 1979, 1981; MacALLISTER, 1983; COLLINS & TYLER, 1984; TOBIN et al., 1986; MacALLISTER et al., 1993; MONRAL et al., 2004; REED et al., 2006). Este achado foi observado em pôneis submetidos a doses diárias de 10 a 12 mg kg<sup>-1</sup> por via oral durante 6 a 8 dias (SNOW et al., 1981), sendo resultante da perda de proteína pelo trato gastrointestinal, inclusive na ausência de ulcerações gástricas. Também há relatos de hipoproteinemia após administração da dose terapêutica (4,4 mg kg<sup>-1</sup>) de fenilbutazona durante treze dias (MacALLISTER et al., 1993). Entretanto, o intervalo de aplicação foi de apenas 8 horas, sendo menor que o recomendado pela literatura científica. Neste estudo, a dose de monofenilbutazona utilizada não alterou significativamente a concentração plasmática das proteínas, corroborando com os resultados de LEME (2000), que administrou em 25 bovinos fenilbutazona por via intramuscular na dose de 5 ou 10 mg kg<sup>-1</sup> durante 5 ou 10 dias.

Segundo RADOSTITS et al. (2002), a determinação dos valores de AST pode auxiliar no diagnóstico de intoxicação hepática por fenilbutazona, podendo ser encontrado aumento na concentração sérica dessa enzima. Em eqüinos, esta variável possui uma meia vida plasmática estimada de 50 horas, sendo de escolha para a detecção de lesão nos hepatócitos (THRALL, 2007). Apesar dos pôneis estudados apresentarem oscilações nos valores da AST (Tabela 4), a análise estatística não revelou associação entre a dose de

monofenilbutazona utilizada e o aumento nos valores dessa enzima (Tabela 5). Oscilações também foram encontradas no clássico experimento de SNOW et al. (1979) que, embora tenham notado que na maioria dos pôneis ocorreu redução na concentração sérica da AST, um dos animais (10 %, N = 10) apresentou marcada elevação dessa enzima (2820 U L<sup>-1</sup>) no 11° dia da administração de fenilbutazona. RADOSTITS et al. (2002) também comentam que o aumento da AST pode se acompanhar de leucopenia. Entretanto, nenhum dos pôneis deste estudo apresentou redução na contagem total dos leucócitos.

SNOW et al. (1979) observaram em apenas um pônei (10 %) tratado com fenilbutazona, aumento nos valores do potássio. Por outro lado, a concentração do íon cloreto variou, apresentando-se reduzida em quatro animais (40 %), elevada em outros (40 %) e dentro da normalidade em um pônei. O aumento nos níveis de cloreto é relatado por vários autores (INSEL, 2001; MYCEK, 2002; TASAKA, 2006). Neste estudo, os níveis séricos de K<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup> não se alteraram em função da administração da monofenilbutazona.

#### **4.2. Segunda etapa**

Nesta segunda etapa a dose de 4,5 mg kg<sup>-1</sup> de monofenilbutazona foi reavaliada quanto à possibilidade de ocasionar úlceras, sem a utilização do omeprazol. Como mencionado anteriormente, foram utilizados apenas quatro animais, sendo que dois deles receberam NaCl a 0,9 % por via IV.

Durante exame físico diário não foram observadas alterações no apetite, postura, comportamento e consistência das fezes nos animais de ambos os grupos. As mucosas se mantiveram normocoradas e o tempo de preenchimento capilar inferior a dois segundos.

Os valores mínimos, máximos e médios das variáveis clínicas obtidas em cada pônei durante os 12 dias de experimento estão apresentados na Tabela 6. Nota-se que os valores médios de temperatura corporal se mostraram dentro dos considerados como de referência para a espécie equina. Já os valores médios de FC e FR estiveram acima dos de referência mencionados pela literatura, tal e como ocorreu na primeira etapa, sendo a explicação para estas alterações as mesmas descritas anteriormente.

