

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

**EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO DE DOSES ELEVADAS DE  
FIROCOXIBE NA OVULAÇÃO DE ÉGUAS**

LUCAS GUALBERTO FARIA

Botucatu, SP  
Julho – 2025

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

**EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO DE DOSES ELEVADAS DE  
FIROCOXIBE NA OVULAÇÃO DE ÉGUAS**

Dissertação apresentada junto ao  
Programa de Pós-graduação em  
Biotecnologia Animal para obtenção do  
título de Mestre

Lucas Gualberto Faria  
Orientador: Prof. Dr. Marco Antonio  
Alvarenga

Botucatu, SP  
Julho – 2025

F224e Faria, Lucas Gualberto  
Efeito da administração de doses elevadas de Firocoxibe na  
ovulação de éguas / Lucas Gualberto Faria. -- Botucatu, 2025  
51 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu  
Orientador: Marco Antonio Alvarenga

1. Reprodução animal. 2. Éguas. 3. Ovulação. 4. Ginecologia. 5.  
Antiinflamatórios. I. Título.

Nome do autor: Lucas Gualberto Faria

Título: EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO DE DOSES ELEVADAS DE FIROCOXIBE NA OVULAÇÃO DE ÉGUAS

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Marco Antonio Alvarenga

Presidente e Orientador

Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal, FMVZ - UNESP - Botucatu/SP

Prof. Dr. Camila de Paula Freitas Dell'Aqua

Membro

Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal, FMVZ - UNESP - Botucatu/SP

Prof. Dr. Márcio Teoro do Carmo

Membro

Haras Lubbreeding

Data da qualificação: 29 de julho de 2025.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por ser meu amparo em todos os momentos e pela força que nunca me faltou ao longo desta jornada.

À minha família, pelo apoio incondicional desde os tempos da graduação, por sempre acreditarem no meu potencial e por me encorajarem a seguir firme na missão de ser médico-veterinário. Cada conquista é, também, de vocês.

Ao Prof. Dr. Marco Alvarenga, meu orientador, cuja amizade e generosidade acompanham minha trajetória desde os primeiros passos na reprodução equina. Sou imensamente grato por seu apoio constante, pelos ensinamentos valiosos e pela confiança depositada ao longo deste trabalho.

À Dra. Rosemeire Alvarenga, que desempenhou um papel igualmente importante na minha formação como médico-veterinário, por sua dedicação no ensino, exemplo profissional e contribuições marcantes ao longo da minha trajetória.

À minha namorada, Bruna Zutter, por ter sido a motivação inicial para que este projeto se tornasse realidade. Agradeço por estar ao meu lado em todos os momentos, pelo incentivo diário, pela parceria incansável na execução do projeto e pela colaboração essencial para que este trabalho saísse do papel.

Ao Dr. Orpheu Ávila, por ter gentilmente cedido os animais da Central Equina de Reprodução (CER), tornando possível a realização deste experimento. Agradeço também a toda a equipe da Central, que foi fundamental para a execução do projeto, e às médicas-veterinárias Flávia Bassetti e Letícia Marcolino, pelo suporte técnico e auxílio durante a coleta de dados.

Aos animais utilizados neste trabalho, minha sincera gratidão e respeito. Sem eles, esta pesquisa não teria sido possível.

## RESUMO

FARIA, L.G. **EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO DE DOSES ELEVADAS DE FIROCOXIBE NA OVULAÇÃO DE ÉGUAS**. Botucatu – SP. 2025. 55p. Qualificação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são amplamente utilizados na medicina reprodutiva equina, especialmente no manejo da endometrite persistente pós-cobertura (EPPC), devido à sua capacidade de modular a resposta inflamatória uterina. O Firocoxibe, um inibidor seletivo da ciclooxigenase-2 (COX-2), apresenta propriedades farmacocinéticas favoráveis, como meia-vida longa, elevada biodisponibilidade oral e alta seletividade tecidual, o que o torna uma alternativa promissora para protocolos reprodutivos. Estudos prévios, como o de Friso *et al.* (2019), demonstraram que a administração de Firocoxibe em éguas com EPPC não compromete a ovulação, contudo os efeitos sobre a resposta inflamatória pós cobertura não foram plenamente efetivos, sugerindo a necessidade de ajustes na dose para maior eficácia. Diante disso, o presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito da administração de Firocoxibe, em doses terapêutica e supraterapêutica, sobre a dinâmica folicular, o padrão de edema endometrial e a ovulação de éguas. Foram avaliadas 70 éguas sem raça definida, ciclando, com histórico reprodutivo conhecido e clinicamente saudáveis, divididas aleatoriamente em três grupos experimentais: G1 (n=27), tratado com 0,1 mg/kg de Firocoxibe; G2 (n=22), com 0,3 mg/kg; e grupo controle (n=21), sem administração de AINE. O Firocoxibe (Firovet Horse 2%, Botupharma, Brasil) foi administrado por via intravenosa nos dias D-2 e D-1. A indução da ovulação foi realizada no D-2, concomitantemente à primeira aplicação, utilizando 250 µg de análogo de GnRH (Strelin®, Botupharma, Brasil). O monitoramento ultrassonográfico foi conduzido nos dias D-2, D-1 e D0, D1, D2 e D3, com avaliação do diâmetro folicular (mm), grau de edema uterino (escala de 0 a 5), confirmação da ovulação e presença de corpo lúteo. Todas as éguas ovularam normalmente, sem formação de folículos anovulatórios hemorrágicos ou falhas ovulatórias. O tempo médio até a ovulação foi de 48,0 ± 11,4 horas no grupo controle, 50,0 ± 9,8 horas no G1 e 51,3 ± 10,2 horas no G2, sem diferença estatística entre os grupos ( $P > 0,05$ ). A análise da distribuição da ovulação revelou que, no grupo controle, todas as éguas (100%, 21/21) ovularam até 48 horas após a indução. No G1, 88,9% (24/27) e no G2, 86,4% (19/22) ovularam até 48 horas, com 11,1% (3/27) e 13,6% (3/22) respectivamente ovulando até 72 horas. O percentual do crescimento folicular médio no intervalo de 48 horas após a indução foi de 6,01% ± 1,55 no Grupo Controle, 6,07% ± 2,28 no G1 e 6,23% ± 2,00 mm no G2, sem diferença significativa entre os grupos ( $P > 0,05$ ). A regressão do edema endometrial apresentou variação entre os grupos durante o período periovulatório. Embora não tenha havido diferença no dia D-2 ( $P = 0,7338$ ), o grupo tratado com a dose mais elevada de Firocoxibe (0,3 mg/kg) apresentou redução significativa no grau de edema no dia D-1 em comparação aos demais grupos ( $P = 0,0001$ ). Ainda assim, os resultados demonstram que a administração de Firocoxibe, mesmo em dose três vezes superior à terapêutica, não comprometeu os principais parâmetros reprodutivos das éguas, preservando a dinâmica folicular e a taxa de ovulação. Esses achados reforçam o potencial do Firocoxibe como agente seguro para uso em programas reprodutivos, especialmente em contextos clínicos que exijam maior controle da resposta inflamatória uterina no período periovulatório.

**Palavras-chave:** Endometrite; Anti-inflamatório; Subfertilidade; Ovulação.

## ABSTRACT

FARIA, L.G. **EFFECT OF HIGH-DOSE FIROCOXIBE ADMINISTRATION ON OVULATION IN MARES.** Botucatu – SP. 2025 55p. Qualificação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used in equine reproductive medicine, particularly in the management of persistent post-breeding endometritis (PPBE), due to their ability to modulate the uterine inflammatory response. Firocoxib, a selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor, exhibits favorable pharmacokinetic properties such as a long half-life, high oral bioavailability, and strong tissue selectivity, making it a promising alternative for reproductive protocols. Previous studies, such as that by Friso et al. (2019), have shown that Firocoxib administration in mares with PPBE does not impair ovulation. However, its effects on the post-breeding inflammatory response were not fully effective, suggesting that dosage adjustments may be required to improve efficacy. Given this context, the present study aimed to evaluate the effect of Firocoxib administration, at both therapeutic and suprathreshold doses, on follicular dynamics, endometrial edema pattern, and ovulation in mares. A total of 70 cyclic, clinically healthy, crossbred mares with known reproductive history were randomly assigned to three experimental groups: G1 (n=27), treated with 0.1 mg/kg of Firocoxib; G2 (n=22), treated with 0.3 mg/kg; and a control group (n=21), which received no NSAID. Firocoxib (Firovet Horse 2%, Botupharma, Brazil) was administered intravenously on days D-2 and D-1. Ovulation was induced on D-2, concurrently with the first Firocoxib administration, using 250 µg of a GnRH analog (Strelin®, Botupharma, Brazil). Ultrasonographic monitoring was performed on days D-2, D-1, and D0, assessing follicular diameter (mm), uterine edema score (scale 0 to 5), and ovulation confirmation. All mares ovulated normally, with no formation of hemorrhagic anovulatory follicles or ovulatory failure. The average time to ovulation was  $48.0 \pm 11.4$  hours in the control group,  $50.0 \pm 9.8$  hours in G1, and  $51.3 \pm 10.2$  hours in G2, with no statistical difference between groups ( $P > 0.05$ ). The ovulation distribution analysis revealed that in the control group, all mares (100%, 21/21) ovulated within 48 hours after induction. In G1, 88.9% (24/27) and in G2, 86.4% (19/22) ovulated within 48 hours, with 11.1% (3/27) and 13.6% (3/22), respectively, ovulating by 72 hours. The average follicular growth rate over the 48-hour interval post-induction was  $6.01\% \pm 1.55$  in the control group,  $6.07\% \pm 2.28$  in G1, and  $6.23\% \pm 2.00$  in G2, with no significant differences between groups ( $P > 0.05$ ). Endometrial edema regression varied among groups during the periovulatory period. Although no difference was observed on day D-2 ( $P = 0.7338$ ), the group treated with the higher Firocoxib dose (0.3 mg/kg) showed a significant reduction in endometrial edema on D-1 compared to the other groups ( $P = 0.0001$ ). Still, the results demonstrate that Firocoxib administration, even at a dose three times higher than the therapeutic level, did not compromise key reproductive parameters in mares, preserving follicular dynamics and ovulation rates. These findings reinforce the potential of Firocoxib as a safe agent for use in reproductive programs, especially in clinical contexts requiring enhanced control of uterine inflammatory response during the periovulatory period.

**Keywords:** Endometritis; Anti-inflammatory; Subfertility; Ovulation; Reproduction

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** Representação ultrassonográfica dos diferentes graus de edema endometrial (escala de 0 a 5) em éguas durante o estro. Da esquerda para a direita: grau 0 – ausência de edema, endométrio homogêneo; grau 1 – discreta arborização; grau 2 – início de arborização mais evidente; grau 3 – padrão arboriforme moderado; grau 4 – arborização intensa com espessamento uterino; grau 5 – edema acentuado com lúmen uterino distendido e presença de conteúdo anecogênico.....38

**Figura 2.** Sequência ultrassonográfica representando os estágios do processo ovulatório em éguas. A) D -2 - Dia da indução da ovulação. B) D-1 - Início da alteração morfológica do folículo. C) D0 - Momento da ovulação. D) D1 - Corpo lúteo.....39

**Figura 3.** Protocolo experimental de administração de Firocoxibe 2% e avaliação ultrassonográfica de éguas. O Firocoxibe foi administrado nos dias D-2 e D-1, juntamente à indução da ovulação com análogo de GnRH (250 µg) no D-1. As éguas foram monitoradas por ultrassonografia transretal nos dias D-2, D-1, D0, D1, D2 e D3.....39

## LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

**Tabela 1.** Distribuição do tempo até a ovulação ( $\leq 48h$  e até  $72h$ ) em éguas submetidas à administração de diferentes doses de Firocoxibe durante o período periovulatório. Não houve diferença estatística entre os grupos ( $P = 0,204$ ; teste exato de Fisher).....41

**Gráfico 1.** Variação do diâmetro folicular (mm) nos dias D-2 e D-1 em éguas tratadas com Firocoxibe nas doses de  $0,1 \text{ mg/kg}$  (Grupo 1) e  $0,3 \text{ mg/kg}$  (Grupo 2), comparadas ao grupo controle (Grupo 3). O aumento do diâmetro reflete o desenvolvimento folicular no período periovulatório. Não houve diferença estatística entre os grupos ( $P > 0,05$ ).....42

**Tabela 2.** Variação média do grau de edema endometrial (escala de 0 a 5) em éguas tratadas com Firocoxibe nas doses de  $0,1 \text{ mg/kg}$  (Grupo 1) e  $0,3 \text{ mg/kg}$  (Grupo 2), comparadas ao grupo controle (sem AINE, Grupo 3), nos dias D-2 e D-1 em relação à ovulação. Observou-se uma discreta regressão fisiológica do edema em todos os grupos, sem diferença estatisticamente significativa ( $P > 0,05$ ).....43

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AINEs – Anti-inflamatórios não esteroidais

