

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS E ANALGÉSICOS DA
FENILBUTAZONA EM EQUINOS**

Simone Bopp
Médica Veterinária

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL
2011

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS E ANALGÉSICOS DA
FENILBUTAZONA EM EQUINOS**

Simone Bopp

Orientador: Prof. Dr. Carlos Augusto Araújo Valadão

Co-orientador: Prof. Dr. Cláudio Corrêa Natalini

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Cirurgia Veterinária (Cirurgia Veterinária).

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL
Agosto de 2011

B724a Bopp, Simone
Aspectos farmacocinéticos e analgésicos da fenilbutazona em equinos / Simone Bopp. -- Jaboticabal, 2011
xvi, 63 f. ; il. ; 28 cm

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2011
Orientador: Carlos Augusto Araújo Valadão
Banca examinadora: José Corrêa de Lacerda Neto, Rita de Cássia Campbell Machado Botteon, Paulo Sérgio Patto dos Santos, José Antonio Marques
Bibliografia

1. Analgesia-fenilbutazona. 2. Equino-dor. 3. Claudicação-equino.
I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:616.8-009.624:636.1

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação – Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

SIMONE BOPP - nasceu no Rio de Janeiro, RJ, em 30 de janeiro de 1978, filha de Jussara Maria Dorneles Bopp e Carlos Rodolfo Bopp. É médica veterinária, formada pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, em agosto de 2001. Em 2002 ingressou no Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de concentração em Cirurgia Veterinária da UFSM sob orientação do Prof. Dr. Ney Luis Pippi, onde obteve o título de mestre em agosto de 2004 com trabalho de dissertação intitulado: "Clonidina ou sufentanil epidural em cadelas submetidas a ovário-histerectomia". Em 2003 foi professora substituta da Universidade Federal de Santa Maria, lecionando as disciplinas de Anestesiologia Veterinária e Terapêutica Veterinária. Entre 2004-2009 lecionou na Faculdade Integrado de Campo Mourão, PR, ministrando as disciplinas de Farmacologia Veterinária, Anestesiologia Veterinária e Terapêutica Veterinária. Em março de 2007 iniciou o Doutorado no Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Universidade Estadual Paulista – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, SP. Em maio de 2009 foi aprovada no concurso público para vaga do Magistério Superior da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Campus II, Areia, PB, na especialidade de Anestesiologia Veterinária. Na UFPB, além da docência, é responsável pelo serviço de Anestesiologia do Hospital Veterinário do qual atualmente é, também, diretora.

A vida é um grande contrato de risco, tem curvas imprevisíveis e acidentes inevitáveis. A sabedoria não está em não falhar ou sofrer, mas usar nossas falhas para amadurecer e nosso sofrimento para compreender a dor dos outros. Os perdedores vêem os raios e se amedrontam, os vencedores vêem a chuva e com ela a oportunidade de cultivar.

Autor desconhecido

Deus nos concede a cada dia, uma página de vida nova no livro do tempo.

Aquilo que colocarmos nela, corre por nossa conta.

Chico Xavier

À Deus de onde vem toda a minha vontade de viver e força pra sempre continuar em frente.

Aos meus pais... Não existem palavras que possam expressar todo o amor, admiração e respeito que sinto por eles. Eles simplesmente são a essência da minha vida.

DEDICO

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Augusto Araújo Valadão, por ter aceitado me orientar, compreender todas as mudanças que ocorreram na minha vida profissional durante a realização do doutorado e não desistir de mim.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Cláudio Corrêa Natalini, que desde a graduação tem um papel importante na minha vida. Agradeço pela ajuda imprescindível e incentivo durante todos esses anos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária da Universidade Estadual Paulista, Câmpus de Jaboticabal pela oportunidade.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária e Medicina Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista, Câmpus de Jaboticabal, pelos conhecimentos adquiridos durante a realização das disciplinas.

Aos professores que participaram da banca de qualificação pelas inúmeras contribuições ao trabalho.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, onde a parte experimental foi realizada.

À minha irmã, Aline Bopp, pela cumplicidade, incentivo e compreensão.

Aos meus anjos da guarda, Sabrina Marin Rodigheri, Ludmila Rodriguez Moroz e Alexandre Redson Soares da Silva, por sempre terem sido muito mais que amigos fiéis e verdadeiros.

À minha grande amiga que conheci durante o doutorado, Ana Amélia Domingues Gomes, por todo o apoio e estímulo para sempre ir em frente, durante esta etapa da minha vida.

Ao meu grande amigo e colega da UFPB, Rodrigo Norberto Pereira, que sempre fez questão de me mostrar o lado positivo da vida.

Aos amigos que conheci em Jaboticabal, Maristela de Cássia Seudo Lopes e João Henrique Perotta, que sempre me ajudaram em todos os momentos em que eu precisei da ajuda deles.

As minhas irmãs de coração da Paraíba, Danila Barreiro Campos e Fabiana Satake, pela amizade sincera, pelos inúmeros momentos felizes e por toda ajuda na confecção deste trabalho.

À chefe do Departamento de Ciências Veterinárias da UFPB e amiga, Suzana Aparecida Costa de Araújo, por toda a compreensão durante a fase final deste trabalho.

Enfim, agradeço a todos que estiveram ao meu lado durante esta jornada, cujo apoio, ajuda e amizade foram essenciais para que esta etapa fosse cumprida.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE FIGURAS	xii
RESUMO.....	xv
SUMMARY	xvi
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	3
3. MATERIAL E MÉTODOS	16
3.1. Animais.....	16
3.2. Delineamento Experimental	16
3.3. Colocação da Ferradura e Avaliação do Grau de Claudicação.....	17
3.4. Avaliação Clínica.....	19
3.5. Colheita de Sangue e Avaliação Laboratorial.....	20
3.6. Análise Estatística	22
4. RESULTADOS	24
4.1. Avaliação Clínica	24
4.1.1. Grau de Claudicação	24
4.1.2. Frequência Cardíaca	26
4.1.3. Frequência Respiratória	26
4.1.4. Pressão Arterial Sistólica.....	29
4.1.5. Sons Intestinais	29
4.2. Avaliação da Concentração Plasmática de Fenilbutazona e Oxifembutazona	32
4.3. Avaliação hematológica.....	36
4.3.1. Eritrócitos	36
4.3.2. Hemoglobina	37
4.3.3. Volume Globular.....	38
4.3.4. Volume Corpuscular Médio	38
4.3.5. Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média	39

4.3.6. Leucócitos Totais.....	40
4.3.7. Neutrófilos Segmentados	40
4.3.8. Linfócitos	41
4.4. Avaliação Bioquímica	42
4.4.1. Aspartato Aminotransferase	42
4.4.2. Gama-glutamiltransferase	42
4.4.3. Creatinina	43
4.4.4. Uréia.....	44
4.4.5. Creatina Quinase.....	44
5. DISCUSSÃO	46
6. CONCLUSÕES	52
7. REFERÊNCIAS.....	53

LISTA DE TABELAS

Tabela		Página
1	Distribuição dos animais em relação aos tratamentos realizados	17
2	Escala de avaliação do grau de claudicação da AAEP utilizada para avaliação do efeito analgésico de três doses únicas de fenilbutazona (2,2; 4,4 ou 16,6 mg/kg) em equinos	18
3	Média e desvio padrão do grau de claudicação, de acordo com a escala de 0 a 5 da AAEP, de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa	25
4	Média e desvio padrão da frequência cardíaca (bpm) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa	27
5	Média e desvio padrão da frequência respiratória (mpm) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa	28
6	Média e desvio padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa	30
7	Média e desvio padrão dos sons intestinais da fossa paralombar direita (borgorigmos/2minutos) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa	31

8	Média e desvio padrão da concentração plasmática de fenilbutazona ($\mu\text{g/mL}$) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) por via intravenosa....	33
9	Média e desvio padrão da concentração plasmática de oxifembutazona ($\mu\text{g/mL}$) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) por via intravenosa....	34
10	Média e desvio padrão da contagem de eritrócitos ($\times 10^6/\mu\text{L}$) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa	37
11	Média e desvio padrão da concentração de hemoglobina (g/dL) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa	37
12	Média e desvio padrão do volume globular (%) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa	38
13	Média e desvio padrão do volume corpuscular médio (VCM - fl) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa	39
14	Média e desvio padrão da concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM - %) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa	39
15	Média e desvio padrão da contagem de leucócitos totais ($\times 10^3/\mu\text{L}$) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa	40

16	Média e desvio padrão da contagem de neutrófilos segmentados ($\times 10^3/\mu\text{L}$) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa	41
17	Média e desvio padrão da contagem de linfócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa	41
18	Média e desvio padrão da atividade sérica da aspartato aminotransferase (AST – UI/L) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa	42
19	Média e desvio padrão da atividade sérica da gama-glutamilttransferase (GGT- UI/L) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa	43
20	Média e desvio padrão da concentração sérica de creatinina (mg/dL) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa	43
21	Média e desvio padrão da concentração sérica de uréia (mg/dL) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa	44
22	Média e desvio padrão da atividade sérica de creatina quinase (CK – UI/L) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa	45

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1	Ferradura utilizada para produzir dor solear e claudicação nos equinos. a- face externa da ferradura e b- face interna da ferradura 18
2	Esquema do delineamento experimental utilizado para avaliação de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (2,2, 4,4 ou 16,6 mg/kg) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa 22
3	Variação dos valores médios (\pm DP) do grau de claudicação, de acordo com a escala de 0 a 5 da AAEP, de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa. FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg 25
4	Variação dos valores médios Média (\pm DP) da frequência cardíaca (bpm) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa. FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg 27
5	Variação dos valores médios (\pm DP) da frequência respiratória (mpm) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa. FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg 28

- 6 Variação dos valores médios (\pm DP) da pressão arterial sistólica (mmHg) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa. FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg 30
- 7 Variação dos valores médios (\pm DP) dos sons intestinais da fossa paralombar direita (borgorigmos/2minutos) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa. FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg 31
- 8 Variação dos valores médios (\pm DP) da concentração plasmática de fenilbutazona (μ g/mL) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) por via intravenosa. FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg..... 33
- 9 Variação dos valores médios (\pm DP) da concentração plasmática de oxifembutazona (μ g/mL) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) por via intravenosa. FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg..... 34
- 10 Variação da relação entre o grau de claudicação, de acordo com a escala de 0 a 5 da American Association of Equine Practitioners, concentração plasmática de fenilbutazona (μ g/mL) e concentração plasmática de oxifembutazona (μ g/mL) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com dose única de 2,2 mg/kg de fenilbutazona por via intravenosa 35

- 11 Variação da relação entre o grau de claudicação, de acordo com a escala de 0 a 5 da American Association of Equine Practitioners, concentração plasmática de fenilbutazona ($\mu\text{g/mL}$) e concentração plasmática de oxifembutazona ($\mu\text{g/mL}$) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com dose única de 4,4 mg/kg de fenilbutazona por via intravenosa 35
- 12 Variação da relação entre o grau de claudicação, de acordo com a escala de 0 a 5 da American Association of Equine Practitioners, concentração plasmática de fenilbutazona ($\mu\text{g/mL}$) e concentração plasmática de oxifembutazona ($\mu\text{g/mL}$) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com dose única de 16,6 mg/kg de fenilbutazona por via intravenosa 36

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS E ANALGÉSICOS DA FENILBUTAZONA EM EQUINOS

RESUMO - Os equinos apresentam predisposição elevada às lesões do sistema locomotor desenvolvendo, em consequência disso, respostas inflamatória e álgica. O anti-inflamatório não esteroideal fenilbutazona é um dos fármacos mais utilizados no tratamento da inflamação e da dor músculo-esquelética nos equinos. Objetivou-se com este estudo avaliar os efeitos clínicos da administração em dose única de fenilbutazona nas doses de 2,2, 4,4 ou 16,6 mg/kg por via intravenosa em equinos submetidos à claudicação experimental reversível induzida por dois parafusos fixados à ferradura, ajustados para exercerem pressão solear e, conseqüentemente, causar desconforto e claudicação controlada. Por meio deste modelo, estudou-se a concentração plasmática da fenilbutazona e da oxifembutazona e a resposta clínica de seis equinos adultos, saudáveis submetidos a três doses de fenilbutazona, em um intervalo de sete dias. Os parafusos foram apertados e ajustados para produzirem compressão solear capaz de induzir claudicação de grau 3 ou 4, segundo escala da AAEP, e foram mantidos por um período de 24h. Avaliou-se grau de claudicação, frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial sistólica, sons intestinais, concentração plasmática da fenilbutazona e oxifembutazona, parâmetros hematológicos e bioquímicos. As três doses demonstraram eficácia clínica, sem produção de efeitos adversos. A concentração plasmática da fenilbutazona e da oxifembutazona foi diretamente proporcional à dose aplicada, entretanto o aumento da dose não aumentou a eficácia, haja vista que não houve diferença entre os tratamentos com fenilbutazona na redução do grau de claudicação.

Palavras-Chave: claudicação, dor, fenilbutazona, oxifembutazona

PHARMACOKINETICS AND ANALGESICS EFFECTS OF PHENYLBUTAZONE IN HORSES

SUMMARY – Horses present high predisposition to lesions in the locomotor system and consequent development of inflammatory and pain responses. Nonsteroidal anti-inflammatory phenylbutazone is one of the most used drugs in the treatment of inflammation and musculoskeletal pain in horses. The aim of this study was to evaluate the clinical effects of single intravenous administration of phenylbutazone in doses of 2.2, 4.4 or 16.6 mg/kg in horses submitted to experimental reversible lameness induced by two screws attached to horseshoe and adjusted to exert solar pressure and cause discomfort and controlled lameness. By this model, we studied plasma concentration of phenylbutazone and oxyphenbutazone and clinical response of six adult healthy horses submitted to three doses of phenylbutazone in an interval of seven days. Screws were tightened and adjusted to produce compression of the sole and induce lameness of third or fourth degree, according to the AAEP scale, staying in place for 24 hours. We have assessed lameness degree, heart rate, respiratory rate, systolic blood pressure, bowel sounds, plasma concentration of phenylbutazone and oxyphenbutazone, and hematological and biochemical parameters. All three doses of phenylbutazone demonstrated clinical efficacy without producing adverse effects. Plasma concentration of phenylbutazone and oxyphenbutazone was directly proportional to the applied dose, however the increase of dose did not increase its efficiency, since there was no difference between treatments with phenylbutazone in the reduction of the degree of lameness.

Keywords: lameness, pain, phenylbutazone, oxyphenbutazone

1. INTRODUÇÃO

Os equinos são animais utilizados para o trabalho e atividades desportivas, com predisposição elevada a lesões no sistema locomotor e conseqüente desenvolvimento de reação inflamatória em resposta aos traumas (BORJA, 2008). As injúrias músculo-esqueléticas resultam em perdas econômicas importantes na equideocultura. Em um estudo prospectivo realizado por BAILEY et al. (1999) com o acompanhamento de equinos de até três anos de idade em treinamento, foi relatado que os episódios de claudicação foram responsáveis por 56,2% dos dias de ausência ao treino.

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) estão entre os medicamentos mais utilizados em Medicina Veterinária para tratamento de desordens músculo-esqueléticas em função de suas propriedades anti-inflamatória e analgésica e devido a facilidade na sua aquisição. Os AINEs podem ser classificados em inibidores não seletivos da enzima ciclooxigenase e inibidores seletivos da ciclooxigenase dois. Considerando o grupo dos AINEs não seletivos, destaca-se a fenilbutazona, descoberta em 1950, como o AINE de eleição para tratamento das claudicações na espécie equina.

Nos equinos a dose da fenilbutazona pode variar de 2,2 a 4,4 mg/kg, administrada em intervalos de 12 ou 24 horas. Todavia, com base no pressuposto de que doses maiores apresentam maior eficácia, a fenilbutazona tem sido comumente administrada em doses maiores a 4,4 mg/kg/dia, desconsiderando o risco potencial de intoxicação. Os efeitos adversos da fenilbutazona geralmente ocorrem quando doses elevadas e/ou tratamentos prolongados são adotados, embora devido a variações na susceptibilidade e na condição clínica, os equinos podem desenvolver quadros de intoxicação mesmo com o emprego de doses terapêuticas.

Estudos demonstram que existe uma relação não linear entre a dose empregada, a concentração plasmática e eficácia terapêutica da fenilbutazona. PIPERNO et al. (1968) observaram que a concentração plasmática de fenilbutazona não aumenta na mesma proporção da dose administrada, assim, a duplicação da dose de 4,4 para 8,8 mg/kg aumentou a concentração plasmática em 33%, mas ao quadruplicar a dose para

17,6 mg/kg a concentração aumentou em 300%. Segundo TOUTAIN et al. (1994) o efeito máximo da fenilbutazona é obtido com 2 mg/kg, não havendo diferença na intensidade do efeito para 4 mg/kg e 8 mg/kg. Já a duração do efeito está relacionada de forma não linear com a dose, sendo que 2 mg/kg produz efeito por 8 horas, 4 mg/kg por 12 horas e 8 mg/kg por 24 horas.

No intuito de se avaliar eficácia analgésica, modelos experimentais que induzem claudicação reversível nos equinos têm sido propostos. O uso de ferraduras adaptadas com parafusos exercendo pressão sobre a sola do casco produz efeito nociceptivo que induz estímulo algico e, conseqüentemente, claudicação. A maioria dos estudos utilizando ferraduras com parafusos teve como objetivo avaliar a analgesia da sola do casco através do bloqueio anestésico de diferentes estruturas anatômicas.

