

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CÂMPUS DE BOTUCATU
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

UTILIZAÇÃO DO MELOXICAM PARA REDUZIR RESPOSTAS
INFLAMATÓRIAS EM BOVINOS DE CORTE TRANSPORTADOS

THOMAZ ANTONIO GUARNIERI FILHO

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Zootecnia como parte
das exigências para obtenção do título de
Mestre.

BOTUCATU – SP

Março – 2015

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CÂMPUS DE BOTUCATU
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

UTILIZAÇÃO DO MELOXICAM PARA REDUZIR RESPOSTAS
INFLAMATÓRIAS EM BOVINOS DE CORTE TRANSPORTADOS

THOMAZ ANTONIO GUARNIERI FILHO
Zootecnista

Orientador: Prof. Dr. Reinaldo Fernandes Cooke

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Zootecnia como parte
das exigências para obtenção do título de
Mestre.

BOTUCATU – SP
Março – 2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO - DIRETORIA TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - UNESP -
FCA - LAGEADO - BOTUCATU (SP)

G916u Guarnieri Filho, Thomaz Antonio, 1989-
Utilização do meloxicam para reduzir respostas inflama-
tórias em bovinos de corte transportados / Thomaz Antonio
Guarnieri Filho. - Botucatu : [s.n.], 2015
vii, 54 f. : grafs., tabs.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu,
2015
Orientador: Reinaldo Fernandes Cooke
Inclui bibliografia

1. Bovino de corte - Infecções. 2. Proteínas - Síntese.
3. Confinamento (Animais). 4. Animais - Transporte. 5.
Meloxicam. I. Cooke, Reinaldo Fernandes. II. Universidade
Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Campus de
Botucatu). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia.
III. Título.

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais, Thomaz Antonio Guarnieri e Vanda Sueli Mantovani Guarnieri, minha adorada irmã Fabiana Mantovani Guarnieri e todos os familiares, amigos, professores e conhecidos, que de alguma maneira, nos trazem/fazem o bem, modelando nosso caráter e personalidade, sempre com o intuito de melhorar cada vez mais, o mundo que vivemos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus e Nossa Senhora Aparecida, a qual sou devoto e eternamente grato pelas bênçãos e proteção em mais uma etapa de minha vida.

Aos meus queridos e amados pais e irmã, pelo carinho e amor incondicional ao longo de todos estes anos.

Meu orientador e amigo, Prof. Dr. Reinaldo Fernandes Cooke, pelos conselhos, ensinamentos e amizade em todos os momentos desta fase.

Ao amigo e orientador durante a graduação, Prof. Dr. José Luiz Moraes Vasconcelos, por todos os conselhos pessoais e profissionais dados para o resto da vida.

Aos amigos que estiveram envolvidos efetivamente na realização deste projeto, pois sem ajuda deles dificilmente teria acontecido: Bruno Cappellozza, Juliana Ranches, Wellington Freitas, Italo Bueno, Maria Reis, Rodrigo Marques e Murilo Chuba.

A todos os envolvidos da EOARC – Oregon State University – Burns, OR, EUA. Em especial Tony Runnels, Skip Nyman e ao Prof. Dr. David Bohnert, pela ajuda essencial em todos os momentos necessários.

A Pós-Graduação em Zootecnia (FMVZ/Unesp – Botucatu, SP) e todos os profissionais responsáveis, pelo apoio e esforço para garantir sempre o melhor desempenho dos alunos.

Em geral a todos os amigos e familiares que de alguma maneira estiveram presentes na realização deste projeto

SUMÁRIO

CAPÍTULO I	PÁGINA
CONSIDERAÇÕES INICIAIS	4
1. SISTEMA IMUNE	5
1.1 Sistema Imune Inato	6
1.2 Resposta de Fase Aguda (RFA)	7
2. ESTRESSE E EIXO HIPOTALÁMICO-PITUITÁRIO-ADRENAL	9
3. ALTERNATIVAS PARA MINIMIZAR OS EFEITOS DE ESTRESSE EM BOVINOS	11
4. AINE – MELOXICAM.....	12
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14

CAPÍTULO II

UTILIZAÇÃO DO MELOXICAM PARA REDUZIR RESPOSTAS INFLAMATÓRIAS EM BOVINOS DE CORTE TRANSPORTADOS

RESUMO	22
ABSTRACT	24
1. INTRODUÇÃO	26
2. MATERIAL E MÉTODOS	27
2.1 Animais e dietas	27
2.2 Amostras	30
2.3 Análises estatísticas.....	31
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES	32
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36

CAPÍTULO III

IMPLICAÇÕES	49
-------------------	----

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Tabela 1. Desempenho dos animais no período de entrada no confinamento	43
Tabela 2. Parâmetros de ingestão nas diferentes semanas do período de confinamento	44
Figura 1. Concentrações séricas de AGNE	45
Figura 2. Concentrações plasmáticas de haptoglobina	46
Figura 3. Concentrações plasmáticas de ceruloplasmina	47

CAPÍTULO I

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A bovinocultura de corte é uma das principais atividades responsáveis pelo fornecimento de proteína de origem animal. Nesse cenário, destacam-se os Estados Unidos da América (EUA), como o maior produtor de carne bovina do mundo (USDA, 2013a). Sua produção divide-se basicamente em dois setores: 1) sistemas de cria, caracterizados por bovinos destinados a reprodução para a produção de bezerros, 2) sistemas de terminação, constituídos por bovinos destinados ao abate (USDA, 2013a). Os sistemas de cria geram uma renda anual de aproximadamente 49 bilhões de dólares na indústria agropecuária americana, mostrando sua importância no cenário econômico deste país (USDA, 2013b). Quando se discute a produção de bezerros, a grande maioria destes animais são vendidos logo após o desmame para produtores ou confinadores. Estes, localizam-se em maior número nos estados do Texas, Kansas e Nebraska (NASS, 2011), resultando em longo trajeto se estes animais recém desmamados estiverem no estado do Oregon. Sabe-se que longas viagens, podem ser consideradas uma das experiências mais estressantes na vida de bovinos de corte (Swanson e Morrow-Tesch, 2001) e ao chegarem no local de destino, estes animais são expostos a outros manejos estressantes, tais como: vacinação, vermifugação, brincadeira de identificação, separação de lotes, castração, descornas, novas fontes de alimentos e etc (Loerch e Fluharty, 1999).

Sabe-se que o impacto do estresse nos parâmetros de saúde é um dos principais temas nas pesquisas relacionadas à pecuária, pois está presente em todos os sistemas de produção e tem impacto direto na saúde e produtividade animal (Carroll e Fosberg, 2007). Como exemplo, o estresse associado com o transporte de bezerros da fazenda de origem para confinamentos comerciais, é uma das maiores causas de doença respiratória bovina (DRB), doença que causa prejuízos na pecuária americana de aproximadamente \$ 1 bilhão de dólares por ano (Griffin, 1997). Qualquer que seja o tipo de estresse (fisiológico, psicológico ou físico), pode haver aumento no nível de cortisol plasmático (Carroll et al., 2009). Mesmo que não haja a presença de um patógeno, o aumento nos níveis plasmáticos de cortisol, pode estimular uma resposta do sistema imune inato, caracterizada pela produção de citocinas pró-inflamatórias e consequente resposta de fase aguda (Murata et al., 2004; Cooke et., 2012). De acordo, pesquisas anteriores reportaram que o estresse do

transporte rodoviário é capaz de estimular respostas inflamatórias e de fase aguda em bovinos saudáveis (Arthington et al., 2008; Cooke et al., 2011). Esta resposta de fase aguda (RFA) pode ser aferida pelas concentrações plasmáticas de proteínas de fase aguda (PFA), tais como haptoglobina e ceruloplasmina (Carroll e Forsberg, 2007). Bezerros de corte que foram transportados, tiveram correlação negativa entre PFA, ganho de peso e ingestão de matéria seca (IMS) no período de entrada do confinamento (Araújo et al., 2010). Assim, a ativação do sistema imune, induzida pelo estresse e cortisol elevado, pode tornar-se prejudicial para o posterior desempenho dos animais (Loerch e Fluharty, 1999). Portanto, alternativas para reduzir as reações inflamatórias provocadas por fatores estressantes, são procedimentos de manejo necessários para promover o bem estar animal e o aumento da produtividade.

Uma alternativa que vem sendo analisada, seria o uso de medicamentos para reduzir os efeitos do estresse no desempenho dos animais. Recentemente, a administração de anti-inflamatório não esteroidal (AINE) tornou-se uma opção viável por amenizar a resposta inflamatória e não afetar a produção dos animais (Merrill et al., 2007; Trevisi e Bertoni, 2008; Cooke et al., 2013a). Outros trabalhos reportaram que o uso do meloxicam, um AINE com período de meia-vida mais longo, trouxe benefícios para respostas imunológicas e produtividade de bovinos sob situação de estresse (Coetzee et al., 2011; Reppening et al., 2013; Van Engen et al., 2014).

1. SISTEMA IMUNE

O sistema imune é a principal forma de defesa que o animal possui contra qualquer tipo de infecção, inflamação ou estresse, sendo responsável pelo reconhecimento, resistência e eliminação de qualquer patógeno encontrado no organismo hospedeiro. Vários fatores podem influenciar neste mecanismo de defesa, sendo alguns deles: sexo, idade, genética, nutrição e o status hormonal do animal (Calder e Kew, 2002). Portanto, um balanço correto entre estes fatores, é ideal para que a resposta contra o agente invasor seja rápida e eficiente. Em geral, o sistema imune divide-se em dois componentes: sistema imune inato e sistema imune adquirido. Ambos trabalham um em função do outro, sendo o

sistema imune inato responsável por uma primeira ação contra o agente invasor (Carroll e Forsberg, 2007).

1.1 SISTEMA IMUNE INATO

O sistema imune inato é considerado a primeira linha de defesa contra qualquer organismo que seja prejudicial ao animal, independentemente de sua classe (bactérias, vírus, fungos ou protozoários), atuando imediatamente e até 4 horas depois no local da infecção. Sua ação prolonga-se até o período em que o sistema imune adquirido possa estabelecer uma resposta eficiente pela produção de um anticorpo específico para o determinado patógeno (Carroll e Forsberg, 2007). O sistema imune inato não é responsável pela resistência e eliminação do patógeno, porém é a ferramenta inicial de combate ao organismo estranho ao corpo. Sua resposta inicial é composta por três componentes de defesa: barreira física, componentes celulares e resposta inflamatória. A barreira física resume-se a proteção inicial através da pele, mucosa e secreções (lágrimas, saliva, etc) contra qualquer tipo de bactéria, vírus ou parasitas responsáveis por uma futura infecção. A resposta celular é composta de células brancas (neutrófilos, monócitos, macrófagos, etc) desempenhando a função de identificar e eliminar patógenos invasores, secretando substâncias que irão aprimorar a resposta inflamatória do sistema imune inato. Por último, uma resposta inflamatória ocorrerá caso as duas primeiras barreiras não sejam capazes de eliminar o agente invasor. Essa resposta consiste na síntese de substâncias que irão engatilhar uma defesa específica contra o agente invasor antes que este possa se proliferar e causar alguma infecção mais severa (Cray et al., 2009; Cooke, 2010).

O mecanismo básico de ação do sistema imune inato, consiste em reconhecer o agente invasor através dos padrões moleculares de reconhecimento do patógeno, não sendo comumente encontrados nos componentes celulares dos mamíferos, facilitando seu reconhecimento e eliminação pelas células fagocíticas (Janeway et al., 2005). Uma das células que compõe este mecanismo de defesa é chamada de “natural killers”. Seu mecanismo de ação concentra-se em eliminar células que estão infectadas e não agir contra o patógeno em si. Porém, a síntese de todas estas células, irá contribuir para a ativação de um processo imunológico através da secreção de citocinas pró-inflamatórias, sendo elas: IL-1, IL-6, IL-2, TNF- α e interferon- γ (IFN- γ). As citocinas resumem-se a mensageiros

químicos atuando na própria célula de defesa (ação autócrina), em células que estão próximas (ação parácrina) ou em células distantes (ação endócrina; Calder e Kew, 2002). O aumento das concentrações circulantes destas citocinas, ocorrem inevitavelmente quando é detectado um desafio bacteriano agudo (desafio com lipopolissacarídeo; Carroll et al., 2009) ou através de algum estímulo neuroendócrino (estresse e alto cortisol; Cooke e Bohnert, 2011). Consequentemente, a produção e liberação destas citocinas irá desencadear uma RFA e o início da resposta específica do sistema imune adquirido contra determinado tipo de infecção (Abbas et al., 2000; Carroll e Forsberg, 2007).

1.2 RESPOSTA DE FASE AGUDA (RFA)

A RFA resume-se a um componente do mecanismo de defesa do sistema imune inato quando o animal é exposto a algum tipo de infecção, inflamação ou estresse (Carroll e Forsberg, 2007). O estímulo fisiológico inicial da RFA caracteriza-se principalmente pela liberação de algumas citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF- α) desencadeada por macrófagos e monócitos localizados no local da infecção ou inflamação. Esse aumento considerável de citocinas será um dos principais responsáveis pelo aumento da síntese e liberação das PFA (Murata et al., 2004; Carroll e Forsberg, 2007).