CL – Corpo lúteo

Cm – Centímetros

COX-2 – Ciclooxygenase-2

E2 – Estrógeno

EPPC – Endometrite persistente pós-cobertura

FSH – Hormônio folículo estimulante

GnRH – Hormônio liberador de gonadotrofina

HAF – Folículo anovulatório hemorrágico

Hcg - Gonadotrofina coriônica humana

HHG – Hipotálamo-hipófise-gônada

IA – Inseminação artificial

LH – Hormônio luteinizante

Mg/Kg – Miligrama por quilo

mL – Mililitro

mm – Milímetro

N – Número

ng/mL – Nanograma por mililitro

P4 – Progesterona

PGE2 $\alpha$  – Prostaglandina E2 $\alpha$

PGF2 $\alpha$  – Prostaglandina F2 $\alpha$

PGHS-2 – Prostaglandina GH sintase-2

PMN – Polimorfonucleares

TLRs – Receptores Toll-like

TNF- $\alpha$  – Fator de necrose tumoral alfa

UI – Unidade internacional

## LISTA DE SÍMBOLOS

% - Porcentagem

> - Maior

± - Mais ou menos

º - Ordinal

R\$ - Reais

α - Alfa

B – Beta

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
<b>1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>2</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>4</b>
2.1 <i>Ciclo estral</i> .....	4
2.2 <i>Mecanismo de ovulação</i> .....	5
2.3 <i>Endometrite persistente pós-cobertura</i> .....	7
2.4 <i>Éguas susceptíveis a endometrite persistente pós-cobertura</i> .....	8
2.5 <i>Tratamento para EPPC</i> .....	10
2.5.1 <i>Anti-inflamatórios não esteroidais</i> .....	11
<b>3. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>14</b>
<b>4. HIPÓTESE E OBJETIVOS</b> .....	<b>15</b>
4.1 <i>Hipótese</i> .....	15
4.2 <i>Objetivo(s) geral(s)</i> .....	16
4.3 <i>Objetivo(s) específico(s)</i> .....	16
<b>5. REFERÊNCIAS</b> .....	<b>116</b>
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>32</b>
<b>ARTIGO CIENTÍFICO - Efeito da administração de doses elevadas de firocoxibe na ovulação de éguas</b> .....	<b>33</b>
<b>1. Introdução</b> .....	<b>35</b>
<b>2 Material e métodos</b> .....	<b>36</b>
2.1 Aspectos éticos .....	36
2.3 Local e animais .....	37
2.4 Grupos experimentais .....	37
2.5 Avaliação ultrassonografica .....	38
2.7 Análise estatística .....	40
<b>3. RESULTADOS</b> .....	<b>41</b>
<b>4. DISCUSSÃO</b> .....	<b>43</b>
<b>5. CONCLUSÃO</b> .....	<b>47</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>48</b>

# **CAPÍTULO 1**

## 1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A ovulação é um processo fisiológico dinâmico e multifatorial, amplamente regulado por eventos hormonais e inflamatórios. Diversos mediadores inflamatórios participam da maturação final do folículo dominante, da ruptura folicular e da remodelação do tecido ovariano. Dentre esses mediadores, as prostaglandinas desempenham papel central, sendo sintetizadas a partir do ácido araquidônico sob ação das enzimas ciclooxigenases (COX-1 e COX-2). A COX-1 é expressa constitutivamente e está envolvida na manutenção da homeostase fisiológica, enquanto a COX-2 é induzida por estímulos hormonais e inflamatórios, apresentando expressão aumentada nas células da granulosa nas horas que antecedem a ovulação (Cuervo-Arango *et al.*, 2012; Vernunft *et al.*, 2022).

A inibição dessas enzimas por anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) reduz a síntese de prostaglandinas, conferindo os efeitos analgésico, antipirético e anti-inflamatório típicos desses fármacos. No entanto, essa mesma propriedade pode impactar negativamente a fisiologia reprodutiva, particularmente durante o período periovulatório, ao suprimir a produção de prostaglandinas essenciais para a ovulação (Cuervo-Arango; Newcombe, 2010). Essa preocupação é ainda mais relevante em éguas, nas quais a sincronização precisa entre ovulação e transferência embrionária é determinante para o sucesso reprodutivo.

Estudos prévios demonstraram que AINEs não seletivos, como a flunixinameglumina, podem bloquear a ovulação em éguas quando administrados próximos à indução ovulatória (Cuervo-Arango; Domingo-Ortiz, 2011). A ocorrência desse tipo de falha ovulatória compromete a receptividade uterina e a sincronização com o embrião, podendo reduzir significativamente as taxas de prenhez (Carnevale; Ginther; Berlinsky, 1989).

O Firocoxibe é um AINE seletivo para COX-2, com vantagens farmacocinéticas relevantes, como elevado volume de distribuição, meia-vida prolongada (em torno de 30 a 34 horas) e possibilidade de administração em intervalos de 24 horas (Friso *et al.*, 2019). Sua seletividade reduz significativamente os efeitos adversos associados aos AINEs não seletivos, como lesões gástricas e comprometimento da função renal

(Macpherson *et al.*, 2020), além de teoricamente minimizar os riscos de interferência nos processos fisiológicos mediados por COX-1.

Embora estudos com outros AINEs, como fenilbutazona e meloxicam, tenham demonstrado efeitos deletérios sobre a ovulação quando administrados no período pré-ovulatório (Lima, 2015), alguns trabalhos apontam que AINEs seletivos como o vedaprofeno não alteram significativamente as taxas ovulatórias (Rojer; Aurich, 2010). De forma semelhante, Friso *et al.* (2019) observou que a administração de Firocoxibe na dose de 0,2 mg/kg, iniciada no momento da indução ovulatória, não comprometeu a ocorrência da ovulação. No entanto, os resultados clínicos do uso de Firocoxibe na dose convencional (0,1 mg/kg) em éguas com endometrite persistente pós-cobertura (EPPC) não foram completamente satisfatórios, evidenciando apenas uma redução parcial da inflamação uterina, embora a ovulação tenha permanecido preservada (Friso *et al.*, 2019).

Esses achados sugerem a necessidade de investigação sobre a segurança da administração de doses elevadas de Firocoxibe, especialmente diante da demanda clínica por intervenções anti-inflamatórias mais intensivas em situações reprodutivas desafiadoras. A compreensão dos efeitos do uso supraterapêutico sobre a dinâmica folicular, a regressão do edema uterino e a ocorrência de ovulação pode permitir a ampliação do uso clínico desse fármaco em protocolos reprodutivos.

Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da administração intravenosa de Firocoxibe, em doses terapêutica (0,1 mg/kg) e supraterapêutica (0,3 mg/kg), interfere na dinâmica folicular, no padrão de edema endometrial e na ovulação de éguas. A hipótese central é que a administração supraterapêutica do fármaco não compromete os parâmetros reprodutivos avaliados, sustentando seu uso seguro em protocolos clínicos que exijam maior suporte anti-inflamatório durante o período periovulatório.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Ciclo estral

As éguas são classificadas como fêmeas poliéstricas estacionais de dias longos, apresentando atividade ovariana cíclica predominantemente durante os períodos de primavera e verão, em resposta ao aumento da fotoperiodicidade (Aurich, 2011). O ciclo estral tem duração média entre 21 e 22 dias, podendo variar de 18 a 26 dias, e é composto por duas fases principais: a fase folicular (estro) e a fase luteal (diestro) (Dascanio, 2011).

A regulação do ciclo estral depende da interação entre os componentes do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas (HHG), cuja atividade é modulada pela variação de luminosidade ambiental. O prolongamento da exposição à luz reduz a secreção de melatonina pela glândula pineal, o que resulta na ativação do eixo HHG e subsequente liberação de gonadotrofina liberadora de hormônio (GnRH) pelo hipotálamo. Este neuro-hormônio, por sua vez, estimula a hipófise anterior a liberar os hormônios folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH), essenciais para a regulação da função ovariana (Alexander, Irvine, 2011).

Durante a fase folicular, o FSH promove o recrutamento e o crescimento de folículos antrais, os quais produzem crescentes quantidades de estrógenos (E2), principalmente o estradiol-17 $\beta$ . O aumento dos níveis circulantes de E2 promove alterações comportamentais e fisiológicas associadas ao estro, incluindo a receptividade sexual ao garanhão. Esta fase dura em média de 4 a 7 dias e culmina com a ovulação, desencadeada pelo pico de secreção de LH (Samper, 2008).

Com a ocorrência da ovulação, inicia-se a fase luteal do ciclo, caracterizada pela formação e desenvolvimento do corpo lúteo (CL), responsável pela produção de progesterona (P4). Este hormônio tem a função de inibir a manifestação do estro e promover a preparação do ambiente uterino para a implantação embrionária. Os níveis de P4 se mantêm elevados até, aproximadamente, o 12º dia do ciclo estral (Ginther *et al.*, 2004; Dascanio, 2011).

Na ausência de gestação, entre os dias 15 e 16 do ciclo, o endométrio inicia a liberação de prostaglandina F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ ), que promove a regressão funcional e estrutural do CL, denominada luteólise, resultando na queda dos níveis de P4 e

reinício do desenvolvimento folicular. A ocitocina, secretada tanto pelo hipotálamo quanto pelo próprio CL, participa do processo de luteólise ao induzir a liberação pulsátil de  $\text{PGF2}\alpha$  e estimular a contratilidade uterina (Bueno, Bastos, Rechsteiner, 2021).

Ao final da fase luteal, com a redução da concentração de progesterona e a elevação progressiva do FSH, um novo folículo dominante é recrutado, elevando os níveis de  $\text{E2}$  e iniciando um novo ciclo. A fisiologia reprodutiva das éguas se distingue da de outras espécies domésticas, como bovinos e ovinos, principalmente pela particularidade da absorção e resposta sistêmica à  $\text{PGF2}\alpha$  (Ginther, Beg, 2012).

## 2.2 Mecanismo de ovulação

A ovulação em éguas é um evento fisiológico altamente regulado, que culmina na ruptura do folículo dominante e liberação do oócito viável no interior da tuba uterina. Este processo ocorre de maneira coordenada, sendo desencadeado por alterações hormonais e moleculares que promovem a remodelação da parede folicular e a liberação do conteúdo folicular na fossa ovulatória do ovário (Ginther, 1994; Gaber *et al.*, 2024).

A fase final da maturação folicular é precedida por um aumento gradual na secreção do LH, promovido pela liberação de GnRH do hipotálamo. A elevação de LH inicia-se cerca de dois a três dias antes da ovulação, atingindo seu pico entre 48 horas antes até 24 horas após o evento ovulatório. Esta elevação é responsável por desencadear uma cascata de sinais intracelulares no folículo pré-ovulatório, incluindo a ativação de genes associados à resposta inflamatória, à remodelação da matriz extracelular e à lise da parede folicular (Jacob *et al.*, 2009; Duffy *et al.*, 2019).

Paralelamente, observa-se um modesto aumento nos níveis de FSH, aproximadamente dois dias antes da ovulação. Esse pico pré-ovulatório contribui para o início do recrutamento da próxima onda folicular. A ação combinada do estradiol e da inibina, secretados pelo folículo dominante, exerce retroalimentação negativa sobre o FSH, promovendo a seleção final do folículo ovulatório e suprimindo o crescimento de folículos subordinados. Após a ovulação, há um novo aumento nas concentrações de FSH, essencial para o recrutamento e desenvolvimento de uma nova onda folicular (Ginther *et al.*, 2004; Jacob *et al.*, 2009).

Em éguas, a ovulação ocorre tipicamente entre 24 e 48 horas antes do término do estro. O folículo dominante, ao se aproximar da ovulação, sofre mudanças morfológicas características, passando de um formato esférico para uma conformação piriforme, acompanhada de redução do turgor folicular. Tais alterações são indicadores confiáveis da proximidade da ovulação e apresentam consistência entre diferentes ciclos reprodutivos (Cuervo-Arango, Newcombe, 2008).

No nível molecular, o pico de LH induz a expressão de enzimas proteolíticas, sobretudo as metaloproteinases da matriz (MMPs), responsáveis pela degradação da matriz extracelular e pela ruptura da parede folicular. Este processo é amplamente mediado por prostaglandinas, cuja síntese é dependente da atividade da enzima ciclooxigenase-2 (COX-2), também denominada prostaglandina endoperóxido sintase-2 (PGHS-2), cuja expressão é induzida nas células da granulosa aproximadamente 30 horas após o início do aumento de LH, independentemente da indução fisiológica ou farmacológica (Sirois, Doré, 1997; Cuervo-Arango, Newcombe, 2008).

A COX-2 catalisa a conversão do ácido araquidônico em prostaglandina H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>), precursor comum de outras prostaglandinas bioativas, como PGE<sub>2</sub> e PGF<sub>2</sub>α. A PGE<sub>2</sub> pode ser convertida em PGF<sub>2</sub>α por enzimas redutases ou metabolizada em compostos inativos por desidrogenases específicas (Takahashi *et al.*, 2006; Duffy *et al.*, 2019). Em éguas, os níveis de PGE<sub>2</sub> e PGF<sub>2</sub>α no fluido folicular aumentam de forma significativa entre 33 e 36 horas após a administração de gonadotrofina coriônica humana (hCG), sendo observada uma relação média de 4:1 entre PGE<sub>2</sub> e PGF<sub>2</sub>α (Cuervo-Arango, Newcombe, 2008).

Essas prostaglandinas desempenham papéis fundamentais no aumento do fluxo sanguíneo local, na elevação da pressão intrafolicular e na ativação das MMPs, fatores que, em conjunto, culminam na desestabilização da parede folicular e consequente liberação do oócito (Phillips, Poyser, 1981; Ginther, 1994; Sirois, Doré, 1997). Assim, a ovulação é considerada um processo inflamatório fisiológico controlado, cuja sincronização hormonal e celular é essencial para o sucesso reprodutivo da espécie.

## 2.4 Endometrite persistente pós-cobertura

A endometrite equina é amplamente reconhecida como uma das principais causas de infertilidade nas éguas (Troedsson, 1999; Liu, Troedsson, 2008; LeBlanc, 2010; Troedsson, Woodward, 2016; Canisso *et al.*, 2020). Dentre as diferentes formas clínicas, destaca-se a endometrite persistente pós-cobertura (EPPC), considerada a principal responsável pela redução da fertilidade na espécie. Essa condição é classificada como a terceira enfermidade mais comum em equinos, precedida apenas por cólicas e doenças respiratórias (Troedsson, 1999).