Não existem estudos até o momento utilizando a ferradura adaptada com dois parafusos como modelo de dor para avaliação da eficácia analgésica da fenilbutazona em equinos. Da mesma forma, a literatura científica é escassa quanto a relação entre a concentração plasmática da fenilbutazona e os efeitos clínicos deste fármaco na espécie equina.

Sendo assim, buscou-se avaliar:

- O efeito analgésico e os efeitos tóxicos de três doses únicas de fenilbutazona administrada por via intravenosa em equinos submetidos a modelo de claudicação por meio de compressão solear induzida por dois parafusos fixados à ferradura.

- As concentrações plasmáticas de fenilbutazona e oxifembutazona após administração de três doses únicas de fenilbutazona administrada por via intravenosa em equinos.

- A relação entre três doses únicas de fenilbutazona administrada por via intravenosa com as concentrações plasmáticas de fenilbutazona e oxifembutazona e o efeito analgésico em equinos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A dor, segundo a “International Association for the Study of Pain”, é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada à lesão tecidual real ou potencial. Ela altera a fisiologia e o comportamento animal como forma de reduzir ou evitar danos, diminuir a probabilidade de reincidência e favorecer a cura (MOLONY & KENT, 1997).

Sob circunstâncias fisiológicas, estímulos mecânicos, térmicos e/ou químicos estimulam nociceptores de alto limiar associados com fibras do tipo A delta e C para sinalizar um estímulo nocivo. Todo estímulo nocivo está associado com algum grau de inflamação tecidual que inicia uma cascata de sensibilização celular, na qual as células lesadas e as fibras aferentes primárias liberam um grande número de mediadores químicos, incluindo substância P e neurocinina A, que apresentam efeitos diretos sobre as fibras simpáticas (LAMONT et al., 2000).

A estimulação simpática induz respostas que resultam em vasoconstrição, aumento da resistência vascular periférica, aumento do débito cardíaco através do acréscimo do volume circulante e da frequência cardíaca, aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio, além de respostas endócrinas (KLAUMANN et al., 2008).

Ainda em resposta a injúria tecidual, ocorre vasodilatação com extravasamento de proteínas plasmáticas, recrutamento de células inflamatórias e a liberação de mediadores inflamatórios como íons hidrogênio e potássio, noradrenalina, serotonina, bradicinina, histamina, citocinas, óxido nítrico e os produtos do metabolismo do ácido araquidônico: prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos (KRAYCHETE et al., 2006).

Alguns desses mediadores ativam nociceptores periféricos diretamente produzindo dor espontânea, enquanto outros atuam indiretamente via células inflamatórias para estimular a liberação adicional de substâncias algícas (LAMONT et al., 2000).

A dor fisiológica ocorre após vários tipos de estímulos nocivos, faz parte de um mecanismo de defesa natural do organismo, avisando do contato com insultos potencialmente danosos. Apresenta portanto caráter protetor e é totalmente diferente da dor resultante de um dano tecidual. Em muitas situações o estímulo nocivo não é transitório e pode estar associado com inflamação tecidual e injúria nervosa. Este tipo de dor é chamada de dor patológica (KLAUMANN et al., 2008).

A dor patológica pode surgir da injúria de diversos tipos de tecidos envolvendo mecanismo distintos, sendo classificada como dor inflamatória ou dor neuropática. Também pode ser classificada em relação ao período de evolução, em dor aguda ou crônica. A dor aguda é causada por uma injúria tecidual e ativação dos nociceptores no local da lesão, sendo, em geral, acompanhada de alterações autonômicas e respondendo ao tratamento com analgésicos. O processo de cura geralmente leva alguns dias ou poucas semanas, desaparecendo com a resolução do processo que a originou (LOESER & MELZACK, 1999).

A dor crônica, por sua vez, é aquela que persiste além do tempo necessário para a cura da lesão, estendendo-se por meses ou anos. A terapia consiste na utilização de associação de fármacos analgésicos e anestésicos e, por vezes o emprego de técnicas como acupuntura, laser e ultrassom (ASHBURN & STAATS, 1999).

Os fármacos mais utilizados na Medicina Veterinária para tratar os processos algícos são os opióides, anti-inflamatórios não esteroidais, corticosteróides, anestésicos locais, ciclohexaminas, agonistas alfa-2 adrenérgicos, antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes (NATALINI, 2007).

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) estão entre os agentes terapêuticos mais utilizados em Medicina Veterinária, por terem ação analgésica, anti-inflamatória, antipirética, antitrombótica e antiendotóxica (MacALLISTER, 1994) e por serem fármacos de fácil aquisição e custo acessível (POZZOBON, 2010).

Em equinos, os AINEs são considerados a melhor opção para o tratamento das afecções do sistema locomotor, bem como das desordens gastrintestinais que cursam com endotoxemia (MELO et al., 2009).

Os efeitos produzidos pelos AINES estão relacionados à inibição da enzima ciclooxigenase (COX) e, portanto, inibição da produção de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos (BOTTING, 2006; VANE, 1971).

A produção de prostaglandinas (PGs), tromboxanos (TXs) e leucotrienos inicia-se em resposta a um dano tecidual, fazendo com que as membranas fosfolipídicas liberem ácido araquidônico (AA). Este serve de substrato para as enzimas ciclooxigenase e lipoxigenase (MacALLISTER, 1994).

A conversão do AA em PGG₂ e desta em PGH₂, também chamadas de endoperoxidases cíclicas, ocorre por meio das enzimas prostaglandina G e prostaglandina H sintetase (COX), respectivamente através de reações de oxidação e redução. A partir da PGH₂ há a formação dos eicosanóides, derivados do ácido eicosanóide, formado por cadeia de 20 carbonos que incluem outras prostaglandinas (PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂), prostaciclina (PGI₂) e tromboxanos (TXA₂ e TXB₂). Os eicosanóides são sintetizados por várias células, incluindo as plaquetas, e produzem uma gama de efeitos no organismo, englobando praticamente todas as funções biológicas, além de serem importantes mediadores da dor, febre e processo inflamatório (BOTTING, 2006).

Além de inibirem as prostaglandinas a nível periférico e central, outros mecanismos de ação têm sido propostos para os AINEs no intuito de explicar a interferência destes fármacos na função neutrofílica e atividade antinociceptiva não ligada às prostaglandinas (MacALLISTER, 1994). A liberação de peptídeos opióides endógenos, o bloqueio da liberação de serotonina e dos receptores N-metil D-aspartato podem estar relacionados aos efeitos analgésicos. Os AINEs podem ter atividade sobre o metabolismo celular, sistema de segundo mensageiro e efeitos antinociceptivos no SNC.

A enzima ciclooxigenase apresenta duas isoformas. A ciclooxigenase 1 (COX-1) denominada constitutiva, relacionada com funções fisiológicas e a ciclooxigenase 2 (COX-2) que é expressa principalmente em eventos inflamatórios, sendo induzida por algum estímulo ou lesão (BRZOZOWSKI et al., 2001).

No trato gastrointestinal a PGE₂, sintetizada a partir da COX-1, é responsável por manter o fluxo sanguíneo da mucosa gástrica e intestinal, está associada à produção de muco, secreção de bicarbonato, inibição da secreção gástrica, vasodilatação, regeneração epitelial, divisão celular e angiogênese (HALTER et al., 2001; PESKAR et al., 2001).

As prostaglandinas também interferem na motilidade gastrointestinal, cujo efeito varia dependendo da região intestinal e da orientação da musculatura lisa. No estudo realizado por VAN HOOGMOED et al. (2000) a PGI₂ diminuiu a atividade contrátil da musculatura lisa circular do cólon ventral e aumentou da flexura pélvica. A PGE₂ aumentou a força contrátil da musculatura lisa longitudinal do cólon dorsal e ventral e a PGF_{2α} aumentou a contratilidade da musculatura longitudinal do cólon dorsal, ventral e flexura pélvica. Segundo MELO et al. (2007) o aumento da contratilidade se deve a elevação da concentração de cálcio citosólico, redução da síntese de AMP cíclico ou indução da liberação de acetilcolina pelo plexo mioentérico. Por isso, os fármacos que inibem as PGs causam distúrbios no sistema gastrointestinal, principalmente ulcerações gástricas e intestinais.

Nos rins as prostaglandinas exercem pouca ou nenhuma influência no controle do fluxo renal e na taxa de filtração glomerular em humanos ou animais saudáveis. Entretanto, em resposta à hipoperfusão renal, os rins aumentam a produção local de prostaglandinas, que são autoreguladoras da perfusão renal, por meio da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (CARMICHAEL & SHANKEL, 1985). A inibição da síntese de prostaglandinas pelos AINEs resulta em diminuição da capacidade dos rins em autorregular o fluxo sanguíneo renal (GUNSON & SOMA, 1983). Necrose da crista medular renal tem sido descrita como manifestação de nefropatia induzida por AINEs em humanos (CARMICHAEL & SHANKEL, 1985), bem como em equinos tratados com fenilbutazona, privados de água (GUNSON & SOMA, 1983) e sem privação de água (READ, 1983).

Nas plaquetas, por meio da ação da enzima TX sintetase, há a formação do TXA₂, que induz a agregação e adesão plaquetária e causa vasoconstrição. Já nas células do endotélio vascular, a PGI₂ é formada pela ação da enzima prostaciclina

sintetase e possui efeitos opostos aos do TX, ou seja, inibição da agregação plaquetária e vasodilatação (BRICKS & SILVA, 2005).

Os AINEs têm sido associados à hepatotoxicidade idiossincrática em pacientes humanos suscetíveis. Evidências experimentais sugerem aumento da concentração do fármaco no compartimento hepatobiliar, formação de subprodutos reativos que modificam a carga das proteínas, produção de estresse oxidativo e lesão mitocondrial como causas da toxicidade. Fatores genéticos e/ou adquiridos do paciente podem estimular as vias que levam à toxicidade hepática ou inibir as vias de detoxificação. Pode ocorrer aumento da concentração sérica das aminotransferases, necrose hepatocelular e/ou colestase hepática (LACROIX et al., 2004; BOELSTERLI, 2002).

Sendo assim, a toxicidade dos AINEs depende, entre outros fatores, da sua seletividade sobre as isoformas 1 e 2 da ciclooxigenases. Como ambas estão presentes no trato gastrointestinal e nos rins, os AINEs podem causar, em maior ou menor grau, lesão nesses órgãos (BRICKS & SILVA, 2005).

Os AINEs mais utilizados na espécie equina bloqueiam tanto a COX-1 quanto a COX-2, causando efeitos adversos (POZZOBON et al., 2008). Tais efeitos aparecem com maior frequência quando os AINEs são usados em tratamentos prolongados e/ou em doses altas (POZZOBON, 2010).

Dentro do grupo dos AINEs não seletivos encontra-se a fenilbutazona, derivado pirazolônico, (SABATÉ et al., 2009) que produz seus efeitos através da inibição da ciclooxigenase 1 e 2, impedindo a formação de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos a partir da PGH_2 (LEES et al., 1987).

A fenilbutazona foi introduzida na Medicina Veterinária em 1950 e logo se tornou o AINE de escolha na clínica de equinos (TOBIN et al., 1986), sendo indicada para o tratamento de distúrbios músculo-esqueléticos para reduzir a dor e a inflamação (KEEGAN et al., 2008). Também é relatado que a fenilbutazona diminui os efeitos adversos, mas não aumenta a sobrevivência, em potes com endotoxemia (BURROWS, 1981).

A fenilbutazona liga-se em torno de 98% às proteínas plasmáticas, principalmente a albumina. Esta alta ligação proteica limita sua distribuição, mas facilita

a passagem para o exsudato inflamatório, fazendo com que sua concentração seja maior no exsudato em relação ao plasma (TOBIN et al., 1986).

Após biotransformação hepática, dá origem a dois subprodutos: oxifembutazona e gama-hidroxi-fembutazona, sendo o primeiro deles farmacologicamente ativo (MEALEY et al., 1997). Juntos, estes metabólitos correspondem a cerca de 25% do total do fármaco administrado, os quais são, posteriormente, excretados pela urina (LEES & HIGGINS, 1985). Nos equinos menos de 2% da fenilbutazona é excretada inalterada na urina (TOBIN et al., 1986).

O primeiro estudo farmacocinético com fenilbutazona em equinos foi realizado por PIPERNO et al. (1968). Estes autores estabeleceram a meia-vida plasmática da fenilbutazona intravenosa em 3,5h com a dose de 4,4 mg/kg e 6h com a dose de 17,6 mg/kg. Estes autores também observaram que a concentração plasmática de fenilbutazona não aumenta na mesma proporção da dose administrada, assim, a duplicação da dose de 4,4 para 8,8 mg/kg aumentou a concentração plasmática em 33%, mas quadruplicando a dose para 17,6 mg/kg a concentração aumentou em 300%.

Embora exista relação entre a dose e concentração plasmática, poucos estudos têm demonstrado uma relação linear entre a concentração plasmática e a eficácia terapêutica (TOUTAIN et al., 1994; GERRING et al., 1981), especialmente em Medicina Veterinária. No que se refere à fenilbutazona, a produção do subproduto ativo oxifembutazona e o acúmulo no exsudato inflamatório podem explicar a dificuldade para se estabelecer essa relação (TOUTAIN et al., 1994).

Após administração intravenosa, a fenilbutazona apresenta meia-vida de eliminação entre três e 10 horas. Sua excreção segue cinética dose-dependente em cães e equinos, apresentando, desta forma, meia vida de eliminação mais longa com doses mais altas. Essa elevação da meia-vida plasmática dose-dependente também pode ser demonstrada quando a fenilbutazona é administrada em doses repetidas (DAVIS, 2007; TOBIN et al., 1986).

Apesar de possuir meia-vida de eliminação relativamente curta, a fenilbutazona apresenta duração de ação longa (KEEGAN et al., 2008, TOBIN et al., 1986). Pesquisadores sugerem que o subproduto ativo, a oxifembutazona, seja um dos

responsáveis pela duração de efeito do fármaco. Além disso o acúmulo de fenilbutazona e oxifembutazona no exsudato inflamatório devido a taxa de depuração baixa, principalmente da oxifemilbutazona, pode contribuir para o aumento da duração da ação (LEES & HIGGINS, 1987; LEES et al., 1986).

TOUTAIN et al. (1994) avaliaram a concentração plasmática e a eficácia terapêutica de 4 mg/kg em dose única intravenosa de fenilbutazona em equinos utilizando um modelo experimental de artrite. Através de um modelo integrado de farmacocinética/farmacodinâmica os autores simularam a intensidade e a duração de efeito das doses de 2, 4 e 8 mg/kg e concluíram que o efeito máximo é obtido com 2mg/kg, não havendo diferença na intensidade do efeito para 4 mg/kg e 8 mg/kg. Já a duração do efeito está relacionada de forma não linear com a dose, sendo que 2mg/kg produziu efeito por 8 horas, 4mg/kg por 12 horas e 8 mg/kg por 24 horas.

HU et al. (2005) avaliaram os efeitos analgésicos da fenilbutazona com doses de 4,4 mg/kg e 8,8 mg/kg, administrada por via intravenosa, uma vez ao dia, por quatro dias, em equinos com claudicação crônica, não encontrando diferença na eficácia entre os tratamentos, porém, a dose de 8,8 mg/kg apresentou maior duração de efeito.

A dose recomendada varia de 2,2 a 4,4 mg/kg, a cada 12 ou 24 horas (MacALLISTER, 1994). Segundo MacKAY et al. (1983) a dose intravenosa não deve ultrapassar 2 g/dia por 5 dias, passando para administração via oral caso seja necessário a continuidade do tratamento.

Com base no pressuposto de que uma dose maior está associada com aumento de eficácia (COLLINS & TYLER, 1984) a fenilbutazona é comumente administrada em doses maiores a 4 mg/kg/dia, apesar do potencial para intoxicação.

Em equinos a toxicidade da fenilbutazona está associada à administração concomitante com outros AINEs, como o flunixin meglumine (KEEGAN et al., 2008), aplicação de doses altas, tratamentos prolongados, susceptibilidade individual, idade e raça (SNOW et al. 1979). Além disso, fatores predisponentes como desidratação, enfermidade renal ou hepática e septicemia contribuem para o quadro tóxico (TOBIN et al., 1986). Em função disso, alguns equinos podem ser intoxicados mesmo com a utilização de doses terapêuticas. Segundo HUNT et al. (1985) quanto mais velho for o

equino, maiores serão as chances de intoxicação, mesmo com a utilização de doses baixas.

Efeitos adversos importantes da fenilbutazona foram relatados em pôneis que receberam 10 mg/kg por via oral, durante 14 dias, incluindo anorexia, depressão, edema abdominal, diminuição da concentração de proteínas plasmáticas totais e cálcio, aumento na concentração de uréia, úlceras na cavidade oral e edema de submucosa no intestino grosso (SNOW et al., 1979).

A partir dessa ocorrência, diversos pesquisadores têm confirmado o potencial da fenilbutazona em causar reações adversas em pôneis, potros e equinos adultos quando o fármaco é administrado por longos períodos em doses igual ou acima de 4,4 mg/kg. No estudo realizado por MacALLISTER (1983), no qual dez pôneis foram tratados com 10 mg/kg de fenilbutazona, uma vez ao dia, durante 14 dias, os sinais de intoxicação ocorreram a partir do quinto dia. Seis animais utilizados no estudo morreram entre 7 a 20 dias, todos apresentando ulcerações gastrintestinais e necrose papilar renal.