Tabela 6 – Valores mínimos, máximos e médios de temperatura corporal (T), frequência cardíaca (FC) e frequência respiratória (FR), obtidos nos quatro pônei durante a segunda etapa do experimento.

Pônei	Dose de monofenilbutazona ( $\text{mg kg}^{-1}$ )	T (°)	FC (bpm)	FR (respirações/min)
		Min-Máx (média)	Min-Máx (média)	Min-Máx (média)
I	0	37,8-39,0 (38,5)	48-57 (52,5)	24-51 (37,5)
II	4,5	37,8-38,4 (38,1)	48-63 (55,5)	27-54 (40,5)
III	4,5	38,0-38,4 (38,2)	51-66 (58,5)	27-51 (39,0)
IV	0	37,7-38,1 (37,9)	39-60 (49,5)	33-48 (40,5)

Min: mínimo; Max: máximo.

A videoendoscopia realizada após os doze dias de tratamento com a monofenilbutazona revelou duas úlceras na mucosa gástrica aglandular, ao longo da *margo plicatus* (grau 1, Figura 10) da pônei de nº I que recebeu 5 mL de solução fisiológica a 0,9 % e 7 úlceras (grau 4, Figura 11) na pônei nº III, tratado com monofenilbutazona, na dose de  $4,5 \text{ mg kg}^{-1}$ . Dessas sete úlceras, havia duas de maior diâmetro e cinco menores. Nenhuma delas se mostrou hemorrágica.

Nesta etapa não houve um comportamento diferenciado ( $P > 0,05$ ) entre os animais que receberam ou não a monofenilbutazona em função do aparecimento de úlceras.

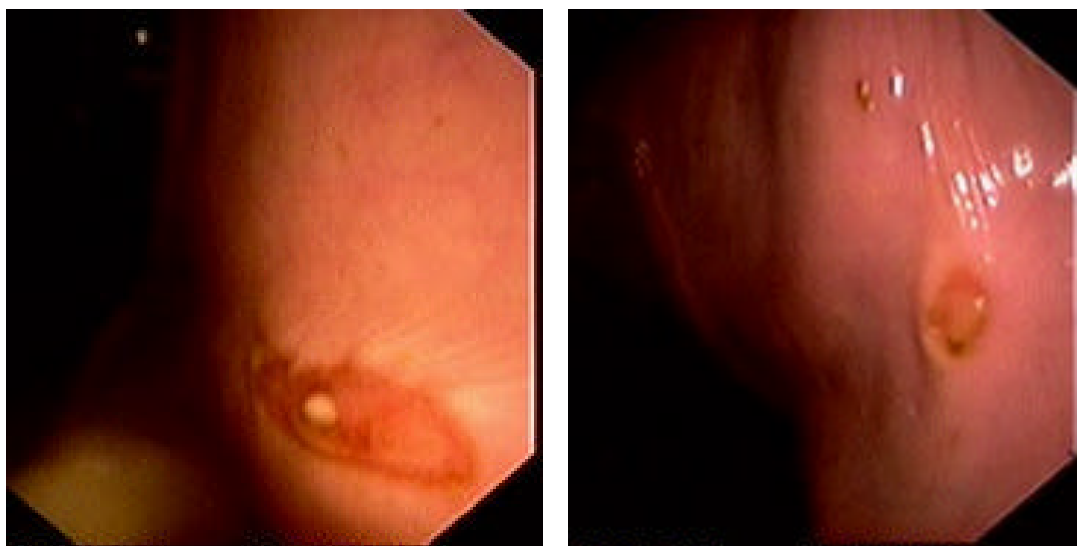


Figura 10 – Úlceras na mucosa gástrica aglandular do pônei de nº I, que recebeu NaCl a 0,9 %. Segunda etapa.