A resposta inflamatória uterina induzida pela deposição de sêmen é fisiológica e temporária em éguas férteis, com resolução espontânea em até 48 horas, por meio de mecanismos eficientes de depuração do lúmen uterino. Entretanto, em éguas suscetíveis, essa inflamação persiste além desse período, caracterizando-se como EPPC. Nesses casos, observa-se retenção de fluido intrauterino, presença prolongada de neutrófilos e ativação de processos inflamatórios que comprometem a viabilidade embrionária e a taxa de prenhez (Christoffersen, Troedsson, 2017; Canisso, Segabinazzi, Fedorka, 2020).

Se não tratada de forma eficaz, a EPPC pode evoluir para quadros de endometrite infecciosa ou para processos degenerativos crônicos, como fibrose endometrial, agravando o prognóstico reprodutivo (Canisso *et al.*, 2016). O diagnóstico presuntivo baseia-se na detecção ultrassonográfica de acúmulo de líquido no lúmen uterino, geralmente superior a 2 cm, durante o estro ou nas primeiras 36 horas após a inseminação (LeBlanc, 2010).

Éguas predispostas podem apresentar acúmulo de fluido uterino antes mesmo da inseminação artificial ou cobertura natural (Bucca *et al.*, 2008), enquanto outras desenvolvem a condição somente após o estímulo seminal. O fluido acumulado propicia ambiente propenso à proliferação bacteriana, dificultando a implantação embrionária (Lefranc, Allen, 2008). Clinicamente, essas éguas costumam apresentar útero flácido, edema excessivo, distensão do lúmen uterino e histórico de ciclos estrais repetitivos (Morel, 2003; Bucca *et al.*, 2008).

O estímulo inflamatório inicial é desencadeado pelo contato dos espermatozoides com o endométrio. O plasma seminal induz quimiotaxia de leucócitos polimorfonucleares (PMNs), resultando em migração intensa dessas

células para o útero (Troedsson *et al.*, 1993; 2001). A magnitude dessa resposta é diretamente proporcional à quantidade de espermatozoides depositados, com pico de migração entre 2 e 4 horas após a inseminação.

A inflamação estimula a produção de PGF2 $\alpha$ , importante mediadora das contrações uterinas miométricas. Essas contrações são responsáveis, inicialmente, pelo transporte dos espermatozoides até a papila tubária, e posteriormente pela eliminação de resíduos celulares e micro-organismos pelo colo uterino (Troedsson, 1997; Troedsson *et al.*, 1998). Contudo, em éguas com EPPC, os mecanismos naturais de depuração são ineficazes, perpetuando a retenção de fluido e a inflamação intrauterina (LeBlanc, 2003).

A manutenção do processo inflamatório pode induzir luteólise precoce, uma vez que o endométrio inflamado secreta níveis elevados de PGF2 $\alpha$ , comprometendo a função lútea e resultando em perda embrionária precoce (England, 2005). Dessa forma, embora a resposta inflamatória pós-inseminação seja um evento fisiológico essencial à proteção uterina, sua persistência além do período adequado constitui um fator patológico que compromete a fertilidade.

### *2.5 Éguas susceptíveis a endometrite persistente pós-cobertura*

Durante a fase estrogênica do ciclo estral, o útero das éguas dispõe de mecanismos fisiológicos eficientes para a resolução da inflamação transitória induzida pela inseminação artificial ou cobertura natural, os quais atuam em um intervalo de até 48 horas. Contudo, em determinadas éguas, esses mecanismos apresentam falhas funcionais, resultando na manutenção da inflamação além do período fisiológico. Essa condição, denominada endometrite persistente pós-cobertura (EPPC), decorre da ineficácia na depuração uterina e está associada à aderência microbiana à mucosa endometrial, favorecendo alterações histopatológicas e prejuízos à fertilidade (LeBlanc, 2003; Troedsson, 1997).

As éguas suscetíveis à EPPC são aquelas que, por múltiplos fatores, não conseguem eliminar adequadamente o conteúdo uterino após a inseminação. A predisposição está relacionada a elementos anatômicos, funcionais e imunológicos. Dentre os principais fatores de risco, destacam-se a senilidade, alterações na conformação perineal, incompetência cervical, redução da contratilidade uterina e

presença de alterações degenerativas no endométrio (LeBlanc, Causey, 2009). O envelhecimento reprodutivo promove disfunções imunes sistêmicas e locais, incluindo a redução da proliferação linfocitária e o aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , o que contribui para a perpetuação da inflamação (Canisso *et al.*, 2016; Asbury *et al.*, 1986).

Alterações morfofuncionais do trato genital, como má conformação vulvar, incompetência do esfíncter vagino-vestibular, alongação do vestibulo vaginal, lacerações cervicais e pneumovagina, favorecem a contaminação ascendente do útero, aumentando a suscetibilidade à EPPC (LeBlanc, 2008; Pycock, 2007). Do ponto de vista funcional, éguas predispostas frequentemente apresentam redução na síntese de PGF2 $\alpha$ , comprometendo a contratilidade miometrial e dificultando a eliminação de fluidos, células inflamatórias e contaminantes (Nikolakopoulos *et al.*, 2000).

Diferenças significativas na dinâmica de contração uterina são observadas entre éguas normais e suscetíveis. Enquanto nas éguas férteis as contrações são rítmicas e direcionadas dos cornos uterinos em direção ao colo, nas éguas suscetíveis essas contrações ocorrem de forma desorganizada e, por vezes, retrógrada, comprometendo a eficiência da depuração uterina e favorecendo a estagnação de conteúdo inflamatório (Troedsson, 1999).

Sob o ponto de vista imunológico, a ativação da resposta inflamatória uterina ocorre em ambos os grupos, porém a modulação dessa resposta é ineficaz nas éguas suscetíveis. Nestes casos, há manutenção de altos níveis de citocinas pró-inflamatórias, especialmente IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ , resultando em recrutamento exacerbado de PMNs, maior dano tecidual e predisposição à infecção secundária (Woodward *et al.*, 2013; Fioratti, 2013).

Em contraste, éguas consideradas resistentes apresentam regulação eficiente da resposta inflamatória, com incremento na expressão de citocinas imunomoduladoras, como IL-10, IL-6 e IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra), promovendo a resolução do processo inflamatório em menor tempo (Christoffersen *et al.*, 2012; Kaplanski *et al.*, 2003). Esses animais também demonstram melhor modulação da via de sinalização por receptores do tipo Toll (TLRs), como TLR-2 e TLR-4, embora os efeitos dessas vias na resposta ao sêmen ainda sejam objeto de debate, devido a

resultados divergentes entre estudos (Marth *et al.*, 2015; Eaton *et al.*, 2010; Nash *et al.*, 2010).

A expressão de IL-8, importante quimiocina envolvida na atração de PMNs para o lúmen uterino, é significativamente mais intensa e prolongada nas éguas suscetíveis, especialmente entre 12 e 24 horas após a inseminação (Fumuso *et al.*, 2003; 2006). Esses achados reforçam a importância da competência imunológica uterina na prevenção da EPPC e destacam o papel das citocinas como biomarcadores para a identificação de éguas com maior risco reprodutivo.

## 2.6 Tratamento para EPPC

O tratamento da EPPC visa restabelecer a homeostase uterina, promovendo a resolução da inflamação e criando condições adequadas à sobrevivência embrionária. O desafio terapêutico reside na identificação precoce das éguas predispostas e na adoção de estratégias eficazes que previnam a progressão do processo inflamatório fisiológico para um quadro patológico (LeBlanc, Causey, 2009).

As abordagens terapêuticas mais amplamente empregadas incluem a lavagem uterina com soluções fisiológicas ou isotônicas, geralmente realizada nas primeiras 24 a 48 horas após a inseminação, com o objetivo de remover fisicamente o conteúdo inflamatório, como fluidos, restos celulares, espermatozoides degenerados e microrganismos, e de estimular mecanicamente a contratilidade uterina (Pycock, Newcombe, 1996; Rose *et al.*, 2018).

Além disso, podem ser complementadas por terapias farmacológicas, como a administração de antibióticos, ecbólicos, mucolíticos e, mais recentemente, agentes imunomoduladores, que visam não apenas controlar a carga microbiana, mas também modular a resposta inflamatória exacerbada. Os mucolíticos, por exemplo, contribuem para a fluidificação e drenagem do exsudato intrauterino, enquanto os ecbólicos, como a ocitocina ou o cloprostenol, promovem contrações miométriais que facilitam a eliminação do conteúdo uterino (Gores-Lindholm *et al.*, 2013; Woodward *et al.*, 2015).

A crescente preocupação com o uso indiscriminado de antibióticos na medicina veterinária tem incentivado a investigação de alternativas terapêuticas que atuem sobre os mediadores da inflamação, com menor impacto sobre a saúde pública e menor risco de seleção de cepas resistentes. Nesse contexto, agentes

imunomoduladores vêm sendo estudados como ferramentas promissoras para o controle da EPPC, com resultados favoráveis quanto à redução da inflamação e à melhora dos índices de concepção (Fumuso *et al.*, 2003; Dell'Aqua Jr. *et al.*, 2006; Bucca *et al.*, 2008; Fioratti *et al.*, 2013; Metcalf, 2012).

### 2.6.1 Anti-inflamatórios não esteroidais

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) constituem uma classe farmacológica amplamente utilizada na medicina veterinária equina, com o objetivo de mitigar processos inflamatórios, inclusive aqueles associados à EPPC. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição competitiva das enzimas ciclooxigenases (COX-1 e COX-2), responsáveis pela conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas, mediadores chave da inflamação, dor e febre. Embora seu uso possa reduzir o quadro inflamatório intrauterino, há preocupações quanto à possível interferência nos mecanismos fisiológicos da ovulação e contratilidade miometrial (Cuervo-Arango, Domingo-Ortiz, 2011; Rojer, Aurich, 2011).

Entre os AINEs mais estudados na reprodução equina destaca-se o flunixin meglumine, cujo efeito anti-inflamatório potente é acompanhado por impacto negativo na função ovariana quando administrado em altas doses e em momentos críticos do ciclo estral. Estudos demonstram que sua administração sistêmica, duas vezes ao dia, em éguas com folículos  $\geq 32$  mm, resultou em falha ovulatória em até 83% dos animais tratados, ao passo que nenhuma ocorrência foi registrada no grupo controle (Cuervo-Arango, Domingo-Ortiz, 2011).

Outros AINEs, como a fenilbutazona, o meloxicam e o vedaprofen, também foram avaliados quanto à sua influência sobre a fisiologia reprodutiva. Em investigação conduzida por Lima *et al.* (2015), a administração periovulatória de meloxicam e fenilbutazona promoveu bloqueio da ovulação em 91% e 82% das éguas, respectivamente. Esses resultados evidenciam que a inibição da síntese de prostaglandinas, especialmente nas fases críticas do ciclo, pode comprometer os eventos que culminam na ruptura folicular.

Apesar desses efeitos adversos potenciais, a ação dos AINEs sobre a contratilidade uterina tem sido explorada como ferramenta terapêutica na EPPC. Cadario *et al.* (1995) demonstraram que o uso de fenilbutazona associado à ocitocina

foi capaz de promover depuração uterina eficiente, com mais de 90% de remoção de radiocolóide em 30 minutos. No entanto, na ausência do ecbolizante, a taxa de remoção caiu para apenas 23,5% em duas horas, reforçando a necessidade de associação com agentes que promovam contrações miométriais (LeBlanc, 1997).

No contexto da transferência de embriões (TE), Koblischke *et al.* (2008) avaliaram a administração de flunixin meglumine e ácido mefenâmico por quatro dias, iniciando no dia anterior à TE. Ambos os fármacos promoveram redução da resposta inflamatória e dos níveis séricos de PGF, embora sem alteração significativa na expressão endometrial de COX-2 ou nos índices de prenhez.

Por outro lado, resultados contrastantes foram observados por Caiado *et al.* (2005), que relataram aumento nos níveis de progesterona após administração de flunixin meglumine 15 minutos antes da TE, mas com redução da taxa de gestação (55%) em comparação ao grupo controle (75%). Resende (2009), ao aplicar o mesmo AINE três e seis horas antes da manipulação cervical, observou diminuição na PGF plasmática, porém sem melhora significativa na resposta uterina ou nas taxas de concepção.

Dentre os AINEs seletivos, o firocoxibe tem ganhado destaque por sua seletividade para a COX-2 e perfil farmacológico favorável. Estudos demonstram que, quando administrado na dose de 0,2 mg/kg desde a indução da ovulação até um dia após a inseminação, o firocoxibe não interferiu negativamente nas taxas de ovulação nem induziu formação de folículos anovulatórios hemorrágicos (Friso *et al.*, 2016). Giguère *et al.* (2015) também observaram que seu uso em éguas gestantes entre os dias 306 e 343, e no período pós-parto (12 a 33 dias), não resultou em eventos adversos, com partos eutócicos e potros hígidios.

Apesar dos benefícios potenciais dos AINEs na modulação da resposta inflamatória uterina, seus efeitos sobre a dinâmica folicular e a ovulação devem ser cuidadosamente considerados, especialmente em protocolos reprodutivos que envolvem indução da ovulação ou transferência de embriões. Recomenda-se cautela quanto à dose, momento da administração e eventual necessidade de associação com agentes ecbolizantes, como a ocitocina, para mitigar possíveis efeitos deletérios à função reprodutiva (Risco *et al.*, 2009; Cadario *et al.*, 1995).

### 2.6.1.2 Farmacologia

Os AINEs constituem compostos ácidos fracos, amplamente utilizados na medicina veterinária pela sua eficácia no controle da dor, febre e inflamações, tanto de origem sistêmica quanto local. Seu efeito terapêutico é exercido predominantemente por meio da inibição das COXs e, em alguns casos, também da lipoxigenase, bloqueando assim a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos, mediadores fundamentais do processo inflamatório (Simmons, Botting, Hla, 2004; Chahade, 2008; Tasaka, 2006).