MacKAY et al. (1983) utilizaram fenilbutazona nas doses de 30 mg/kg, por via oral e 8, 15 e 30 mg/kg, por via intravenosa, durante duas semanas e observaram neutropenia com desvio a esquerda, aumento progressivo da uréia e creatinina, ulcerações gastrintestinais e necrose papilar renal.

A toxicidade da fenilbutazona também foi avaliada por TRAUB et al. (1983) através de exame clínico, perfil bioquímico, exames de imagem e exames *postmortem* em potros que receberam 10 mg/kg/dia via oral por períodos variando entre 12 e 42 dias. Estes autores observaram os mesmos efeitos relatados por MacKAY et al. (1983).

Em um estudo retrospectivo realizado por COLLINS & TYLER (1984) os efeitos adversos observados em equinos que receberam doses acima de 8 mg/kg/dia foram anorexia, depressão, cólica, hipoproteinemia, diarreia, melena, perda de peso, edema ventral, petéquias nas mucosas, ulcerações no trato gastrointestinal, necrose papilar renal e morte. Estas alterações também são relatadas por TOBIN et al. (1986).

MESCHTER et al. (1990) conseguiram reproduzir experimentalmente sinais clínicos de intoxicação ao administrarem 13,46 mg/kg de fenilbutazona intravenosa a cada 24 horas, por quatro dias em equinos adultos e MacALLISTER et al. (1993)

observaram lesões na mucosa gastrintestinal e necrose da cristal renal em equinos tratados com 4,4 mg/kg de fenilbutazona intravenosa a cada 8 horas, durante 12 dias.

As reações adversas da fenilbutazona sobre o fígado não são tão frequentes quanto às gastrintestinais, contudo, a fenilbutazona é um fármaco de elevada biotransformação hepática. Os AINEs podem provocar colestase, alterando transaminases, gama-glutamiltransferase (GGT) e bilirrubina. A bilirrubina aumenta precocemente e a GGT é a que apresenta maior aumento (GARCIA RODRÍGUEZ et al., 1994).

LESS et al. (1983) avaliaram as alterações hematológicas e bioquímicas de fenilbutazona administrada por via oral por 15 dias, seguindo o esquema de 4 mg/kg a cada 12 horas por quatro dias, 2 mg/kg a cada 12 horas por quatro dias e 2 mg/kg a cada 24 horas por sete dias. No terceiro dia de tratamento um animal apresentou aumento da concentração sérica da enzima aspartato aminotransferase (AST) e neutropenia, seguida de neutrofilia. Em um estudo muito semelhante TAYLOR et al. (1983) não constataram alterações no hemograma e no perfil bioquímico hepático e renal de equinos. A única diferença no esquema de tratamento foi que estes autores utilizaram 4 mg/kg a cada 12 horas apenas por um dia, totalizando 12 dias de tratamento.

LEES & HIGGINS (1987) relataram atividade aumentada da aspartato aminotransferase e glutamato deidrogenase, diminuição do hematócrito e hemoglobina em equinos que receberam fenilbutazona oral em pasta, uma vez ao dia, na dose de 8,8 mg/kg no primeiro dia, seguido de 3,3 mg/kg durante 9 dias.

Os achados hematológicos nos casos de intoxicação por fenilbutazona variam em função do estado clínico do paciente e do curso da intoxicação (COLLINS & TYLER, 1984; MacALLISTER, 1983). MacKAY et al. (1983) relataram a ocorrência de neutropenia com desvio à esquerda em casos de intoxicação. No entanto, neutrofilia e linfopenia podem ser observadas com a evolução do quadro clínico (LEES et al., 1983).

Em relação às lesões renais, necrose papilar renal foi relatada em equinos que receberam fenilbutazona em doses terapêuticas, privados de água por 36 a 48h antes da eutanásia. Neste estudo, um grupo foi composto por equinos que receberam

fenilbutazona e não tiveram restrição hídrica. Estes animais não desenvolveram necrose papilar (GUNSON & SOMA, 1983).

READ (1983) relatou trinta e cinco casos de necrose medular renal em equinos submetidos a necropsia em um período de três anos. Os animais receberam doses terapêuticas de fenilbutazona, durante um período que variou de seis dias a 12 anos. Em 18 destes animais foram feitos exames de função renal *antemortem*, com valores de uréia e creatinina acima de 35 mg/dL e 2 mg/dL, respectivamente. Estes animais também apresentaram valores de hematócrito acima de 50%.

Em um estudo onde a fenilbutazona foi administrada em potros, na dose de 5 mg/kg por via intravenosa, a cada 12 horas durante 10 dias, não foram observadas alterações no hemograma, uréia, creatinina, aspartato aminotransferase e gama-glutamilttransferase (GEOR et al.,1989). LEVEILLE et al. (1996) também não observaram alterações hematológicas e bioquímicas com a administração de 5 mg/kg de fenilbutazona via oral, a cada 12 horas, durante uma semana, em três potros neonatais.

Os equinos são utilizados em situações que os predispõem a artrites, tendinites e micro-fraturas, levando ao desenvolvimento de quadros agudos ou crônicos de dor (SHORT, 1995), necessitando na maioria das vezes de terapia anti-inflamatória. As injúrias que envolvem as articulações distais dos membros são a principal causa de queda no desempenho atlético (PALMER & BERTONE, 1994).

A avaliação da dor em animais continua sendo até os dias de hoje objeto de estudos em função da dificuldade que os profissionais encontram em como mensurá-la, pois um mesmo estímulo doloroso pode desencadear respostas diferentes entre as espécies animais e mesmo entre indivíduos da mesma espécie ou raça (RAEKALLIO et al., 1997).

O comportamento é o componente principal na avaliação da dor em animais, já que normalmente está alterado, entretanto, para uma avaliação mais abrangente, as alterações comportamentais devem ser complementadas com a observação das alterações fisiológicas (BUSSIERES et al., 2008).

Comportamentos relacionados com dor desencadeada por afecções do sistema locomotor em equinos incluem relutância em se movimentar, encurtamento do passo, ruído diferenciado no impacto com o solo, movimentação vertical da cabeça, inquietação e distribuição anormal do peso (LERCHE & MUIR, 2009). Os animais também podem apoiar e levantar constantemente o membro, aliviar o peso do membro afetado, mantendo-o discretamente flexionado. Já as alterações fisiológicas relacionadas à dor se caracterizam por estímulo do sistema nervoso simpático, como aumento da frequência cardíaca, respiratória e da pressão arterial, dilatação da pupila e sudorese abundante. Adicionalmente ocorre ativação do metabolismo com aumento da secreção dos hormônios do catabolismo e do estresse (LUNA & TEIXEIRA NETO, 2006).

Com o propósito de estudar o efeito de diferentes fármacos e técnicas no alívio da claudicação em equinos, vários modelos experimentais são descritos através da indução principalmente de osteoartrite, sinovite e tendinite (FIRTH et al., 1987; SILVER et al., 1983; GOODSHIP et al., 1982; AUER et al., 1980). A utilização destes modelos nem sempre permite o retorno normal da locomoção em todos os animais avaliados.

Em 1988, MERKENS & SCHAMHARDT utilizaram como modelo experimental para estudo de claudicação em equinos uma ferradura com dois parafusos de 25 mm de comprimento e 8 mm de diâmetro, cada um localizado no anel interno dos ramos lateral e medial, os quais produziam pressão controlada na sola do casco. Este método, pela eficácia apresentada, passou a servir como modelo clássico de indução experimental de dor solear. Estes autores induziram três diferentes graus de claudicação com a ferradura adaptada, modificando a pressão exercida na sola ao apertar ou soltar os parafusos, para avaliar a locomoção em seis equinos (MERKENS & SCHAMHARDT, 1988a; 1988b).

SCHUMACHER et al. (1999) utilizaram modelo de ferradura com dois parafusos com rosca de 3/8" soldados em cada lado do ramo interno da mesma, dorsal ao ápice da ranilha, para avaliar o efeito da administração de 10 mL de mepivacaína na articulação interfalangeana distal sobre a dor induzida na sola do casco.

O mesmo modelo experimental utilizado por MERKENS & SCHAMHARDT (1988a) foi reproduzido por XIE et al. (2001), para testar os efeitos da eletro-acupuntura sobre o escore de claudicação em equinos normais e sobre a produção de β endorfina.

SCHUMACHER et al. (2001a) utilizaram uma ferradura modificada com quatro parafusos na face interna de cada ramo, dois nos ângulos da sola e dois na margem dorsal, para avaliar o efeito da administração de 3,5 mL de mepivacaina 2% na bursa navicular sobre claudicação induzida pela pressão dos parafusos nas duas regiões, separadamente.

Estes autores (SCHUMACHER et al., 2001b) também induziram claudicação utilizando o mesmo modelo de ferradura, porém com os quatro parafusos apertados simultaneamente para avaliar o efeito de dois volumes de mepivacaina 2% (6 e 10 mL) administrados na articulação interfalangeana distal.

No estudo conduzido por SARDARI et al. (2002), a claudicação experimental foi induzida em seis equinos pela colocação da ferradura com dois parafusos produzindo pressão na margem dorsal da sola. Os autores analisaram o efeito de 6 mL de lidocaína administrada na articulação interfalangeana distal e de 3,5 mL do mesmo anestésico administrado na bursa navicular, em diferentes momentos.

Livesey e Trout utilizaram um modelo de ferradura com apenas um parafuso soldado na região da pinça em oito equinos normais, para induzir claudicação. Após o bloqueio do nervo digital palmar, com o desaparecimento da claudicação, os autores provaram que este nervo dessensibiliza também a região frontal do casco (CLARK, 2003).

SEINO et al. (2003) relataram o uso de uma ferradura com barra (desenvolvida originalmente para tratamento de laminite clínica) como modelo de claudicação em equinos, para avaliar a analgesia produzida por pomada à base de capsaicina aplicada sobre a região dos nervos digitais palmares medial e lateral.

HARPER et al. (2007) induziram claudicação com o uso de ferradura com parafusos, sendo esta colocada nos dois membros torácicos. Em um dos membros, os parafusos foram colocados na margem dorsal da sola e no membro oposto na região

dos ângulos da sola para avaliar o efeito do bloqueio anestésico da bainha do tendão flexor digital.

O modelo da ferradura com parafusos para induzir claudicação também foi utilizado por NICOLETTI et al. (2007) para testar a eficácia da neurólise química dos nervos palmares em equinos, com álcool benzílico 0,75% e álcool etílico absoluto. Neste modelo, porém, foi aplicada uma ferradura com duas barras e cinco orifícios com rosca para parafusos de 6 mm de diâmetro e comprimentos de 11 mm, 15 mm e 18 mm aplicados em diferentes pontos.

3. MATERIAL E MÉTODOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, em conformidade com as normas internacionais para o uso de animais de experimentação (processo nº 12176).

3.1. ANIMAIS

Foram utilizados seis equinos, três da raça Crioula e três sem raça definida, sendo cinco machos castrados e uma fêmea, com idades entre três e 10 anos e peso corpóreo médio de 457,5 kg (variando entre 401 e 533 kg), considerados hígidos por meio de exames clínico e laboratoriais (hemograma, uréia, creatinina e AST).

Quinze dias antes do início do experimento os animais foram alojados em piquetes, nas dependências da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, com alimentação a base de campo nativo, 2 kg/dia/animal de ração comercial e água *ad-libitum*. Os equinos foram mantidos nesse local durante a fase experimental.

3.2. DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

O estudo constou de quatro grupos experimentais formados por todos os animais. Cada animal foi submetido aos quatro tratamentos (T), em ocasiões distintas, com intervalo de sete dias entre os tratamentos (*wash out time*), conforme Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição dos animais em relação aos tratamentos realizados.

	Equino 1	Equino 2	Equino 3	Equino 4	Equino 5	Equino 6
Semana 1	T 1	T2	T3	T4	T1	T2
Semana 2	T2	T3	T4	T1	T2	T3
Semana 3	T3	T4	T1	T2	T3	T4
Semana 4	T4	T1	T2	T3	T4	T1

T1 – Fenilbutazona 2,2mg/kg, T2 - Fenilbutazona 4,4mg/kg, T3 - Fenilbutazona 16,6mg/kg, T4 – 40mL NaCl 0,9%

Os grupos foram constituídos em:

- FBZ 2,2: Fenilbutazona¹ 2,2 mg/kg
- FBZ 4,4: Fenilbutazona 4,4 mg/kg
- FBZ 16,6: Fenilbutazona 16,6 mg/kg
- Controle: 40mL de solução de NaCl 0,9%²

Todos os tratamentos foram administrados em dose única por punção da veia jugular direita, após jejum alimentar de 12 horas. Durante o período de avaliação (24 horas) os animais tiveram acesso a água e feno de alfafa.

3.3. COLOCAÇÃO DA FERRADURA E AVALIAÇÃO DO GRAU DE CLAUDICAÇÃO

Dois dias antes do início do experimento, os animais receberam ferradura de ferro nos quatro membros, observando-se previamente os cuidados habituais de preparação do casco. No membro torácico direito foi colocada uma ferradura adaptada com duas roscas para parafusos com 6 mm de diâmetro e 10mm de comprimento, soldadas em cada ramo da ferradura, próximo ao ângulo da sola (Figura 1).

¹ Equipalazone - Marcolab – Duque de Caxias-RJ, Brasil.

² Fisiológico (cloreto de sódio 0,9%) - JP Indústria Farmacêutica S. A., Ribeirão Preto-SP, Brasil.

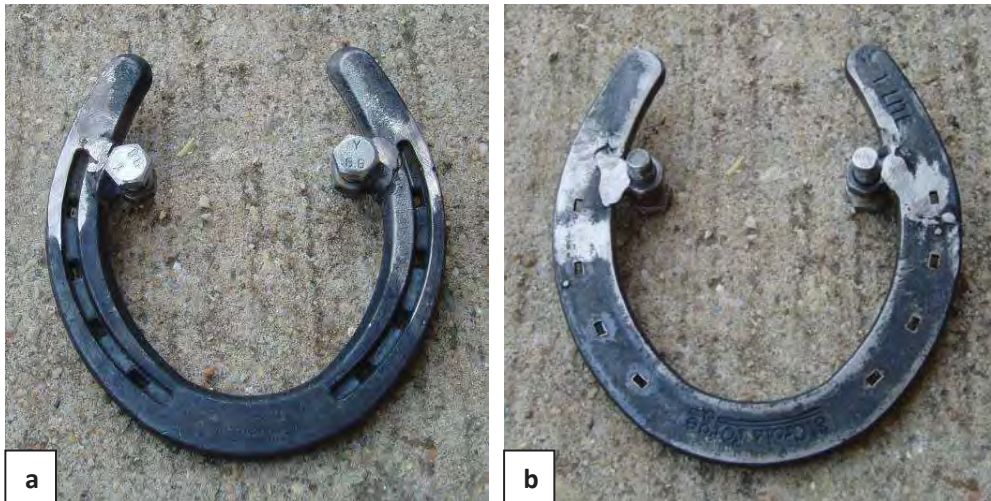


Figura 1. Ferradura utilizada para produzir dor solear e claudicação nos equinos.
a- face externa da ferradura e b- face interna da ferradura.

No momento da experimentação os parafusos foram colocados e apertados o suficiente para induzir grau 3 ou 4 de claudicação de acordo com a escala para avaliação de claudicação da American Association of Equine Practitioners (AAEP) (Tabela 2).

Tabela 2. Escala de avaliação do grau de claudicação da AAEP utilizada para avaliação do efeito analgésico de três doses únicas de fenilbutazona (2,2; 4,4 ou 16,6 mg/kg) em equinos.

Grau	Característica observada
0	Claudicação não perceptível em circunstância alguma.
1	Claudicação difícil de ser observada e inconsistente quando o animal é forçado a caminhar em círculos, em superfície dura ou macia.
2	Claudicação de difícil observação ao passo ou trote em linha reta, mas sempre presente quando ao passo em círculo, em superfície dura.
3	Claudicação consistente observada a trote sob qualquer circunstância. Alívio de peso.
4	Claudicação óbvia ao passo; Alívio de peso grave.
5	Claudicação grave com dificuldade de apoio ou incapacidade de locomoção.

Todos os animais foram classificados em grau zero anteriormente ao experimento (ausência de claudicação clínica). Após a indução da claudicação, foi

realizada a avaliação clínica e colheita de sangue venoso, sendo este considerado o momento zero (M0) e em seguida um dos tratamentos foi administrado.

A partir da administração de cada tratamento, os animais foram filmados nos momentos 30 e 60 minutos, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12 e 24 horas, para posterior avaliação por um profissional que desconhecia o tratamento utilizado e o momento de observação (duplo cego), o qual determinou o grau de claudicação dos equinos.

Os equinos foram filmados em uma visão frontal (na ida) e caudal (na volta), ao passo e ao trote, em superfície macia (grama) e dura (asfalto) numa distância de 20 metros. Passado o período de avaliação (24 horas) os parafusos foram retirados (Figura 2).

3.4. AVALIAÇÃO CLÍNICA

Além da avaliação específica para o grau de claudicação, foram aferidos frequências cardíaca e respiratória, pressão arterial sistólica e sons intestinais (borboríngos), nos momentos 0 e 60 minutos, 3, 6, 12, 24, 48 e 96 horas. A aferição destes parâmetros foi realizada primeiro nos momentos onde também havia avaliação do grau de claudicação.