As úlceras presentes no pônei que recebeu NaCl a 0,9 % pode ser decorrente do estresse. VATISTAS et al. (1999), estudando o estresse em eqüinos, sugeriram as seguintes condições como possíveis de aumentar a concentração sérica de cortisol: transporte, exposição a um novo ambiente, desmama abrupta em potros, contenção, anestesia, intubação nasogástrica e enfermidades de um modo geral. Por outro lado, na opinião dos autores, o ferrageamento e a dieta não alteram os níveis dessa variável. Ainda que o mesmo não tenha ocorrido no pônei de nº IV, é possível que o NaCl a 0,9 % tenha sido suficiente para estressar o animal após três meses de descanso. Na realidade, o mecanismo exato da formação de úlceras pelo estresse ainda não está elucidado (MARQUÉS, 2007).

Nossos resultados concordam com os de MacALLISTER et al. (1993) que compararam a ocorrência de úlceras após administração de flunixin meglumine e de NaCl a 0,9% para eqüinos, não sendo encontrada diferença estatística entre os dois grupos.

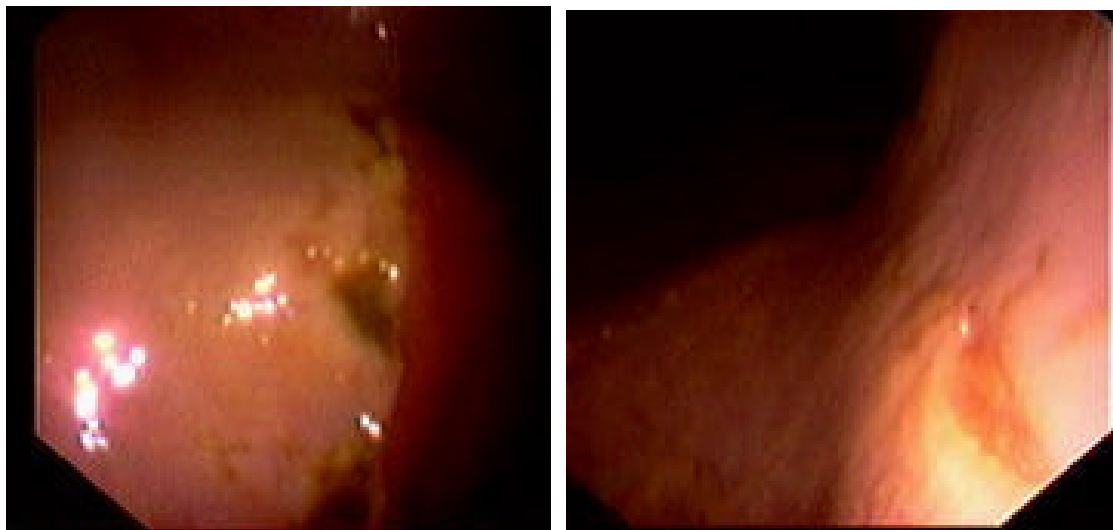


Figura 11 – Úlceras na mucosa gástrica aglandular do pônei de nº III, que recebeu a dose diária de  $4,5 \text{ mg kg}^{-1}$  de monofenilbutazona. Segunda etapa.

No pônei que apresentou várias úlceras, o estresse pode ter sido um importante fator predisponente. Segundo MacALLISTER & SANGIAH, (1993), o estresse da aplicação intramuscular de flunixinina meglumina em pôneis, na dose terapêutica de 1,1 mg kg<sup>-1</sup>, a cada 8 horas, durante 7 dias pode potencializar a ação ulcerogênica do fármaco.

Da mesma forma que na primeira etapa e concordando com trabalhos científicos (MacALLISTER & SANGIAH, 1993; MARQUÉS, 2007), nenhum dos animais apresentou bruxismo, desconforto abdominal ou qualquer outro indício de comprometimento do trato gastrointestinal, demonstrando que as úlceras gástricas podem passar despercebidas em pôneis, ainda que sejam em grau 4 de classificação de MURRAY et al. (1988).