A atividade dos AINEs está diretamente relacionada ao pH dos tecidos inflamados, uma vez que seu caráter ácido favorece a penetração e a acumulação seletiva nos locais de lesão, onde o pH tende a ser reduzido. Tal propriedade farmacocinética resulta em maior concentração do fármaco no ambiente inflamatório, potencializando sua ação anti-inflamatória e analgésica (Chahade, 2008).

A seletividade dos AINEs pelas isoformas COX-1 e COX-2 é determinante para o seu perfil de segurança e eficácia. A COX-1 é expressa de forma constitutiva em diversos tecidos e exerce funções fisiológicas essenciais, como a manutenção da integridade da mucosa gastrointestinal, a regulação do fluxo sanguíneo renal e a agregação plaquetária. Já a COX-2 é induzida em resposta a estímulos inflamatórios, sendo a principal responsável pela síntese de prostanoides no contexto de inflamação. Assim, AINEs seletivos para COX-2 promovem maior eficácia terapêutica com menor incidência de efeitos adversos gastrointestinais e renais, frequentemente observados com AINEs não seletivos (Mitchell *et al.*, 1993; Tasaka, 2006).

Dentre os inibidores seletivos de COX-2, destaca-se o firocoxib, um coxib de segunda geração com alta seletividade e afinidade pela isoforma induzível. Estudos em equinos demonstraram que o firocoxibe possui uma afinidade aproximadamente 265 vezes maior pela COX-2 em comparação à COX-1, o que contribui para um perfil de segurança superior, especialmente em tratamentos prolongados (McCann *et al.*, 2004).

O firocoxibe apresenta características farmacocinéticas favoráveis, incluindo alta biodisponibilidade oral, meia-vida terminal prolongada e amplo volume de distribuição. Após administração oral em equinos, atinge concentrações plasmáticas estáveis entre o quinto e o sétimo dia de tratamento contínuo, com meia-vida terminal

média de 29,6 horas. Seu volume de distribuição é estimado em  $1,69 \pm 0,53$  L/kg, refletindo sua elevada lipofilicidade e capacidade de penetração tecidual (Kvaternick *et al.*, 2007; Letendre *et al.*, 2008).

As doses terapêuticas recomendadas para equinos variam de acordo com a via de administração: 0,09 mg/kg por via intravenosa, a cada 24 horas, por até cinco dias, ou 0,1 mg/kg por via oral, com a mesma frequência, por até 14 dias. Para situações clínicas que demandam resposta mais rápida, recomenda-se a administração de doses de ataque, seguidas por dose de manutenção, a fim de alcançar rapidamente os níveis plasmáticos desejáveis (Tozer, Rowland, 2006).

No contexto reprodutivo, o firocoxibe tem se mostrado uma alternativa promissora ao controle da inflamação uterina pós-cobertura, especialmente em éguas suscetíveis à EPPC, por combinar eficácia anti-inflamatória com baixa interferência sobre a função ovariana. Sua alta seletividade pela COX-2 reduz o risco de efeitos adversos sobre a mucosa gastrointestinal e função renal, aspectos relevantes em protocolos reprodutivos prolongados ou de repetição (Brzozwski *et al.*, 2001; McCann *et al.*, 2004).

### **3. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Esta revisão demonstra que, embora AINEs não seletivos possam interferir na ovulação de éguas, o Firocoxibe, como inibidor seletivo da COX-2, parece apresentar um perfil de segurança reprodutiva favorável. Os dados disponíveis sugerem que seu uso não compromete os principais eventos ovulatórios. Contudo, a literatura ainda carece de informações detalhadas sobre os efeitos de doses supraterapêuticas de Firocoxibe em diversos parâmetros reprodutivos, como a dinâmica folicular e a regressão do edema endometrial. A compreensão precisa da interação entre a inibição seletiva da COX-2 e os complexos mecanismos da ovulação equina, que envolvem ambas as isoformas da ciclooxigenase, permanece um desafio a ser totalmente explorado. Portanto, pesquisas futuras são essenciais para detalhar a segurança e a eficácia do Firocoxibe em diferentes cenários clínicos e doses, contribuindo para otimizar os protocolos de manejo reprodutivo em éguas e garantir sua fertilidade.

## 4. HIPÓTESE E OBJETIVOS

### 4.1 Hipótese

A administração de Firocoxibe, mesmo em doses terapêutica e supraterapêutica (0,1 mg/kg e 0,3 mg/kg), não compromete a dinâmica folicular, a ovulação ou o padrão de edema endometrial em éguas durante o período periovulatório.

### 4.2 Objetivo(s) geral(s)

Avaliar a correlação da administração de doses elevadas de Firocoxibe (0,1 mg/kg e 0,3 mg/kg) sobre a dinâmica folicular, a ovulação, o edema endometrial e durante o período periovulatório em éguas.

### 4.3 Objetivo(s) específico(s)

Quantificar o tempo até a ovulação e a taxa de ovulação em éguas tratadas com Firocoxibe em diferentes doses.

Comparar o crescimento folicular pré-ovulatório e a ocorrência de folículos anovulatórios hemorrágicos entre os grupos de tratamento e controle.

Avaliar o grau de edema endometrial e sua regressão em éguas submetidas aos diferentes tratamentos com Firocoxibe

## 5. REFERÊNCIAS

- ALEXANDER, Susan; IRVINE, Clifford. FSH and LH. In: Mckinnon, A.O. Equine Reproduction, 2. ed., v.2, p. 1619–1629, 2011.
- ASBURY, A. C. Endometritis in the mare. In: MORROW, D. A. Current therapy in theriogenology. 2. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1986. p. 718-722.
- AURICH, C.; ROJER, H.; WALTER, I. Treatment of estrous mares with the non-steroidal anti-inflammatory drug vedaprofen reduces the inflammatory response of the endometrium to insemination. **Anim Reprod Sci**, v. 121, p. 104, 2010.
- AURICH, Christine. Reproductive cycles of horses. **Animal reproduction science**, v. 124, n. 3-4, p. 220-228, 2011.
- BRINSKO, Steven P. et al. A practical method for recognizing mares susceptible to post-breeding endometritis. 2003.
- BRZOZOWSKI, Tomasz et al. Classic NSAID and selective cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 inhibitors in healing of chronic gastric ulcers. **Microscopy Research and Technique**, v. 53, n. 5, p. 343-353, 2001.
- BUCCA, S. et al. The use of dexamethasone administered to mares at breeding time in the modulation of persistent mating induced endometritis. **Theriogenology**, v. 70, n. 7, p. 1093-1100, 2008.
- BUENO, V.; BASTOS, H. B.; RECHSTEINER, Sandra Fiala. Biomarcadores da fisiologia reprodutiva em equinos. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 45, n. 2, p. 58-66, 2021.
- CADARIO, Maria E.; THATCHER, Marie-Joelle D.; LEBLANC, Michelle M. Relationship between prostaglandin and uterine clearance of radiocolloid in the mare. **Biology of Reproduction**, v. 52, n. monograph\_series1, p. 495-500, 1995.
- CAIADO, José Renato Costa et al. Aplicação do flunixin meglumine antes da transferência não-cirúrgica de embriões em éguas da raça Mangalarga Marchador. **Revista Brasileira de Ciências Veterinárias**, v. 12, n. 1-3, p. 11-15, 2005.
- CANISSO, Igor F.; SEGABINAZZI, Lorenzo GTM; FEDORKA, Carleigh E. Persistent breeding-induced endometritis in mares—A multifaceted challenge: From clinical aspects to immunopathogenesis and pathobiology. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 4, p. 1432, 2020.
- CANISSO, Igor F.; STEWART, Jamie; DA SILVA, Marco A. Coutinho. Endometritis: Managing persistent post-breeding endometritis. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 32, n. 3, p. 465-480, 2016.
- CARNEVALE, E. M. et al. Effect of human chorionic gonadotropin on time to ovulation and luteal function in transitional mares. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 9, n. 1, p. 27-29, 1989.
- CHAHADE, Wiliam Habib; GIORGI, Rina Dalva Neubarth; SZAJUBOK, José Carlos Mansur. Antiinflamatórios não hormonais. **Einstein (São Paulo)**, p. S166-S174, 2008.
- CHOPIN, J. B. The endocrinological profile of mares following deslorelin (Ovuplant™) treatment. A comparison of mares that ovulated with mares that had a delayed response and mares that failed to ovulate after treatment. **Australian Equine Veterinarian**, v. 19, n. 2, p. 72-77, 2001.
- CHRISTOFFERSEN, M. et al. Effect of immunomodulatory therapy on the endometrial inflammatory response to induced infectious endometritis in susceptible mares. **Theriogenology**, v. 78, n. 5, p. 991-1004, 2012.

- CHRISTOFFERSEN, M.; TROEDSSON, M. H. T. Inflammation and fertility in the mare. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 52, p. 14-20, 2017.
- CRABTREE, James. Update on the management of the anovulatory follicle in horses. **In Practice**, v. 42, n. 3, p. 171-176, 2020.
- CUERVO-ARANGO, J.; DOMINGO-ORTIZ, R. Systemic treatment with high dose of flunixin-meglumine is able to block ovulation in mares by inducing hemorrhage and luteinisation of follicles. **Theriogenology**, v. 75, n. 4, p. 707-714, 2011.
- CUERVO-ARANGO, J.; NEWCOMBE, J. R. Repeatability of preovulatory follicular diameter and uterine edema pattern in two consecutive cycles in the mare and how they are influenced by ovulation inductors. **Theriogenology**, v. 69, n. 6, p. 681-687, 2008.
- CUERVO-ARANGO, J.; NEWCOMBE, J. R. Risk factors for the development of haemorrhagic anovulatory follicles in the mare. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 45, n. 3, p. 473-480, 2010.
- CUERVO-ARANGO, J.; NEWCOMBE, J. R. Ultrasound confirmation of ovulation in mares: a normal corpus luteum or a haemorrhagic anovulatory follicle?. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 48, n. 1, p. 105-111, 2013.
- DASCANIO, J. External Reproductive Anatomy. In: McKinnon, A.O. Equine Reproduction, 2.ed., v.2, p. 1707-1715, 2011.
- RESENDE, A. M. Efeito do tratamento anti-inflamatório na histologia endometrial, produção de prostaglandina e taxa de gestação após transferência de embriões e/ou manipulação cervical de éguas. 2009.
- DELL'AQUA JUNIOR, José Antônio et al. Modulation of acute uterine inflammatory response after artificial insemination with equine frozen semen. 2006.
- DUBOIS, Raymond N. et al. Cyclooxygenase in biology and disease. **The FASEB journal**, v. 12, n. 12, p. 1063-1073, 1998.
- DUFFY, Diane M. et al. Ovulation: parallels with inflammatory processes. **Endocrine reviews**, v. 40, n. 2, p. 369-416, 2019.
- EATON, S. R. T.; CARD, C. Toll-like receptor-2 and- 4 in the equine endometrium during physiologic post-breeding endometritis. **Anim Reprod Sci**, v. 121, n. 1/2, p. 96-7, 2010.
- FIORATTI, E. G. Estudo das catelicinas no plasma seminal de garanhões e das interleucinas na resposta inflamatória pós-inseminação artificial em éguas. 2013. 111 f. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu, 2013.
- FRISO, Aimé de Medeiros. Resposta inflamatória uterina de éguas com endometrite persistente pós-cobertura tratadas com Firocoxib. 2016.
- FRISO, Aime M. et al. Perioovulatory administration of firocoxibe did not alter ovulation rates and mitigated post-breeding inflammatory response in mares. **Theriogenology**, v. 138, p. 24-30, 2019.
- FUMUSO, Elida et al. Endometrial IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$ , mRNA expression in mares resistant or susceptible to post-breeding endometritis: effects of estrous cycle, artificial insemination and immunomodulation. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 96, n. 1-2, p. 31-41, 2003.
- GIGUÈRE, S. et al. Disposition of firocoxibe in late pregnant and early postpartum mares. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 39, n. 2, p. 196-198, 2016.
- GINTHER, O. J. et al. Comparative study of the dynamics of follicular waves in mares and women. **Biology of reproduction**, v. 71, n. 4, p. 1195-1201, 2004.

