

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Faculdade de Veterinária
Programa de Pós-Graduação em Veterinária



Dissertação

**Uso de protetor gástrico associado a anti-inflamatórios não esteroidais em
potros e equinos adultos**

Margarida Aires da Silva

Pelotas, 2023

Margarida Aires da Silva

Uso de protetor gástrico associado a anti-inflamatórios não esteroidais em potros e equinos adultos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Veterinária da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências (área de concentração: Clínica Médica Veterinária).

Orientador: Carlos Eduardo Wayne Nogueira

Pelotas, 2023

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

S586u Silva, Margarida Aires da

Uso de protetor gástrico associado a anti-inflamatórios não esteroidais em potros e equinos adultos / Margarida Aires da Silva ; Carlos Eduardo Wayne Nogueira, orientador. — Pelotas, 2023.

36 f. : il.

Dissertação (Mestrado) — Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, 2023.

1. Gastrite. 2. Firocoxibe. 3. Omeprazol. 4. Fenilbutazona. I. Nogueira, Carlos Eduardo Wayne, orient. II. Título.

CDD : 636.10896333

Elaborada por Ubirajara Buddin Cruz CRB: 10/901

Margarida Aires da Silva

Uso de protetor gástrico associado a anti-inflamatórios não esteroidais em potros e equinos adultos

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Clínica Médica Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 28/02/2023

Banca examinadora:

Prof. Dr. Carlos Eduardo Wayne Nogueira. (Orientador)
Doutor em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Santa Maria.

Prof. Dr. Anibal Janczak Torres
Doutor em Medicina Animal: Equinos pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Leandro Américo Rafael
Doutor em clínica e cirurgia de grandes animais pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (Botucatu).

Prof. Dra. Bruna da Rosa Curcio
Doutor em biotecnologia pela Universidade Federal de Pelotas.

Agradecimentos

Agradeço à Universidade Federal de Pelotas por ser o espaço de formação que me proporcionou conhecimento e oportunidades durante o tempo de residência e mestrado.

Ao professor Carlos Eduardo Nogueira pela orientação e acolhida.

À professora Bruna Curcio e ao Leandro Américo pela disposição em ajudar e repassar o conhecimento.

Ao grupo de pesquisa ClinEq, aos meus colegas de pós-graduação e estagiários pela parceria e amizade.

Resumo

SILVA, Margarida Aires. **Uso de protetor gástrico associado a anti-inflamatórios não esteroidais em potros e equinos adultos.** 2023. 36f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica Veterinária) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2023.

O objetivo foi avaliar o efeito na mucosa gástrica do uso dos anti-inflamatórios não esteroidais fenilbutazona e firocoxibe e da associação com omeprazol em de potros e equinos adultos. Foram avaliados 20 animais adultos e 10 potros. Os adultos foram distribuídos em 4 grupos com 5 animais cada: firocoxibe (AFI, 0,1mg/kg, VO), firocoxibe + omeprazol (AFIO, 4mg/kg, VO), fenilbutazona (AFE, 4,4mg/kg, IV), fenilbutazona + omeprazol (AFEO). Os potros foram distribuídos em 2 grupos com 5 animais cada: fenilbutazona (PFE) e fenilbutazona + omeprazol (PFEO). Ambas as categorias receberam o tratamento por 14 dias. Foram realizadas gastroscopias nos dias D0, D7, D14 e D21, e exames hematológicos e bioquímicos nos dias D0 e D21. Nos adultos, foi observado aumento do escore de úlcera nos animais que receberam fenilbutazona (AFE) (60%) em comparação ao grupo que recebeu firocoxibe (AFI) (20%). No grupo que recebeu fenilbutazona e omeprazol (AFIO), nenhum dos equinos apresentaram aumento de escore. No grupo que recebeu fenilbutazona e omeprazol (AFEO) 40% dos animais tiveram piora das lesões, porém sem evolução para escores mais graves. Na categoria dos potros, não houve diferença entre os grupos que receberam fenilbutazona sozinha ou associada com omeprazol (PFE e PFEO). Neste estudo, não houve diferença nos tratamentos tanto nos animais adultos como nos potros. No entanto, nos animais adultos, o uso associado de omeprazol com fenilbutazona e firocoxibe sugeriu um efeito protetivo quanto à evolução dos escores de úlcera. Isoladamente, a fenilbutazona induziu lesões mais graves quando comparado ao firocoxibe.