Estudos sobre a relação entre antiinflamatórios não esteroidais e úlceras gástricas em eqüinos são complexos, já que vários fatores podem resultar na formação de lesões gástricas, tais como: condição fisiológica do estômago da espécie, enfermidades, aplicação de medicamentos, mudança de ambiente, desmama, exercícios excessivos ou prolongados, entre outros.

## 5. CONCLUSÕES

Baseado nos resultados obtidos neste experimento pode-se concluir que:

1. O aparecimento de úlcera gástrica na região aglandular de pôneis não sofre a influência da aplicação e da dose de monofenilbutazona, quando administrada durante 12 dias.
2. Úlceras na região aglandular de pôneis não se acompanham de sintomatologia clínica.
3. Pôneis toleram a aplicação de  $6 \text{ mg kg}^{-1}$  de monofenilbutazona durante 12 dias sem o aparecimento de lesão renal.
4. O efeito da monofenilbutazona sobre variáveis sanguíneas (volume globular, leucócitos totais, proteínas plasmáticas totais) e séricas (uréia e creatinina, aspartato aminotransferase,  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{P}^{+3}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Na}^{+}$  e  $\text{K}^{+}$ ) de pôneis é pequeno ou ausente, pois em geral as mesmas se mantêm dentro dos valores considerados como de referência para a espécie.
5. Não foi comprovada a relação do omeprazol com a presença ou ausência de úlceras.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A citação dos autores no texto e as referências bibliográficas seguiram as normas da revista Ciência Rural.

ALEXANDER, F. Effect of phenylbutazone on electrolyte metabolism in ponies. **Veterinary Record**, London, v.110, n.12, p.271-272, 1982.

ANDREWS, F.M. et al. Gastric ulcers in horses. **Journal of Animal Science**, Chicago, Suppl 83, p.8-21, 2005.

ANDREWS, F.M.; NADEAU, J.A. Clinical syndromes of gastric ulceration in foals and mature horses. **Equine Veterinary Journal**, Newmarket, Suppl. 29, p.30-33, 1999.

AUSTIN, S.M. Gastreenterologia. In: SAVAGE, C.J. (Ed). **Segredos em medicina de eqüinos**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2001. Cap.10. p.152-170.

BLOOD, D.C.; STUDDERT, V.P. **Dicionário de veterinária**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 974p.

BORNE, A.T.; MacALLISTER C.G. Effect of sucralfate on the healing of subclinical gastric ulcers in foals. **Journal of American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v.202, n. 9, p.1465-1468, 1993.

BOOTH, N.H. Analgésicos não-narcóticos. In: BOOTH, N.H.; McDONALD, L.E. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. Cap.16. p.262-288.

CHANG, D.M. et al. Endoscopic comparison of the gastroduodenal safety and the effects on arachidonic acid products between meloxicam and piroxicam in the treatment of osteoarthritis. **Journal of Clinical Rheumatology**, Philadelphia, v.20, n.2, p.104-113, 2001.

COLES, E.H. **Patologia clínica veterinária**. 3. ed. São Paulo: Manole, 1984. 566p.

COLLIS, L.G., TYLER, D.E. Phenylbutazone toxicosis in the horse: a clinical study. **Journal of American of Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v.184, n.6, p.699-703, 1984.

COMIS, M.B. Influência do tempo e temperatura sobre a estabilidade de constituintes do soro e plasma sanguíneos de eqüinos mangalarga marchador. 2006. 111p. Dissertação (Mestrado em Clínica e Cirurgia Animal) – Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Viçosa.

COSTA, P.R.S. **Efeito protetor do omeprazol e do sucralfato em úlceras gástrica induzida por flunixin meglumine em cães.** 2000. 91p. Dissertação (Mestrado em Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais) – Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Viçosa.

COSTA, P.R.S. et al. Efeito protetor do omeprazol e do sucralfato em úlceras gástricas induzidas por flunixin meglumina em cães. **Veterinária Notícias**, Uberlândia, v.9, n.1, p.71-77, 2003.