A frequência cardíaca (FC) foi determinada por meio de estetoscopia, mediante ausculta do hemitórax esquerdo entre o terceiro e o sexto espaço intercostal, pelo período consecutivo de 60 segundos, determinando o número de batimentos por minuto (bpm). A frequência respiratória (FR) foi determinada por meio de visualização do gradil costal durante 60 segundos (mpm).

A pressão arterial sistólica (PAS) foi determinada em mmHg por método não invasivo, utilizando o sistema de Doppler ultrassônico³, sendo o transdutor aplicado à artéria coccígea, localizada na base da cauda. Para as mensurações, um manguito foi

³ Doppler – model 841 A, Parks Medical Electronics, Aloha, Oregon, EUA.

posicionado cranialmente ao transdutor, sendo a sua largura a medida de 50% do diâmetro da cauda. Os valores foram obtidos através da média de três mensurações.

A motilidade intestinal foi avaliada por meio de estetoscopia mediante auscultação abdominal da fossa paralombar direita, correspondente a abertura da válvula ileocecal, para determinação do número de borboríngos durante 2 minutos.

3.5. COLHEITA DE SANGUE E AVALIAÇÃO LABORATORIAL

No dia do experimento, os equinos foram contidos em tronco individual onde se procedeu a implantação de um cateter 14G⁴ na veia jugular esquerda, mantido heparinizado, para coleta das amostras.

Amostras de sangue venoso foram coletadas em frascos a vácuo contendo EDTA nos momentos 0, 30 e 60 minutos, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12 e 24 horas para detecção plasmática da fenilbutazona e oxifembutazona. O sangue colhido foi centrifugado e o plasma obtido congelado para posterior análise no Laboratório de Toxicologia da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

A técnica utilizada foi a de cromatografia líquida de alta performance⁵ (HPLC) com níveis de detecção mínimos estabelecidos como 1,0 µg/mL para fenilbutazona e 0,1 µg/mL para oxifembutazona. O volume plasmático de 5mL foi tratado com HCl para obtenção de amostras com pH = 5,0. A extração da fenilbutazona foi realizada com 2 x 8mL de clorofórmio e isopropanol (99:1). Após evaporação até secagem total, as amostras foram reconstituídas com 200 µL de metanol, e as alíquotas foram introduzidas na bomba quaternária de HPLC para detecção das concentrações de fenilbutazona e oxifembutazona. Amostras contendo fenilbutazona em concentrações variando de 1,0 a 50,0 µg/mL foram utilizadas para controle e validação da metodologia,

⁴ Cateter 14G - Becton Dickinson Ind Cirurg. Ltda., Juiz de Fora, MG, Brasil.

⁵ Cromatógrafo líquido de alta eficiência - LC Shimadzu, Columbia, EUA.

utilizando-se plasma equino de animais não tratados. As análises foram consideradas válidas para coeficiente de variação < 5% para os níveis mínimos de detecção.

Amostras de sangue venoso foram igualmente coletadas em frascos a vácuo contendo EDTA para avaliação hematológica e sem EDTA para avaliação bioquímica dos animais. Para estas avaliações, os momentos de coleta foram 0, 48 horas e 96 horas. Os exames foram realizados no Laboratório Clínico do Hospital Veterinário da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Para avaliação da função hepática foram analisadas as enzimas aspartato aminotransferase (AST) (UI/L) e gama-glutamilttransferase (GGT) (UI/L). Para avaliação da função renal foram utilizadas as determinações de creatinina sérica (mg/dL) e uréia (mg/dL). Para reconhecimento da diferença entre a atividade da AST, se hepática ou muscular, caso estivesse elevada, foi realizada a determinação da atividade sérica da enzima creatina quinase (CK) (UI/L). Todos os testes bioquímicos foram realizados em aparelho semi-automático⁶ através de espectrofotometria, utilizando reagentes comerciais⁷.

Para avaliação de possíveis efeitos sobre as células sanguíneas das séries vermelha e branca, concentração de hemoglobina e volume globular, amostras de sangue venoso foram processadas em um analisador hematológico⁸ automático veterinário.

⁶ Aparelho semi-automático Metrolab 1600 DR, UV-Vis Metrolab S. A., Buenos Aires, Argentina.

⁷ Reagentes comerciais Labtest – Labtest Diagnóstica S. A., Lagoa Santa-MG, Brasil.

⁸ Analisador hematológico automático veterinário ABC VET, Horiba ABX Diagnostics, São Paulo, Brasil.

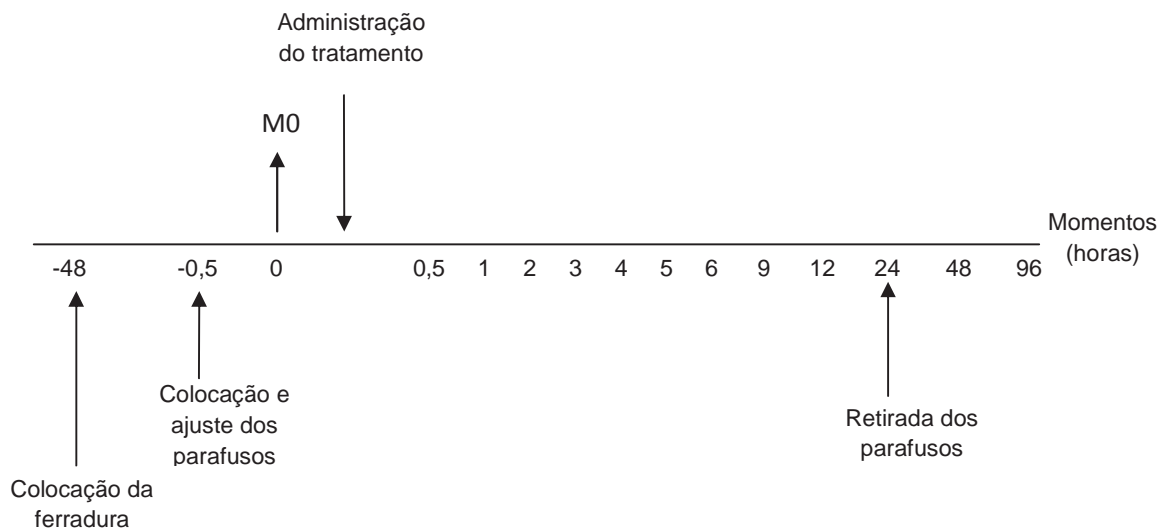


Figura 2. Esquema do delineamento experimental utilizado para avaliação de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (2,2, 4,4 ou 16,6 mg/kg) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa (n=6).

3.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos na fase experimental foram submetidos à análise estatística empregando-se os programas SAS⁹ e GraphPad Prism 5¹⁰.

Para variáveis contínuas utilizou-se análise de variância ANOVA para repetições múltiplas, seguida do teste de Bonferroni para comparação entre os grupos nos diferentes tempos e entre os tempos dentro de cada grupo.

Para as variáveis grau de claudicação e sons intestinais utilizou-se análise de variância ANOVA para repetições múltiplas não paramétrica seguida pelo teste de kruskal-wallis para comparação entre os tempos dentro de cada tratamento e teste de Dunn's para comparação entre os grupos.

⁹ Sistema SAS - Statistical Analysis System, SAS Inc., Carolina do Norte, USA.

¹⁰ GraphPad Prism 5, GraphPad Software Inc, San Diego, CA, USA.

Todos os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão nos gráficos e tabelas. As diferenças foram consideradas significantes quando $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

Os resultados obtidos nesse estudo estão apresentados em tópicos, sob a forma de tabelas, constando as médias e os desvios padrão de cada grupo de animais, para cada parâmetro avaliado, nos respectivos momentos, seguidos pelas figuras que ilustram estas variações.

4.1. Avaliação Clínica

4.1.1. Grau de Claudicação

Os resultados obtidos com a avaliação do grau de claudicação podem ser observados na Tabela 3 e na Figura 3. Os três grupos de fenilbutazona (FBZ 2,2; FBZ 4,4 e FBZ 16,6) apresentaram diferença significativa em relação ao grupo controle, mas não diferiram entre si.

As três doses de fenilbutazona levaram a diminuição do grau de claudicação em relação ao momento 0, durante o período de avaliação.

No grupo FBZ 2,2 o grau de claudicação foi menor em todos os momentos em relação ao momento 0. Os momentos 0,5, 1 e 2 horas não apresentaram diferença entre si, assim como os momentos 3, 4, 5 e 6 horas que não diferiram entre si, mas apresentaram diferença em relação aos momentos 9, 12 e 24 horas.

Na análise do grupo FBZ 4,4 houve diferença significativa até 9 horas em relação ao M0. Os momentos 2, 3, 4, 5 e 6 horas não diferiram entre si, mas apresentaram diferença em relação aos momentos 9, 12 e 24 horas.

Já no grupo FBZ 16,6 os momentos 0 e 0,5 não apresentaram diferença entre si e diferiram em relação a todos os outros momentos.

No grupo controle os momentos 0, 0,5, 1, 2, 3, 4 e 5 horas não diferiram entre si e apresentaram médias menores em relação aos momentos 9, 12 e 24 horas.

Tabela 3. Média e desvio padrão do grau de claudicação, de acordo com a escala de 0 a 5 da AAEP, de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa (n=6).

Grupos	Momentos (horas)										
	0	0,5	1	2	3	4	5	6	9	12	24
Controle	3,3 ^{Ab} [0,5]	3,1 ^{Ab} [0,4]	3,1 ^{Ab} [0,4]	3,1 ^{Ab} [0,4]	3,1 ^{Ab} [0,4]	3,1 ^{Ab} [0,4]	3,1 ^{Ab} [0,4]	3,6 ^{Aab} [0,5]	4 ^{Aa} [0]	4 ^{Aa} [0]	4 ^{Aa} [0]
FBZ 2,2	3 ^{Ba} [0]	2 ^{Bb} [0]	1,8 ^{Bbd} [0,4]	1,5 ^{Bbc} [0,5]	1,3 ^{Bcd} [0,5]	1,3 ^{Bcd} [0,5]	1,1 ^{Bc} [0,4]	1,3 ^{Bcd} [0,5]	2 ^{Bb} [0]	2 ^{Bb} [0]	2 ^{Bb} [0]
FBZ 4,4	3,1 ^{Ba} [0,4]	1,8 ^{Bb} [0,4]	1,6 ^{Bbcd} [0,8]	1,1 ^{Bc} [0,4]	1 ^{Bc} [0]	1 ^{Bc} [0]	1 ^{Bc} [0]	1,1 ^{Bc} [0,4]	1,8 ^{Bbd} [0,4]	2 ^{Babd} [0]	2 ^{Babd} [0]
FBZ 16,6	3,1 ^{Ba} [0,4]	2 ^{Ba} [0]	1,3 ^{Bb} [0,5]	1,3 ^{Bb} [0,5]	1,1 ^{Bb} [0,4]	1 ^{Bb} [0]	1 ^{Bb} [0]	1 ^{Bb} [0]	1 ^{Bb} [0]	1 ^{Bb} [0]	1 ^{Bb} [0]

↓ Administração do tratamento; [±] Desvio padrão.

FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg.

A, B - médias seguidas de letras maiúsculas diferentes diferem significativamente entre os grupos ($p < 0,05$).

a, b - médias seguidas de letras minúsculas diferentes diferem significativamente entre os tempos ($p < 0,05$).

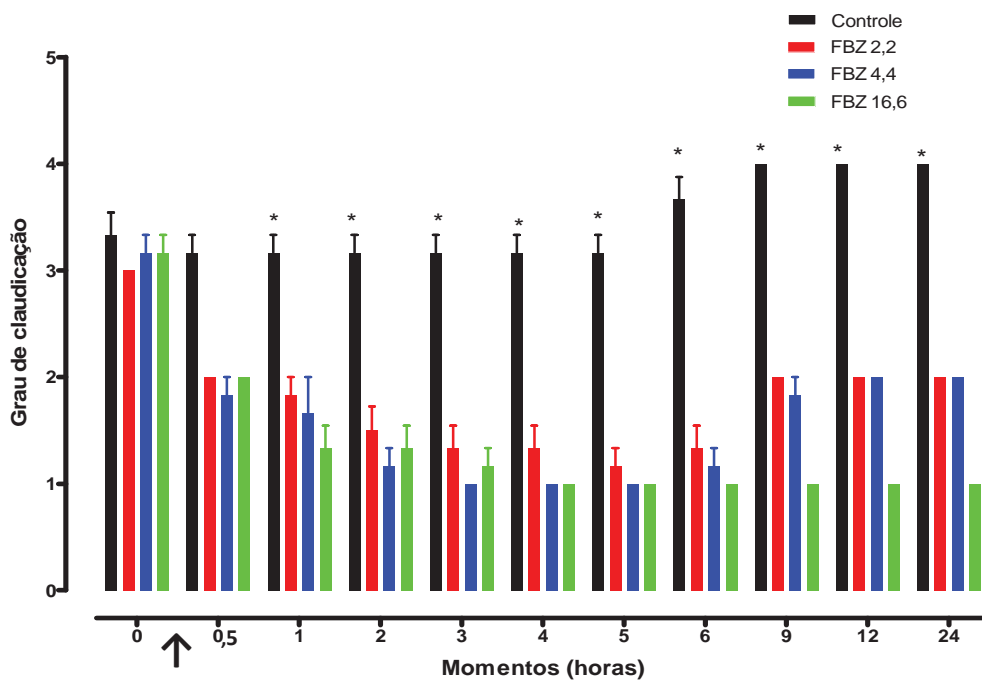


Figura 3. Variação dos valores médios (\pm DP) do grau de claudicação, de acordo com a escala de 0 a 5 da AAEP, de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa (n=6). * Diferença em relação aos grupos tratados no mesmo momento. ↑ Administração do tratamento; FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg.

4.1.2. Frequência Cardíaca

Os resultados obtidos com a avaliação da frequência cardíaca (bpm) podem ser observados na Tabela 4 e na Figura 4. Houve diminuição significativa da frequência cardíaca nos três grupos de fenilbutazona, a partir de 3h, em relação ao grupo controle. No momento 0 não houve variação entre os quatro grupos e nos demais momentos os três grupos de fenilbutazona não diferiram entre si.

Nos três grupos de fenilbutazona a FC não diferiu ao longo do tempo. No grupo controle os valores de frequência cardíaca nos momentos 24, 48 e 96 horas foram maiores de forma significativa quando comparados ao momento 0.

4.1.3. Frequência Respiratória

Os resultados obtidos com a avaliação da frequência respiratória (mpm) podem ser observados na Tabela 5 e na Figura 5. Não houve variação entre os quatro grupos nos momentos 0, 24 e 96 horas. Os três grupos de fenilbutazona não apresentaram diferença significativa entre si ao longo do tempo.

Na comparação entre o grupo FBZ 2,2 e o grupo controle, só houve diferença entre os grupos no momento 48 horas. O grupo FBZ 4,4 apresentou diferença em relação ao grupo controle nos momentos 3, 6, 12 e 48 horas, já o grupo FBZ 16,6 apresentou diferença em relação ao grupo controle nos momentos 1, 3, 12 e 48 horas.

Em relação a comparação entre os momentos dentro de cada grupo, os três grupos de fenilbutazona não apresentaram diferença ao longo do tempo. No grupo controle, nos momentos 1, 3, 6, 12 e 48 horas, os valores de frequência respiratória foram maiores em relação ao momento 0 de forma significativa.

Tabela 4. Média e desvio padrão da frequência cardíaca (bpm) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa (n=6).

Grupos	↓ Momentos (horas)							
	0	1	3	6	12	24	48	96
Controle	40 ^c [2]	45 ^{Abc} [3]	47 ^{Aabc} [3]	46 ^{Abc} [3]	46 ^{Abc} [3]	48 ^{Aab} [4]	51 ^{Aab} [5]	54 ^{Aa} [3]
FBZ 2,2	40 [2]	38 ^B [4]	39 ^B [2]	39 ^B [3]	37 ^B [2]	39 ^B [3]	37 ^B [4]	38 ^B [7]
FBZ 4,4	40 [2]	39 ^B [3]	38 ^B [2]	38 ^B [1]	37 ^B [1]	39 ^B [1]	37 ^B [2]	39 ^B [3]
FBZ 16,6	41 [5]	40 ^{AB} [2]	39 ^B [2]	38 ^B [2]	39 ^B [3]	39 ^B [2]	40 ^B [3]	40 ^B [1]

↓ Administração do tratamento; [±] Desvio padrão.

FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg.

A, B - médias seguidas de letras maiúsculas diferentes diferem significativamente entre os grupos ($p < 0,05$).

a, b - médias seguidas de letras minúsculas diferentes diferem significativamente entre os tempos ($p < 0,05$).