Durante a RFA, várias alterações ocorrem no metabolismo do animal em razão do mecanismo de defesa que está sendo criado. Pode-se destacar alterações nos níveis de cobre, zinco e ferro plasmático; aumento nas concentrações de células brancas e consequente alterações no comportamento animal, como: anorexia (diminuição na ingestão de água e comida), letargia e no comportamento social (Carroll et al., 2009). Adicionalmente aumenta-se a sensibilidade de resposta ao estresse, pois há aumento na liberação de hormônios pelas glândulas pituitária-adrenal.

Basicamente, dois mecanismos fisiológicos de resposta são ativados pelo processo de inflamação aguda: aumento da temperatura corpórea (estado febril) e alterações no metabolismo hepático. Ambas são ocasionadas em resposta ao aumento nas concentrações de citocinas. Se o patógeno invasor não for eliminado rapidamente e o processo de inflamação persistir o animal ficará em estado de febre. O aumento na temperatura auxilia no controle e eliminação da infecção pois vários patógenos não sobrevivem em

temperaturas mais elevadas (Cooke, 2010). O segundo mecanismo está relacionado com alterações no metabolismo hepático do animal. Em condições normais, as células hepáticas sintetizam em níveis basais as PFA. Porém, quando há uma resposta inflamatória, o aumento das citocinas pró-inflamatórias irá estimular maior produção e liberação de PFA pelos hepatócitos, deixando grande parte da função hepática voltada para a síntese destas proteínas. Com o aumento destas proteínas nas concentrações plasmáticas, devido a algum tipo de infecção, inflamação, ou situação estressante, várias delas tornam-se importantes mediadores para caracterizar uma resposta inflamatória (Carroll e Forsberg, 2007; Arthington et al., 2008).

As PFA são um grupo de proteínas responsáveis por manter a homeostase do animal após alguma resposta inflamatória (Murata et al., 2004). As concentrações circulantes destas proteínas estão altamente relacionadas com a severidade do processo infeccioso. Como mencionado anteriormente, as PFA são sintetizadas e liberadas pelos hepatócitos, possuindo diversas funções biológicas no organismo animal, sendo algumas delas: ajuda no processo de reconstituição tecidual, ativação de macrófagos, ação enzimática, e auxílio no transporte de proteínas para reconstituição tecidual (Carroll e Forsberg, 2007). A análise e o aferimento destas proteínas é específico para cada espécie animal, ou seja, uma proteína analisada como PFA em uma espécie pode não ser uma PFA para uma espécie diferente. Em razão disso, cada espécie animal possui alguma PFA como referência de análise. Em bovinos de corte as mais estudadas e analisadas são ceruloplasmina e haptoglobina (Godson et al., 1995).

A ceruloplasmina é uma das proteínas responsáveis pelo transporte de cobre sanguíneo (Eckerssal e Conner, 1988). Ela possui uma enzima denominada ferroxidase, responsável pela oxidação do ferro tóxico em não tóxico (Patel et al., 2002). Seu principal poder de ação anti-inflamatório e como PFA está relacionado em limitar o fornecimento de ferro para o crescimento do patógeno, reduzir a quantidade de neutrófilos anexados ao endotélio e auxiliar na limpeza de peróxidos secretados pelas células fagocíticas (Weinberg, 1984; Eckerssal e Conner, 1988). Por estar relacionada com o transporte de cobre no sangue, a deficiência deste micromineral pode comprometer uma ação anti-inflamatória

desta proteína, devido a diminuição nos seus níveis sanguíneos (Mulhern e Koller, 1988; Arthington et al., 1996).

A haptoglobina é um constituinte da alfa-globulina, sintetizada com um precursor polipeptídico. Uma de suas principais funções anti-inflamatórias é ligar-se a hemoglobina, prevenindo a ligação de ferro pela bactéria, sendo este essencial para o seu desenvolvimento. Pode ser também, uma das responsáveis por inibir as atividades de enzimas ciclooxigenases e lipooxigenases, podendo estas serem prejudiciais para alguns tecidos. Entre todas as PFA analisadas em bovinos a haptoglobina mostra-se a mais confiável e consistente, pois torna-se indetectável em animais saudáveis, sendo facilmente encontrada no animal que sofreu algum tipo de infecção, inflamação ou estresse (Carter et al., 2002; Petersen et al., 2004).

Em geral, a ativação do sistema imune inato e suas consequências tais como aumento da lipólise, degradação da proteína muscular, aumento dos processos de catabolismo de tecidos, entre outros, pode ser um dos principais responsáveis por impactar a eficiente utilização dos nutrientes dietéticos, comprometendo o desenvolvimento tecidual (Johnson, 1997). Logo, a ativação deste sistema de defesa, torna-se contrário aos benefícios alimentares que os sistemas de produção de bovinos visam priorizar. As respostas geradas pela ativação deste mecanismo, como o aumento da síntese de PFA e ativação do sistema neuroendócrino, são negativamente correlacionadas com o desempenho animal, como por exemplo, ganho de peso diário (GPD), eficiência alimentar e aumento na taxa de morbidade em confinamentos (Arthington et al., 2008; Araujo et al., 2010; Cooke et al., 2011).

2. ESTRESSE E EIXO HIPOTÁLAMO-PITUITÁRIA-ADRENAL

Considera-se em estresse todo animal que sofreu algum tipo de alteração em seu sistema fisiológico, sem que este seja capaz de retornar a homeostase (Moberg, 2000). Bovinos em geral possuem várias situações estressantes ao longo da vida. Problemas ambientais, gerenciais e nutricionais podem ser considerados os maiores agentes estressantes no decorrer da vida produtiva de um bovino. Tais situações podem gerar respostas neuroendócrinas no organismo animal o obrigando a reestabelecer seus parâmetros normais e retornar a homeostase por meio da ativação do eixo hipotálamo-

pituitária-adrenal. Na cadeia animal os agentes estressantes podem ser classificados em três categorias: 1) estresse psicológico: misturar com novos animais, mudança para novo ambiente, etc; 2) estresse fisiológico: alterações endócrinas e neuroendócrinas devido a alguma condição como: restrição ou deficiência alimentar, disfunções glandulares, etc; 3) estresse físico: animal sofre algum choque mecânico, estresse térmico, cansaço, etc (Carroll e Forsberg, 2007). Vários destes agentes estressantes podem ser evitados ou prevenidos através de melhorias nas práticas de manejo ou uso de diferentes estratégias nutricionais.

A resposta neuroendócrina inicia-se a partir do estímulo estressante que o animal sofre. Hormônios como o CRH, produzidos no hipotálamo, irão atuar na glândula pituitária anterior e estimular a liberação de ACTH (Carroll et al., 2007). A glândula pituitária é composta de três diferentes regiões: lobo anterior, intermediário e posterior. O lobo anterior é composto de cinco tipos diferentes de células: somatotróficas, lactotróficas, tireotróficas, gonadotróficas e corticotróficas. O ACTH é sintetizado pelas células corticotróficas e após a sua liberação, seu principal mecanismo de ação é promover a captação de colesterol, sintetizar e liberar esteróides pela glândula adrenal (Carroll e Forsberg, 2007).

A glândula adrenal divide-se basicamente em duas regiões: córtex e medula. A região do córtex é responsável pela síntese e liberação de hormônios glicocorticoides, sendo um dos mais importantes deles o cortisol (Carroll e Forsberg, 2007). Também conhecido como o hormônio do estresse, o cortisol é responsável por estimular diversos efeitos biológicos no organismo, tais como atuação no fígado através da quebra de moléculas de glicogênio, quebra de tecido muscular e adiposo, e estimular a síntese de PFA nos hepatócitos (Munck et al., 1984). As concentrações circulantes de cortisol devem estabelecer níveis basais ao longo da vida. Níveis elevados de cortisol, podem causar um excesso de degradação de proteína muscular, podendo acarretar menores taxas de crescimento do animal, menor produção de leite, etc. Assim como níveis mais baixos podem acarretar alterações no sistema imune e consequentemente processos inflamatórios (Friend, 1991; Chrousos e Gold, 1992). O aumento expressivo de cortisol nas concentrações sanguíneas de bovinos está correlacionado com a resposta inflamatória do animal. Cooke e Bohnert (2011) reportaram que após a aplicação de CRH (0,1 µg/kg do PV) a concentração máxima de cortisol plasmático foi 1 h após, havendo aumento

proporcional na concentração plasmática de IL-6 e haptoglobina. Isto evidencia que o estresse agudo, ocasionado pela elevação do cortisol, é capaz de ativar o mecanismo de defesa do animal. Portanto alternativas que minimizem os efeitos deste aumento de cortisol, diminuindo essa resposta inflamatória, são essenciais para que a produtividade dos animais seja menos afetada.

3. ALTERNATIVAS PARA MINIMIZAR OS EFEITOS DE ESTRESSE EM BOVINOS

Sabe-se que o estresse está inevitavelmente presente em algum momento da vida dos bovinos (Carroll e Forsberg, 2007). O transporte rodoviário é considerado um dos eventos mais estressantes ao longo da vida produtiva dos animais (Swanson e Morrow-Tesch, 2001; Arthington et al., 2005). Portanto, diminuir os impactos do estresse é extremamente necessário para que o desempenho produtivo do animal seja cada vez mais eficiente ao longo de sua vida.

Arthington et al. (2005) relataram que o desmame precoce foi capaz de amenizar a resposta inflamatória em bezerros que foram transportados e alocados em regime de confinamento. Entretanto, alternativas como a suplementação reservada (creep feeding) até o desmame, não foi suficiente em diminuir os efeitos do estresse após o transporte (Arthington et al., 2008). Em recente estudo, Marques et al. (2012) demonstraram que restrição alimentar e hídrica durante o transporte, são um dos principais fatores responsáveis por estimular aumento no cortisol e consequente RFA, reduzindo o desempenho no confinamento de bezerros transportados. Porém, a inclusão de paradas para ingestão de água e alimento, não foi suficiente para reduzir as respostas inflamatórias e melhorar o desempenho dos animais (Cooke et al, 2013c). Outra alternativa seria o uso de fontes alimentares que amenizassem os prejuízos ocasionados pelo estresse do transporte rodoviário. A suplementação com farelo de camelina, uma fonte de ácidos graxos poliinsaturados (AGPI; 28% ácido linoléico e 24% ácido linolênico), reduziu a RFA e melhorou a performance dos animais após o transporte e entrada no confinamento (Cappellozza et al., 2012). Entretanto, além dos suplementos alimentares, o uso de fármacos vem sendo utilizado para reduzir os efeitos do estresse durante a vida do animal.

Um deles, seriam os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), classificados como a segunda classe de remédios mais utilizados na medicina veterinária (Sundlof et al., 1995). Trevisi e Bertoni (2008) reportaram maior produção de leite, menor incidência de distúrbios metabólicos e menor concentração de PFA em vacas que receberam injeções intra-musculares de ácido acetilsalicílico, durante 5 dias após o parto, mostrando os benefícios na resposta inflamatória e desempenho produtivo dos animais. Outro estudo demonstrou que a administração de salicilato de sódio em vacas leiteiras recém paridas, durante a primeira semana após o parto, foi capaz de aumentar a produção de leite. Entretanto, a ingestão de água e alimento foi similar entre as vacas que receberam o anti-inflamatório ou não (Farney et al., 2012). Recentemente, Cooke et al. (2013a) verificaram que a administração de Flunixin Meglumine (1,1 mg/kg de PV), antes do carregamento e após o descarregamento dos animais, diminuiu a concentração das PFA, mas não trouxe benefícios para o desempenho produtivo no período de entrada do confinamento.

4. AINE - MELOXICAM

Registros mostram que o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) são utilizados em seres humanos há mais de 3.000 anos (Draaijer, 2010). Seu consumo se popularizou através da criação das aspirinas, onde o consumo anual de tabletes encontra-se na casa dos bilhões. Entretanto, o conhecimento total do seu mecanismo de ação ainda é desconhecido (Vane, 2000). Em geral, este tipo de medicamento atua inibindo a ação da enzima ciclo-oxigenase (COX) responsável pela conversão de ácido araquidônico em precursores de prostaglandinas (Warner e Mitchell, 2002).

No ano de 1992 em pesquisa realizada com veterinários residentes nos Estados Unidos, mostrou que 93% destes profissionais fazem o uso de AINE por pelo menos uma vez por semana e por algum motivo específico na área animal (Kopcha et al., 1992), havendo as devidas restrições para cada tipo de AINE. Na bovinocultura, uma das principais regras ao se utilizar qualquer tipo de AINE tanto para produção de carne ou leite é de que o fármaco seja especificamente voltado para o problema a ser tratado, pois qualquer alteração ou distúrbio ao animal pode trazer danos a seres humanos que irão consumir estes produtos de origem animal (Smith et al., 2008). Os AINEs podem ser

classificados pela sua classe e seu mecanismo de ação, sendo utilizados na bovinocultura mais de 7 diferentes tipos, sendo um deles o meloxicam.