COSTA, P.R.S. et al. Avaliação endoscópica da mucosa gastroduodenal em cães tratados com monofenilbutazona. **Revista da Universidade Rural Série Ciência da Vida**, Seropédica, v.25, p.159-160, 2005.

CUNNINGHAM, F.M.; LEES, P. Advances in anti-inflammatory therapy. **British Veterinary Journal**, Hatfield, v.150, n.2, p.115-134, 1994.

DAURIO, C.P. et al. Effect of omeprazole paste on gastric acid secretion in horses. **Equine Veterinary Journal**, Newmarket, Suppl.29, p.59-62, 1999.

DEARO, A.C.O. et al. Lesions (ulcers and/or erosions) and desquamous location in the gastric mucosa from asymptom Quarter Horse foals: endoscopio survey. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.36, n.1, p.1-9, 1999.

DOHERTY, T.J. et al. Effects of lipopolysacchride and phenylbutazone on gastric contents in the horse. **Equine Veterinary Journal**, Newmarket, v.5, n.35, p.472-745, 2003.

EADES, S.C.; BOUNOUW, D.I. **Laboratory profiles of equine diseases**. St Louis: Mosby, 1997. 304p.

ERKERT, R.S. et al. Use of force analysis to compare the analgesic effects of intravenous administration of phenylbutazone and flunixin meglumine in horses with navicular syndrome. **American Journal Veterinary Research**, Washington, v.2, n.66, p.284-288, 2005.

FITZPATRICK, J.L. et al. Inflammation and Pain. In: ANDREWS, A.H. et al. **Bovine medicine diseases and husbandry of cattle**. Iowa: Blacwell Science, 2004. Cap.62. p.1045-1066.

FOREMAN, J.H. Enfermidades do intestino delgado. In: REED, M.S.; BAYLY, W. **Medicina interna eqüina**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. Cap.12. p.540-547.

HAVEN, M.L. et al. Comparison of the antisecretory effects of omeprazole when administered intravenously, as acid-stable granules and as an oral paste in horses. **Equine Veterinary Journal**, Newmarket, Suppl. 29, p.54-58, 1999.

GEOR, R.J. et al. The protective effects of sucralfate and ranitidine in foals experimentally intoxicated with phenylbutazone. **Canadian Journal of Veterinary Research**, Montreal, v.53, n.2, p.231-238,

GEORGE, L. **Localização e diferenciação das moléstias neurológicas**. In: SMITH, B.P. (Ed). Tratado de medicina interna de grandes animais. São Paulo: Editora Manole Ltda, 1993. v.1.Cap.8. p.147-171.

HOOGERWERF, W.A.; PASRICHA, P.J. Agents used for control of gastric acidity and treatment of peptic ulcers and gastroesophageal reflux disease. In: GILMAN, A.G. et al. **The pharmacological basis of therapeutics**. New York: Mc Graw-Hill, 2001. Cap.37, p.1005-1020.

IGUALADA, C.; MORAGUES, F. Determination of phenylbutazone and oxyphenbutazone in animal urine by íon trap liquid chromatography-mass spectrometry. **Analytica Chimica Acta**, Ontario, v.529, n.1/2, p.235-238, 2004.

INSEL, P.A. Fármacos analgésico-antipiréticos e antiinflamatórios e medicamentos usados no tratamento da gota. In: GILMAN, A.G. et al. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill, 1996. Cap.27, p.449-480.

KANECO, J.J. et al. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5<sup>th</sup>.ed. San Diego: Academic Press, 1997. 932p.

KAWCAK, C.E. Ortopedia. In: SAVAGE, C.J. **Segredos em medicina de eqüinos**. Porto Alegre: Artmed, 2001.Cap.13, p.218-232.

KORE, A.M. Toxicology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Illinois, v.20, n.2, p.419-30, 1990.

LANGSTON, V.C. Therapeutic management of inflammation. In: HOWARD, J.L.; SMITH, R.A. **Current veterinary therapy food animal practice 4**. Philadelphia: Saunders, 1999. Section 1, p.9-10.