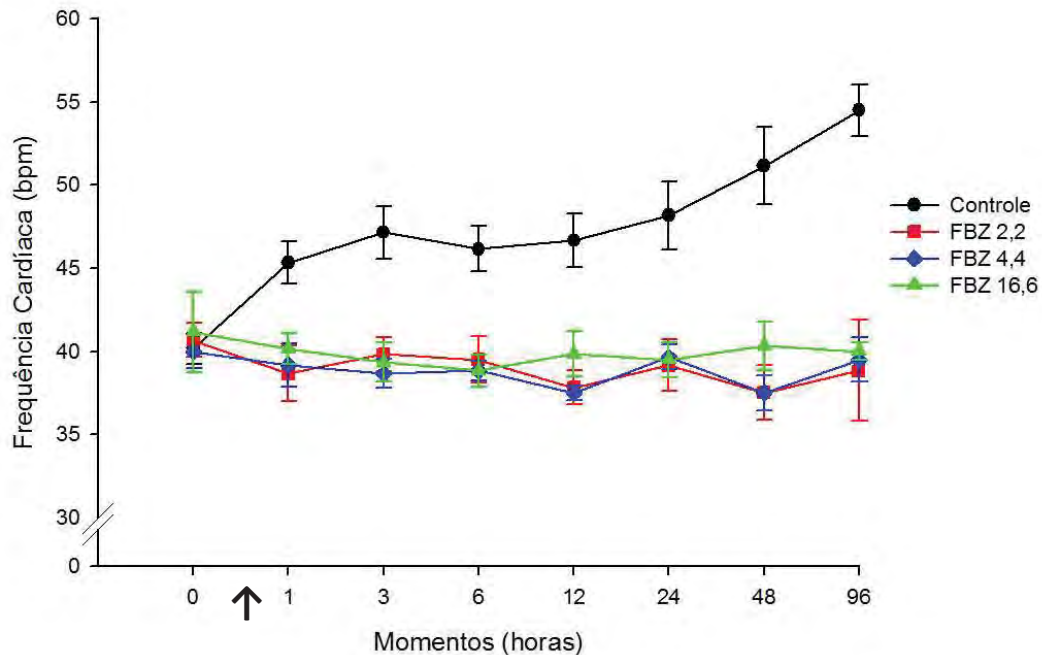


Figura 4. Variação dos valores médios Média (\pm DP) da frequência cardíaca (bpm) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa (n=6). ↑ Administração do tratamento; FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg.

Tabela 5. Média e desvio padrão da frequência respiratória (mpm) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa (n=6).

Grupos	↓ Momentos (horas)							
	0	1	3	6	12	24	48	96
Controle	19 ^c [1]	25 ^{Aa} [2]	25 ^{Aab} [1]	24 ^{Aab} [2]	26 ^{Aa} [4]	20 ^{bc} [2]	24 ^{Aab} [1]	20 ^{bc} [1]
FBZ 2,2	22 [1]	22 ^{AB} [1]	21 ^{AB} [3]	20 ^{AB} [3]	21 ^{AB} [3]	20 [1]	19 ^B [2]	18 [2]
FBZ 4,4	20 [2]	21 ^{AB} [0]	21 ^B [2]	18 ^B [1]	18 ^B [1]	20 [1]	20 ^B [1]	19 [1]
FBZ 16,6	21 [2]	18 ^B [3]	17 ^B [1]	21 ^{AB} [3]	18 ^B [1]	21 [2]	20 ^B [1]	20 [1]

↓ Administração do tratamento; [±] Desvio padrão.

FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg.

A, B - médias seguidas de letras maiúsculas diferentes diferem significativamente entre os grupos ($p < 0,05$).

a, b - médias seguidas de letras minúsculas diferentes diferem significativamente entre os tempos ($p < 0,05$).

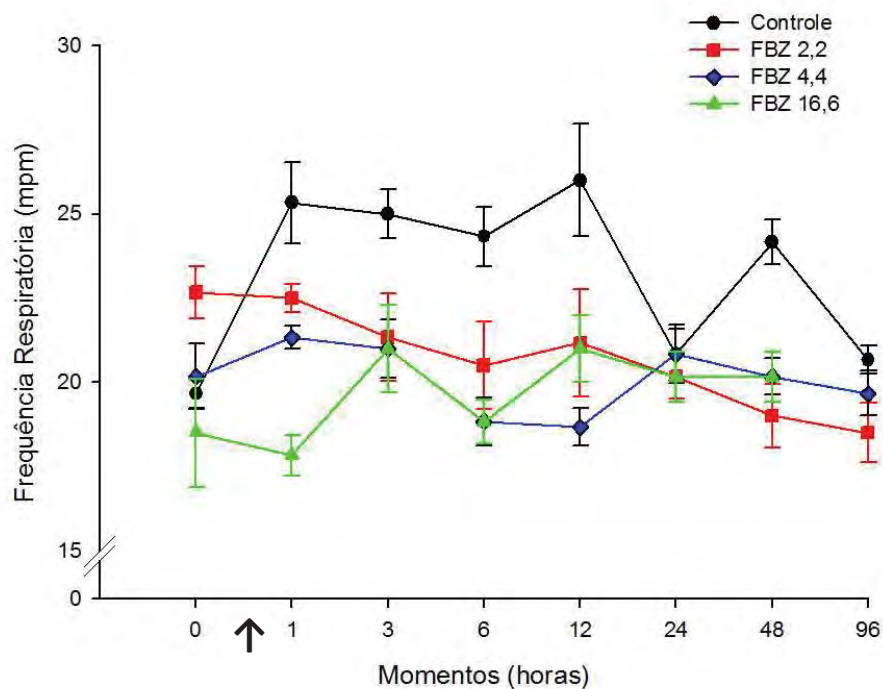


Figura 5. Variação dos valores médios (\pm DP) da frequência respiratória (mpm) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa (n=6). ↑ Administração do tratamento; FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg.

4.1.4. Pressão Arterial Sistólica

Os resultados obtidos com a avaliação da pressão arterial sistólica podem ser observados na Tabela 6 e na Figura 6. Na comparação entre os quatro grupos, até 6 horas não houve diferença significativa, no momento 12 horas os grupos FBZ 2,2 e FBZ 16,6 diferiram do grupo controle, no momento 24 horas o grupo FBZ 2,2 apresentou diferença em relação ao grupo controle, já nos momentos 48 e 96 horas o grupo FBZ 4,4 apresentou valores significativamente menores em relação ao grupo controle.

Em relação a comparação entre os momentos dentro de cada grupo, os três grupos de fenilbutazona não apresentaram diferença ao longo do tempo. No grupo controle, em todos os momentos os valores de pressão arterial foram maiores em relação ao momento 0 de forma significativa.

4.1.5. Sons Intestinais

Os resultados obtidos com a avaliação dos sons intestinais podem ser observados na Tabela 7 e na Figura 7. Os três grupos de fenilbutazona (FBZ 2,2, FBZ 4,4 e FBZ 16,6) não diferiram entre si e também não apresentaram diferença significativa em relação ao grupo controle.

Nos grupos FBZ 2,2 e FBZ 4,4, com exceção do momento 1 hora, todos os demais momentos apresentaram diferença (valores menores) em relação ao momento 0. Já no grupo FBZ 16,6, não houve diferença significativa entre os momentos. No grupo controle os momentos 24, 48 e 96 horas não diferiram entre si e apresentaram médias menores em relação ao momento 0.

Tabela 6. Média e desvio padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa (n=6).

Grupos	↓ Momentos (horas)							
	0	1	3	6	12	24	48	96
Controle	121 ^b [5]	140 ^a [4]	143 ^a [8]	143 ^a [5]	143 ^{Aa} [6]	147 ^{Aa} [6]	146 ^{Aa} [8]	140 ^{Aa} [1]
FBZ 2,2	125 [4]	132 [11]	129 [13]	130 [12]	130 ^B [9]	130 ^B [5]	139 ^{AB} [7]	130 ^{AB} [9]
FBZ 4,4	140 [18]	136 [5]	128 [17]	135 [6]	135 ^{AB} [1]	143 ^{AB} [8]	126 ^B [13]	123 ^B [10]
FBZ 16,6	133 [13]	125 [12]	129 [14]	130 [13]	131 ^B [6]	134 ^{AB} [14]	138 ^{AB} [5]	130 ^{AB} [11]

↓ Administração do tratamento; [±] Desvio padrão.

FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg.

A, B - médias seguidas de letras maiúsculas diferentes diferem significativamente entre os grupos ($p < 0,05$).

a, b - médias seguidas de letras minúsculas diferentes diferem significativamente entre os tempos ($p < 0,05$).

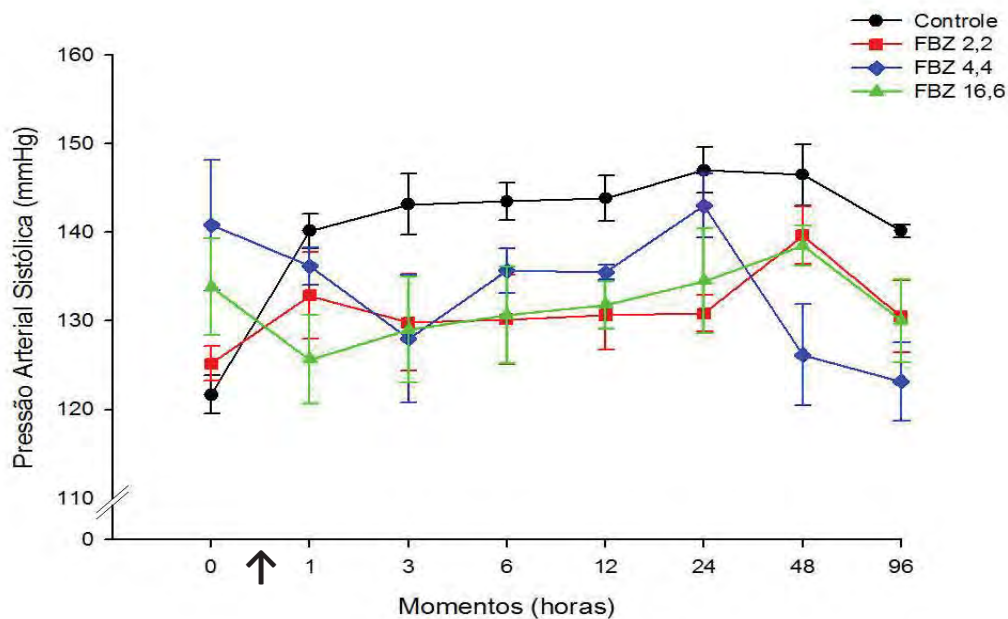


Figura 6. Variação dos valores médios (\pm DP) da pressão arterial sistólica (mmHg) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa (n=6). ↑ Administração do tratamento; FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg.

Tabela 7. Média e desvio padrão dos sons intestinais da fossa paralombar direita (borgorígmios/2minutos) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa (n=6).

Grupos	↓ Momentos (horas)							
	0	1	3	6	12	24	48	96
Controle	2,8 ^a [0,4]	2,6 ^a [0,5]	2,3 ^{abc} [0,5]	2,3 ^{abc} [0,5]	2,3 ^{abc} [0,5]	2 ^b [0]	2 ^b [0]	2 ^b [0]
FBZ 2,2	2,8 ^a [0,4]	2,3 ^{ab} [0,5]	2 ^b [0]	2 ^b [0]	2 ^b [0]	2 ^b [0]	2 ^b [0]	2 ^b [0]
FBZ 4,4	2,6 ^a [0,5]	3 ^a [0]	2 ^b [0]	2 ^b [0]	2 ^b [0]	2 ^b [0]	2 ^b [0]	2 ^b [0]
FBZ 16,6	2,5 [0,5]	2,1 [0,4]	2 [0]	2 [0]	2 [0]	2 [0]	2 [0]	2 [0]

↓ Administração do tratamento; [±] Desvio padrão.

FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg.

a, b - médias seguidas de letras minúsculas diferentes diferem significativamente entre os tempos ($p < 0,05$).

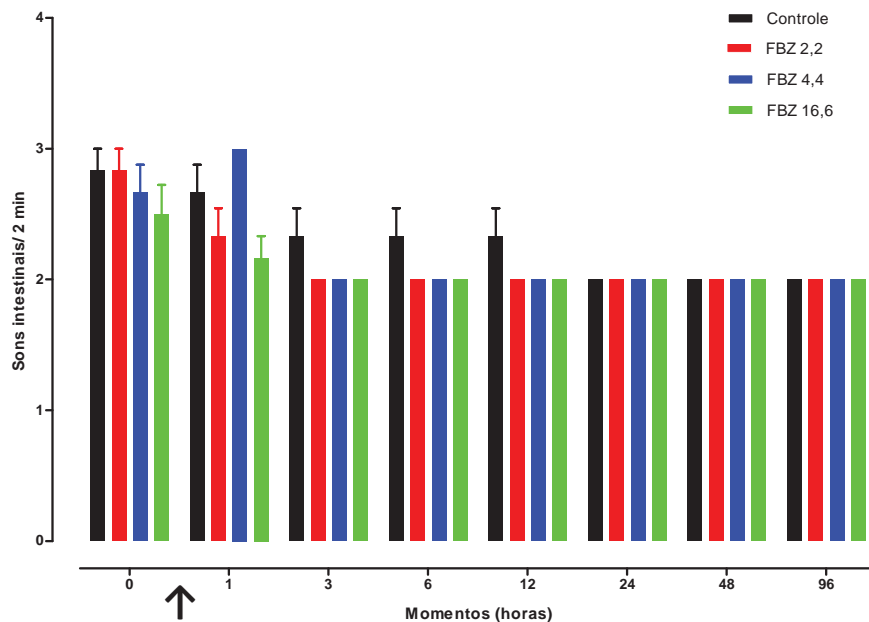


Figura 7. Variação dos valores médios (±DP) dos sons intestinais da fossa paralombar direita (borgorígmios/2minutos) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa (n=6). ↑ Administração do tratamento; FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg.

4.2. Avaliação da Concentração Plasmática de Fenilbutazona e Oxifembutazona

Os resultados obtidos com a determinação da concentração plasmática de fenilbutazona podem ser observados na Tabela 8 e na Figura 8. Os resultados obtidos com a determinação da concentração plasmática de oxifembutazona podem ser observados na Tabela 9 e na Figura 9.

Em relação à concentração plasmática de fenilbutazona, todos os grupos variaram entre si de forma significativa. O grupo FBZ 2,2 apresentou as menores concentrações e os valores mais elevados foram encontrados no grupo FBZ 16,6. Nos três grupos de fenilbutazona as concentrações mais elevadas foram observadas no momento 0,5, ou seja, 30 minutos após a administração do fármaco.

Quanto às concentrações de oxifembutazona, até o momento 3 horas os grupos FBZ 2,2 e FBZ 4,4 não apresentaram diferença entre si, a partir daí o grupo FBZ 4,4 apresentou valores mais elevados, com exceção do momento 12 horas onde o grupo FBZ 4,4 foi menor. As concentrações encontradas no grupo FBZ 16,6 foram maiores que as encontradas no grupo FBZ 2,2, com exceção do momento 12 horas, onde não houve diferença significativa. Já os grupos FBZ 16,6 e 4,4 apresentaram diferença significativa nos momentos 0,5, 1, 3, 4, 12, e 24 horas.

A relação entre o grau de claudicação e as concentrações plasmáticas de fenilbutazona e oxifembutazona obtidas com administração de 2,2, 4,4 ou 16,6 mg/kg de fenilbutazona pode ser observada nas Figuras 10, 11 e 12 respectivamente.

Ao se utilizar a dose de 2,2 mg/kg, observou-se que os escores de claudicação foram menores quando as concentrações de FBZ e OXI variaram de 15 a 20 $\mu\text{g/mL}$ e 1,1 a 1,4 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Com a dose de 4,4mg/kg os menores escores ocorreram com concentrações de FBZ variando entre 63 e 37 $\mu\text{g/mL}$ e de oxifembutazona entre 1,2 e 2,2 $\mu\text{g/mL}$. Já no grupo que recebeu a dose de 16,6 mg/kg, os menores escores de claudicação ocorreram com concentrações de FBZ variando entre 83 e 59 $\mu\text{g/mL}$ e de oxifembutazona entre 1,4 e 0,58 $\mu\text{g/mL}$.

Tabela 8. Média e desvio padrão da concentração plasmática de fenilbutazona ($\mu\text{g/mL}$) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) por via intravenosa ($n=6$).

Grupos	Momentos (horas)										
	0	0,5	1	2	3	4	5	6	9	12	24
FBZ 2,2	0 ^g	26,7 ^{Ca} [1,1]	23,9 ^{Cab} [2,6]	21,4 ^{Cbc} [3,0]	19,6 ^{Cbcd} [3,5]	18,1 ^{Ccde} [3,1]	17,2 ^{Ccde} [3,1]	15,8 ^{Cdef} [2,7]	15,0 ^{Cdef} [3,0]	14,3 ^{Cef} [2,6]	10,9 ^{Cf} [0,6]
FBZ 4,4	0 ^f	66,7 ^{Ba} [1,1]	63,9 ^{Ba} [2,6]	63,8 ^{Ba} [6,4]	54,6 ^{Bb} [2,8]	46,4 ^{Bc} [2,6]	40,5 ^{Bd} [2,1]	37,5 ^{Bd} [2,1]	35,0 ^{Bde} [3,0]	31,7 ^{Be} [0,5]	30,6 ^{Be} [0,8]
FBZ 16,6	0 ^g	94,3 ^{Aa} [0,7]	87,0 ^{Ab} [0,7]	83,7 ^{Ab} [1,7]	84,5 ^{Ab} [2,8]	77,1 ^{Ac} [5,6]	70,8 ^{Ad} [2,4]	66,6 ^{Ade} [1,4]	65,5 ^{Ae} [2,1]	62,1 ^{Aef} [2,0]	59,5 ^{Af} [2,3]

↓ Administração do tratamento; [\pm] Desvio padrão.

FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg.

A, B - médias seguidas de letras maiúsculas diferentes diferem significativamente entre os grupos ($p < 0,05$).

a, b - médias seguidas de letras minúsculas diferentes diferem significativamente entre os tempos ($p < 0,05$).