A utilização do meloxicam é caracterizada pela alta eficiência analgésica. Esse anti-inflamatório é classificado como da classe dos oxicans e seu mecanismo de ação é caracterizado por inibir a ação da enzima ciclooxigenase-2 (COX-2), evitando a síntese de prostaglandina (PGH₂; Friton et al., 2003; Hirsch et al., 2003), sendo o período de meia vida por volta de 28 horas (Coeetze et al., 2009). Sua administração é aprovada em vários países da Europa, com intuito de diminuir a incidência de doença respiratória bovina (DRB), casos de diarreia e problemas de mastite. No Canadá, é utilizado principalmente como analgésico no processo de descorna (Smith et al., 2008). Nos EUA, sua administração foi liberada somente para fins comerciais quando usado em baixas dosagens, pois seu período de carência ainda é desconhecido quando utilizado em múltiplas doses (Smith et al., 2008). No Brasil é comercializado para bovinos na forma injetável com dosagem de 0,5 mg/kg de PV, respeitando-se os períodos de carência (Maxicam®, Ouro Fino Saúde Animal). Embora vários países o utilizem por via intra-venosa (IV), subcutânea (SC) ou intra-muscular (IM) seus efeitos e custos quando utilizados via oral são os mesmos ou até melhores (Coeetze et al., 2009). Em estudo utilizando bezerros holandeses, foram analisados seus efeitos farmacológicos em ruminantes. Foram comparados os efeitos da administração oral e IV, mostrando que a biodisponibilidade foi melhor, quando utilizado em dose orais (Coeetze et al., 2009). Seus efeitos quanto a resposta anti-inflamatória, amenização do estresse e melhora nos parâmetros produtivos dos animais, estão cada vez mais sendo discutidos.

Com foco no alívio da dor e amenização do estresse pós descorna através da administração IM de meloxicam, Heinrich et al. (2009) aplicaram ou não meloxicam em bezerros holandeses. As concentrações mais elevadas de cortisol se deu após 24 h da cirurgia em ambos os tratamentos, entretanto, os animais que receberam meloxicam tiveram menores taxas do referido hormônio até 6 h após o processo cirúrgico e somente os animais controle tiveram um pico de cortisol em 1,5 h pós descorna. Estes resultados evidenciam que a administração de meloxicam foi capaz de reduzir uma resposta fisiológica associada ao estresse da descorna.

Além dos efeitos analgésicos, a utilização de meloxicam vem sendo analisada quanto aos efeitos na produtividade animal. Coetzee et al. (2011), realizaram estudo avaliando os efeitos deste medicamento no desempenho e saúde de novilhos que foram transportados e logo em seguida castrados antes da entrada no confinamento. Foram utilizados 145 animais não castrados e 113 animais castrados, sendo que ambos os grupos de animais receberam meloxicam ou placebo via oral. Todos os animais foram submetidos aos respectivos tratamentos 24 h antes do processo de castração, para garantir que o pico plasmático de meloxicam fosse anterior ao processo de catabolismo tecidual ocasionado pelo transporte. Quanto aos parâmetros produtivos, não foram encontradas diferenças significativas na IMS e GPD para os animais que receberam meloxicam. Entretanto, foi evidenciado que os animais tratados com meloxicam, independente de terem sido castrados ou não, tiveram menor taxa de DRB e morbidade quando comparado aos animais do grupo controle.

Quanto a resposta inflamatória, Van Engen et al. (2014) analisaram os efeitos do uso oral de meloxicam em bovinos que foram transportados por mais de 1.300 km, simulando uma situação de estresse (Arthington et al., 2008; Cooke et al., 2013ab). Foram utilizados 97 novilhos designados a receber meloxicam ou placebo na proporção de 1 mg/kg de PV. A administração de meloxicam foi capaz de amenizar o estresse ocasionado pelo transporte, através da diminuição plasmática de alguns biomarcadores para o estresse (neutrófilos e monócitos) quando comparados aos animais placebo. Porém, não foram encontradas diferenças significativas nas concentrações de cortisol entre os tratamentos.

Baseado nessas informações, a administração oral de meloxicam antes do transporte e durante o período inicial de confinamento, pode aliviar a RFA melhorando o desempenho animal. Portanto, o próximo capítulo descreve um experimento onde administração oral de meloxicam para bovinos de corte transportados foi avaliado, com ênfase nas respostas fisiológicas e RFA, havendo impacto direto na produtividade animal.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A. K.; e JANEWAY, C. A. JR. Immunology: improving on nature in the twenty-first century. **Cell**. v. 100, p. 129-38, 2000.

ARAUJO, D. B.; COOKE, R. F.; HANSEN, G. R.; STAPLES, C. R.; e ARTHINGTON, J. D. Effects of rumen-protected polyunsaturated fatty acid supplementation on performance and physiological responses of growing cattle following transportation and feedlot entry. **Journal of Animal Science**. v. 88, p. 4120-4132, 2010.

ARTHINGTON, J. D.; CORAH, L. R.; e BLECHA, F. The effect of molybdenum-induced copper deficiency on acute-phase protein concentrations, superoxide dismutase activity, leukocyte numbers, and lymphocyte proliferation in beef heifers inoculated with bovine herpesvirus-1. **Journal of Animal Science**. v. 74, p. 211–217, 1996.

ARTHINGTON, J. D.; SPEARS, J. W.; e MILLER, D. C. The effect of early weaning on feedlot performance and measures of stress in beef calves. **Journal of Animal Science**. v. 83, p. 933- 939, 2005.

ARTHINGTON, J. D.; QIU, X.; COOKE, R. F.; VENDRAMINI, J. M. B.; ARAUJO, D. B.; CHASE JR., C. C.; e COLEMAN, S. W. Effects of pre-shipping management on measures of stress and performance of beef steers during feedlot receiving. **Journal of Animal Science**. v. 86, p. 2016-2023, 2008.

CALDER, P. C.; e KEW, S. The immune system: a target for functional foods? **British Journal Nutrition**. v. 88, p. 165-176, 2002.

CAPPELLOZZA, B. I.; COOKE, R. F.; BOHNERT, D. W.; CHERIAN, G.; e CARROLL, J. A. Effects of camelina meal supplementation on ruminal forage degradability, performance, and physiological responses of beef cattle. **Journal of Animal Science**. v. 90, p. 4042–4054, 2012.

CAROLYN C.; JULIA Z.; e NORMAN H. **American Association for Laboratory Animal Science**. v. 59, p. 517–526, 2009.

CARROLL, J. A. e FORSBERG, N. E. Influence of stress and nutrition on cattle immunity. **Veterinary Clinics Food Animal**. v. 23, p. 105-149, 2007.

CARROLL, J. A.; ARTHINGTON, J. D.; e CHASE JR, C. C. Early weaning alters the acute-phase reaction to an endotoxin challenge in beef calves. **Journal of Animal Science**. v. 87, p. 4167-4172, 2009.

CARTER, J. N.; MEREDITH, G. L.; MONTELONGO, M.; GILL, D. R.; KREHBIEL, C.; PAYTON, M. E.; E CONFER, A. W. Relationship of vitamin E supplementation and antimicrobial treatment with acute-phase protein responses in cattle affected by naturally acquired respiratory tract disease. **American Journal of Veterinary Research**. v. 63, p. 1111-1117, 2002.

CHROUSOS, G. P.; e GOLD, P. W. The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis. **Journal of American Medicine Association**. v. 267, p. 1244-1252, 1992.

COETZEE, J. F.; KUKANICH, B.; MOSHER, R.; e ALLEN, P. S. Pharmacokinetics of intravenous and oral meloxicam in ruminant calves. **The Veterinaty Theriogenology**. v. 10, p.E1–E8, 2009.

COETZEE, J. F.; MOSHER, R. A.; KOHAKE, L. E.; CULL, C. A.; KELLY, L. L.; MUETING, S. L.; e KUKANICH, B. Pharmacokinetics of oral gabapentin alone or co-administered with meloxicam in ruminant beef calves. **The Veterinary Journal**. v. 190, p. 98–102, 2011.

COOKE, R. F. Overview of the Cattle Immune System. **Beef Cattle Science, OSU**. v. 043, p. 1-5, 2010.

COOKE, R. F.; e BOHNERT, D. W. Technical note: Bovine acute-phase response after corticotropin-release hormone challenge. **Journal of Animal Science**. v. 89, p. 252-257, 2011.

COOKE, R. F.; CAPPELLOZZA, B. I.; GUARNIERI FILHO, T. A.; e BOHNERT, D. W. Effects of flunixin meglumine administration on acute-phase and performance responses of transported feeder cattle. **Journal of Animal Science**. v. 91, p. 5500-5506, 2013a.

COOKE, R. F.; GUARNIERI FILHO, T. A.; CAPPELLOZZA, B. I.; e BOHNERT, D. W. Rest stops during road transport: Impacts on performance and acute-phase protein responses of feeder cattle. **Journal of Animal Science**. v. 91, p. 5448-5454, 2013b.

CRAY, C.; ZAIAS, J; e ALTMAN, N.H. Acute phase response in animals: a review. **Comparative Medicine**. v. 59, n.6, p. 517-526, 2009.

DRAAIJER, E. Meloxicam: a literature review. **Dopharma Research**. 2010.

ECKERSSAL, P. D.; e CONNER, J. G. Bovine and canine acute-phase proteins. **Veterinary Research Communication**. v. 12, p. 169-178, 1988.

FARNEY, J. K.; MAMEDOVA, L. K.; COETZEE, J. F.; KUKANICH, B.; MINTON, J.E.; HOLLIS, L. C.; e BRADFORD, B. J. 2012. Effects of Sodium Salicylate on Productivity of Postpartum Dairy Cows. Disponível em: <http://krex.kstate.edu/dspace/bitstream/handle/2097/14649/Dairy2011pg2630.pdf?sequence=1>. Acessado em 17 de Fevereiro, 2014.

FRIEND, T. H. Behavioral aspects of stress. **Journal of Dairy Science**. v. 74, p. 292-303, 1991.

HEINRICH, A; DUFFIELD, T.F.; LISSEMORE, K.D.; SQUIRES, E.J.; e MILLMAN, S.T. The impact of meloxicam on postsurgical stress associated with cautery dehorning. **Journal of Dairy Science**. v. 92, p. 540-547, 2009.

GODSON, D. L.; BACA-ESTADA, M. E.; e VAN KESSEL, A. G. Regulation of bovine acute-phase responses by recombinant interleukin-1B. **Canadian Journal of Veterinary Research**. v. 59, p. 249-255, 1995.

JANEWAY, C. A. JR.; TRAVERS, M.; e WALPORT, M. Immunobiology, the immune system in healthy and disease. **New York: Garland Science Publishing**, 2005.

JOHNSON, R. W. Inhibition of growth by pro-inflammatory cytokines: an integrated view. **Journal of Animal Science**. v. 75, p. 1244-1255, 1997.

KOPCHA M.; KANEENE, J.B.; e SHEA, M.E. Use of nonsteroidal anti- inflammatory drugs in food animal practice. **Journal of American Veterinary Medicine Association**. v. 201, p. 1868–1872, 1992.

LOERCH, S. C.; e FLUHARTY, F. L. Physiological changes and digestive capabilities of newly received feedlot cattle. **Journal of Animal Science**. v. 77, p. 1113-1119, 1999.

MARQUES, R. S.; COOKE, R. F.; FRANCISCO, C. L.; e BOHNERT, D. W. Effects of 24-h transport or 24-h feed and water deprivation on physiologic and performance responses of feeder cattle. **Journal of Animal Science**. v. 90, p. 5040–5046, 2012.

MERRILL, M. L.; BOHNERT, D. W.; HARMON, D. L.; CRAIG, A. M.; e SCHRICK, F. N. The ability of a yeast-derived cell wall preparation to minimize the toxic effects of high-ergot alkaloid tall fescue straw in beef cattle. **Journal of Animal Science**. v. 85, p. 2596-2605, 2007.

MOBERG, G. P. Biological responses to stress: Implications for animal welfare. In: *The Biology of Animal Stress: Basic Principles and Implications for Animal Welfare*, CAB International, Oxon, UK. p. 1-21, 2000.

MULHERN, S. A.; e KOLLER, L. D. Severe or marginal copper deficiency results in a graded reduction in immune status in mice. **Journal of Nutrition**. v. 118, p. 1041-1047, 1988.

MUNCK, A.; GUYRE, P. M.; e HOLBROOK, N. J. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. **Endocrine Reviews**. v. 5, p. 25-44, 1984.

MURATA, H.; SHIMADA, N.; e YOSHIOKA, M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. **The Veterinary Journal**. v. 168, p. 28-40, 2004.

NASS. 2011. National Agricultural Statistics Services, Agricultural Statistics Board, USDA. Washington, DC. Released May 12, 2011.