LARSEN V.; BREDAHL, E. The embryotoxic effect on rabbits of monophenylbutazone (Monazan (®)) compared with phenylbutazone and thalidomide. **Acta Pharmacological Toxicological**, Noordwijkerhout, v.24, n.4, p.443-455, 1966.

LÉVEILLÉ, R. et al. Ultrasonographic renal changes associated with phenylbutazone administration in three foals. **Canadian Veterinary Journal**, Montreal, v.37, p.235-236, 1996.

LEME, F.O.P. Estudo clínico, laboratorial e post-mortem de bovinos medicados com fenilbutazona por via intramuscular. 2000. 74p. Dissertação (Mestrado em Clínica e Cirurgia Veterinárias) – Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais.

MacALLISTER, C.G. Effects of toxic doses of phenylbutazone in ponies. **American Journal of Veterinary Research**, Washington, v.44, n.12, p.2277-2279, 1983.

MacALLISTER, C.G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: their mechanism of action and clinical uses in horses. **Veterinary Medicine**, Lenexa, v.89, n.3, p.237-240, 1994.

MacALLISTER, C.G. A review of medical treatment for peptic ulcer disease. **Equine Veterinary Journal**, Newmarket, Suppl. 29, p.45-49, 1999.

MacALLISTER, C.G. Úlceras gastrointestinais nos grandes animais. In: AIELLO, S.E.; MAYS, A. O. **Manual merck de veterinária**. São Paulo: Editora Roca, 2001. p.181-182.

MacALLISTER, C.G. et al. Effect of a histamine H2 type receptor antagonist (WY 45, 727) on the healing of gastric ulcers in ponies. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Oklahoma, v.6, n.5, p.271-275, 1992.

MacALLISTER, C.G. et al. Comparison of adverse effects of phenylbutazone, flunixin meglumine, and ketoprofen in horses. **Journal of American of Veterinary Medical Association**, Schaumburg v.202, n.1, p.71-77, 1993.

MacALLISTER, C.G.; TAYLOR-MacALLISTER, C. Treating and preventing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in horses. **Veterinary Medicine**, Lenexa, v.89, n.3, p.241-246, 1994.

MacALLISTER, C.G.; SANGIAH, S. Effect of ranitidine on healing of experimentally induced gastric ulcers in ponies. **American Journal of Veterinary Research**, Washington, v.54, n.7, p.1103-1107, 1993.

MacKAY, R.J. et al. Effects of large doses of phenylbutazone administration to horses. **American Journal of Veterinary Research**, Washington, v.44, n.5, p.774-780, 1983.

MAIA, L. **Metais pesados no sangue de eqüinos: origem da contaminação e indicador ambiental**. Viçosa, MG: UFV, 2006. 48p. Relatório (Iniciação Científica). Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Veterinária, 2006.

MARQUÉS, J.F. Equine gastric ulcer syndrome. **Large Animal Veterinary Rounds**, Toronto, v.7, n.3, p.1-6, 2007.

MATHEWS, K.A. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics: a review of current practice. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, Boston, v.12, n.2, p.89-97, 2002.

MERRITT, A.M. Normal equine gastroduodenal secretion and motility. **Equine Veterinary Journal**, Newmarket, Suppl.29, p.7-13, 1999.

MONREAL, L.; SABATE, D.; SEGURA, D.; MAYOS, I.; HOMEDES, J. Lower gastric ulcerogenic effect of suxibuzone compared to phenylbutazone when administered orally to horses. **Research of Veterinary Science**, Saskatoon, v.2, n.76, p.145-149, 2004.

MURRAY, M.J. Gastric ulcers in horses: a comparison of endoscopic findings in horses with and without clinical signs. In: EQUINE COLIC RESEARCH SYMPOSIUM , 3, 1988, Athens, Georgia. **Proceedings...** Athens: University of Georgia, 1988. p.25

MURRAY, M.J. Moléstias do sistema digestivo. In: SMITH, B.P. **Tratado de medicina interna de grandes animais**. São Paulo: Editora Manole, 1993. 2v. Cap.30. p.627-837.