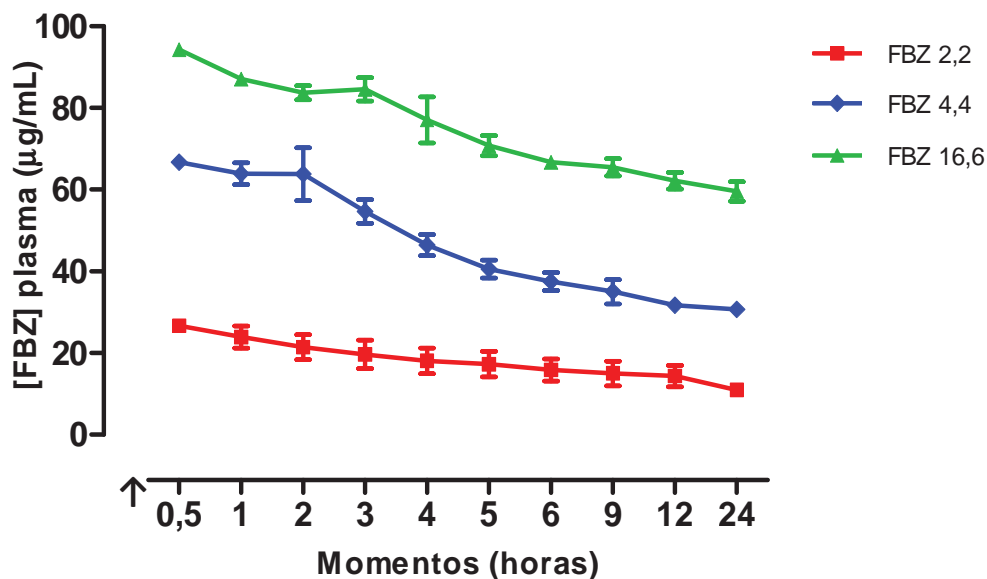


Figura 8. Variação dos valores médios ($\pm\text{DP}$) da concentração plasmática de fenilbutazona ($\mu\text{g/mL}$) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) por via intravenosa ($n=6$). ↑ Administração do tratamento; FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg.

Tabela 9. Média e desvio padrão da concentração plasmática de oxifembutazona ($\mu\text{g/mL}$) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) por via intravenosa (n=6).

Grupos	Momentos (horas)										
	0	0,5	1	2	3	4	5	6	9	12	24
FBZ 2,2	0 ^e	0,66 ^{Bc} [0,11]	0,74 ^{Bc} [0,07]	1,12 ^{Bb} [0,13]	1,12 ^{Bb} [0,13]	1,29 ^{Cab} [0,06]	1,4 ^{Ba} [0,05]	1,4 ^{Ba} [0,05]	1,4 ^{Ba} [0,05]	1,4 ^{Ba} [0,05]	0,25 ^{Cd} [0,03]
FBZ 4,4	0 ^f	0,74 ^{Bde} [0,07]	0,81 ^{Bd} [0,05]	1,21 ^{ABc} [0,10]	1,20 ^{Bc} [0,10]	1,68 ^{Bb} [0,24]	1,96 ^{Aab} [0,35]	2,20 ^{Aa} [0,10]	2,23 ^{Aa} [0,19]	0,47 ^{Bef} [0,12]	0,35 ^{Bf} [0,05]
FBZ 16,6	0 ⁱ	1,04 ^{acd} [0,28]	0,95 ^{cd} [0,04]	1,31 ^{Abc} [0,09]	1,46 ^{Ab} [0,10]	2,04 ^{Aa} [0,29]	2,20 ^{Aa} [0,10]	2,26 ^{Aa} [0,02]	2,31 ^{Aa} [0,04]	0,76 ^{Ade} [0,12]	0,58 ^{Ae} [0,05]

↓ Administração do tratamento; [±] Desvio padrão.

FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg.

A, B - médias seguidas de letras maiúsculas diferentes diferem significativamente entre os grupos (p<0,05). a, b - médias seguidas de letras minúsculas diferentes diferem significativamente entre os tempos (p<0,05).

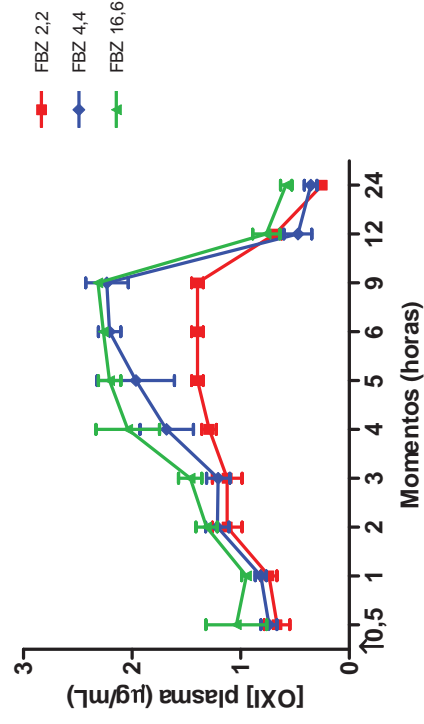


Figura 9. Variação dos valores médios (\pm DP) da concentração plasmática de oxifembutazona ($\mu\text{g/mL}$) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) por via intravenosa (n=6). ↑ Administração do tratamento; FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg.

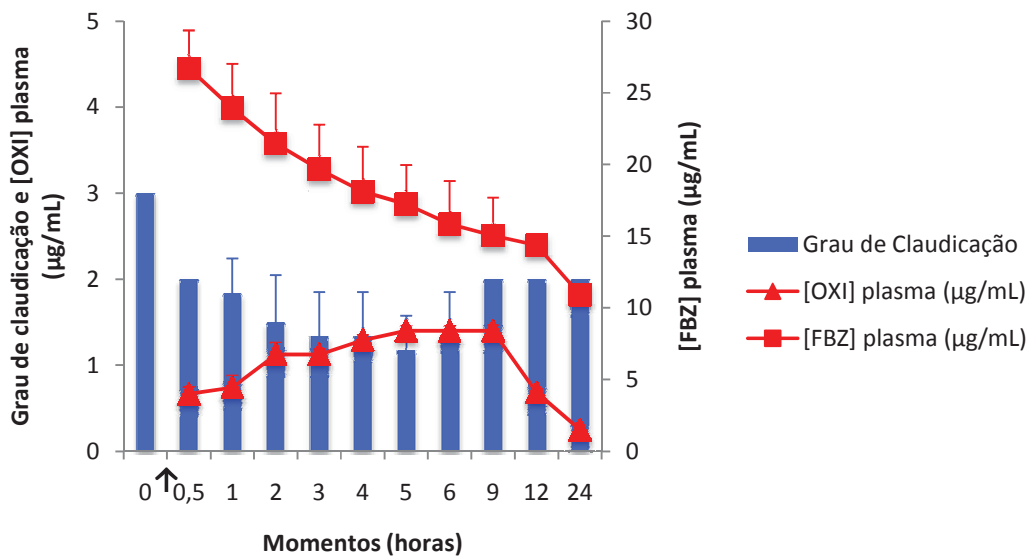


Figura 10. Variação da relação entre o grau de claudicação, de acordo com a escala de 0 a 5 da American Association of Equine Practitioners, concentração plasmática de fenilbutazona ($\mu\text{g/mL}$) e concentração plasmática de oxifembutazona ($\mu\text{g/mL}$) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com dose única de 2,2 mg/kg de fenilbutazona por via intravenosa ($n=6$). \uparrow Administração do tratamento.

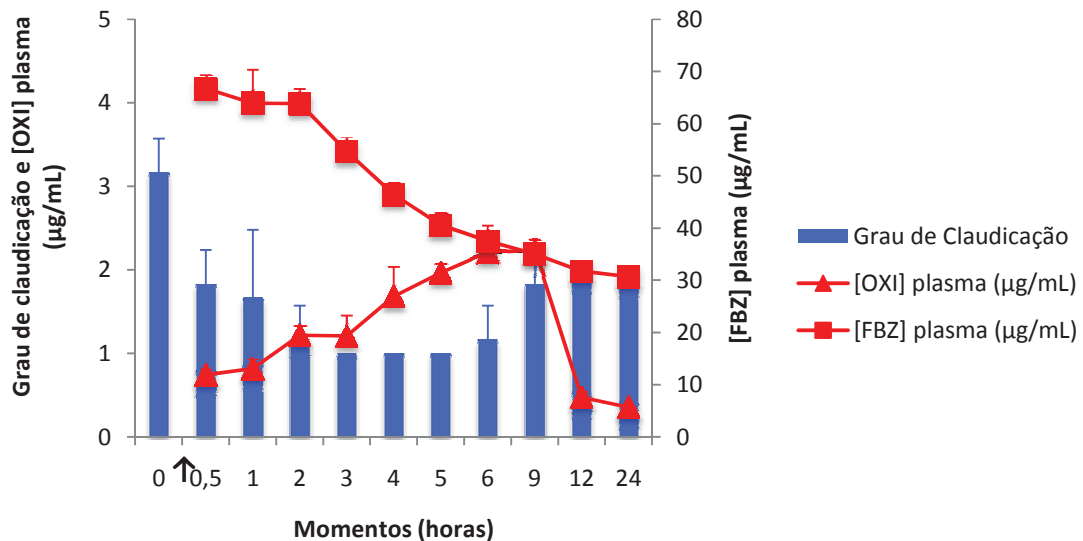


Figura 11. Variação da relação entre o grau de claudicação, de acordo com a escala de 0 a 5 da American Association of Equine Practitioners, concentração plasmática de fenilbutazona ($\mu\text{g/mL}$) e concentração plasmática de oxifembutazona ($\mu\text{g/mL}$) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com dose única de 4,4 mg/kg de fenilbutazona por via intravenosa ($n=6$). \uparrow Administração do tratamento.

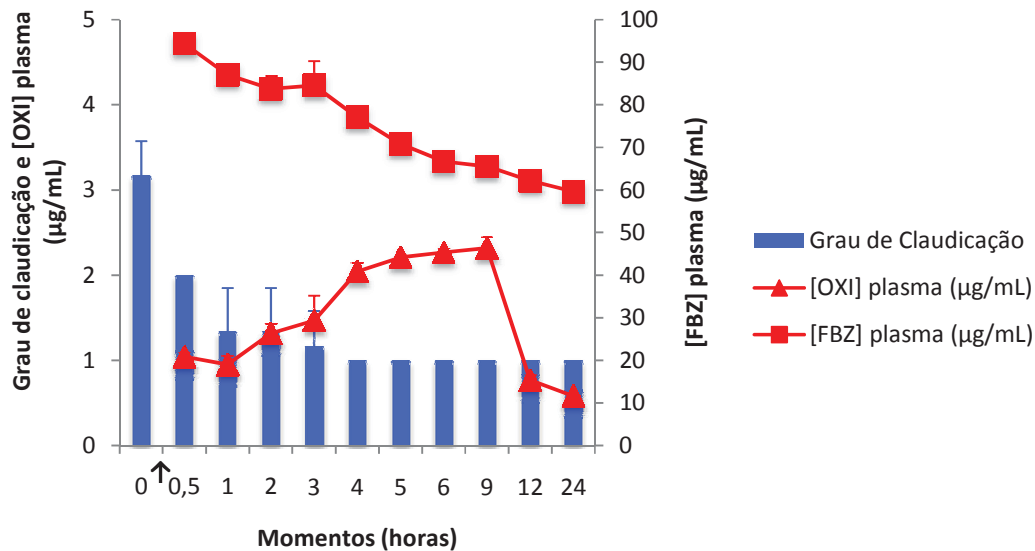


Figura 12. Variação da relação entre o grau de claudicação, de acordo com a escala de 0 a 5 da American Association of Equine Practitioners, concentração plasmática de fenilbutazona ($\mu\text{g/mL}$) e concentração plasmática de oxifembutazona ($\mu\text{g/mL}$) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com dose única de 16,6 mg/kg de fenilbutazona por via intravenosa ($n=6$). \uparrow Administração do tratamento.

4.3. Avaliação Hematológica

4.3.1. Eritrócitos

Os resultados obtidos com a contagem de eritrócitos podem ser observados na Tabela 10. Os grupos não apresentaram diferença significativa entre si nos diferentes momentos, assim como também não houve diferença entre os momentos dentro de cada grupo.

Tabela 10. Média e desvio padrão da contagem de eritrócitos ($\times 10^6/\mu\text{L}$) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa (n=6).

Momentos (horas)	Grupos			
	Controle	FBZ 2,2	FBZ 4,4	FBZ 16,6
0	7,13 [0,15]	7,22 [0,25]	7,03 [0,22]	7,44 [0,39]
48	6,99 [0,20]	7,15 [0,36]	7,05 [0,12]	7,22 [0,25]
96	7,03 [0,13]	7,39 [0,4]	7,15 [0,13]	7,21 [0,33]

[±] Desvio padrão. FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg.

4.3.2. Hemoglobina

Os resultados obtidos na concentração de hemoglobina podem ser observados na Tabela 11. Os grupos não apresentaram diferença significativa entre si em todos os momentos, assim como também não houve diferença entre os momentos dentro de cada grupo.

Tabela 11. Média e desvio padrão da concentração de hemoglobina (g/dL) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa (n=6).

Momentos (horas)	Grupos			
	Controle	FBZ 2,2	FBZ 4,4	FBZ 16,6
0	9,2 [0,42]	9,43 [0,57]	8,95 [0,75]	9,81 [0,79]
48	8,78 [0,72]	9,16 [0,60]	8,9 [0,70]	9,38 [0,54]
96	8,78 [0,66]	9,71 [0,86]	9,26 [0,28]	9,26 [0,58]

[±] Desvio padrão. FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg.

4.3.3. Volume Globular

Os resultados obtidos com a avaliação do volume globular podem ser observados na Tabela 12. Os grupos não apresentaram diferença significativa entre si em todos os momentos. No grupo FBZ 16,6, houve diferença significativa entre o momento 0 e 96 horas. Os outros grupos não apresentaram diferença entre os momentos.

Tabela 12. Média e desvio padrão do volume globular (%) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa (n=6).

Momentos (horas)	Grupos			
	Controle	FBZ 2,2	FBZ 4,4	FBZ 16,6
0	26,5 [2,07]	26,6 [2,65]	25,8 [1,60]	29,8 ^a [3,76]
48	25,8 [1,72]	25,6 [2,50]	26,3 [1,36]	26 ^{ab} [2,09]
96	26 [1,67]	29,3 [4,08]	27,8 [3,76]	25,3 ^b [2,42]

[±] Desvio padrão. FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg.

a, b - médias seguidas de letras minúsculas diferentes diferem significativamente entre os tempos (p <0,05).

4.3.4. Volume Corpuscular Médio

Os resultados obtidos com a avaliação do volume corpuscular médio (VCM) podem ser observados na Tabela 13. O grupo FBZ 2,2 diferiu de forma significativa do grupo FBZ 16,6 no momento 96 horas. No grupo FBZ 16,6, houve diferença significativa entre o momento 0 e os momentos 48 e 96 horas. Os outros grupos não apresentaram diferença entre os momentos.

Tabela 13. Média e desvio padrão do volume corpuscular médio (VCM - fl) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa (n=6).

Momentos (horas)	Grupos			
	Controle	FBZ 2,2	FBZ 4,4	FBZ 16,6
0	36,9 [2,43]	36,9 [2,81]	36,7 [2,43]	39,9 ^a [3,09]
48	36,6 [2,52]	35,8 [2,44]	37,0 [2,45]	35,9 ^b [1,69]
96	37 ^{AB} [2,50]	39,5 ^A [3,29]	37,5 ^{AB} [2,17]	35,0 ^{Bb} [1,84]

[±] Desvio padrão. FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg.

A, B - médias seguidas de letras maiúsculas diferentes diferem significativamente entre os grupos ($p < 0,05$).

a, b - médias seguidas de letras minúsculas diferentes diferem significativamente entre os tempos ($p < 0,05$).

4.3.5. Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média

Os resultados obtidos com a avaliação da concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) podem ser observados na Tabela 14. Os grupos não apresentaram diferença significativa entre si em todos os momentos. No grupo FBZ 16,6, houve diferença significativa do momento 0 para 48 e 96 horas. Os outros grupos não apresentaram diferença entre os momentos.

Tabela 14. Média e desvio padrão da concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM - %) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa (n=6).

Momentos (horas)	Grupos			
	Controle	FBZ 2,2	FBZ 4,4	FBZ 16,6
0	34,8 [2,56]	35,5 [2,14]	34,7 [3,58]	33,0 ^b [1,59]
48	34,3 [3,39]	35,8 [2,32]	34,1 [3,76]	36,1 ^a [1,65]
96	33,9 [3,50]	33,3 [1,71]	34,5 [2,87]	36,6 ^a [1,76]

[±] Desvio padrão. FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg.

a, b - médias seguidas de letras minúsculas diferentes diferem significativamente entre os tempos ($p < 0,05$).

4.3.6. Leucócitos Totais

Os resultados obtidos com a contagem dos leucócitos totais podem ser observados na Tabela 15. Não houve diferença significativa entre os momentos nos quatro grupos. O grupo FBZ 2,2 diferiu do grupo FBZ 4,4 no momento 0 e 48 horas e do grupo controle no momento 48 horas.

Na análise do grupo FBZ 4,4, houve diferença significativa entre este grupo e os grupos FBZ 2,2 e FBZ 16,6 nos momentos 0 e 48 horas e entre este grupo e o grupo FBZ 16,6 no momento 96 horas. O grupo FBZ 16,6 também apresentou diferença significativa em relação ao grupo controle nos momentos 48 e 96 horas.