- GINTHER, O. J. et al. Controlling interrelationships of progesterone/LH and estradiol/LH in mares. **Animal reproduction science**, v. 95, n. 1-2, p. 144-150, 2006.
- GINTHER, O. J. et al. Dynamics of the equine preovulatory follicle and periovulatory hormones: what's new?. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 28, n. 8, p. 454-460, 2008.
- GINTHER, O. J. et al. Dynamics of the equine preovulatory follicle and periovulatory hormones: what's new?. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 28, n. 8, p. 454-460, 2008.
- GINTHER, O. J. et al. Incidence, endocrinology, vascularity, and morphology of hemorrhagic anovulatory follicles in mares. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 27, n. 3, p. 130-139, 2007.
- GINTHER, O. J. Major and minor follicular waves during the equine estrous cycle. **Journal of equine veterinary science**, v. 13, n. 1, p. 18-25, 1993.
- GINTHER, O. J. Reproductive biology of the mare: basic and applied aspects. Cross Plains, WI: **Equiservices Publishing**. 2nd ed. p.224-226, 1992.
- GINTHER, O. J. Reproductive biology of the mare-basic and applied aspects. 1979.
- GINTHER, O. J. The end of the tour de force of the corpus luteum in mares. **Theriogenology**, v. 77, n. 6, p. 1042-1049, 2012.
- GINTHER, O. J.; AL-MAMUN, M. D. Increased frequency of double ovulations after induction of luteolysis with exogenous prostaglandin F<sub>2α</sub>. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 29, n. 7, p. 581-583, 2009.
- GINTHER, O. J.; BEG, M. A. Dynamics of circulating progesterone concentrations before and during luteolysis: a comparison between cattle and horses. **Biology of reproduction**, v. 86, n. 6, p. 170, 1-12, 2012.
- GINTHER, O. J.; KOT, K. Follicular dynamics during the ovulatory season in goats. **Theriogenology**, v. 42, n. 6, p. 987-1001, 1994.
- GINTHER, O. J; PIERSON, R. A. Ultrasonography for detection of pregnancy and study of embryonic development in heifers. **Theriogenology**, v. 22, n. 2, p. 225-233, 1984.
- GORES-LINDHOLM, Alicia R. et al. Relationships between intrauterine infusion of N-acetylcysteine, equine endometrial pathology, neutrophil function, post-breeding therapy, and reproductive performance. **Theriogenology**, v. 80, n. 3, p. 218-227, 2013.
- JACOB, J. C. et al. Temporal relationships and repeatability of follicle diameters and hormone concentrations within individuals in mares. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 44, n. 1, p. 92-99, 2009.
- KAPLANSKI, Gilles et al. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. **Trends in immunology**, v. 24, n. 1, p. 25-29, 2003.
- KOBLISCHKE, Petra et al. Embryo transfer induces a subclinical endometritis in recipient mares which can be prevented by treatment with non-steroid anti-inflammatory drugs. **Theriogenology**, v. 70, n. 7, p. 1147-1158, 2008.
- KVATERNICK, V. et al. Pharmacokinetics and metabolism of orally administered firocoxib, a novel second generation coxib, in horses. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 30, n. 3, p. 208-217, 2007.
- LEBLANC, M. M. Advances in the Diagnosis and Treatment of Chronic Infectious and Post-Mating-Induced Endometritis in the Mare. **Reproduction in domestic animals**, v. 45, p. 21-27, 2010.

- LEBLANC, M. M.; CAUSEY, R. C. Clinical and subclinical endometritis in the mare: both threats to fertility. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 44, p. 10-22, 2009.
- LEBLANC, Michelle et al. Differences in uterine position of reproductively normal mares and those with delayed uterine clearance detected by scintigraphy. **Theriogenology**, v. 50, n. 1, p. 49-54, 1997.
- LEBLANC, Michelle M. Common peripartum problems in the mare. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 28, n. 11, p. 709-715, 2008.
- LEBLANC, Michelle. Persistent mating-induced endometritis. In: **Current therapy in equine medicine**. WB Saunders, 2003. p. 234-237.
- LEFRANC, A.; ALLEN, William R. Uterine fluid accumulation and endometrial integrity in the barren mare. **Pferdeheilkunde**, v. 24, n. 1, p. 27, 2008.
- LETENDRE, Laura T. et al. Pharmacokinetics of firocoxibe after administration of multiple consecutive daily doses to horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 69, n. 11, p. 1399-1405, 2008.
- LIMA, André Gomes et al. Does Clinical Treatment with Phenylbutazone and Meloxicam in the Pre-ovulatory Period Influence the Ovulation Rate in Mares?. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 50, n. 5, p. 771-775, 2015.
- LIU, I. K. M.; TROEDSSON, M. H. T. The diagnosis and treatment of endometritis in the mare: Yesterday and today. **Theriogenology**, v. 70, n. 3, p. 415-420, 2008.
- LOSINNO, L.; ALVARENGA, M. A. Fatores críticos em programas de transferência de embriões em equinos no Brasil e Argentina. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 34, n. Supl 1, p. 39-49, 2006.
- MACPHERSON, M. L.; TROEDSSON, M. H. T. Management of mares susceptible to persistent breeding-induced endometritis. **Equine Veterinary Education**, v. 33, n. 3, p. 158–166, 2020.
- MARTH, Christina D. et al. Deep sequencing of the uterine immune response to bacteria during the equine oestrous cycle. **BMC genomics**, v. 16, p. 1-19, 2015.
- MARTÍNEZ-BOVÍ, Rebeca; PLAZA-DÁVILA, María; CUERVO-ARANGO, Juan. The effect of dexamethasone and flunixin-meglumine on ovulation, endometrial oedema, and inter-ovulatory interval length in the mare. **Theriogenology**, v. 197, p. 57-61, 2023.
- MCCANN, Margaret E. et al. In vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in dogs with experimentally induced synovitis. **American Journal of Veterinary Research**, v. 65, n. 4, p. 503-512, 2004.
- MCCUE, P. M.; SQUIRES, E. L. Persistent anovulatory follicles in the mare. 2002.
- MCKINNON, Angus O. et al. (Ed.). *Equine reproduction*. John Wiley & Sons, 2011.
- METCALF, E. S.; SCOGGIN, K.; TROEDSSON, M. H. T. The effect of platelet-rich plasma on endometrial pro-inflammatory cytokines in susceptible mares following semen deposition. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 32, n. 8, p. 498, 2012.
- MITCHELL, Jane A. et al. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 90, n. 24, p. 11693-11697, 1993.
- MOREL, M. C. G. D. *Equine reproductive physiology, breeding and study management*. 2. ed. Oxon: CAB International, 2003. p. 287.
- PAPA, Frederico Ozanam et al. Use of corticosteroid therapy on the modulation of uterine inflammatory response in mares after artificial insemination with frozen semen. **Pferdeheilkunde**, v. 24, n. 1, p. 79, 2008.
- PHILLIPS, Christine A.; POYSER, N. L. Studies on the involvement of prostaglandins in implantation in the rat. **Reproduction**, v. 62, n. 1, p. 73-81, 1981.

- PYCOCK, J. (2007). Therapy for Mares with Uterine Fluid. In J. Samper, J. Pycock, & 20 A.McKinnon (Eds.), **Current Therapy in Equine Reproduction** (pp. 93–104). 21 Saunders Elsevier.
- PYCOCK, J. F.; NEWCOMBE, J. R. Assessment of the effect of three treatments to remove intrauterine fluid on pregnancy rate in the mare. **Veterinary Record**, v. 138, n. 14, p. 320-323, 1996.
- ROBKER, Rebecca L. et al. Ovulation: a multi-gene, multi-step process. **Steroids**, v. 65, n. 10-11, p. 559-570, 2000.
- ROSE, B. V. et al. Descriptive study of current therapeutic practices, clinical reproductive findings and incidence of pregnancy loss in intensively managed thoroughbred mares. **Animal Reproduction Science**, v. 188, p. 74-84, 2018.
- SAMPER, Juan C. **Equine breeding management and artificial insemination**. Elsevier Health Sciences, 2008.
- SIROIS, Jean; DORÉ, Monique. The late induction of prostaglandin G/H synthase-2 in equine preovulatory follicles supports its role as a determinant of the ovulatory process. **Endocrinology**, v. 138, n. 10, p. 4427-4434, 1997. Smith, 1992
- TASAKA, A. C. Antiinflamatórios não-esteroidais. In: SPINOSA, H.; GÓRNIAC, S.; 29 BERNARDI, M. M. (Ed.). *Farmacologia Aplicada a Medicina Veteriária*. quarta edição. Guanabara koogan, p. 257–271, 2006.
- TOWNSON, D. H.; GINTHER, O. J. The development of fluid-filled luteal glands in mares. **Animal Reproduction Science**, v. 17, n. 1-2, p. 155-163, 1988.
- TOZER, Thomas N.; ROWLAND, Malcolm. **Introduction to pharmacokinetics and pharmacodynamics: the quantitative basis of drug therapy**. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- TREBINO, Catherine E. et al. Impaired inflammatory and pain responses in mice lacking an inducible prostaglandin E synthase. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100, n. 15, p. 9044-9049, 2003.
- TROEDSSON, M. H. T. et al. Interaction between equine semen and the endometrium: the inflammatory response to semen. **Animal reproduction science**, v. 68, n. 3-4, p. 273-278, 2001.
- TROEDSSON, M. H. T. et al. Multiple site electromyography recordings of uterine activity following an intrauterine bacterial challenge in mares susceptible and resistant to chronic uterine infection. **Reproduction**, v. 99, n. 2, p. 307-313, 1993.
- TROEDSSON, M. H. T. Therapeutic considerations for mating-induced endometritis. **Pferdeheilkunde**, v. 13, p. 516-520, 1997.
- TROEDSSON, M. H. T. Uterine clearance and resistance to persistent endometritis in the mare. **Theriogenology**, v. 52, n. 3, p. 461-471, 1999.
- TROEDSSON, M. H.; LIU, I. K.; CRABO, B. G. Sperm transport and survival in the mare: a review. **Theriogenology**, v. 50, n. 5, p. 807-818, 1998.
- TROEDSSON, Mats HT; WOODWARD, Elizabeth M. Our current understanding of the pathophysiology of equine endometritis with an emphasis on breeding-induced endometritis. **Reproductive Biology**, v. 16, n. 1, p. 8-12, 2016.
- UFMG. Brasil é líder na transferência de embriões de equinos. **Clipping**. 2020. Disponível em: <https://vet.ufmg.br/clipping/brasil-e-lider-na-transferencia-de-embrioes-de-equinos/>. Acesso em: 19 mar. 2025.
- VERNUNFT, A. et al. Ovulation is associated with increased expression of prostaglandin E2 synthase in the equine preovulatory follicle. **Animal Reproduction Science**, v. 238, p. 106950, 2022.

WOODWARD, E. M. et al. Endometrial inflammatory markers of the early immune response in mares susceptible or resistant to persistent breeding-induced endometritis. **Reproduction**, v. 145, n. 3, p. 289-296, 2013.

WOODWARD, E. M. et al. The effect of treatment with immune modulators on endometrial cytokine expression in mares susceptible to persistent breeding-induced endometritis. **Equine veterinary journal**, v. 47, n. 2, p. 235-239, 2015.

ZENT, Walter W.; TROEDSSON, Mats HT; XUE, Jin-Liang. Postbreeding uterine fluid accumulation in a normal population of Thoroughbred mares: a field study. In: **Proc Am Assoc Equine Pract.** 1998. p. 64-65.

## **CAPÍTULO 2**

**ARTIGO CIENTÍFICO****Efeito da administração de doses terapêuticas e supraterapêutica de Firocoxibe na dinâmica folicular, ovulação e edemas uterino de éguas**

*Effect of therapeutic and supratherapeutic doses of Firocoxib on follicular dynamics, ovulation and uterine edema in mares*

Faria, L. G\*; Alvarenga, M. A

*Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, São Paulo, Brazil*

\*Corresponding author

*E-mail address:* [gualberto.faria@unesp.br](mailto:gualberto.faria@unesp.br) (LG Faria)

**Resumo**

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) têm sido amplamente empregados na medicina reprodutiva equina, sobretudo no manejo da endometrite persistente pós-cobertura (EPPC), devido à sua capacidade de modular a resposta inflamatória uterina e melhorar o ambiente endometrial para a concepção. Entre esses, o Firocoxibe, um inibidor seletivo da ciclooxigenase-2 (COX-2), destaca-se por seu perfil farmacocinético favorável, caracterizado por elevada biodisponibilidade oral, meia-vida longa e reduzido impacto adverso sobre a mucosa gastrointestinal e a função renal. Apesar de sua crescente utilização em protocolos clínicos, os efeitos do Firocoxibe durante o período periovulatório ainda não estão completamente elucidados, particularmente no que se refere à dinâmica folicular, regressão do edema endometrial e fertilidade. Diante disso, o presente estudo teve como objetivo investigar os efeitos da administração de Firocoxibe em doses terapêutica (0,1 mg/kg) e supraterapêutica (0,3 mg/kg) sobre parâmetros reprodutivos de éguas clinicamente saudáveis, ciclando e com histórico reprodutivo conhecido. Foram avaliadas 70 éguas sem raça definida, alocadas aleatoriamente em três grupos experimentais: G1 (n = 27), G2 (n = 22)

1 e grupo controle (n = 21), sem administração de AINE. O Firocoxibe (Firovet  
2 Horse 2%, Botupharma, Brasil) foi administrado por via intravenosa nos dias D-  
3 2 e D-1, sendo a primeira aplicação concomitante à indução da ovulação com  
4 250 µg de análogo de GnRH (Strelin®, Botupharma, Brasil). O monitoramento  
5 ultrassonográfico transretal foi realizado nos dias D-2, D-1, D0, D1, D2 e D3,  
6 avaliando-se o diâmetro folicular, o grau de edema uterino (escala de 0 a 5) e a  
7 ocorrência de ovulação. Os resultados indicaram que todas as éguas ovularam  
8 normalmente, sem formação de folículos anovulatórios hemorrágicos ou falhas  
9 ovulatórias. O tempo médio até a ovulação foi de  $48,0 \pm 11,4$  horas no grupo  
10 controle,  $50,0 \pm 9,8$  horas no G1 e  $51,3 \pm 10,2$  horas no G2, sem diferença  
11 estatisticamente significativa entre os grupos ( $P > 0,05$ ). A distribuição temporal  
12 da ovulação revelou que 100% das éguas do grupo controle ovularam até 48  
13 horas, comparado a 88,9% no G1 e 86,4% no G2, também sem diferença  
14 significativa ( $P > 0,05$ ). O percentual do crescimento folicular médio no intervalo  
15 de 48 horas após a indução foi de  $6,01\% \pm 1,55$  no Grupo Controle,  $6,07\% \pm 2,28$   
16 no G1 e  $6,23\% \pm 2,00$  mm no G2, sem diferença significativa entre os grupos ( $P$   
17  $> 0,05$ ). A regressão do edema endometrial apresentou variação entre os grupos  
18 durante o período periovulatório. Embora não tenha havido diferença no dia D-2  
19 ( $P = 0,7338$ ), o grupo tratado com a dose mais elevada de Firocoxibe (0,3 mg/kg)  
20 apresentou redução significativa no grau de edema no dia D-1 em comparação  
21 aos demais grupos ( $P = 0,0001$ ). Este estudo demonstra que o Firocoxibe,  
22 mesmo em doses elevadas (0,1 e 0,3 mg/kg), não interfere na ovulação,  
23 crescimento folicular ou regressão do edema endometrial em éguas no período  
24 periovulatório, com a dose de 0,3 mg/kg exibindo um efeito anti-inflamatório local.  
25 A ausência de impacto nos parâmetros ovulatórios induz a acreditar que a  
26 inibição da COX-2 não interfere na ovulação equina, sugerindo outros  
27 mecanismos fisiológicos envolvidos. Assim, o Firocoxibe se consolida como uma  
28 opção segura para manejo reprodutivo, especialmente onde o controle da  
29 inflamação uterina é necessário

30

31 **Palavras-chave:** Endometrite; Anti-inflamatório; Subfertilidade; Ovulação.