MURRAY, M.J. Gastric ulcers in adult horses. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian** Warrenton, v.16, n.6, p.792-794, 1994.

MURRAY, M.J. Overview of equine gastroduodenal ulceration. In: ANNUAL CONVENTION OF THE AMERICAM ASSOCIATION EQUINE PRACTITIONERS, 43, 1997, Phoenix Arizona. **Proceedings...** Arizona: AAEP, 1997. p.382-387.

MURRAY, M.J. Pathophysiology of peptic disorders in foals and horses: a review. **Equine Veterinary Journal**, Newmarket, Suppl. 29, p.14-18, 1999.

MURRAY, M.J. Ulceração gastroduodenal. In: REED, S.M.; BAYLY, W.M. **Medicina interna eqüina**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. Cap.12. p.530-537.

MURRAY, M.J. et al. Equine gastric ulcer syndrome: endoscopic survey of asymptomatic foals. In: ANNUAL CONVENTION OF THE AMERICAM ASSOCIATION EQUINE PRACTITIONERS, 33, 1987, New Orleans, Louisiana. **Proceedings...** New Orleans: AAEP, 1988. p.769-776.

MURRAY, M.J. et al. Effects of omeprazole on healing of naturally-occurring gastric ulcers in Thoroughbred racehorses. **Equine Veterinary Journal**, Newmarket, v.29, n.6, p.425-429, 1997.

MURRAY, M.J. et al. Safety, acceptability and endoscopic findings in foals and yearling horses treated with a paste formulation of omeprazole for twenty-eight days. **Equine Veterinary Journal**, Newmarket, Suppl.29, p.425-429, 1999.

MURRAY, M.J.; PIPERS, F. **A clinician's guide to equine gastrointestinal endoscopy**. Duluth: Merial, 2001. 21p.

MYCEK, M.J. et al. Farmacologia ilustrada. 2.ed. São Paulo: Artmed Editora, 2002. 478p.

NETO, J.M.F. et al. **Patologia clínica veterinária**. Belo Horizonte: Rabelo Brasil, 1977. 279p.

PARRY, B.W. Normal clinical pathology data. In: Robinson, N.E. **Current therapy in equine medicine**. 5<sup>th</sup>. ed. St. Louis: Saunders. Appendix 2. p.870-884.

PLUE, R.E. et al. Safety of omeprazole paste in foals and mature horses. **Equine Veterinary Journal**, Newmarket, Suppl. 29, p.63-66, 1999.

RADOSTITS, O.M. et al. Doenças do sistema cardiovascular. In: **Clínica veterinária. Um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e eqüinos**. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. Parte A. Cap.8. p.323-356.

RANDALL, D. et al. Adquirindo energia: ingestão de alimentos, digestão e metabolismo. In: \_\_\_\_\_ **Fisiologia animal: mecanismos e adaptações**. 4.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2000. Cap.15. p.582-618.

REED, S.K. et al. Effects of phenylbutazone alone or in combination with flunixin meglumine on blood protein concentrations in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Washington, v.67, n.3, p.398-402, 2006.

RINGLER, D.J. Inflamação e reparo. In: JONES, C.T. et al. **Patologia veterinária**. São Paulo: Editora Manole Ltda, 2000. Cap.5. p.119-165.

ROBERTS II, L.J.; MARROW, J.D. Analgésico-antipiréticos, agentes antiinflamatórios e fármacos utilizados no tratamento da gota. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005. Cap. 27. p.517-550.

RUOFF, W.W. et al. An equine gastric ulcer model to test H-2 antagonists. In: CONFERENCE OF RESEARCH WORKERS IN ANIMAL DISEASES, 68, 1987, Chicago III. **Proceedings...** Chicago: Annual Meeting of the Conference of Research Workers in Animal Disease, 1987. p.58.