Tabela 15. Média e desvio padrão da contagem de leucócitos totais ($\times 10^3/\mu\text{L}$) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa (n=6).

Momentos (horas)	Grupos			
	Controle	FBZ 2,2	FBZ 4,4	FBZ 16,6
0	7916 ^{AB} [744]	6916 ^B [713]	8316 ^A [549]	7050 ^B [528]
48	8366 ^A [516]	6700 ^B [794]	8116 ^A [430]	6933 ^B [700]
96	8150 ^A [480]	7250 ^{AB} [592]	8200 ^A [451]	6783 ^B [730]

[±] Desvio padrão. FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg.

A, B - médias seguidas de letras maiúsculas diferentes diferem significativamente entre os grupos ($p < 0,05$).

4.3.7. Neutrófilos Segmentados

Os resultados obtidos com a contagem dos neutrófilos segmentados podem ser observados na Tabela 16. Não houve diferença significativa entre os momentos nos quatro grupos. O grupo FBZ 2,2 diferiu dos grupos controle e FBZ 4,4 no momento 48.

Na análise do grupo FBZ 4,4, houve diferença significativa entre este grupo e o grupo FBZ 16,6 no momento 0 e entre este grupo e os grupos FBZ 2,2 e FBZ 16,6 no

momento 48 horas. O grupo 16,6 também apresentou diferença significativa em relação ao grupo controle nos momentos 48 e 96 horas.

Tabela 16. Média e desvio padrão da contagem de neutrófilos segmentados ($\times 10^3/\mu\text{L}$) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa (n=6).

Momentos (horas)	Grupos			
	Controle	FBZ 2,2	FBZ 4,4	FBZ 16,6
0	4703 ^{AB} [719]	4160 ^{AB} [455]	5053 ^A [477]	4004 ^B [459]
48	5005 ^A [470]	3899 ^B [508]	5025 ^A [437]	4149 ^B [461]
96	4864 ^A [579]	4116 ^{AB} [467]	4692 ^{AB} [535]	3920 ^B [511]

[±] Desvio padrão. FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg.

A, B - médias seguidas de letras maiúsculas diferentes diferem significativamente entre os grupos ($p < 0,05$).

4.3.8. Linfócitos

Os resultados obtidos com a contagem dos linfócitos podem ser observados na Tabela 17. Os grupos não apresentaram diferença significativa entre si em todos os momentos, assim como também não houve diferença entre os momentos dentro de cada grupo.

Tabela 17. Média e desvio padrão da contagem de linfócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa (n=6).

Momentos (horas)	Grupos			
	Controle	FBZ 2,2	FBZ 4,4	FBZ 16,6
0	2870 [468]	2940 [905]	3022 [487]	2762 [335]
48	3136 [368]	2608 [616]	2888 [129]	2946 [900]
96	3066 [176]	2822 [388]	3325 [380]	2677 [524]

[±] Desvio padrão. FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg.

4.4. Avaliação Bioquímica

4.4.1. Aspartato Aminotransferase

Os resultados obtidos com a avaliação da atividade sérica da enzima aspartato aminotransferase (AST) podem ser observados na Tabela 18. Os grupos não apresentaram diferença significativa entre si em todos os momentos, assim como também não houve diferença entre os momentos dentro de cada grupo.

Tabela 18. Média e desvio padrão da atividade sérica da aspartato aminotransferase (AST – UI/L) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa (n=6).

Momentos (horas)	Grupos			
	Controle	FBZ 2,2	FBZ 4,4	FBZ 16,6
0	194,6 [6,80]	195,4 [12,24]	195,6 [8,80]	193,7 [11,97]
48	194,4 [7,01]	197,5 [13,90]	194 [6,42]	190,1 [8,51]
96	194,4 [6,94]	197,5 [13,33]	194 [6,38]	190,8 [8,61]

[±] Desvio padrão. FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg.

4.4.2. Gama-glutamilttransferase

Os resultados obtidos com a avaliação da atividade sérica da enzima gama-glutamilttransferase (GGT) podem ser observados na Tabela 19. Os grupos não apresentaram diferença significativa entre si em todos os momentos, assim como também não houve diferença entre os momentos dentro de cada grupo.

Tabela 19. Média e desvio padrão da atividade sérica da gama-glutamilttransferase (GGT-UI/L) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa (n=6).

Momentos (horas)	Grupos			
	Controle	FBZ 2,2	FBZ 4,4	FBZ 16,6
0	4,25 [0,25]	4,5 [0,12]	4,2 [0,18]	4,28 [0,24]
48	4,3 [0,25]	4,35 [0,24]	4,21 [0,14]	4,33 [0,22]
96	4,36 [0,18]	4,43 [0,10]	4,35 [0,16]	4,26 [0,26]

[±] Desvio padrão. FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg.

4.4.3. Creatinina

Os resultados obtidos com a avaliação da concentração sérica da creatinina podem ser observados na Tabela 20. Os grupos não apresentaram diferença significativa entre si em todos os momentos, assim como também não houve diferença entre os momentos dentro de cada grupo.

Tabela 20. Média e desvio padrão da concentração sérica de creatinina (mg/dL) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa (n=6).

Momentos (horas)	Grupos			
	Controle	FBZ 2,2	FBZ 4,4	FBZ 16,6
0	1,04 [0,05]	1,01 [0,1]	1,04 [0,05]	0,99 [0,08]
48	1,00 [0,05]	1,02 [0,08]	1,05 [0,09]	0,97 [0,03]
96	1,01 [0,04]	1,00 [0,08]	1,04 [0,08]	1,00 [0,10]

[±] Desvio padrão. FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg.

4.4.4. Uréia

Os resultados obtidos com a avaliação da concentração sérica da uréia podem ser observados na Tabela 21. Os grupos não apresentaram diferença significativa entre si em todos os momentos, assim como também não houve diferença entre os momentos dentro de cada grupo.

Tabela 21. Média e desvio padrão da concentração sérica de uréia (mg/dL) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa (n=6).

Momentos (horas)	Grupos			
	Controle	FBZ 2,2	FBZ 4,4	FBZ 16,6
0	17,45 [1,86]	16,06 [0,87]	17,71 [1,58]	16,71 [0,56]
48	17,35 [2,05]	16,35 [0,74]	17,58 [1,76]	17,25 [1,32]
96	17,45 [1,96]	16,38 [0,73]	17,58 [1,79]	16,85 [0,66]

[±] Desvio padrão. FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg.

4.4.5. Creatina Quinase

Os resultados obtidos com a avaliação da atividade sérica da enzima creatina quinase (CK) podem ser observados na Tabela 22. Os grupos não apresentaram diferença significativa entre si em todos os momentos, assim como também não houve diferença entre os momentos dentro de cada grupo.

Tabela 22. Média e desvio padrão da atividade sérica de creatina quinase (CK – UI/L) de equinos submetidos ao modelo de claudicação com ferradura adaptada e tratados com três doses únicas de fenilbutazona (FBZ) ou solução de NaCl 0,9% (Controle) por via intravenosa (n=6).

Momentos (horas)	Grupos			
	Controle	FBZ 2,2	FBZ 4,4	FBZ 16,6
0	91,25 [0,93]	91,18 [1,55]	91,58 [0,78]	91,68 [0,84]
48	91,18 [1,11]	91,43 [1,12]	91,31 [0,91]	91,78 [1,04]
96	91,23 [0,96]	91,55 [1,26]	91,23 [0,96]	91,85 [1,08]

[±] Desvio padrão. FBZ 2,2 – 2,2 mg/kg; FBZ 4,4 – 4,4 mg/kg; FBZ 16,6 – 16,6 mg/kg.

5. DISCUSSÃO

A compressão solear produzida pelos parafusos mostrou-se eficaz para induzir claudicação reversível, sem causar injúria tecidual temporária ou permanente aos animais. Nenhum animal apresentou claudicação tardia ou persistente após a retirada dos parafusos.

A claudicação é produzida em função da compressão dos parafusos sobre a sola do casco, que induz desconforto e dor solear. Dessa forma, pode-se ajustar a pressão exercida pelos parafusos sobre a sola para produzir o grau de claudicação desejado. Segundo SEINO et al. (2003), por meio desse modelo experimental torna-se possível utilizar-se um animal como seu próprio controle e em mais de um tratamento. No estudo realizado por FOREMAN et al. (2008) uma ferradura em forma de coração (“heart bar shoe”) foi utilizada para induzir claudicação e avaliar o efeito de dose única de 4 mg/kg de fenilbutazona por via intravenosa.

Em relação à concentração plasmática da fenilbutazona e da oxifembutazona, os valores encontrados neste estudo diferem dos valores descritos na literatura. No estudo realizado por MEALEY et al. (1997) para comparar a farmacocinética da fenilbutazona administrada por via intravenosa na dose de 4 mg/kg em equinos e burros, as concentrações plasmáticas da fenilbutazona (FBZ) e da oxifembutazona (OXI) foram determinadas por cromatografia líquida de alta performance (HPLC) em fase reversa, utilizando uma técnica de extração da amostra sem evaporação descrita por PECK et al. (1996). Esses autores descreveram concentrações plasmáticas de 25 µg/mL de FBZ e 1,25 µg/mL de OXI, todavia os valores encontrados no estudo em tela foram de 63,9 µg/mL de FBZ e 0,81 µg/mL de OXI, após uma hora de administração de 4,4 mg/kg.

As diferentes concentrações plasmáticas de fenilbutazona e oxifembutazona encontradas neste estudo podem ser atribuídas a variações na técnica de detecção, raça dos animais e/ou formulação comercial utilizada.

A técnica de HPLC utilizada neste estudo para obtenção das concentrações plasmáticas da fenilbutazona e oxifembutazona foi idêntica à descrita por STEVENSON et al. (1990) para avaliar a influência da administração da furosemida na concentração plasmática da fenilbutazona. Esta técnica também foi utilizada por FOREMAN et al. (2008) para detecção das concentrações plasmáticas de fenilbutazona e oxifembutazona, após administração de 4,4 mg/kg de fenilbutazona por via intravenosa (IV) em equinos.

No estudo realizado por FOREMAN et al. (2008), foram utilizados equinos da raça Quarto de Milha, com idade variando entre 5 e 11 anos e peso médio de 566 kg. Esses autores também encontraram concentrações de 25 µg/mL de FBZ e 1,3µg/mL de OXI, após uma hora da administração da fenilbutazona. LEES et al. (1985) utilizaram HPLC para detectar a concentração plasmática de fenilbutazona administrada na dose de 4,4mg/kg IV em pôneis entre 8 e 10 anos de idade. Após 30 minutos a concentração alcançou 33 µg/mL e após uma hora da administração foi 27 µg/mL.

A concentração plasmática da FBZ foi diferente na comparação entre os três grupos apontando para um perfil farmacocinético proporcional à dose. Este achado está de acordo com GERRING et al. (1981) que demonstraram que doses entre 1,1 a 13,2 mg/kg, administradas por via oral produzem concentrações plasmáticas mais elevadas em função da dose.

O subproduto ativo OXI também apresenta atividade anti-inflamatória através da inibição da ciclooxigenase (LEES & HIGGINS, 1985). De acordo com os resultados obtidos neste estudo pode-se sugerir que a OXI tenha uma participação ativa na produção do efeito clínico da FBZ, haja vista que os menores graus de claudicação ocorreram nos momentos onde a concentração da oxifembutazona estava mais alta. Segundo LEES et al. (1986) o efeito clínico após a administração intravenosa de FBZ nos equinos pode perdurar por mais de 24 horas, pela ação combinada da FBZ e da OXI na inibição da síntese de PGE₂ e PGI₂ no exsudato inflamatório por pelo menos 24 horas.

Nos grupos FBZ 2,2 e 4,4, a partir de nove horas quando os escores de claudicação se elevaram, embora sem apresentar diferença estatística, ocorreu uma

queda na concentração da OXI, esta queda também ocorreu a partir de nove horas no grupo FBZ 16,6, mas neste grupo os escores de claudicação continuaram baixos até o último momento avaliado. Neste grupo em função de uma dose mais alta, pode ter havido acúmulo do fármaco e do subproduto OXI na biofase, pois de acordo com LEES et al. (1986), os níveis de OXI no foco inflamatório podem exceder os níveis plasmáticos, aumentando o tempo de ação. Além disso, a fenilbutazona apresenta um modelo de distribuição bicompartimental nos equinos (MEALEY et al, 1997), distribuindo-se em velocidades diferentes nos diversos tecidos e fluidos do organismo.

Como nos três grupos no momento 9 horas a concentração de fenilbutazona está acima de 15 µg/mL, ainda existe quantidade considerável de substrato para ser biotransformado em OXI, não justificando a queda abrupta da OXI observada neste estudo.

Os três grupos que receberam FBZ apresentaram até o final do período de avaliação (24 h) redução nos graus de claudicação em relação aos valores basais e ao grupo controle, demonstrando a eficácia analgésica da FBZ nas doses utilizadas, notando-se que no grupo FBZ 16,6 a redução dos escores de claudicação foi mais duradoura, embora sem apresentar diferença estatística em relação aos demais.

No grupo controle, a partir do momento 6 horas, o grau de claudicação se elevou em relação ao momento basal, fato este que pode ser atribuído a uma amplificação da resposta ao estímulo nocivo, caracterizando um processo de hiperalgesia periférica primária que se desenvolve por hipersensibilização da área lesada pela ação da PGE₂ e de outros mediadores inflamatórios (LAMONT et al, 2000). Nos grupos tratados os graus de claudicação permaneceram menores aos valores basais, durante todo o período avaliado, em função do bloqueio da síntese da PGE₂ pela fenilbutazona, impedindo o desenvolvimento do processo de hiperalgesia.

A correlação entre a concentração plasmática da FBZ e o efeito terapêutico não foi estabelecida em animais, muito embora GERRING et al. (1981) tenham afirmado que a concentração plasmática de FBZ eficaz nos equinos esteja abaixo dos 50 a 100 µg/mL relatados para se obter o efeito terapêutico no homem. Pautados na concentração plasmática aqui relatadas e levando-se em consideração que não houve

diferença na redução do grau de claudicação entre as três doses de FBZ, pode-se sugerir que as concentrações de 15 a 20 µg/mL de FBZ obtidas com a administração de 2mg/kg por via intravenosa, produzem efeito clínico, contrapondo-se a premissa de que doses maiores estariam associadas com o aumento da eficácia.

No grupo FBZ 16,6 não houve aumento no grau de claudicação nos últimos momentos de avaliação. Neste particular, TOUTAIN et al. (1994) também observaram efeito máximo com a dose de 2 mg/kg de FBZ em equinos submetidos à artrite experimental. Os autores sugeriram que o aumento da dose de fenilbutazona não traz aumento no efeito terapêutico, embora venha a aumentar a duração do efeito. HU et al. (2005) avaliaram os efeitos analgésicos da fenilbutazona com doses de 4,4 mg/kg e 8,8 mg/kg, administrada por via intravenosa, uma vez ao dia, por quatro dias, em equinos com claudicação crônica, não encontrando diferença na eficácia entre os tratamentos, porém, observaram que a dose de 8,8 mg/kg produziu efeito mais duradouro.

No estudo em tela a partir do momento 3 horas, quando os graus de claudicação foram menores nos grupos tratados, houve diminuição significativa da frequência cardíaca em relação ao grupo controle. Embora a frequência respiratória não tenha variado entre os grupos de fenilbutazona e entre os tempos dentro de cada grupo, observou-se que houve no grupo controle, com exceção dos momentos 24 e 96 horas, aumento na frequência respiratória em relação ao momento basal. Da mesma forma foi notado que os valores de pressão arterial sistólica aumentaram de forma significativa em todos os momentos em relação ao momento basal no grupo controle.

Neste sentido sabe-se que a dor induz estimulação do sistema nervoso simpático, repercutindo com aumento da frequência cardíaca, respiratória e da pressão arterial nos equinos (LUNA & TEIXEIRA NETO, 2006). BUSSIÈRES et al. (2008) em um estudo com objetivo de criar uma escala composta para avaliação da dor ortopédica em equinos concluíram que a temperatura e os sons intestinais apresentaram especificidade e sensibilidade nula ou moderada; a frequência cardíaca e respiratória possuem especificidade e sensibilidade moderada, enquanto a pressão arterial apresentou boa especificidade e excelente sensibilidade como critério fisiológico a ser adotado na avaliação da dor.

Os valores maiores de frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão arterial sistólica encontrados no grupo controle, quando comparado aos grupos tratados, podem ser interpretados como indicativo de dor, fato que não ocorreu nos grupos tratados, nos quais estas alterações não foram observadas, especialmente elevação da pressão arterial que, segundo BUSSIÈRES et al. (2008), é o parâmetro fisiológico de melhor correlação com a dor.

Poderia se esperar que no momento basal os animais apresentassem valores de frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão arterial acima do normal considerado para espécie, visto que os mesmos já estavam com os parafusos apertados induzindo no mínimo claudicação grau 3 e não haviam ainda recebido nenhum tratamento. Justifica-se este achado ao fato dos animais estarem em repouso, e poderem naquele momento deslocar o peso para o membro oposto diminuindo o desconforto provocado pelos parafusos. Além disso, o momento de obtenção dos parâmetros ocorreu logo após o ajuste dos parafusos para induzir claudicação, sendo o estímulo algíco gerado supostamente insuficiente para desencadear aumento do tônus simpático, com os animais parados.