PATEL, B. N.; DUNN, R. J.; JEONG, S. Y.; ZHU, Q.; JULIEN, J. P.; e DAVID, S. Ceruloplasmin regulates iron levels in the CNS and prevents free radical injury. **Journal of Neuroscience**. v. 22, p. 6578-6586, 2002.

PETERSEN, H. H.; NIELSEN, J. P. E HEEGAARD, P. M. H. Application of acute phase proteins measurements in veterinary clinical chemistry. **Veterinary Research**. v. 35, p.163-187, 2004.

REPENNING, P. E.; AHOLA, J. K.; CALLAN, R. J.; FRENCH, J. T.; GILES, R. L.; BIGLER, B. J.; COETZEE, J. F.; WULF, L. W.; PEEL, R. K.; WHITTIER, J. C.; FOX, J. T. e ENGLE, T. E. Impact of oral meloxicam administration before and after band castration on feedlot performance and behavioral response in weanling beef bulls. **Journal of Animal Science**. v. 91, p. 4965–4974, 2013.

SMITH, G. W.; DAVIS, J. L.; TELL, L. A.; WEBB, A. I.; e RIVIERE, J. E. Extralabel use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cattle. **Journal of American Veterinary Medicine Association**. v. 23, p. 697–701, 2008.

SWANSON, J. C.; e MORROW-TESCH, J. Cattle transport: Historical, research, and future perspectives. **Journal of Animal Science**. v. 79, p. 102–E109, 2001.

SUNDLOF, S.F.; KANEENE, J.B.; e MILLER, R.A. National survey on veterinarian initiated drug use in lactating dairy cows. **Journal of American Veterinary Medicine Association** v. 207, p. 347–352, 1995.

TREVISI, E.; e BERTONI, G. Attenuation with acetylsalicylate treatments of inflammatory conditions in periparturient dairy cows. Páginas 22-37 em *Aspirin and Health Research Progress*. P. I. Quinn, ed. Nova Science Publishers, 2008.

VAN ENGEN, N. K.; STOCK, M. L.; ENGELKEN, T.; VANN, R. C.; WULF, L. W.; KARRIKER, L. A.; BUSBY, W. D.; LAKRITZ, J.; CARPENTER, A. J.; BRADFORD, B. J.; HSU, W. H.; WANG, C.; e COETZEE, J. F. Impact of oral meloxicam on circulating physiological biomarkers of stress and inflammation in beef steers after long-distance transportation. **Journal of Animal Science**. v. 92, p. 498–510, 2014.

VANE, JR. **Journal of Physiology Pharmacologic**. v. 51, p. 573–586, 2000.

WARNER, T.D.; e MITCHELL, J.A. Proceedings of the National Academy of Science. v.99, n.21, 2002.

WEINBERG, E. D. Iron withholding: against infection and neoplasia. **Physiology Review**. v. 64, p. 65-102, 1984.

USDA, 2013a. Disponível em: <http://www.ers.usda.gov/topics/animal-products/cattle-beef.aspx#.UpPUR8SsjlM>. Acessado em 25 de Outubro, 2013.

USDA, 2013b. Disponível em: <http://www.ers.usda.gov/topics/animal-products/cattle-beef/statistics-information.aspx#.Ut7DxhDt7IU>. Acessado em 25 de Outubro, 2013.

CAPÍTULO II

UTILIZAÇÃO DO MELOXICAM PARA REDUZIR RESPOSTAS INFLAMATÓRIAS EM BOVINOS DE CORTE TRANSPORTADOS

Resumo: Este experimento analisou os efeitos da administração do meloxicam nas respostas fisiológicas e no desempenho de bovinos na fase inicial do confinamento após serem transportados. Foram utilizados 84 bezerros Angus × Hereford, divididos por peso vivo (PV) no dia -10 do experimento e distribuídos em 21 baias de confinamento. Do d -10 ao d 0, todos os animais receberam uma dieta composta por feno de alfalfa a vontade e 2,4 kg/animal (base MS) de um concentrado a base de milho. No dia 0, todas as baias foram aleatoriamente atribuídas a receberem um dos seguintes tratamentos: 1) transporte por 1.440 km em um caminhão comercial e administração oral de meloxicam (1 mg/kg do PV) no carregamento (d 0), no descarregamento (d 1) e diariamente do d 2 ao d 7 no período inicial de confinamento (MEL; n = 7), 2) transporte e administração do tratamento nos mesmos dias do grupo MEL, porém com lactose monohidratada (1 mg/kg do PV) (TRANS; n = 7), 3) ausência de transporte e administração de lactose monohidratada (1 mg/kg do PV) nos mesmos dias dos tratamentos MEL e TRANS (CON; n = 7). Logo após o descarregamento (d 1), todos os animais dos tratamentos MEL e TRANS retornaram para suas respectivas baias para o período de 21 dias de confinamento, recebendo a mesma dieta oferecida do d -10 ao d 0. Nos dias 0 e 1, os tratamentos foram aplicados através de solução aquosa e administrados via oral, porém dos dias 2 ao 7, os tratamentos foram misturados no concentrado. Para o cálculo de ganho peso diário (GPD) foram utilizados as médias de PV

dos animais no começo (dias -2, -1 e 0) e no final do experimento (dias 20, 21 e 22) e para ingestão de matéria seca (IMS) todos os dados foram coletados diariamente do d 1 ao d 21. Amostras de sangue foram coletadas nos dias 0, 1, 3, 5, 7, 10, 14 e 21. Nos primeiros 7 dias do período de confinamento, a IMS total e ingestão de feno foram menores ($P \leq 0,03$) para o tratamento TRANS vs. CON e MEL e similar entre CON e MEL ($P \geq 0,26$), entretanto a IMS de concentrado não foi diferente ($P = 0,16$) entre os tratamentos. A média de GPD foi menor ($P \leq 0,03$) para o grupo TRANS vs. MEL e CON, mas foi similar ($P = 0,82$) entre MEL e CON. Consequentemente, houve uma diminuição na eficiência alimentar (G:I) do tratamento TRANS vs. CON ($P = 0,01$) e MEL ($P = 0,05$), sendo similar ($P = 0,39$) entre CON e MEL. As concentrações séricas de AGNE foram maiores ($P > 0,01$) para TRANS e MEL vs. CON no d 1. As concentrações de haptoglobina plasmática foram maiores ($P \leq 0,03$) para TRANS vs. CON e MEL no d 5, e maiores ($P \leq 0,03$) para CON vs. TRANS e MEL no d 10. A concentrações plasmáticas de ceruloplasmina foram maiores ($P \leq 0,04$) para TRANS vs. CON nos dias 3, 5, 7, 10 e 14, maiores ($P \leq 0,03$) para o TRANS vs. MEL nos dias 5 e 7 e também maiores ($P = 0,05$) para MEL vs. CON no dia 3. Como conclusão, a administração de meloxicam foi capaz de atenuar o aumento de haptoglobina e ceruloplasmin, e prevenir a queda no desempenho produtivo de bovinos confinados após longo transporte rodoviário.

Palavras chave: Proteínas de fase aguda, bovinos de corte, confinamento, meloxicam, transporte.

EFFECTS OF MELOXICAM ADMINISTRATION ON PHYSIOLOGICAL AND PERFORMANCE RESPONSES OF TRANSPORTED FEEDER CATTLE

Abstract: This experiment evaluated the effects of meloxicam administration on physiological and performance responses of transported cattle during feedlot receiving. Eighty-four Angus × Hereford steers were ranked by BW on d -10, and assigned to 21 dry lot pens. From d -10 to 0, pens were fed Alfalfa-grass hay *ad libitum* and 2.4 kg/steer daily (DM basis) of a corn-based concentrate. On d 0, pens were randomly assigned to: 1) transport for 1,440 km in a livestock trailer and oral administration of meloxicam (1 mg/kg of BW) at loading (d 0), unloading (d 1), and daily from d 2 to 7 of feedlot receiving (**MEL**; n = 7), 2) same transportation and treatment schedule of MEL, but oral administration of lactose monohydrate (1 mg/kg of BW) instead of meloxicam (**TRANS**; n = 7), or 3) no transport and oral administration of lactose monohydrate (1 mg/kg of BW) concurrently with treatment administration to MEL and TRANS (**CON**; n = 7). Upon arrival (d 1), MEL and TRANS steers returned to their pens for a 21-d feedlot receiving with the same diet offered from d -10 to 0. Treatments were administered to steers via oral drench on d 0 and 1, or mixed daily with the concentrate from d 2 to 7. Full BW was recorded prior to (d -2, -1, and 0) treatment application and at the end of experiment (d 20, 21, and 22) for ADG calculation. Daily DMI was recorded from d 1 to 21. Blood samples were collected on d 0, 1, 3, 5, 7, 10, 14, and 21. During the initial 7 d of feedlot receiving, hay and total DMI were reduced ($P \leq 0.03$) in TRANS vs. CON and MEL, similar between CON and MEL ($P \geq 0.26$), whereas concentrate DMI did not differ ($P = 0.16$) among

treatments. Mean ADG was reduced ($P \leq 0.03$) in TRANS vs. MEL and CON, but similar ($P = 0.82$) between MEL and CON. Moreover, TRANS had reduced G:F vs. CON ($P = 0.01$) and MEL ($P = 0.05$), whereas G:F was similar ($P = 0.39$) between CON and MEL. Serum NEFA concentrations were greater ($P < 0.01$) for TRANS and MEL vs. CON on d 1. Plasma haptoglobin concentrations were greater ($P \leq 0.03$) for TRANS vs. CON and MEL on d 5, and greater ($P \leq 0.03$) for CON vs. TRANS on d 10. Plasma ceruloplasmin concentrations were greater ($P \leq 0.04$) for TRANS vs. CON on d 3, 5, 7, 10, and 14, greater ($P \leq 0.03$) for TRANS vs. MEL on d 5 and 7, and also greater ($P = 0.05$) for MEL vs. CON on d 3. In conclusion, meloxicam administration to feeder steers modulated the haptoglobin and ceruloplasmin responses, and prevented the performance losses caused by long-distance transportation.

Keywords: Acute-phase proteins, beef cattle, feedlot receiving, meloxicam, transport.

1. INTRODUÇÃO

O transporte rodoviário pode ser considerado um dos eventos mais estressantes durante a vida de bovinos de corte (Arthington et al., 2003). Após longas viagens e sequente entrada no confinamento, pode-se gerar uma ação anti-inflamatória e uma resposta de fase aguda (RFA; Arthington et al., 2008; Cooke et al., 2011), impactando o desempenho produtivo ao longo deste período. Esta resposta pode ser gerada pelos seguintes fatores: aumento do metabolismo basal, mobilização do tecido adiposo e redução na ingestão de matéria seca (IMS) e eficiência alimentar (G:I; Johnson, 1997). Estratégias que minimizem esta RFA durante o período inicial de confinamento e diminuam a síntese de proteínas de fase aguda (PFA), tais como haptoglobina e ceruloplasmina, mostram-se cada vez mais promissoras para uma maior produtividade animal (Carroll e Forsberg, 2007; Arthington et al., 2008).

A administração de Flunixin Meglumine (AINE), em bovinos de corte, antes do transporte e logo após o descarregamento dos animais, aliviou a RFA mas não melhorou o desempenho dos animais no período de entrada do confinamento (Cooke et al., 2013b). Talvez a meia vida do respectivo produto (aproximadamente < 8 h; Hardee et al., 1985) seja insuficiente em modular a RFA ocasionada pelo longo transporte rodoviário. Por outro lado, meloxicam outro AINE, possui período de meia vida de 28 h quando oralmente administrado em bovinos na dosagem de 1 mg/kg de PV (Coetzee et al., 2009). Van Engen et al. (2014) reportaram que uma única dose oral de meloxicam em bovinos que foram transportados por 16 horas, reduziu as reações inflamatórias ocasionadas pelo estresse, porém estes autores não avaliaram o desempenho destes animais no período de inicial do confinamento. Baseado neste mesmo raciocínio, nossa hipótese seria que a administração oral de meloxicam antes do transporte e durante o período inicial de confinamento, irá aliviar a RFA melhorando o desempenho destes animais. Portanto, este experimento teve como objetivo avaliar os efeitos da administração oral de meloxicam nas concentrações circulantes de cortisol, ácidos graxos não esterificados (AGNE, para estimar degradação de tecido corporal pelo causado pelo estresse), PFA e no desempenho produtivo no período inicial de confinamento em bovinos de corte transportados.

2. MATÉRIAS E MÉTODOS

O experimento foi conduzido na estação experimental Eastern Oregon Agricultural Research Center (EOARC, Burns, OR), Oregon State University (OSU), nos meses de Outubro e Novembro de 2013. Todos os animais utilizados foram oriundos do rebanho de cria da EOARC, provenientes da estação de parição de 2013, sendo todos igualmente manejados desde o nascimento até o início do experimento. Todo o manejo foi de acordo com o protocolo e práticas aceitáveis de manejo revisados e aprovados pela OSU “Institutional Animal Care and Use Committe - ACUP # 4460”.