32

## 1. Introdução

A ovulação é desencadeada pela ruptura do folículo pré-ovulatório, culminando na liberação do oócito e do fluido folicular no infundíbulo da tuba uterina. Este evento é induzido pelo pico do hormônio luteinizante (LH), o qual desencadeia uma cascata de eventos mediados por substâncias hormonais e enzimáticas [1]. Dentre os mediadores envolvidos, destacam-se as prostaglandinas, cuja síntese é catalisada pela ciclooxigenase-2 (COX-2). Essas moléculas exercem papel essencial na promoção do aumento do fluxo sanguíneo, da pressão intrafolicular e da ativação de enzimas proteolíticas responsáveis pela lise da parede folicular, condições indispensáveis à ovulação [2].

Por outro lado, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) vêm sendo amplamente utilizados em protocolos de manejo reprodutivo com o intuito de minimizar os efeitos de processos inflamatórios, particularmente em éguas predispostas a distúrbios uterinos, como a endometrite persistente pós-cobertura (EPPC) [3]. Aproximadamente 15% das éguas desenvolvem EPPC após a inseminação artificial, caracterizando-se por acúmulo de fluido intrauterino e inflamação prolongada. Essa condição leva à redução da fertilidade, aumento das taxas de perda embrionária precoce e encurtamento das fases lúteas, podendo evoluir para formas crônicas de infecção uterina [4,5].

A ação dos AINEs se dá por meio da inibição da atividade da ciclooxigenase (COX), enzima-chave na conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas. Dessa forma, a administração desses fármacos resulta na supressão da produção de prostanoides, impactando diretamente a fisiologia reprodutiva [6]. O Firocoxib, um inibidor seletivo da COX-2, destaca-se dentro dessa classe por apresentar propriedades farmacocinéticas favoráveis, como elevado volume de distribuição e meia-vida prolongada, permitindo sua administração em intervalos de 24 horas [7]. Sua seletividade reduz significativamente os efeitos colaterais comuns a outros AINEs, como ulcerações gástricas e comprometimento da função renal [8].

Apesar de seu perfil terapêutico vantajoso, há relatos na literatura associando o uso de AINEs ao aumento na incidência de falhas ovulatórias [3, 6, 9]. Lima [3] demonstrou que a fenilbutazona e o meloxicam interferem

1 negativamente nas taxas de ovulação, achados que foram corroborados por  
2 Cuervo-Arango e Domingo-Ortiz [9], os quais reportaram que a administração de  
3 flunixin meglumine em doses elevadas no período pré-ovulatório pode impedir  
4 a ocorrência da ovulação. Em contrapartida, Rojer e Aurich [10] não observaram  
5 efeitos deletérios sobre a ovulação com o uso clínico do vedaprofen (preferencial  
6 para COX 2, assim como Friso [7] reportou que a administração de Firocoxibe  
7 (seletivo para COX 2) na dose de 0,2 mg/kg, iniciada na indução da ovulação e  
8 mantida até um dia após a inseminação, não esteve associada à formação de  
9 HAFs.

10 Considerando a necessidade do uso de AINEs seletivos como o  
11 Firocoxibe durante o período periovulatório para a prevenção da EPPC em éguas  
12 susceptíveis, torna-se essencial compreender sua segurança reprodutiva,  
13 especialmente em doses que poderiam ser mais eficazes no controle  
14 inflamatório. Embora estudos anteriores [7, 10] sugiram que o Firocoxibe não  
15 compromete a ovulação, os efeitos em doses elevadas sobre a dinâmica folicular  
16 e a regressão do edema endometrial ainda não estão completamente  
17 elucidados.

18 Nesse contexto, hipotetizamos que a administração de Firocoxibe,  
19 mesmo em doses terapêutica e supraterapêutica (0,1 mg/kg e 0,3 mg/kg), não  
20 compromete a dinâmica folicular, a ovulação ou o padrão de edema endometrial  
21 em éguas durante o período periovulatório. Com base nisso, o objetivo geral do  
22 presente estudo foi avaliar o impacto dessas diferentes doses de Firocoxibe  
23 sobre esses parâmetros reprodutivos em éguas.

## 24 **2 Material e métodos**

### 25 2.1 Aspectos éticos

26

27 Os aspectos éticos recomendados pelo Conselho Nacional de  
28 Experimento Animal (CONCEA) foram considerados em cada etapa desse  
29 estudo, tendo sido aprovado pela Comissão Institucional de Ética no Uso de  
30 Animais (CEUA), sob protocolo nº 155/2024.

31

## 1 2.2 Local e animais

2

3 O presente estudo foi realizado na Central Equina de Reprodução (CER),  
4 situada na cidade de Boituva, São Paulo, Brasil (latitude 23°16'33.2" S, longitude  
5 47°44'30.4" W), durante o período de Dezembro de 2023 a Março de 2024,  
6 período caracterizado pela estação de monta no Hemisfério Sul. Um total de  
7 setenta éguas sem raça indefinida, com idades variando entre 4 e 14 anos  
8 (média de 7 anos), com histórico reprodutivo conhecido, foram empregadas  
9 neste experimento. As éguas foram alojadas na propriedade e organizadas em  
10 lotes contendo o mesmo número de animais, sob regime de confinamento. A  
11 dieta fornecida às éguas consistiu em volumoso à base de silagem de milho,  
12 complementado com feno pré-secado, concentrado de ração GUABI® e água *ad*  
13 *libidum*.

14 As éguas participantes da pesquisa foram submetidas a exames  
15 ginecológicos no início de cada estação reprodutiva. Os exames incluíram a  
16 avaliação uterina por ultrassonografia transretal (Infinity 3V® – Ultramedic, Porto  
17 Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil) e palpação transvaginal para avaliação  
18 cervical e citologia uterina. Todos os animais apresentaram aptidão para a  
19 estação reprodutiva.

20

## 21 2.3 Grupos experimentais

22

23 As éguas foram distribuídas aleatoriamente, por meio de randomização,  
24 em três grupos experimentais distintos. O Grupo 1 (n=27) recebeu Firocoxibe  
25 (Firovet Horse 2%®, Botupharma, Botucatu, Brasil) na dose de 0,1 mg/kg por via  
26 intravenosa, com média etária de 7 anos. O Grupo 2 (n=22) foi tratado com 0,3  
27 mg/kg de Firocoxibe por via intravenosa, correspondente a uma dose três vezes  
28 superior à convencional, com média etária de 6 anos. O Grupo 3 (n=21) serviu  
29 como controle, sem administração de AINEs, com média etária de 8 anos.

30 A primeira dose de Firocoxibe foi administrada no dia D-2,  
31 simultaneamente à indução da ovulação, realizada mediante aplicação  
32 intramuscular de 250 µg de análogo de GnRH (Strelin®, Botupharma, Botucatu,  
33 Brasil), em éguas que apresentavam folículo dominante ≥35 mm e edema uterino

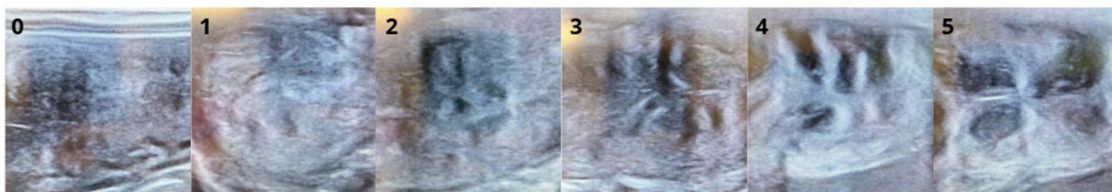
1 de grau 3 (em escala de 0 a 5). A segunda dose foi administrada 24 horas após  
2 a primeira, no dia D-1, totalizando dois dias consecutivos de tratamento.

### 3 2.4 Avaliação ultrassonográfica

4  
5 As éguas foram submetidas a exames ultrassonográficos transretais a  
6 intervalos de 24 horas, durante o período da manhã, utilizando-se o aparelho  
7 Infinity 3V® (Ultramedic, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil) em modo B,  
8 com o intuito de monitorar a ciclicidade. As imagens ultrassonográficas foram  
9 registradas seguindo uma padronização cronológica, considerando o tamanho,  
10 a forma e a consistência do útero, o conteúdo do lúmen uterino e as estruturas  
11 ovarianas, com a finalidade de identificar eventuais alterações.

12 O edema endometrial foi avaliado subjetivamente por meio de uma escala de  
13 0 a 5, sendo 0 a ausência de edema e 5 a intensidade máxima, de acordo com  
14 a gravidade do edema nas dobras endometriais. A avaliação foi realizada por  
15 meio de cortes ultrassonográficos transversais dos cornos uterinos e  
16 longitudinais do corpo uterino, conforme a metodologia descrita por Ginther [11]  
17 considerando a proeminência das dobras endometriais.

18  
19 **Figura 1.** Representação ultrassonográfica dos diferentes graus de edema endometrial (escala  
20 de 0 a 5) em éguas durante o estro. Da esquerda para a direita: grau 0 – ausência de edema,  
21 endométrio homogêneo; grau 1 – discreta arborização; grau 2 – início de arborização mais  
22 evidente; grau 3 – padrão arboriforme moderado; grau 4 – arborização intensa com  
23 espessamento uterino; grau 5 – edema acentuado com lúmen uterino distendido e presença de  
24 conteúdo anecogênico.



25  
26 **Fonte:** Arquivo pessoal

27

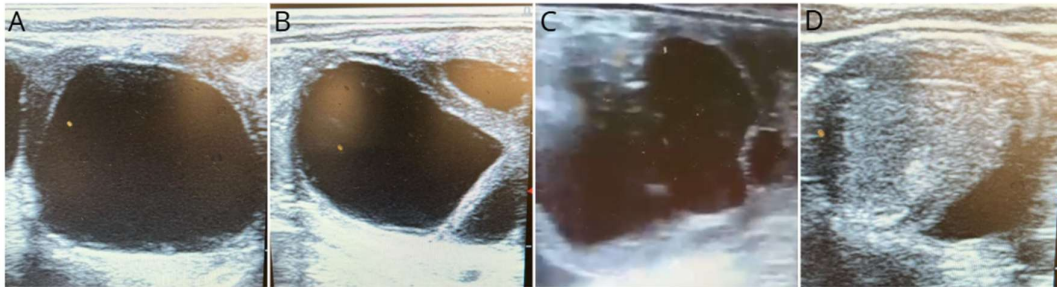
28 O diâmetro folicular foi mensurado com o auxílio de um paquímetro  
29 eletrônico, sendo considerada a área transversal máxima entre altura e largura  
30 para cada folículo, com medições perpendiculares ao antro em ângulos retos. As

1 medições foram obtidas a partir de imagens estáticas no monitor do aparelho de  
2 ultrassom.

3 A ovulação foi identificada pela ausência do folículo previamente observado  
4 no ovário, sendo posteriormente confirmada pela presença de um corpo  
5 hemorrágico (CH) ecogênico no mesmo ovário. A ruptura do folículo dominante  
6 pré-ovulatório foi caracterizada pelo colapso do folículo, com evacuação de mais  
7 de 90% do fluido folicular. Após a ovulação, a área pós-ovulatória manteve-se  
8 hipocogênica, sem aumento do volume de líquido ou sangue, por pelo menos  
9 12 horas. O desenvolvimento do corpo lúteo (CL) foi confirmado após 24 horas  
10 da ovulação. Para esse acompanhamento, realizou-se avaliação  
11 ultrassonográfica a cada 12 horas até 48 horas após a ovulação, com o objetivo  
12 de confirmar a presença e evolução do corpo lúteo.

13

14 **Figura 2.** Sequência ultrassonográfica representando os estágios do processo ovulatório em  
15 éguas. A) D-2 - Dia da indução da ovulação. B) D-1 - Início da alteração morfológica do folículo.  
16 C) D0 - Momento da ovulação. D) D1 - Corpo lúteo.