SANDIN, A. et al. Effects of intramuscular omeprazole on gastric acid secretion in horses over a twenty-four hour period. **Equine Veterinary Journal**, Newmarket, Suppl.29, p.50-53, 1999.

SCHOTT II, H.C. Fisiologia renal. In: REED, S.M.; BAYLY, W.M. (Eds). **Medicina interna eqüina**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. Cap.16, p.692-780.

SHEARN, M.A. Agentes antiinflamatórios não-esteróides, analgésicos não-opiáceos, drogas utilizadas na gota. In: KATZUNG, B.G. (Ed.) **Farmacologia básica e clínica**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 1984. Cap.34. p.452-471.

SILVA, L.C.L.C. et al. Úlcera gástrica em eqüinos. Revista de Educação Continuada (CRMV-SP), v.4, n.3, p.39-47, 2001.

SNOW, D.H. et al. Phenylbutazone toxicity in ponies. **The Veterinary Record**, London, v.105, n.2, p.26-30, 1979.

SNOW, D.H. et al. Phenylbutazone toxicosis in equidae: a biochemical and pathophysiological study. **American Journal of Veterinary Research**, Washington, v.42, n.10, p.1754-1759, 1981.

SOUZA, M.V. et al. Mensuração de fibrinogênio plasmático por diferentes métodos e valores hematológicos em equinos da raça Mangalarga Machador. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA VETERINÁRIA – COMBRAVET, XXXI, 2004, São Luis/MA. **Anais...** SBMV e SOMEVEMA, 2004, CD-R

SPINOSA, H., S. Medicamentos que interferem nas funções gastrointestinais. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Cap.33. p.417-429.

STASHAK, T.S. Claudicação em equinos segundo Adams. 3.ed. São Paulo: Editora Roca, 2006. 1093p.

TASAKA, A.C. Antiinflamatórios não-esteroidais. In: SPINOSA, H.S. et al. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Cap.21. p.256-272.

TÉLLEZ, E. et al. Pharmacodynamic study of a long-acting parenteral formulation of omeprazole in horses. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Boston, v.28, n.6, p.587-589, 2005.

THOMASIAN, A. **Enfermidades dos cavalos**. 4.ed. São Paulo: Varela, 2005. 574p.

THRALL, M.A. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. São Paulo: Editora Roca, 2007. 582p.

THUNE, S. Comparison of phenyl and monophenylbutazone (mopbutazone), especially in respect to the incidence of side effects. **Acta Rheumatologica Scandinavica**, Siena, v.13, n.1, p.63-80, 1967.

TOBIN, T. et al. Phenylbutazone in horse: a review. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Boston, v.9, n.1, p.1-25, 1986.

TRAUB J.L. et al. Phenylbutazone toxicosis in the foal. **American Journal of Veterinary Research**, Washington, v.44, n.8, p.1410-1418, 1983.

van DEVENTER, G.M. et al. Sucralfate and cimetidine as single agents and in combination for treatment of active duodenal ulcers. **The American Journal of Medicine**, Tucson, Suppl.79, p.1-39, 1985.

VATISTAS, N.J. et al. Induction and maintenance of gastric ulceration in horses in simulated race training. **Equine Veterinary Journal**, Newmarket, Suppl. 29, p.40-44, 1999.

VICENTE, C.B. **Farmacoterapia comparada de la fenilbutazona en diferentes especies animales: estudio alométrico.** 2004. 191p. Dissertação (Tesis Doctoral) – Curso de Doctorado em Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, Departamento de Toxicología y Farmacología.

ZANDIM, B.M. et al. Avaliação histopatológica do local de aplicação da monofenilbutazona por via intramuscular em eqüinos. In: SIMPÓSIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA - SIC, XVII, 2007, Viçosa/MG. **Anais...** Universidade Federal de Viçosa, 2007, CD-R.