RAEKALLIO et al. (1997) avaliaram a analgesia de uma dose de 4 mg/kg de fenilbutazona aplicada por via intravenosa (IV) antes de cirurgia artroscópica, seguida de 2 mg/kg IV a cada 12 horas por 60 horas após o procedimento e não observaram alteração da frequência cardíaca, do hematócrito e nos sons intestinais.

Os exames hematológicos e bioquímicos foram realizados com o objetivo de avaliar possíveis efeitos tóxicos nos animais expostos a dose de 16,6 mg/kg, quatro vezes maior que a dose preconizada para equinos. Neste grupo observou-se diminuição do volume globular e do volume corpuscular médio e aumento da concentração de hemoglobina corpuscular média, os quais não foram relacionados à toxicidade da fenilbutazona. Os parâmetros hematológicos de equinos da raça Crioula foram estabelecidos por VEIGA et al. (2006) que demonstraram valores menores aos relatados para a espécie equina, com eritrócitos variando de 5,3 a 9,5 x 10⁶/μL, hemoglobina 9,3 a 16,1 g/dL, volume globular 28 a 49%, VCM 40,5 a 61,53 fL, CHCM 30,29 a 35,64%.

Desta forma, notou-se que os animais utilizados neste estudo apresentaram volume globular baixo, entretanto valores normais de eritrócitos e nenhum sinal clínico compatível com anemia, podendo considerar estes resultados como fisiológico para estes animais. A contagem de leucócitos, neutrófilos segmentados e linfócitos não variou entre os tempos e permaneceu dentro dos limites para a espécie em todos os grupos, assim como os valores de aspartato aminotransferase, gama-glutamilttransferase, creatinina, uréia e creatina quinase.

A toxicidade resultante da administração de doses altas de um fármaco pode ser estabelecida através de exame clínico e mensuração de parâmetros hematológicos e bioquímicos (LEES & HIGGINS, 1987). COLLINS & TYLER (1984) sugeriram que os efeitos tóxicos da fenilbutazona ocorreram com doses maiores que 8 mg/kg administradas por mais de quatro dias de tratamento. Os animais utilizados neste estudo além de não apresentarem alteração nos exames laboratoriais realizados, não demonstraram nenhum sinal clínico compatível com intoxicação.

No estudo realizado por McCONNICO et al. (2008) para avaliar os efeitos da administração de 8 mg/kg de fenilbutazona por via oral durante 21 dias em equinos, notou-se que a partir do terceiro dia de tratamento houve redução no número de neutrófilos. MacKAY et al. (1993) empregaram fenilbutazona nas doses de 8, 15 e 30 mg/kg administradas por via intravenosa durante 2 semanas e observaram que a dose de 30 mg/kg causou neutropenia (após 12 horas), e aumento da uréia e da creatinina a partir do quarto dia de tratamento.

6. CONCLUSÕES

A fenilbutazona administrada em dose única de 2,2 ou 4,4 mg/kg por via intravenosa apresentou eficácia analgésica, sem produção de efeitos adversos nos equinos.

O subproduto ativo oxifembutazona parece ter uma participação importante na produção do efeito analgésico da fenilbutazona.

A concentração plasmática da fenilbutazona e da oxifembutazona foi diretamente proporcional à dose aplicada, entretanto o aumento da dose não aumentou a eficácia analgésica, haja vista que não houve diferença entre os tratamentos com fenilbutazona na redução do grau de claudicação.

7. REFERÊNCIAS¹¹

ASHBURN, M. A.; STAATS, P. S. Management of chronic pain. **Lancet**, v. 353, p. 1865-1869, 1999.

AUER, J. A. et al. Effect of hyaluronic acid in naturally occurring and experimentally induced osteoarthritis. **American Journal of Veterinary Research**, v. 41, p. 568-574, 1980.

BAILEY, C. J. et al. Impact of injuries and disease on a cohort of two and three-year-old thoroughbreds in training. **The Veterinary Record**, v. 145, p. 487-493, 1999.

BOELSTERLI, U. A. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. **Drug Safety**, v. 25, n. 9, p. 633-48, 2002.

BORJA, M. C. **Avaliação da dor no pós-operatório de artroscopia em equinos**. 2008. 72f. Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica Veterinária), Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

BOTTING, R. M. Cyclooxygenase: Past, present and future. A tribute to John R. Vane (1927-2004). **Journal of Thermal Biology**, v. 31, n. 1-2, p. 208-219, 2006.

BRICKS, L. F.; SILVA, C. A. A. Toxicidade dos anti-inflamatórios não-hormonais. **Pediatria**, v. 27, p. 181-193, 2005.

¹¹ Baseada na NBR-6023 de ago. de 2002, da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

BRZOZOWSKI, T. 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, p. 343-353, 2001.

BURROWS, G. E. Therapeutic effect of phenylbutazone on experiniental acute *Escherichia coli* endotoxemia in ponies. **American Journal of Veterinary Research**, v. 42, p. 94-99, 1981.

BUSSIERES, G. et al. Development of a composite orthopaedic pain scale in horses. **Research in Veterinary Science**, v. 85, p. 294–306, 2008.

CARMICHAEL, J.; SHANKEL, S. W. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins and renal function. **American Journal of Medicine**, v. 78, p. 992–1000, 1985.

CLARK, C. Horse lameness on the block-Specially designed horseshoe becomes teaching tool. 2003. Disponível em: <http://www.uoguelph.ca/research/publications/Assets/HTML_MAGS/equine/p4.html>. Acesso em: 18 Jan. 2011.

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

DAVIS, J. L. ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN THE HORSE. 2007. Disponível em: <<http://savma.omnibooksonline.com/2007/data/papers/009.pdf>>. Acesso em: 16 Jan. 2011.

FIRTH, E. C.; SEUREN, F.; WENSING, Th. An induced synovitis diseases model in ponies. **The Cornell Veterinarian**, v.77, p.107-118, 1987.

FOREMAN, J. H. et al. Effects of single-dose intravenous phenylbutazone on experimentally induced, reversible lameness in the horse. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 31, n.1, p. 39-44, 2008.

GARCÍA RODRÍGUEZ, L. A. et al. Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. **Archives of Internal Medicine**, v.154, n. 3, p. 311-316, 1994.

GEOR, R. J. et al. The protective effects of sucralfate and ranitidine in foals experimentally intoxicated with phenylbutazone. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 53, p. 231-238, 1989.

GERRING, E. L.; LEES, P.; TAYLOR, J. B. Pharmacokinetics of phenylbutazone and its metabolites in the horse. **Equine Veterinary Journal**, v. 13, n. 3, p. 152–157, 1981.

GOODSHIP, A. E. et al. A quantitative force plate assessment in equine locomotor performance. **Proceedings** 1st International Conference on Equine Exercise Physiology, p. 263-270, 1982.

GUNSON, D. E.; SOMA, L. R. Renal papillary necrosis in horses after phenylbutazone and water deprivation. **Veterinary Pathology**, v.20, p. 603-610, 1983.

HALTER, F. et al. Cyclooxygenase 2—implications on maintenance of gastric mucosal integrity and ulcer healing: controversial issues and perspectives. **Gut**, v. 49, p. 443–453, 2001.

HARPER, J. et al. Effects of analgesia of the digital flexor tendon sheath on pain originating in the sole, distal interphalangeal joint or navicular bursa of horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 39, n. 6, p. 535-539, 2007.

HU, H. H. et al. Evaluation of the analgesic effects of phenylbutazone administered at a high or low dosage in horses with chronic lameness. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 226, n. 3, p. 414-417, 2005.

HUNT, J. M.; LEES, P.; EDWARDS, G. B. Suspected nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicity in a horse. **The Veterinary Record**, v. 117, p. 581-582, 1985.

KEEGAN, K. G. et al. Effectiveness of administration of phenylbutazone alone or concurrent administration of phenylbutazone and flunixin meglumine to alleviate lameness in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 69, n. 2, p. 167-173, 2008.

KLAUMANN, P. R.; WOUK, A. F. P. F.; SILLAS, T. Patofisiologia da dor. **Archives of Veterinary Science**, v. 13, n.1, p.1-12, 2008.

KRAYCHETE, D. C.; CALASANS, M. T. A.; VALENTE, C. M. L. Citocinas Pró-inflamatórias e Dor. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 46, n.3, p. 199-206, 2006.

LACROIX, I. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced liver injury: a case-control study in primary care. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 18, p. 201-206, 2004.

LAMENESS EXAMS: Evaluating the Lamé Horse. Disponível em: http://www.aaep.org/health_articles_view.php?id=280. Acesso em: 10 Out. 2010.

LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GRIMM, K. A. Physiology of Pain. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 30, n. 4, p. 703-728, 2000.

LEES, P. et al. Biochemical and haematological effects of phenylbutazone in horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 15, p. 158-167, 1983.

LEES, P.; HIGGINS, A. J. Clinical pharmacology and therapeutics of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the horse. **Equine Veterinary Journal**, v. 17, p. 83-86, 1985.

LEES, P.; MAITHO, T. E.; TAYLOR, J. B. Pharmacokinetics of phenylbutazone in two age groups of ponies: a preliminary study. **The Veterinary Record**, v. 116, n. 9, p. 229-232, 1985.

LEES, P. et al. Phenylbutazone and oxyphenbutazone distribution into tissue fluids in the horse. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 9, p. 204–212, 1986.

LEES, P. et al. Applications of equine models of acute inflammation. The Ciba-Geigy Prize for Research in Animal Health. **The Veterinary Record**, v. 120, n. 22, p. 522-529, 1987.

LEES, P.; HIGGINS, A. J. Physiological, biochemical and haematological effects on horses of a phenylbutazone paste. **The Veterinary Record**, v. 121, n. 3, p. 56-60, 1987.

LERCHE, P.; MUIR, W. W. Perioperative Pain Management. In: Muir, W. W.; HUBBELL, J. A. E. **Equine Anesthesia Monitoring and Emergency Therapy**. 2. ed. St. Louis: Elsevier, 2009. cap. 20, p. 369-379.

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

LOESER, J. D.; MELZACK, R. Pain, an overview. **Lancet**, v. 353, p. 1607-1609, 1999.

LUNA, S. P. L., TEIXEIRA NETO, F. J. Dor em eqüinos. 2006. Disponível em: <[http://www.veterinariosnodiva.com.br/books/RECONHECIMENTO-DA-DOR EM-GRANDES-ANIMAIS.pdf](http://www.veterinariosnodiva.com.br/books/RECONHECIMENTO-DA-DOR-EM-GRANDES-ANIMAIS.pdf)>. Acesso em: 08 Jul. 2008.

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

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

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

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

McCONNICO, R. S. et al. Pathophysiologic effects of phenylbutazone on the right dorsal colon in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 69, n. 11, p. 1496-1505, 2008.

MEALEY, K. L. et al. Comparative pharmacokinetics of phenylbutazone and its metabolite oxyphenbutazone in clinically normal horses and donkeys. **American Journal of Veterinary Research**, v. 58, n. 1, p. 53-55, 1997.

MELO, U. P.; FERREIRA, C.; PALHARES, M. S. Motilidade gastrointestinal equina: fisiologia, mecanismos de disfunção e efeito da administração de diferentes drogas. **Revista CFMV**, v. 41, p. 41- 56, 2007.

MELO, U. P. et al. Intoxicação por fenilbutazona em equino: relato de caso **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 3, n. 2, p. 111-116, 2009.

MERKENS, H. W.; SCHAMHARDT, H. C. Evaluation of equine locomotion during different degrees of experimentally-induced lameness. I. Lameness model and quantification of ground reaction force patterns of the limbs. **Equine Veterinary Journal**, Supplement, 6, p. 99–106, 1988a.

MERKENS, H. W.; SCHAMHARDT, H. C. Evaluation of equine locomotion during different degrees of experimentally-induced lameness. II. Distribution of ground reaction force patterns of the concurrently loaded limbs. **Equine Veterinary Journal**, Supplement, 6, p.107–112, 1988b.

MESCHTER, C. L. et al. The effects of phenylbutazone on the intestinal mucosa of the horse: a morphological, ultrastructural and biochemical study. **Equine Veterinary Journal**, v. 22, p. 255–263, 1990.

MOLONY, V., KENT, J. E. Assessment of acute pain in farm animals using behavioral and physiological measurements. **Journal of Animal Science**, v.75, p.266–272, 1997.

NATALINI, C.C. Teoria e Técnicas em Anestesiologia Veterinária. Porto Alegre, Brasil: Artmed, 2007.

NICOLETTI, J. L. M. et al. Estudo comparativo experimental da injeção perineural do álcool benzílico 0,75% e do álcool etílico absoluto nos nervos palmares de eqüinos. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 44, n. 6, p. 401-407, 2007.

PALMER, J. L.; BERTONE, A. L. Experimentally-induced synovitis as a model for acute synovitis in the horse. **Equine Veterinary Journal**, v. 26, n. 6, p. 492-495, 1994.

PECK, K. E. et al. Quantification of phenylbutazone in equine sera by use of high-performance liquid chromatography with a nonevaporative extraction technique. **American Journal of Veterinary Research**, v. 57, n. 11, p. 1522-1524, 1996.

PESKAR, B. M. et al. Role of cyclooxygenase-2 in gastric mucosal defense. *Life Sciences*, v. 9, n. 69, p. 2993-3003, 2001.

PIPERNO, E. et al. Plasma and urine levels of phenylbutazone in the horse. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 153, n. 2, p. 195-198, 1968.

POZZOBON, R.; BRASS, K. E.; DE LA CORTE, F. D. Efeito clínico do uso do parecoxib em modelo de sinovite induzida em pôneis. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 60, n. 4, p. 806-814, 2008.

POZZOBON, R. **Avaliação farmacocinética, hematológica e espermática de pôneis tratados com meloxicam**. 2010. 88f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2010.

RAEKALLIO, M.; TAYLOR, P. M.; BENNETT, R. C. Preliminary investigations of pain and analgesia assessment in horses administered phenylbutazone or placebo after arthroscopic surgery. **Veterinary Surgery**, v. 26, n. 2, p. 150-155, 1997.

READ, W. K. Renal medullary crest necrosis associated with phenylbutazone therapy in horses. **Veterinary Pathology**, v. 20, n. 6, p. 662-669, 1983.

SABATÉ, D. et al. Multicentre, controlled, randomised and blinded field study comparing efficacy of suxibuzone and phenylbutazone in lame horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 41, n. 7, p. 700-705, 2009.

SARDARI, K.; KAZEMI, H.; MOHRI, M. Effects of analgesia of the distal interphalangeal joint and navicular bursa on experimental lameness caused by solar pain in horses. **Journal of veterinary medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine**, v. 49, n. 9, p. 478-481, 2002.

SCHUMACHER, J. et al. Abolition of lameness caused by experimentally induced solar pain in horses after analgesia of the distal interphalangeal joint. **American Association Equine Practitioners Proceedings**, v. 45, p. 193- 194, 1999.

SCHUMACHER, J. et al. A comparison of the effects of local analgesic solution in the navicular bursa of horses with lameness caused by solar toe or solar heel pain. **Equine Veterinary Journal**, v. 33, p. 386–389, 2001a.

SCHUMACHER, J. et al. A comparison of the effects of two volumes of local analgesic solution in the distal interphalangeal joint of horses with lameness caused by solar toe or solar heel pain. **Equine Veterinary Journal**, v. 33, p. 265–268, 2001b.

SEINO, K. K. et al. Effects of topical perineural capsaicin in a reversible model of equine foot lameness **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 17, p. 563–566, 2003.

SHORT, C. E. Equine pain: use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and analgesics for its prevention and control. **Equine Practice**, v. 17, n. 1, p. 12-22, 1995.

SILVER, I. A. et al. A clinical and experimental study of tendon injury, healing and treatment in the horse. **Equine Veterinary Journal**, suppl. 1, 1983.

SNOW, D. H. et al. Phenylbutazone toxicity in pônies. **Veterinary Record**, v. 105, p. 26–30, 1979.

STEVENSON, A. J. et al. The influence of furosemide on plasma elimination and urinary excretion of drugs in standardbred horses. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 13, n. 1, p. 93-104, 1990.

TAYLOR, J. B. et al. Biochemical and haematological effects of a revised dosage schedule of phenylbutazone in horses. **Veterinary Record**, v. 112, n. 26, p. 599-602, 1983.

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

TOUTAIN, P. L. et al. Plasma concentrations and therapeutic efficacy of phenylbutazone and flunixin meglumine in the horse: pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 17, p. 459–469, 1994.

TRAUB, J. L. et al. Phenylbutazone toxicosis in the foal. **American Journal of Veterinary Research**, v. 44, p. 1410–1417, 1983.

VANE, J. R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. **Nature New Biology**, v. 231, n. 23, p. 232–5, 1971.

VAN HOOGMOED, L. M.; SNYDER, J. R.; HARMON, F. In vitro investigation of the effect of prostaglandins and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on contractile activity of the equine smooth muscle of the dorsal colon, ventral colon, and pelvic flexure. **American Journal of Veterinary Research**, v. 61, p. 1259-1266, 2000.

VEIGA, A. P. M. et al. Valores hematológicos, proteínas plasmáticas totais e fibrinogênio do cavalo crioulo – suas variações em relação ao sexo, idade e manejo. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 34, n. 3, p. 275-279, 2006.

XIE, H.; OTT, E. A.; COLAHAN, P. Influence of acupuncture on experimental lameness in horses. **American Association Equine Practitioners Proceedings**, v. 47, p. 347-356, 2001.