2.1 Animais e Dietas

Foram utilizados 84 novilhos Angus × Hereford, desmamados 40 dias antes do início do experimento (d -40). No dia -10, todos os animais foram divididos por PV (252 ± 3 kg; idade inicial 214 ± 2 d) e aleatoriamente alocados em 21 baias de confinamento (4 animais/baia; 7×15 m) de maneira em que todas as baias tivessem média equivalente de PV. Do dia -10 ao 0, todas as baias receberam a mesma dieta composta de feno de Alfalfa *ad libitum* e 2,4 kg/animal/dia (base MS) de um concentrado contendo 84% milho em grão, 14% farelo de soja e 2% de um suplemento mineral, sendo oferecido separadamente do feno as 8h00. No dia 0, as baias foram aleatoriamente atribuídas a um dos 3 tratamentos: 1) transporte por 1.440 km em um caminhão comercial e administração oral de meloxicam (1,0 mg/kg do PV; Carlsbad Technologies, Inc., Carlsbad, CA, EUA) no carregamento (d 0), no descarregamento (d 1) e diariamente do d 2 ao d 7 no período inicial de confinamento (MEL; n = 7 baias/tratamento); 2) transporte por 1.440 km em um caminhão comercial (mesmo do tratamento MEL) e administração oral de lactose monohidratada (1,0 mg/kg do PV; excipiente utilizado na composição dos tabletes de meloxicam; Avantor Performance Materials, Center Valley, PA, EUA) no carregamento (d 0), no descarregamento (d 1) e diariamente do d 2 ao d 7 no período inicial de confinamento (TRANS; n = 7 baias/tratamento), ou 3) ausência de transporte e administração oral de lactose monohidratada (1,0 mg/kg do PV; Avantor Performance Materials, Center Valley, PA) nos mesmos dias dos tratamentos MEL e TRANS (CON; n = 7 baias/tratamento).

No dia 0 do experimento, os animais dos tratamentos MEL e TRANS foram misturados e transportados no caminhão comercial (Legend 50' cattle liner; Barrett LLC., Purcell, OK, EUA), enquanto todos os animais do grupo CON permaneceram em suas respectivas baias com acesso *ad libitum* ao feno de Alfalfa e 2,4 kg/animal (base MS) do mesmo concentrado. No caminhão usado para o transporte, os grupos MEL e TRANS foram aleatoriamente acomodados entre os dois compartimentos de 2,1 × 7,2 m que compunham o caminhão, permitindo um espaço mínimo de 1 m² por animal. Ao longo do transporte, paradas de 60 min foram feitas sempre após 6 h de viagem para o descanso do motorista, mas todos os animais permaneceram no caminhão e o tempo total do transporte foi de 24 h. A distância e o tempo do transporte foram propositalmente selecionados para criar um desafio de estresse nos animais (Arthington et al., 2008). A temperatura mínima, máxima e média do ambiente durante o transporte foram -3, 16 e 7°C, respectivamente, enquanto a umidade relativa do ar foi de 56%, não havendo precipitações de chuva. Logo após o descarregamento (d 1), os animais dos tratamentos MEL e TRANS retornaram para suas respectivas baias para o período inicial de 21 dias de confinamento. Ao longo desses dias todas as baias foram alimentadas com feno de Alfalfa juntamente com a mesma quantia do concentrado oferecido do d -10 ao d 0, sendo este oferecido separadamente do feno todos os dias às 8h00. O consumo de água era *ad libitum* do d -10 ao d 21, exceto para os tratamentos MEL e TRANS durante o transporte.

A dose utilizada de meloxicam foi de acordo com a administração oral utilizada por Coetzee et al. (2012) e Repenning et al. (2013) para bezerros de corte desmamados, sendo também utilizada por Van Engen et al. (2014) para novilhos de corte que também foram transportados. O meloxicam utilizado era formado por tabletes de 15 mg, sendo estes diariamente moídos por um liquidificador comercial (Soho Food Processor; West Bend Housewares, West Bend, WI, EUA) garantindo que todos os animais do grupo MEL recebessem a dose exata do produto. A lactose monohidratada foi administrada aos tratamentos TRANS e CON por considerar possíveis efeitos placebo, entretanto o grupo CON foi incluso como um tratamento controle positivo para as mensurações fisiológicas e de desempenho já que não foram transportados. Nos dias 0 e 1, o meloxicam ou a lactose monohidratada foram manualmente misturados com 50 ml de uma solução 0,9% salina e

administrados individualmente em todos os animais via oral durante o manejo de carregamento (d 0) e descarregamento (d 1) dos animais MEL e TRANS. Todos os tratamentos foram misturados a uma solução salina por 30 segundos antes da administração, através de seringas esterilizadas (Monoject Covidien Animal Health; Mansfield, MA), sendo utilizada uma seringa por animal. Do d 2 ao d 7, os tratamentos foram manualmente misturados diariamente ao concentrado de acordo com a média de PV de cada baía.

Amostras de feno e dos ingredientes que compunham o concentrado foram coletadas semanalmente, misturados e analisados, em um laboratório comercial (Dairy One Forage Laboratory, Ithaca, NY, EUA). Todas as amostras foram analisadas pelos procedimentos “Wet Chemistry”, para as concentrações de PB (método 984.13; AOAC, 2006), FDA (método 973.18 modificado para uso em análise de fibra Ankom 200, Ankom Technology Corp., Fairport, NY, EUA; AOAC, 2006) e FDN (Van Soest et al., 1991; modificado para uso em análise de fibra Ankom 200, Ankom Technology Corp.). Os cálculos usados para NDT foram de acordo com a equação proposta por Weiss et al. (1992), enquanto que ELm e ELg foram calculados de acordo com NRC (1996). O perfil nutricional do feno usado foi (MS): 60% NDT, 39% FDN, 28% FDA, 1,27 Mcal/kg de ELm, 0,70 Mcal/kg de ELg e 19,0% PB. O perfil nutricional do concentrado (MS) foram: 85% NDT, 9,0% FDN, 4,6% FDA, 2,2 Mcal/kg de ELm, 1,46 Mcal/kg de ELg e 14,5% PB. O suplemento mineral (Cattleman’s Choice, Performix Nutrition Systems, Nampa, ID, EUA) era composto de: 14% Ca, 10% P, 16% NaCl, 1,5% Mg, 3.200 mg/kg de Cu, 65 mg/kg de I, 900 mg/kg de Mn, 140 mg/kg de Se, 6.000 mg/kg de Zn, 136.000 UI/kg de vitamina A, 13.000 UI/kg de vitamina D3 e 50 UI/kg de vitamina E.

Todos os animais foram vacinados contra clostridioses (Clostrishield 7; Novartis Animal Health, Bucyrus, KS, EUA) e complexo de diarreia bovina (Virashield 6 + Somnus; Novartis Animal Health), com aproximadamente 30 d de idade. No desmame (d - 40), foram novamente vacinados contra doenças clostridiosas, *Mannheimia haemolytica* (Dose única Ultra 7; Pfizer Animal Health, New York, NY, EUA), rinotraqueíte infecciosa bovina, diarreia viral bovina, pneumonia (Bovi-Shield Gold 5 e TSV-2; Zoetis) e também

vermifugados através de um anti-helmíntico (Dectomax; Zoetis). Nenhum incidente de mortalidade foi observado ao longo do experimento.

2.2 Amostras

Os valores de ganho de peso total foram obtidos entre PV inicial (média de peso vivo nos dias -2, -1 e 0) e peso vivo final (média de peso vivo nos dias 20, 21 e 22), para obtenção do valor do GPD. Todos os animais foram pesados antes do fornecimento da dieta, sendo que as médias de PV dos dias -2, -1 e 0 foram utilizadas para determinar a dose necessária de meloxicam e da lactose monohidratada. No d 1, antes da aplicação dos tratamentos, também foram coletados os PV dos animais e comparados com a média de PV dos dias -2, -1 e 0, para avaliar o cálculo correto da dosagem dos respectivos tratamentos. Do dia -10 ao dia 21, as sobras de concentrado e feno de cada baia, foram diariamente pesados, para cálculo da IMS. Os dados de ingestão do d 0 foram desconsiderados para avaliação da IMS, já que somente os animais do grupo CON foram alimentados. As amostras do alimento oferecido e da sobra, foram secadas por 96 h à 50° C em fornos com ventilação forçada, para o cálculo de MS. A IMS diária de concentrado e feno, de cada baia, foi dividida pelo número de animais contidos em cada baia e expresso em kg por animal/dia. Os valores de ganho de PV e IMS de cada baia, do d 1 ao d 21, foram usados para o cálculo de eficiência alimentar (G:I) durante o período de confinamento.

Amostras de sangue foram coletadas nos dias 0 (antes do carregamento e da administração dos respectivos tratamentos), 1 (imediatamente após o descarregamento e antes da administração dos respectivos tratamentos), 3, 5, 7, 10, 14 e 21, via venosa jugular em tubos comerciais (Vacutainer, 10 mL; Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, EUA) com ou ausência de 158 unidades USP de heparina sódica, para plasma ou soro sanguíneo, respectivamente. As coletas foram realizadas antes do oferecimento do concentrado, exceto para o dia 0, em que os animais do grupo MEL e TRANS foram transportados. Todas as amostras sanguíneas foram alocadas em recipiente com gelo, centrifugadas ($2.500 \times g$ por 30 min a 4°C), para coleta do soro ou plasma e armazenadas à -80° C no mesmo dia da coleta. As concentrações plasmáticas de cortisol foram obtidas através das amostras coletadas do d 0 ao d 21 e analisadas através de um imunoensaio utilizando um método

quimioluminescente (Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Los Angeles, CA, EUA). As concentrações séricas de AGNE foram analisadas nas amostras obtidas do d 0 ao d 7, através de um kit calorimétrico (HR Series NEFA-2; Wako Pure Chemical Industries Ltd. USA, Richmond, VA, EUA), com as modificações descritas por Pescara et al. (2010). As concentrações plasmáticas de ceruloplasmina e haptoglobina foram analisadas em todas as amostras sanguíneas pelos procedimentos descritos por Demetriou et al. (1974) e Cooke e Arthington (2013), respectivamente. Os níveis de AGNE séricos, só foram analisados do d 0 ao d 7, pois seus níveis circulantes retornam aos níveis de pré-transporte após o período de 7 dias, assim como encontrado em trabalhos anteriores (Francisco et al., 2012; Marques et al., 2012; Cooke et al., 2013bc). Os coeficientes de variação (Intra e Interensaio) foram respectivamente, 3,8 e 3,4 para cortisol, 4,3 e 6,51% para AGNE, 9,1 e 9,0% para ceruloplasmina e 6,9 e 7,9% para haptoglobina.

2.3 Análises Estatísticas

Todos os dados foram analisados usando baias como unidade experimental, através do procedimento PROC MIXED do SAS (SAS Inst., Inc., Cary, NC, EUA). O modelo fixo usado para perda de PV do d 0 ao d 1 e GPD continha o efeito de tratamento. Todos os dados foram analisados usando baia (tratamento) e novilho (baia) como variáveis aleatórias. O modelo fixo utilizado para IMS e G:I continham os efeitos de tratamento, além do dia, interação tratamento $\times$ dia, e a média de ingestão de alimento do d -10 ao d -1 como covariáveis apenas para IMS. Esses dados foram analisados usando baia(tratamento) como variável aleatória pois a IMS foi registrada de cada baia. Além disso, IMS também analisada em cada semana do experimento (d 1 ao 7, d 8 ao 14, d 15 ao 21) usando o modelo anteriormente descrito, sendo que a IMS pode ser principalmente impactada pelo transporte durante a primeira semana de confinamento (Hutcheson e Cole, 1986; Araujo et al., 2010). O modelo fixo utilizado para variáveis sanguíneas continha os efeitos de tratamento, dia, interação tratamento $\times$ dia, e valores obtidos no d 0 como covariáveis. Todos os dados foram analisados usando novilho(baia) e baia(tratamento) como variáveis aleatórias. O termo específico para afirmações repetidas foi dia, sendo baia (tratamento) ou novilho (baia) como sujeitos para IMS ou variáveis sanguíneas, respectivamente. A

estrutura de covariância usada foi a primeira ordem auto-regressiva, sendo provido o menor critério de informação Akaike e consequentemente o melhor encaixe para todas as variáveis analisadas. Os resultados foram reportados como média mínima dos quadrados, covariavelmente ajustados para resultados de IMS e variáveis sanguíneas, sendo separados usando o PDIFF. Valores de significância foram ajustados para $P \leq 0,05$ e tendência foram determinados quando $P > 0,05$ e $P \leq 0,10$. Todos os resultados foram reportados de acordo com o principal efeito de tratamento se nenhuma interação foi significativa ou de acordo com a maior ordem de interação detectada que continham efeito de tratamento.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foi detectado efeito de tratamento ($P < 0,01$) para perda de PV do d 0 ao d 1. Como esperado, essa perda foi maior ($P < 0,01$) para os tratamentos TRANS e MEL comparados com animais CON e similar ($P = 0,14$) entre TRANS e MEL (Tabela 1). Trabalhos recentes do nosso grupo de pesquisa relataram equivalente perda de PV em novilhos confinados que foram expostos ao mesmo tipo de transporte (Marques et al., 2012; Cooke et al., 2013bc). Nenhum efeito de tratamento foi detectado ($P \geq 0,13$) na ingestão de feno, concentrado e IMS total, durante os 21 dias de confinamento (Tabela 1). Quando os dados de IMS foram analisados em cada semana do experimento, a ingestão de feno e IMS total do tratamento TRANS foi menor durante a semana inicial de confinamento após o transporte comparado com os animais CON ($P \leq 0,03$) e MEL ($P \leq 0,01$) (Tabela 2), sendo similar entre MEL e CON ($P \leq 0,26$). Não foram detectados nenhum efeito de tratamento para ingestão de concentrado durante a semana inicial de confinamento ($P = 0,15$), também para feno, concentrado e IMS total durante a segunda ($P \leq 0,42$) e terceira ($P \geq 0,28$) semana (Tabela 2). Estes resultados indicaram que todas as baias tiveram o mesmo consumo de concentrado diário, não havendo efeitos na ingestão pelo uso ou não de meloxicam nos primeiros 7 dias do período inicial de confinamento. Estes resultados também sugerem que a administração oral de meloxicam preveniu a diminuição na ingestão de alimento, frequentemente observado em animais transportados durante a primeira semana de entrada no

confinamento, impactando diretamente no GPD (Hutcheson e Cole, 1986; Araujo et al., 2010).