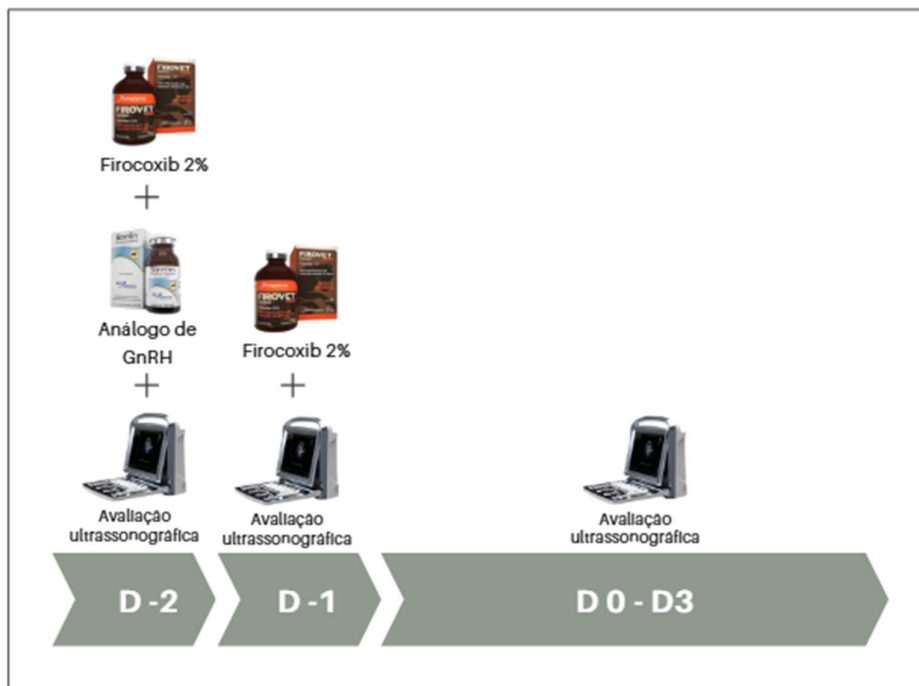


17

18 Fonte: Arquivo pessoal.

19

1 **Figura 3.** Protocolo experimental de administração de Firocoxibe 2% e avaliação  
 2 ultrassonográfica de éguas. O Firocoxibe foi administrado nos dias D-2 e D-1, juntamente à  
 3 indução da ovulação com análogo de GnRH (250 µg) no D-1. As éguas foram monitoradas por  
 4 ultrassonografia transretal nos dias D-2, D-1, D0, D1, D2 e D3.



5

## 6 2.5 Análise estatística

7

8 A análise estatística foi conduzida utilizando o software Stata® (StataCorp  
 9 LLC, College Station, EUA), adotando-se um nível de significância de 5% ( $P <$   
 10 0,05). As variáveis contínuas foram inicialmente submetidas ao teste de  
 11 normalidade de Shapiro-Wilk, aplicado separadamente para cada grupo  
 12 experimental. A homogeneidade das variâncias foi avaliada pelo teste de  
 13 Levene.

14 A variável percentual de crescimento folicular, por atender aos  
 15 pressupostos de normalidade e homogeneidade, foi analisada por meio de  
 16 Análise de Variância (ANOVA) de uma via, com posterior teste de comparações  
 17 múltiplas de Bonferroni. Para as variáveis contínuas que não atenderam a esses  
 18 pressupostos, como os diâmetros foliculares nos dias D-2 e D-1, e para variáveis  
 19 ordinais, como o grau de edema endometrial, utilizou-se o teste não paramétrico  
 20 de Kruskal-Wallis. Nos casos em que foram observadas diferenças significativas,  
 21 as comparações par a par foram realizadas pelo teste de Dunn, com correção

1 de Bonferroni.

2 As variáveis categóricas, como o tempo até a ovulação ( $\leq 48$ h ou 48 até  
3 72h), foram avaliadas por meio do Teste Exato de Fisher, considerando-se o  
4 tamanho amostral reduzido em algumas categorias. A variável “ocorrência de  
5 ovulação” foi excluída da análise inferencial, uma vez que todos os animais  
6 ovularam, não havendo variação observável nesse parâmetro.

7 Todas as análises foram interpretadas à luz de seus respectivos testes  
8 estatísticos, com base no valor de P obtido, sendo considerados estatisticamente  
9 significativos os resultados com  $P < 0,05$ .

### 10 3. RESULTADOS

11

12 Todas as fêmeas ( $n = 70$ ) ovularam em até 72 horas, sem registro de falhas  
13 ovulatórias ou formação de folículos anovulatórios hemorrágicos. A análise da  
14 distribuição temporal da ovulação demonstrou que no Grupo 1 (0,1 mg/kg),  
15 88,9% (24/27) ovularam até 48 horas e 11,1% (3/27) ovularam entre 48 e 72  
16 horas. No Grupo 2 (0,3 mg/kg), 86,4% (19/22) ovularam até 48 horas e 13,6%  
17 (3/22) ovularam posteriormente. No Grupo Controle (sem AINE), todas as éguas  
18 (100%; 21/21) ovularam até 48 horas. A comparação entre os grupos, realizada  
19 por meio do Teste Exato de Fisher, não revelou associação estatisticamente  
20 significativa entre o tratamento e o tempo de ovulação ( $P > 0,05$ ), conforme  
21 apresentado na Tabela 1.

22

23 Tabela 1 - Distribuição do tempo até a ovulação ( $\leq 48$ h e até 72h) em éguas submetidas à  
24 administração de diferentes doses de Firocoxibe durante o período periovulatório. Não houve  
25 diferença estatística entre os grupos ( $P > 0,05$ ).

<b>Grupos</b>	<b>Dose de Firocoxib</b>	<b>Número de éguas</b>	<b>Ovulação de 24 a 48h</b>	<b>Ovulação de 48 a 72h</b>
Grupo 1	0,1 mg/kg	27	24 (88,9%)	3 (11,1%)
Grupo 2	0,3 mg/kg	22	19 (86,4%)	3 (13,6%)
Grupo 3	Controle (sem AINE)	21	21 (100%)	0 (0%)

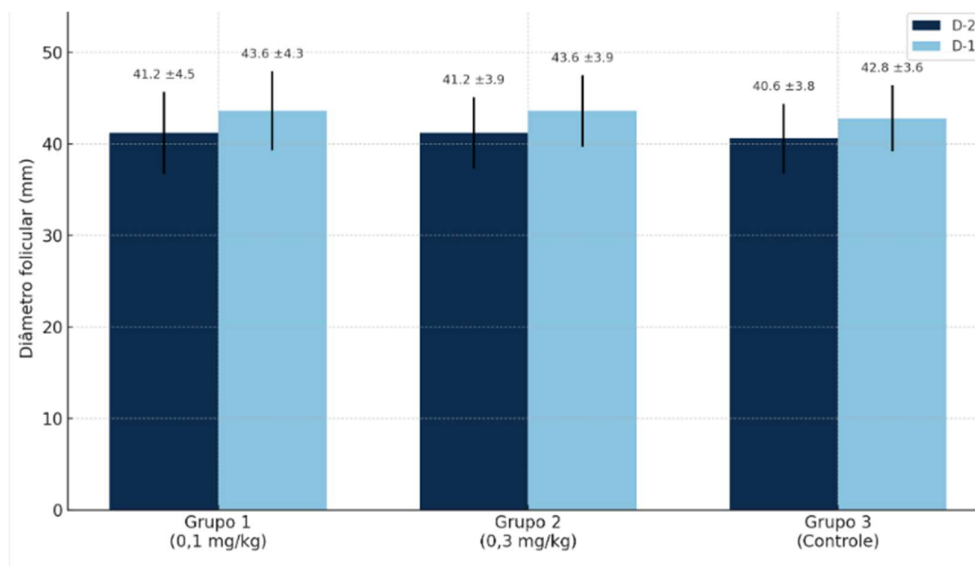
26

27

1 Em relação à dinâmica folicular, a avaliação dos diâmetros do folículo  
 2 dominante nos dias D-2 e D-1 não revelou diferença estatisticamente  
 3 significativa entre os grupos experimentais ( $P = 0,3535$  e  $P = 0,2152$ ,  
 4 respectivamente; teste de Kruskal-Wallis). No dia da indução (D-2), os diâmetros  
 5 médios foram de  $41,2 \pm 4,5$  mm no Grupo 1,  $41,2 \pm 3,9$  mm no Grupo 2 e  $40,6 \pm$   
 6  $3,8$  mm no Grupo Controle. No dia subsequente (D-1), os valores médios foram  
 7 de  $43,6 \pm 4,3$  mm,  $43,6 \pm 3,9$  mm e  $42,8 \pm 3,6$  mm, respectivamente. Além disso,  
 8 o crescimento folicular percentual entre D-2 e D-1 também não diferiu entre os  
 9 grupos ( $P = 0,9338$ ; ANOVA), com percentual de  $6,07\% \pm 2,28$  (Grupo 1),  $6,23\%$   
 10  $\pm 2,00$  (Grupo 2) e  $6,01\% \pm 1,55$  (Controle). Esses achados indicam que o  
 11 Firocoxib, em ambas as dosagens testadas, não interferiu na progressão folicular  
 12 pré-ovulatória (Gráfico 1).

13

14 Gráfico 1 – Mediana e desvio padrão do diâmetro folicular (mm) nos dias D-2 e D-1 em éguas  
 15 tratadas com Firocoxibe nas doses de 0,1 mg/kg (Grupo 1) e 0,3 mg/kg (Grupo 2), comparadas  
 16 ao grupo controle (Grupo 3). O aumento do diâmetro reflete o desenvolvimento folicular no  
 17 período periovulatório. Não houve diferença estatística entre os grupos ( $P > 0,05$ ).



18

19

20 A avaliação do grau de edema endometrial evidenciou ausência de  
 21 diferença entre os grupos no dia D-2 ( $P = 0,7338$ ). No entanto, no dia D-1, foi  
 22 observada redução significativa no grau de edema no Grupo 2 (0,3 mg/kg) em  
 23 comparação aos demais grupos ( $P = 0,0001$ ; Teste de Kruskal-Wallis com pós-  
 24 teste de Dunn). O Grupo 2 apresentou escores medianos de 3 (2,5–3), inferiores

1 aos observados no Grupo 1 e no grupo controle, ambos com mediana de 3 (3–  
2 3), indicando um possível efeito anti-inflamatório da dose elevada de Firocoxib  
3 (Tabela 2).

4  
5 Tabela 2 – Mediana do grau de edema endometrial (escala de 0 a 5) em éguas tratadas com  
6 Firocoxibe nas doses de 0,1 mg/kg (Grupo 1) e 0,3 mg/kg (Grupo 2), comparadas ao grupo  
7 controle (sem AINE, Grupo 3), nos dias D-2 e D-1 em relação à ovulação. Observou-se uma  
8 discreta regressão fisiológica do edema em todos os grupos, com diferença estatística no D-2,  
9 entre o G2 em comparação ao G1 e G3, conforme Teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de  
10 Dunn,

<b>Dia da avaliação</b>	<b>Grupo 1 (n= 27)</b>	<b>Grupo 2 (n= 21)</b>	<b>Grupo 3 (n=21)</b>
D-2	3 (3-4)	3 (3-4)	3 (2,5-4)
D-1	3 (3-3) <sup>a</sup>	3 (2,5-3) <sup>b</sup>	3 (3-3) <sup>a</sup>

11

#### 12 **4. DISCUSSÃO**

13

14 A presente investigação objetivou avaliar os efeitos da administração do  
15 Firocoxib, um anti-inflamatório não esteroideal (AINE) seletivo da ciclooxigenase-  
16 2 (COX-2), sobre variáveis reprodutivas de éguas. As evidências obtidas  
17 demonstraram que o uso do fármaco, nas doses de 0,1 e 0,3 mg/kg, não exerceu  
18 influência estatisticamente significativa sobre a ovulação, resultado que  
19 diverge dos efeitos deletérios descritos para AINEs não seletivos, como o flunixin  
20 meglumine, cuja administração em doses elevadas bloqueou a ovulação em  
21 83% das éguas tratadas [2].

22 Tal discrepância pode ser atribuída à elevada seletividade do Firocoxibe  
23 pela COX-2, o que restringiria sua atuação a vias predominantemente mediadas  
24 por essa isoforma, sem interferir em mecanismos ovulatórios potencialmente  
25 dependentes de outras vias fisiológicas ou da COX-1. Alternativamente, é  
26 possível que mesmo baixos níveis de expressão da COX-2 sejam suficientes  
27 para desencadear o processo ovulatório. Friso *et al.* [7] e Giguère *et al.* [12]  
28 demonstraram que o uso do Firocoxibe em protocolos reprodutivos não  
29 compromete parâmetros fundamentais à fertilidade, o que corrobora seu perfil  
30 seguro e sugere que a COX-2 pode não ser crítica para a cascata ovulatória em

1 éguas.

2 De modo semelhante, Friso et al. [7] relataram que a administração de  
3 Firocoxibe na dose terapêutica de 0,2 mg/kg, iniciada no momento da indução  
4 ovulatória e mantida até o dia subsequente à inseminação, não comprometeu o  
5 momento da ovulação nem induziu aumento na incidência de folículos  
6 anovulatórios hemorrágicos (HAFs). Adicionalmente, observou-se uma redução  
7 significativa na expressão endometrial de COX-2 24 horas após a inseminação  
8 em éguas tratadas com o fármaco, em comparação ao grupo controle ( $P < 0,05$ )  
9 embora sua expressão não tenha sido completamente suprimida. Indicando que  
10 o Firocoxibe atenua, mas não elimina, a expressão de COX-2 no endométrio, o  
11 que pode permitir a manutenção de funções fisiológicas importantes, como a  
12 ovulação, mesmo diante da modulação farmacológica da inflamação.

13 Estudos de farmacologia indicam que a COX-1 está associada à  
14 manutenção de funções fisiológicas basais, enquanto a COX-2 é expressa  
15 principalmente em processos inflamatórios patológicos [13, 14]. Sendo a  
16 ovulação uma resposta inflamatória fisiológica, é possível levantar a hipótese de  
17 que a COX-1 tenha uma participação significativa em éguas, e que a COX-2 não  
18 seja o único ou principal mediador para a ocorrência da ruptura folicular.

19 Evidências funcionais provenientes de modelos animais e estudos  
20 clínicos reforçam a hipótese de que a COX-1 pode atuar de forma compensatória  
21 à COX-2 em processos ovulatórios. Wang et al. [15] demonstraram, em  
22 camundongos com deleção genética da COX-2, que a fertilidade foi restaurada  
23 quando os animais apresentavam fundo genético CD1, devido à superexpressão  
24 da COX-1 nas células da granulosa mural. Esse achado revela que, quando  
25 expressa no tempo e local adequados, a COX-1 é capaz de substituir  
26 parcialmente a função ovulatória normalmente atribuída à COX-2.