Foi detectado efeito de tratamento ($P = 0,03$) para GPD durante os 21 dias de confinamento (Tabela 1). Os animais do grupo TRANS tiveram menor GPD comparados com MEL ($P = 0,03$) e CON ($P = 0,01$), entretanto o GPD foi semelhante ($P = 0,82$) entre CON e MEL. No entanto, efeitos de tratamentos detectados no GPD não foram suficientes em impactar ($P = 0,78$) o PV dos animais nos 21 dias de confinamento (Tabela 1). Porém, foi detectado efeito de tratamento ($P = 0,03$) para G:I durante os 21 dias de confinamento, pois os valores de G:I do grupo TRANS foram menores comparados com MEL ($P = 0,05$) e CON ($P = 0,01$), entretanto foi similar ($P = 0,39$) entre MEL e CON (Tabela 1). Portanto, o desempenho no período de entrada do confinamento dos animais do grupo MEL foi similar com CON e maior quando comparado ao grupo TRANS, indicando que a administração oral de meloxicam preveniu a queda no desempenho tipicamente observado em animais transportados por longas distâncias (Hutcheson e Cole, 1986; Marques et al., 2012; Cooke et al., 2013b).

Nenhum efeito de tratamento foi detectado ($P = 0,89$) para as concentrações de cortisol plasmático durante os 21 dias de confinamento (21,1; 20,6 e 20,4 ng/mL para CON, MEL, e TRANS, respectivamente). O impacto causado pelo transporte por longas distâncias nos níveis de cortisol têm sido variavelmente relatados, sendo que várias pesquisas demonstraram aumento (Crookshank, 1979; Tarrant et al., 1992; Knowles et al., 1999) ou nenhuma alteração (Cole et al., 1988; Arthington et al., 2003; Van Engen et al., 2014). Porém, nosso grupo de pesquisa reportou aumento nas concentrações de cortisol plasmático de animais que foram transportados antes da entrada no confinamento (Marques et al., 2012; Cooke et al., 2013bc). Por isso, foi inesperada a falta de efeitos de tratamentos nas concentrações circulantes de cortisol plasmático no presente estudo, principalmente entre os animais CON e TRANS, não demonstrando os possíveis efeitos do meloxicam contra o aumento do cortisol. No entanto, Van Engen et al. (2014) também não reportaram nenhuma diferença significativa nas concentrações de cortisol plasmático durante o período de entrada no confinamento de animais que foram transportados por 16 h e receberam administração oral de meloxicam ou placebo anterior ao transporte.

Uma interação tratamento dia foi detectada nas concentrações séricas de AGNE ($P < 0,01$; Figura 1), sendo que as concentrações de AGNE foram maiores ($P < 0,01$) para TRANS e MEL comparados com CON, no dia 1 (descarregamento) do experimento. Estes resultados corroboram que o estresse ocasionado por longas viagens estimula a mobilização de tecido adiposo, aumentando os níveis circulantes de AGNE em bovinos (Earley e O’Riordan, 2006; Marques et al., 2012), porém a administração oral de meloxicam não foi capaz de aliviar este aumento. Para o nosso conhecimento, Newby et al. (2013) é o único estudo na literatura recente que avaliou as concentrações circulantes de AGNE em bovinos que receberam administração de meloxicam. Estes autores utilizaram meloxicam via subcutânea (0,5 mg/kg do PV) em vacas holandesas aproximadamente 24 h após o parto e reportaram que as concentrações de AGNE durante os 12 dias iniciais da lactação foram similares entre os animais que receberam solução salina. Isso evidencia que a administração de meloxicam não está diretamente relacionado com a mobilização e metabolismo lipídico em animais sob algum estresse ou desafio nutricional.

Uma interação tratamento $\times$ dia foi detectada para as concentrações plasmática de haptoglobina ($P < 0,01$; Figura 2), entretanto uma tendência ($P = 0,09$; Figura 3) para a mesma interação foi detectada para a concentração plasmática de ceruloplasmina. As concentrações de haptoglobina foram maiores ($P \leq 0,03$) para TRANS comparado com CON e MEL no dia 5 e maior ($P \leq 0,03$) para CON quando comparado ao grupo transporte no dia 10. As concentrações de ceruloplasmina foram maiores ($P \leq 0,04$) para os animais do TRANS comparados com o grupo CON nos dias 3, 5, 7, 10 e 14, maiores ($P \leq 0,03$) para o TRANS comparados com MEL nos dias 5 e 7 e também maiores ($P = 0,05$) para MEL quando comparado com o grupo CON no dia 3. Confirmando com as diferenças encontradas no GPD, IMS, G:I e respostas fisiológicas entre os grupos TRANS e CON, recentes estudos do nosso grupo de pesquisa também reportaram que o transporte rodoviário por 24 h gerou uma RFA, reduzindo o desempenho dos animais no período inicial de confinamento (Cooke et al., 2012; Marques et al., 2012; Cooke et al., 2013b). Da mesma forma, as concentrações circulantes de PFA em animais transportados tem sido negativamente associadas quando comparadas com o GPD (Berry et al., 2004; Qiu et al., 2007; Araujo et al., 2010), atribuindo-se a alteração no metabolismo basal dos animais,

aumento do catabolismo tecidual e redução na ingestão de alimentos e consequente eficiência alimentar durante uma RFA (Johnson, 1997). A razão pela qual as concentrações plasmáticas de haptoglobina aumentaram no dia 10 do período inicial de confinamento nos animais CON, mas não no MEL e TRANS, é desconhecida. Em contradição, não foram encontradas respostas semelhantes para as concentrações de ceruloplasmina, sendo que estas duas PFA estão tipicamente correlacionadas (Cooke et al., 2009; Araujo et al., 2010). A haptoglobina também pode ser associada positivamente com aumento na taxa de mortalidade dos animais (Carter et al., 2002; Berry et al., 2004; Petersen et al., 2004), mas nenhum caso de morte entre os animais durante o período inicial de confinamento foi registrado. Adicionalmente, ingestão de feno, concentrado e IMS total dos animais CON foram similares ($P \geq 0,42$) com os animais dos grupos MEL e TRANS durante a segunda semana do período de entrada no confinamento, sendo que uma resposta inflamatória ocasionada pelo aumento nos níveis de haptoglobina pode estar tipicamente associada a redução na ingestão de alimentos (Johnson, 1997; Araujo et al., 2010).

De acordo com nossa hipótese, a administração de meloxicam no respectivo período, foi capaz de modular as PFA ocasionada pelo estresse das 24 h de transporte rodoviário, baseado nas diferentes concentrações plasmáticas de haptoglobina e ceruloplasmina entre os tratamentos TRANS e MEL. A atuação do meloxicam consiste em inibir a ciclooxigenase, através da inibição da enzima responsável por regular a síntese de eicosanoides inflamatórios associados com a RFA, assim como PGH₂ (Less et al., 2004). Em recente estudo, Van Engen et al. (2014) utilizaram uma única dose oral de meloxicam ou placebo, em uma dosagem de 1,0 mg/kg de PV em bovinos, antes de serem transportados por 16 h. Estes autores reportaram que os animais que receberam meloxicam, tiveram diminuição nas concentrações circulantes de marcadores de estresse e inflamações quando comparados com os animais que receberam placebo, incluindo a indução de estresse neutrófilos assim como a contagem de linfócitos e monócitos. Entretanto, Van Engen et al. (2014) não avaliaram o desempenho para determinar se os benefícios imunológicos da administração oral de meloxicam em bovinos transportados, poderiam resultar em melhora na eficiência alimentar desses animais ao longo do confinamento. No presente experimento, os parâmetros produtivos no período inicial de confinamento dos animais do grupo MEL, foram similares

quando comparados com o grupo CON e maiores comparados ao TRANS. Estes resultados indicam que a administração oral de meloxicam preveniu as perdas produtivas ocasionadas pelo transporte rodoviário, também pela inibição das mudanças no metabolismo e na ingestão de alimentos regulados pelos eicosanoides inflamatórios durante uma RFA (Johnson, 1997; Klasing e Korver, 1997; Lees et al., 2004).

É muito importante afirmar que o meloxicam foi administrado no dia 0 com o propósito de modular as reações inflamatórias induzidas pelo estresse, ocasionado pelo transporte rodoviário (Cooke et al., 2012; Marques et al., 2012) e administrado do dia 1 ao dia 7 do período de entrada no confinamento para modular uma residual reação inflamatória ocasionada pelo descarregamento dos animais e sequente entrada no confinamento (Duff e Galyean, 2007). Em virtude da sua biodisponibilidade e do seu período de meia vida (Coetzee et al., 2009; Coetzee et al., 2011), o meloxicam pode permanecer na circulação por vários dias usando-se somente uma simples dose (Van Engen et al., 2014), talvez este fármaco possa ser administrado em bovinos transportados com uma menor frequência ou menor dose, mas mantendo-se os mesmos benefícios fisiológicos e de desempenho. A magnitude da RFA ocasionada pelo transporte, gerando uma resposta na haptoglobina plasmática, tem sido associada com questões de saúde em bovinos confinados (Carter et al., 2002; Berry et al., 2004). Assim, novos estudos serão necessários em determinar se os benefícios imunológicos da administração de meloxicam aqui relatados podem estar relacionados em uma diminuição na incidência de doenças durante a entrada no confinamento (Snower et al., 2006).

Como conclusão, a administração de meloxicam na proporção de 1,0 mg/kg de PV, em bovinos de corte, antes do transporte e durante a primeira semana de confinamento, foi capaz de modular as respostas de haptoglobina e ceruloplasmina e aumentar GPD, IMS e G:I durante o período de confinamento. Assim, o uso de meloxicam pode ser uma estratégia viável em aliviar reações inflamatórias e evitar a diminuição no desempenho ocasionados pelos efeitos de longas viagens. No entanto, serão necessárias novas pesquisas para garantir a dose e o período ideal da administração de meloxicam, obtendo assim novas informações quanto a saúde e respostas produtivas em animais transportados.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AOAC. 2006. Official Methods of Analysis. 18th ed. Assoc. Off. Anal. Chem., Arlington, VA.

ARAUJO, D. B.; COOKE, R. F.; HANSEN, G. R.; STAPLES, C. R.; E ARTHINGTON, J. D. Effects of rumen-protected polyunsaturated fatty acid supplementation on performance and physiological responses of growing cattle following transportation and feedlot entry. **Journal of Animal Science**. v. 87, p.4125-4132, 2010.

ARTHINGTON, J. D.; EICHER, S. D.; KUNKLE, W. E.; E MARTIN, F. G. Effect of transportation and commingling on the acute-phase protein response, growth, and feed intake of newly weaned beef calves. **Journal of Animal Science**. v.81, p.1120–1125, 2003.

ARTHINGTON, J. D.; QIU, X.; COOKE, R. F.; VENDRAMINI, J. M. B.; ARAUJO, D. B.; CHASE JR., C. C; E COLEMAN, S. W. Effects of pre-shipping management on measures of stress and performance of beef steers during feedlot receiving. **Journal of Animal Science**. v. 86, p. 2016-2023, 2008.

BERRY, B. A.; CONFER, A. W.; KREHBIEL, C. R.; GILL, D. R.; SMITH, R. A.; e MONTELONGO, M. Effects of dietary energy and starch concentrations for newly received feedlot calves: II. Acute-phase protein response. **Journal of Animal Science**. v. 82, p. 845–850, 2004.

CARROLL, J. A. e FORSBERG, N. E. Influence of stress and nutrition on cattle immunity. **Veterinary Clinics Food Animal**. v. 23, p. 105-149, 2007.