27 De forma semelhante, Vernunft et al. [16] mostraram que, em vacas, a  
28 ovulação só foi bloqueada com a administração de inibidores não seletivos de  
29 COX (indometacina e flunixinina), enquanto os inibidores seletivos da COX-2  
30 (meloxicam e NS-398) não foram capazes de impedir a ovulação, mesmo  
31 reduzindo significativamente a produção de prostaglandina  $E_2$ . Em humanos,  
32 Pall et al. [17] observaram que o uso do inibidor seletivo da COX-2 (rofecoxibe)  
33 promoveu atraso na ruptura folicular em 67% das mulheres avaliadas, mas não  
34 suprimiu totalmente a ovulação, sugerindo a atuação de vias alternativas,

1 possivelmente mediadas pela COX-1.

2 Por outro lado, estudos como o de Sirois *et al.* [13], identificaram indução  
3 da expressão de COX-2 nas células da granulosa e da teca interna de folículos  
4 pré-ovulatórios em éguas tratadas com hCG, sugerindo que a COX-2 está  
5 envolvida na cascata ovulatória. Em contrapartida, a COX-1 também presente  
6 no ovário, não apresentou variações significativas em sua expressão durante  
7 esse período, permanecendo em níveis baixos e constantes, o que sugere sua  
8 natureza constitutiva e ausência de envolvimento direto na ovulação.

9 Contudo, os resultados do presente estudo contrastam com esses  
10 achados ao demonstrar que a inibição seletiva da COX-2 pelo Firocoxibe,  
11 mesmo em dose supraterapêutica, não comprometeu a ovulação. Essa  
12 divergência sugere que a ovulação em éguas pode não depender  
13 exclusivamente da via da COX-2, havendo possível redundância fisiológica  
14 mediada pela COX-1 ou por vias prostanoídes alternativas.

15 A análise do crescimento folicular periovulatório demonstrou ausência de  
16 diferenças estatísticas entre os grupos experimentais ( $P > 0,05$ ), reforçando que  
17 a inibição seletiva da COX-2 não altera a dinâmica folicular. Este achado está  
18 em consonância com Ginther *et al.* [11], que destacam que o crescimento  
19 folicular é predominantemente regido por gonadotrofinas (FSH e LH), sendo  
20 pouco influenciado por mediadores inflamatórios. Além disso, Martínez-Bovi *et*  
21 *al.* [2] mostraram que, embora o flunixin meglumine não tenha alterado a taxa  
22 de crescimento folicular, a dexametasona reduziu significativamente essa  
23 variável, o que corrobora a neutralidade do Firocoxibe sobre essa função.

24 Quanto ao edema endometrial, observou-se diferença significativa entre  
25 os grupos no Dia -1 ( $P < 0,05$ ), indicando preservação da resposta estrogênica  
26 e da regressão progesterona-dependente. Estudos anteriores corroboram que  
27 anti-inflamatórios podem modular o edema endometrial de forma variável:  
28 Martínez-Bovi *et al.* [2] relataram que o flunixin meglumine não alterou o padrão  
29 de edema, enquanto a dexametasona provocou sua regressão antecipada, o que  
30 reforça que a magnitude e o tempo da resposta podem variar conforme a classe  
31 e dose do anti-inflamatório utilizado.

32 Estudos com outros AINEs, como meloxicam e fenilbutazona, associaram  
33 seu uso à formação de HAFs em éguas [3]. Tais efeitos deletérios podem ser  
34 atribuídos ao perfil farmacológico desses compostos: enquanto a fenilbutazona

1 é não seletiva, o meloxicam, embora preferencial para a COX-2, ainda mantém  
2 atividade sobre a COX-1 [18,19]. Em contraste, o Firocoxibe apresenta razão  
3 COX-1:COX-2 superior a 200, sendo considerado um inibidor altamente seletivo  
4 da COX-2 [20,21]. Essa seletividade preserva as funções fisiológicas da COX-1,  
5 que na espécie equino poderia estar auxiliando na produção de prostaglandinas  
6 essenciais à ruptura folicular e à função endometrial normal.

7 Complementarmente, Giguère *et al.* [12] demonstraram que a  
8 administração de Firocoxibe entre os dias 306 e 343 da gestação, bem como no  
9 pós-parto, não comprometeu a dinâmica gestacional ou o desenvolvimento  
10 neonatal, reforçando seu perfil seguro. Okada *et al.* [22] também mostraram que  
11 o Firocoxibe não prejudicou a mobilidade embrionária, evento crucial para o  
12 reconhecimento materno da gestação, ao contrário do flunixin meglumine.

13 Do ponto de vista farmacocinético, o Firocoxibe apresenta elevada  
14 biodisponibilidade oral, longa meia-vida plasmática e seletividade marcante pela  
15 COX-2, características que favorecem sua aplicação em protocolos reprodutivos  
16 em que a estabilidade fisiológica é essencial [23]. Ignacio *et al.* [24] relataram  
17 segurança mesmo após administração contínua por 40 dias.

18 Dessa forma, os resultados obtidos nesta pesquisa endossam o uso  
19 racional do Firocoxibe no período periovulatório de éguas, particularmente  
20 naquelas com predisposição à endometrite persistente pós-cobertura (EPPC),  
21 conforme sugerido por Amorim [25] e Pascottini *et al.* [26]. A ausência de  
22 impactos negativos sobre variáveis fisiológicas-chave reforça sua segurança e  
23 potencial como adjuvante no controle da inflamação uterina em éguas.

24

## 1        **5. CONCLUSÃO**

2

3            Este estudo conclui que a administração de Firocoxibe (0,1 e 0,3 mg/kg)  
4 no período periovulatório de éguas é segura, não interferindo na dinâmica  
5 folicular, ovulação ou na regressão do edema endometrial. A dose de 0,3 mg/kg  
6 ainda demonstrou um efeito significativo na redução do edema uterino. Esses  
7 achados reforçam a segurança reprodutiva do Firocoxibe e indicam que a  
8 ovulação em éguas pode não ser criticamente dependente da inibição da COX-  
9 2, sugerindo outros mecanismos fisiológicos envolvidos. O Firocoxibe, assim,  
10 representa uma ferramenta valiosa e segura em programas de manejo  
11 reprodutivo equino, especialmente onde a modulação da inflamação uterina é  
12 desejada. Pesquisas futuras deverão focar na elucidação detalhada dos  
13 mecanismos moleculares da ovulação equina.

14

## 15        **AGRADECIMENTOS**

16 O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de  
17 Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de  
18 Financiamento 001.

19

## 20        **CONFLITO DE INTERESSES**

21 Os autores declaram não haver conflito de interesses.

1 **REFERÊNCIAS**

- 2
- 3 [1] Robker RL, Hennebold JD, Russell DL, Espey LL. Ovulation: a multi-gene,  
4 multi-step process. *Steroids*. 2000;65(10–11):559–70.
- 5 [2] Martínez-Boví R, Plaza-Dávila M, Cuervo-Arango J. The effect of  
6 dexamethasone and flunixin-meglumine on ovulation, endometrial oedema, and  
7 inter-ovulatory interval length in the mare. *Theriogenology*. 2023;197:57–61.
- 8 [3] Lima AG, Dell’Aqua JA Jr, Nichi M, Monteiro GA, Papa FO, Alvarenga MA.  
9 Does clinical treatment with phenylbutazone and meloxicam in the pre-ovulatory  
10 period influence the ovulation rate in mares? *Reprod Domest Anim*.  
11 2015;50(5):771–5.
- 12 [4] McKinnon AO, Squires EL, Vaala WE, Varner DD, eds. *Equine*  
13 *Reproduction*. 2nd ed. Ames: Wiley-Blackwell; 2007.
- 14 [5] Zent WW, Troedsson MHT, Xue JL. Postbreeding uterine fluid  
15 accumulation in a normal population of Thoroughbred mares: a field study. *Proc*  
16 *Am Assoc Equine Pract*. 1998;64–5.
- 17 [6] Cuervo-Arango J, Newcombe JR. Risk factors for the development of  
18 haemorrhagic anovulatory follicles in the mare. *Reprod Domest Anim*.  
19 2010;45(3):473–80.
- 20 [7] Friso AM, Sampaio RV, Rocha LG, Dell’Aqua JA Jr, Alvarenga MA.  
21 Periovarian administration of firocoxibe did not alter ovulation rates and  
22 mitigated post-breeding inflammatory response in mares. *Theriogenology*.  
23 2019;138:24–30.
- 24 [8] Macpherson ML, Troedsson MHT, Pozor M, Squires EL, Klohn AA.  
25 Evidence for anti-inflammatory effects of firocoxibe administered to mares with  
26 experimentally induced placentitis. *Am J Reprod Immunol*. 2021;86(1):e13396.
- 27 [9] Cuervo-Arango J, Domingo-Ortiz R. Systemic treatment with high dose of  
28 flunixin-meglumine is able to block ovulation in mares by inducing hemorrhage  
29 and luteinisation of follicles. *Theriogenology*. 2011;75(4):707–14
- 30 [10] Rojer H, Aurich C. Treatment of estrous mares with the non-steroidal anti-  
31 inflammatory drug vedaprofen reduces the inflammatory response of the  
32 endometrium to insemination. *Anim Reprod Sci*. 2010;121:S104.
- 33 [11] Ginther OJ. *Reproductive biology of the mare: basic and applied aspects*.  
34 1st ed. Cross Plains: Equiservices; 1979.
- 35 [12] Giguère S, Lester GD, Kivett L, Davis JL, Merritt KA, Grubb TL.  
36 Disposition of firocoxibe in late pregnant and early postpartum mares. *J Vet*  
37 *Pharmacol Ther*. 2016;39(2):196–8.
- 38 [13] Sirois, J., & Doré, M. (1997). The late induction of prostaglandin G/H  
39 synthase-2 in equine preovulatory follicles supports its role as a determinant of  
40 the ovulatory process. *Endocrinology*, 138(10), 4427-4434.
- 41 [14] Sirois, J., Sayasith, K., Brown, K. A., Stock, A. E., Bouchard, N., & Doré,  
42 M. (2004). Cyclooxygenase-2 and its role in ovulation: a 2004 account. *Human*  
43 *reproduction update*, 10(5), 373-385.
- 44 [15] Wang, H., Ma, W. G., Tejada, L., Zhang, H., Morrow, J. D., Das, S. K., &  
45 Dey, S. K. (2004). Rescue of female infertility from the loss of cyclooxygenase-2  
46 by compensatory up-regulation of cyclooxygenase-1 is a function of genetic  
47 makeup. *Journal of Biological Chemistry*, 279(11), 10649-10658.
- 48 [16] Vernunft, A., Lapp, R., Vieregutz, T., & Weitzel, J. M. (2022). Effects of  
49 different cyclooxygenase inhibitors on prostaglandin E2 production,

- 1 steroidogenesis and ovulation of bovine preovulatory follicles. *Journal of*  
2 *Reproduction and Development*, 68(4), 246-253.
- 3 [17] Pall, M., Fridén, B. E., & Brännström, M. (2001). Induction of delayed  
4 follicular rupture in the human by the selective COX-2 inhibitor rofecoxib: a  
5 randomized double-blind study. *Human reproduction*, 16(7), 1323-1328.
- 6 [18] Beretta C, Garavaglia G, Cavalli M, et al. Ex vivo COX-1 and COX-2  
7 inhibition in equine blood by phenylbutazone, flunixin meglumine, meloxicam  
8 and firocoxib: informing clinical NSAID selection. *BMC Vet Res*. 2020;16(1):111.  
9 doi:10.1186/s12917-020-02313-3.
- 10 [19] Lees P, Landoni MF, Giraudel J, Toutain PL. Pharmacodynamics and  
11 pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of  
12 veterinary interest. *J Vet Pharmacol Ther*. 2004;27(6):479-490.  
13 doi:10.1111/j.1365-2885.2004.00600.x.
- 14 [20] Kvaternick V, Pollmeier M, Fischer J, Hanson PD. Pharmacokinetics and  
15 metabolism of firocoxibe in horses after oral administration. *Am J Vet Res*.  
16 2007;68(3):385-391. doi:10.2460/ajvr.68.3.385.
- 17 [21] Mire DE, Pulido-Rios MT, Halliwell REW, et al. Comparative  
18 cyclooxygenase selectivity of firocoxib, carprofen, and meloxicam. *Vet Ther*.  
19 2004;5(4):229–240.
- 20 [22] Okada CTC, Dell'Aqua JA Jr, Alvarenga MA, Papa FO, Melo CM,  
21 Dell'Aqua CP. Effect of the flunixin meglumine on pregnancy rates in an equine  
22 embryo transfer program. *J Equine Vet Sci*. 2018;62:40–3.
- 23 [23] Pascottini OB, Aurich C, England G, Grahofer A. General and  
24 comparative aspects of endometritis in domestic species: A review. *Reprod*  
25 *Domest Anim*. 2023;58(Suppl 3):49–71.
- 26 [24] Ignácio FS, Garcia LV, de Souza GG, Amatti LZ, de Barros LD, Bergfelt  
27 DR, et al. Hematological and biochemical effects associated with prolonged  
28 administration of the NSAID firocoxibe in adult healthy horses. *Vet Sci*.  
29 2024;11(6):256.
- 30 [25] Amorim GBAG. Resposta inflamatória uterina após infusão de  
31 prostaglandina E1 (misoprostol) pré-inseminação ou imediatamente após coleta  
32 de embrião em éguas doadoras comerciais [dissertação]. Botucatu (SP):  
33 Universidade Estadual Paulista; 2022.