CARTER, J. N.; MEREDITH, G. L.; MONTELONGO, M.; GILL, D. R.; KREHBIEL, C. R.; PAYTON, M. E.; e CONFER, A. W. Relationship of vitamin E supplementation and antimicrobial treatment with acute-phase protein responses in cattle affected by naturally

acquired respiratory tract disease. **American Journal of Veterinary Research.** v. 63, p. 1111–1117, 2002.

COETZEE, J. F.; KUKANICH, B.; MOSHER, R.; e ALLEN, P. S. Pharmacokinetics of intravenous and oral meloxicam in ruminant calves. **The Veterinary Theriogenology.** v. 10, p.E1–E8, 2009.

COETZEE, J. F.; MOSHER, R. A.; KOHAKE, L. E.; CULL, C. A.; KELLY, L. L.; MUETING, S. L.; e KUKANICH, B. Pharmacokinetics of oral gabapentin alone or co-administered with meloxicam in ruminant beef calves. **The Veterinary Journal.** v. 190, p. 98–102, 2011.

COETZEE, J. F.; EDWARDS, L. N.; MOSHER, R. A.; BELLO, N. M.; O'CONNOR, A. M.; WANG, B.; KUKANICH, B.; e BLASI, D. A. Effect of oral meloxicam on health and performance of beef steers relative to bulls castrated on arrival at the feedlot. **Journal of Animal Science.** v. 90, p. 1026–1039, 2012.

COLE, N. A.; CAMP, T. H.; ROWE, L. D.; STEVENS, D. G.; e HUTCHESON, D. P. Effect of transport on feeder calves. **American Journal of Veterinary Research.** v. 49, p. 178–183, 1988.

COOKE, R. F.; ARTHINGTON, J. D.; AUSTIN, B. R.; e YELICH, J. V. Effects of acclimation to handling on performance, reproductive, and physiological responses of Brahman-crossbred heifers. **Journal of Animal Science.** v. 87, p. 3403-3412, 2009.

COOKE, R. F.; BOHNERT, D. W.; MORIEL, P.; HESS, B. W.; e MILLS, R. R. Effects of polyunsaturated fatty acid supplementation on ruminal in situ forage degradability, performance, and physiological responses of feeder cattle. **Journal of Animal Science.** v. 89, p. 3677-3689, 2011.

COOKE, R. F.; CARROLL, J. A.; DAILEY, J.; CAPPELLOZZA, B. I.; e BOHNERT, D. W. Bovine acute-phase response following different doses of corticotrophin-release hormone challenge. **Journal of Animal Science**. v. 90, p. 2337-2344, 2012. COOKE, R. F.; e ARTHINGTON, J. D. Concentrations of haptoglobin in bovine plasma determined by ELISA or a colorimetric method based on peroxidase activity. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**. v. 97, p. 531-536, 2013a.

COOKE, R. F.; CAPPELLOZZA, B. I.; GUARNIERI FILHO, T. A.; e BOHNERT, D. W. Effects of flunixin meglumine administration on acute-phase and performance responses of transported feeder cattle. **Journal of Animal Science**. v. 91, p. 5500-5506, 2013b.

COOKE, R. F.; GUARNIERI FILHO, T. A.; CAPPELLOZZA, B. I.; e BOHNERT, D. W. Rest stops during road transport: Impacts on performance and acute-phase protein responses of feeder cattle. **Journal of Animal Science**. v. 91, p. 5448-5454, 2013c.

CROOKSHANK, H. R.; ELISSALDE, M. H.; WHITE, R. G.; CLANTON, D. C.; e SMALLEY, H. E. Effect of transportation and handling of calves upon blood serum composition. **Journal of Animal Science**. v. 48, p. 430-435, 1979.

DEMETRIOU, J. A.; DREWES, P. A.; e GIN, J. B. Ceruloplasmin. in *Clinical Chemistry: Principles and Techniques*. 2nd ed. **Harper and Row, Hagerstown, MD**, p. 857–846, 1974.

DUFF, G. C.; e GALYEAN, M. L. Board-invited Review: Recent advances in management of highly stressed, newly received feedlot cattle. **Journal of Animal Science**. v. 85, p. 823-840, 2007.

EARLEY, B.; e O'RIORDAN, E. G. Effects on transporting bulls at different space allowances on physiological, haematological and immunological responses to a 12-h journey by road. **Journal of Agricultural Food Research**. v. 45, p. 39–50, 2006.

FRANCISCO, C. L.; COOKE, R. F.; MARQUES, R. S.; MILLS, R. R.; e BOHNERT, D. W. Effects of temperament and acclimation to handling on feedlot performance of *Bos taurus* feeder cattle originated from a rangeland-based cow-calf system. **Journal of Animal Science**. v. 90, p. 5067–5077, 2012.

GRIFFIN D. Economic impact associated with respiratory disease in beef cattle. **Veterinary Clinics of North American: Food Animal Practice**. v. 13, p. 367–377, 1997.

HARDEE, G. E.; SMITH, J. A.; e HARRIS, S. J. Pharmacokinetics of flunixin meglumine in the cow. **Research of Veterinary Science**. v. 39, p. 110–112, 1985.

HUTCHESON, D. P.; e COLE, N. A. Management of transit-stress syndrome in cattle: nutritional and environmental effects. **Journal of Animal Science**. v. 62, p. 555-560, 1986.

JOHNSON, R. W. Inhibition of growth by pro-inflammatory cytokines: an integrated view. **Journal of Animal Science**. v. 75, p. 1244-1255, 1997.

KLASING, K. C.; e KORVER, D. R. Leukocytic cytokines regulate growth rate and composition following activation of the immune system. **Journal of Animal Science**. 75:58-67, 1997.

KNOWLES, T. G.; WARRISS, P. D.; BROWN, S. N.; e EDWARDS, J. E. Effects on cattle of transportation by road for up to 31 hours. **The Veterinary Research**. v. 145, p. 575–582, 1999.

LEES, P.; LANDONI, M. F.; GIRAUEDEL, J.; e TOUTAIN, P. L. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. **Journal of Veterinary Pharmacology Therapeutics**. v. 27, p. 479–490, 2004.

MARQUES, R. S.; COOKE, R. F.; FRANCISCO, C. L.; e BOHNERT, D. W. Effects of 24-h transport or 24-h feed and water deprivation on physiologic and performance responses of feeder cattle. **Journal of Animal Science**. v. 90, p. 5040–5046, 2012.

NEWBY, N. C.; PEARL, D. L.; LEBLANC, S. J.; LESLIE, K. E.; VON KEYSERLINGK, M. A. G.; e DUFFIELD, T. F. Effects of meloxicam on milk production, behavior, and feed intake in dairy cows following assisted calving. **Journal of Dairy Science**. v. 96, p.3682–3688, 2013.

NRC. **Nutrient Requirements of Beef Cattle**. 7th rev. ed. National Academy Press, Washington, DC, 1996.

ODENSVIK, K. H. Pharmokinetics of flunixin and its effect on prostaglandin F_{2α} metabolite concentrations after oral and intravenous administration in heifers. **Journal of Veterinary Pharmacology Therapeutics**. v. 18, p. 254–259, 1995.

PESCARA, J. B.; PIRES, J. A.; e GRUMMER, R. R. Antilipolytic and lipolytic effects of administering free or ruminally protected nicotinic acid to feed-restricted Holstein cows. **Journal of Dairy Science**. v. 93, p. 5385-5396, 2010.

PETERSEN, H. H.; NIELSEN, J. P.; e HEEGAARD, P. M. H. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. **The Veterinary Research**. v. 35, p.163–187, 2004.

QIU, X.; ARTHINGTON, J. D.; RILEY, D. G.; CHASE JR., C. C.; PHILLIPS, W. A.; COLEMAN, S. W.; e OLSON, T. A. Genetic effects on acute phase protein response to the stresses of weaning and transportation in beef calves. **Journal of Animal Science**. v. 85, p. 2367–2374, 2007.

REPENNING, P. E.; AHOLA, J. K.; CALLAN, R. J.; FRENCH, J. T.; GILES, R. L.; BIGLER, B. J.; COETZEE, J. F.; WULF, L. W.; PEEL, R. K.; WHITTIER, J. C.; FOX, J. T.; e ENGLE, T. E. Impact of oral meloxicam administration before and after band castration on feedlot performance and behavioral response in weanling beef bulls. **Journal of Animal Science**. v. 91, p. 4965–4974, 2013.

SNOWDER, G. D.; VAN VLECK, L. D.; CUNDIFF, L. V.; e BENNETT, G. L. Bovine respiratory disease in feedlot cattle: Environmental, genetic, and economic factors. **Journal of Animal Science**. v. 84, p. 1999–2008, 2006.

TARRANT P. V.; KENNY, F. J.; HARRINGTON, D.; e MURPHY, M. Long distance transportation of steers to slaughter, effect of stocking density on physiology, behaviour and carcass quality. **The Livestock Production of Science**. v. 30, p. 223–238, 1992.

VAN ENGEN, N. K.; STOCK, M. L.; ENGELKEN, T.; VANN, R. C.; WULF, L. W.; KARRIKER, L. A.; BUSBY, W. D.; LAKRITZ, J.; CARPENTER, A. J.; BRADFORD, B. J.; HSU, W. H.; WANG, C.; e COETZEE, J. F. Impact of oral meloxicam on circulating physiological biomarkers of stress and inflammation in beef steers after long-distance transportation. **Journal of Animal Science**. v. 92, p. 498–510, 2014.

VAN SOEST, P. J.; ROBERTSON, J. B.; e LEWIS, B. A. Methods for dietary fiber, neutral detergent fiber, and nonstarch polysaccharides in relation to animal nutrition. **Journal of Dairy Science**. v. 74, p. 3583–3597, 1991.

WEISS, W. P.; CONRAD, H. R.; e PIERRE, N. R. ST. A theoretically-based model for predicting total digestible nutrient values of forages and concentrates. **Animal Feed Science Technology**. v. 39, p. 95–110, 1992.

Tabela 1. Desempenho no período de entrada no confinamento (21 d) de novilhos transportados por 1.440 km e recebendo meloxicam (**MEL**; 1,0 mg/kg de PV diariamente; n=7) ou lactose monohidratada (**TRANS**; 1,0 mg/kg de PV diariamente; n=7) no carregamento (d 0) e durante os sete primeiros dias do período de entrada no confinamento, ou ausência de transporte mas com administração de lactose monohidratada (**CON**; 1,0 mg/kg de PV diariamente; n= 7).¹

Item	CON	MEL	TRANS	DP	Valor-P
PV, ² kg					
Inicial	259,9	261,7	261,0	4,9	0,96
Final	291,5	292,9	287,7	5,5	0,78
PV perdido, ³ %	-0,71 ^a	9,07 ^b	9,84 ^b	0,35	< 0,01
GPD, ⁴ kg/d	1,54 ^a	1,48 ^a	1,24 ^b	0,06	0,04
IMS, ⁵ kg/d					
Feno	5,90	5,98	5,75	0,09	0,19
Concentrado	2,40	2,38	2,38	0,01	0,18
Total	8,33	8,34	8,10	0,09	0,13
G:I, ⁶ g/kg	185 ^a	177 ^a	153 ^b	8	0,03

¹Animais do grupo MEL e TRANS foram transportados no mesmo horário e no mesmo caminhão comercial (Legend 50' cattle liner; Barrett LLC., Purcell, OK), enquanto animais do grupo CON permaneceram em baias do confinamento (50 × 100) com acesso a alimento e água. No carregamento (d 0) e no descarregamento (d 1), o meloxicam e a lactose monohidratada foram diluídos em 50 ml de solução 0,9% salina e administrados individualmente e oralmente em todos os animais enquanto eram mantidos presos no tronco de contenção. Do d 2 ao d 7 do experimento, o meloxicam e a lactose monohidratada foram misturados no concentrado oferecido em cada baia. Entre as linhas, valores com letras diferentes diferem entre si ($P \leq 0,05$).

²PV inicial = média de PV dos dias -1 e 0; Final = média de PV dos dias 22 e 23.

³Baseado na perda de PV do d 0 ao d 1.

⁴Calculado usando PV Inicial e PV Final.

⁵Calculado de cada baia, mas dividido pelo número de animais em cada baia e expressados em kg por animal/d. Média de ingestão de feno, concentrado, e IMS total do d -10 ao d -1 do experimento serviram de covariável para as respectivas análises.

⁶Calculado usando IMS total e ganho de PV de cada baia do d 0 ao d 21.

Tabela 2. Parâmetros de ingestão (kg/d) em cada semana do período de entrada no confinamento (21 d) de novilhos transportados por 1.440 km e recebendo meloxicam (**MEL**; 1,0 mg/kg de PV diariamente; n=7) ou lactose monohidratada (**TRANS**; 1,0 mg/kg de PV diariamente; n=7) no carregamento (d 0) e durante os sete primeiros dias do período de entrada no confinamento, ou ausência de transporte mas com administração de lactose monohidratada (**CON**; 1,0 mg/kg de PV diariamente; n= 7).¹

Item	CON	MEL	TRANS	DP	Valor-P
Primeira semana (d1 - 7)					
Feno	5,43 ^a	5,35 ^a	5,05 ^b	0,09	0,02
Concentrado	2,38	2,37	2,37	0,01	0,15
Total	7,85 ^a	7,70 ^a	7,39 ^b	0,09	0,01
Segunda semana (d8 - 14)					
Feno	5,71	5,74	5,55	0,11	0,44
Concentrado	2,40	2,39	2,38	0,01	0,56
Total	8,12	8,12	7,93	0,11	0,42
Terceira semana (d15 -21)					
Feno	6,55	6,83	6,63	0,12	0,28
Concentrado	2,39	2,39	2,39	0,01	0,76
Total	9,00	9,20	9,01	0,12	0,35

¹Animais do grupo MEL e TRANS foram transportados no mesmo horário e no mesmo caminhão comercial (Legend 50' cattle liner; Barrett LLC., Purcell, OK), enquanto animais do grupo CON permaneceram em baias do confinamento (50 × 100) com acesso a alimento e água. No carregamento (d 0) e no descarregamento (d 1), o meloxicam e a lactose monohidratada foram diluídos em 50 ml de solução 0,9% salina e administrados individualmente e oralmente em todos os animais enquanto eram mantidos presos no tronco de contenção. Do d 2 ao d 7 do experimento, o meloxicam e a lactose monohidratada foram misturados no concentrado oferecido em cada baia. Entre as linhas, valores com letras diferentes diferem entre si (P≤0,05).

Figura 1. Concentrações séricas de AGNE em novilhos transportados por 1.440 km e recebendo meloxicam (**MEL**; 1,0 mg/kg de PV diariamente; n=7) ou lactose monohidratada (**TRANS**; 1,0 mg/kg de PV diariamente; n=7) no carregamento (d 0) e durante os sete primeiros dias do período de entrada no confinamento, ou ausência de transporte mas com administração de lactose monohidratada (**CON**; 1,0 mg/kg de PV diariamente; n=7). No carregamento (d 0) e no descarregamento (d 1), o meloxicam e a lactose monohidratada foram diluídos em 50 ml de solução 0,9% salina e administrados individualmente e oralmente em todos os animais enquanto eram mantidos presos no tronco de contenção. Do d 2 ao d 7 do experimento, o meloxicam e a lactose monohidratada foram misturados no concentrado e oferecidos em cada baia. Os valores obtidos antes da aplicação dos tratamentos (d 0) serviram como covariável ($P < 0,01$), mas não diferiram ($P = 0,43$) entre tratamentos (0,204, 0,229, e 0,215 $\mu\text{Eq/L}$ para CON, MEL, e TRANS, respectivamente; SEM = 0,014). Uma interação tratamento $\times$ dia foi detectada ($P < 0,01$). Entre dias, as letras indicam diferença nos tratamentos; a = TRANS vs. CON ($P \leq 0,01$), b = MEL vs. CON ($P \leq 0,01$).

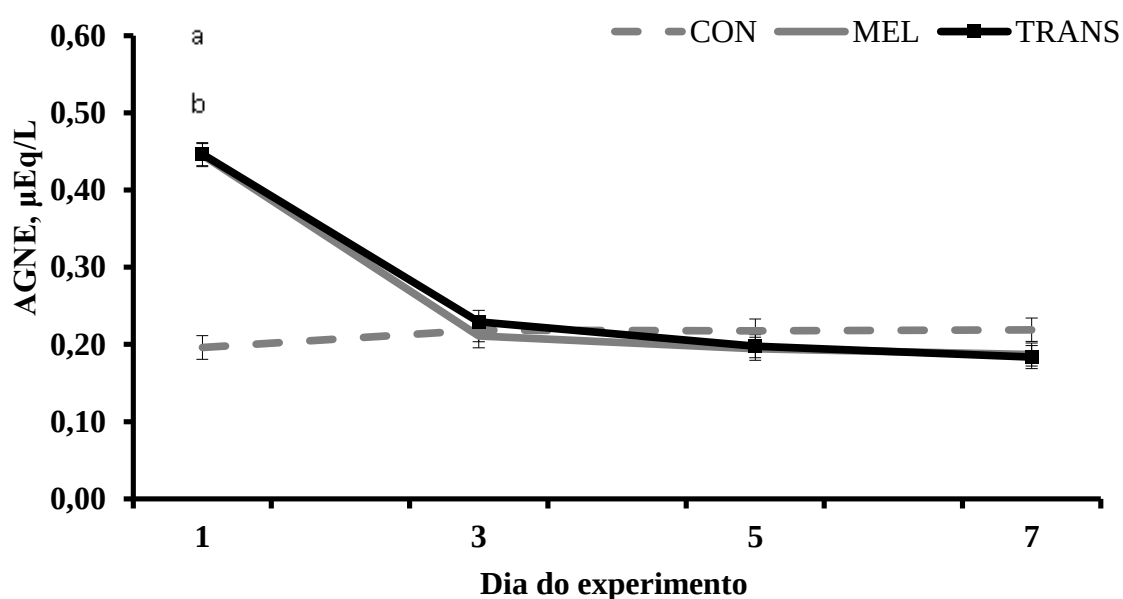


Figura 2. Concentrações plasmáticas de haptoglobina em novilhos transportados por 1.440 km e recebendo meloxicam (**MEL**; 1,0 mg/kg de PV diariamente; n=7) ou lactose monohidratada (**TRANS**; 1,0 mg/kg de PV diariamente; n=7) no carregamento (d 0) e durante os sete primeiros dias do período de entrada no confinamento, ou ausência de transporte mas com administração de lactose monohidratada (**CON**; 1,0 mg/kg de PV diariamente; n=7). No carregamento (d 0) e no descarregamento (d 1), o meloxicam e a lactose monohidratada foram diluídos em 50 ml de solução 0,9% salina e administrados individualmente e oralmente em todos os animais enquanto eram mantidos presos no tronco de contenção. Do d 2 ao d 7 do experimento, o meloxicam e a lactose monohidratada foram misturados no concentrado e oferecidos em cada baia. Os valores obtidos antes da aplicação dos tratamentos (d 0) não foram covariáveis significativas ($P=0,43$), e não diferiram ($P=0,14$) entre os tratamentos (274, 254 e 190 $\mu\text{g/mL}$ para CON, FM e TRANS, respectivamente; SEM = 30). Uma interação tratamento $\times$ dia foi detectada ($P<0,01$). Entre dias, as letras indicam diferença nos tratamentos; a = TRANS vs. CON ($P<0,03$), b = TRANS vs. MEL ($P=0,03$).

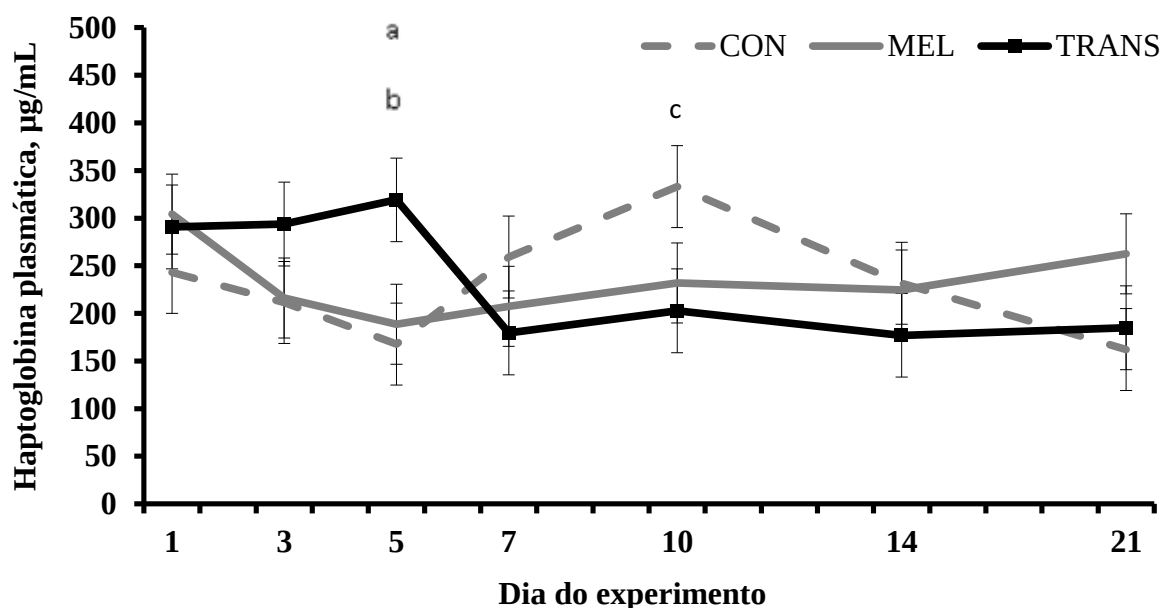
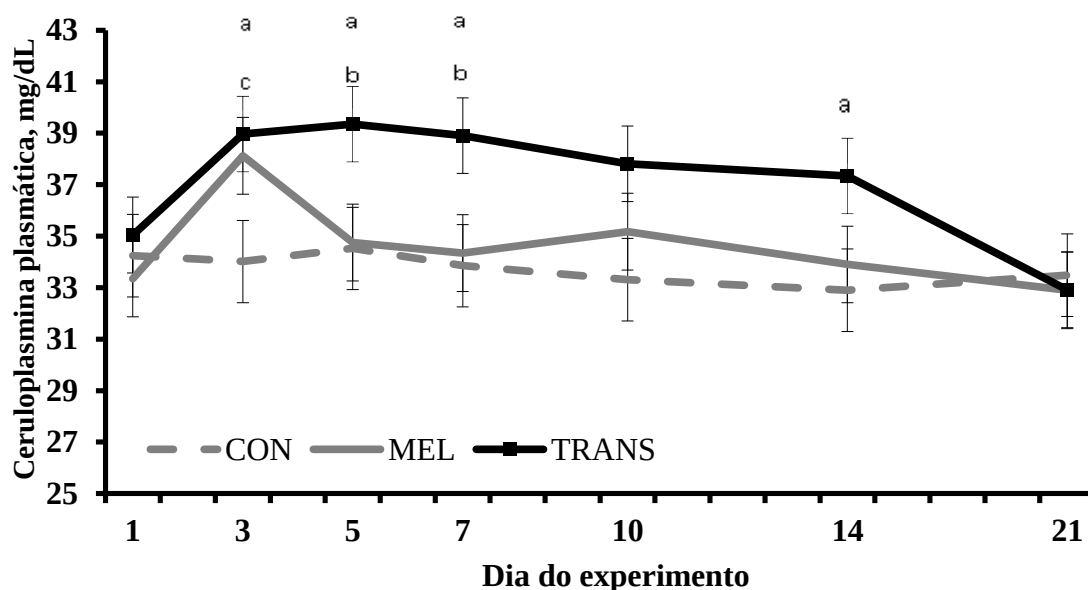


Figura 3. Concentrações plasmáticas de ceruloplasmina em novilhos transportados por 1.440 km e recebendo meloxicam (**MEL**; 1,0 mg/kg de PV diariamente; n=7) ou lactose monohidratada (**TRANS**; 1,0 mg/kg de PV diariamente; n=7) no carregamento (d 0) e durante os sete primeiros dias do período de entrada no confinamento, ou ausência de transporte mas com administração de lactose monohidratada (**CON**; 1,0 mg/kg de PV diariamente; n=7). No carregamento (d 0) e no descarregamento (d 1), o meloxicam e a lactose monohidratada foram diluídos em 50 ml de solução 0,9% salina e administrados individualmente e oralmente em todos os animais enquanto eram mantidos presos no tronco de contenção. Do d 2 ao d 7 do experimento, o meloxicam e a lactose monohidratada foram misturados no concentrado e oferecidos em cada baia. Os valores obtidos antes da aplicação dos tratamentos (d 0) serviram como covariável ($P < 0,01$), mas não diferiram ($P = 0,70$) entre os tratamentos (35,2, 35,7 e 33,7 mg/dL para CON, MEL e TRANS, respectivamente; SEM = 1.8). Uma tendência de interação tratamento $\times$ dia foi detectada ($P = 0,09$). Entre dias, as letras indicam diferença nos tratamentos; a = TRANS vs. CON ($P < 0,04$), b = TRANS vs. MEL ($P < 0,03$), c = MEL vs. CON ($P = 0,05$).



CAPÍTULO III

IMPLICAÇÕES

Através dos dados apresentados neste estudo, torna-se cada vez mais claro que fatores de estresse ao longo da vida produtiva de bovinos, como por exemplo o transporte rodoviário, devem ser estudados. A compreensão dos mecanismos fisiológicos envolvidos na resposta animal, assim como entendimento do uso de fatores ou produtos externos, são pontos que devem ser considerados nestas situações. Os resultados aqui apresentados, estão de acordo em que atuais pesquisas vem demonstrando quanto ao uso de meloxicam. Entretanto, novos estudos devem ser realizados, para o conhecimento da quantidade do produto que deverá ser administrado, assim como o número de doses ideais em situações semelhantes as encontradas neste experimento.