Palavras-chave: gastrite; omeprazol; fenilbutazona; firocoxibe

Abstract

SILVA, Margarida Aires. **Use of gastric protector associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in foals and adult horses.** 2023. 36f. Dissertation (Master degree in Veterinary Medical Clinic) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2023.

The aim was to evaluate the effect on the gastric mucosa of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs phenylbutazone and firocoxib and the association with omeprazole in foals and adult horses. Twenty adult animals and 10 foals were evaluated. Adults were divided into 4 groups of 5 animals each: firocoxib (AFI, 0.1mg/kg, PO), firocoxib + omeprazole (AFIO, 4mg/kg, PO), phenylbutazone (APH, 4.4mg/kg, IV), phenylbutazone + omeprazole (APHO). The foals were divided into 2 groups of 5 animals each: phenylbutazone (FPH) and phenylbutazone + omeprazole (FPHO). Both categories received the treatment for 14 days. Gastroscopies were performed on days D0, D7, D14 and D21, and hematological and biochemical tests on days D0 and D21. In adults, an increase in the ulcer score was observed in animals that received phenylbutazone (APH) (60%) compared to the group that received firocoxib (AFI) (20%). In the group that received phenylbutazone and omeprazole (AFIO), none of the horses showed an increase in score. In the group that received phenylbutazone and omeprazole (APHO) 40% of the animals had worsening of the lesions, but without evolution to more severe scores. In the category of foals, there was no difference between the groups that received phenylbutazone alone or associated with omeprazole (FPH and FPHO). In this study, there was no difference in treatments for both adult animals and foals. However, in adult animals, the combined use of omeprazole with phenylbutazone and firocoxib suggested a protective effect on the evolution of ulcer scores. Alone, phenylbutazone induced more severe lesions when compared to firocoxib.

Keywords: gastritis; omeprazole; phenylbutazone; firocoxib

Lista de Figuras

Figura 1	Imagens dos escores de lesão gástrica em animais conforme Sykes e Jokisalo (2014)	21
Figura 2	Gráfico boxplot dos nos momentos D0, D7, D14 (duração do tratamento) e D21 (avaliação posterior aos tratamentos) de equinos adultos tratados com firocoxib (AFI), firocoxib + omeprazol (AFIO), Fenilbutazona (AFE) e Fenilbutazona + omeprazol (AFEO).....	22
Figura 3	Gráfico boxplot dos nos momentos D0, D7, D14 (duração do tratamento) e D21 (avaliação posterior aos tratamentos) de potros tratados com Fenilbutazona (PFE) e Fenilbutazona + omeprazol (PFEO). Escores de úlcera gástrica com variação de 0 a 4, sendo adotado critério de inclusão grau ≤ 2	23
Figura 4	Gráfico boxplot do hematócrito dos momentos D0 e D21 de equinos adultos tratados com firocoxib (AFI), firocoxib + omeprazol (AFIO), Fenilbutazona (AFE) e Fenilbutazona + omeprazol (AFEO).....	25

Lista de Tabelas

Tabela 1	Tratamentos realizados nos animais adultos e potros pelo período de 14 dias	20
Tabela 2	Média e erro padrão dos valores hematológicos e bioquímicos do D0 e D21 de equinos adultos tratados com firocoxib (AFI), firocoxib +omeprazol (AFIO), fenilbutazona (AF) e fenilbutazona + omeprazol (AFEO).....	23
Tabela 3	Média e erro padrão dos valores hematológicos e bioquímicos do D0 e D21 de potros tratados com fenilbutazona (PFE) e fenilbutazona + omeprazol (PFEO).....	24

Lista de Abreviaturas e Siglas

AFE	Adultos Fenilbutazona
AFEO	Adultos Fenilbutazona + Omeprazol
AFI	Adultos Firocoxibe
AFIO	Adultos Firocoxibe + Omeprazol
AINE	Anti-inflamatório não esteroideal
CEEA	Comitê de Ética e Experimentação Animal
CEEEP	Centro de Experimentação em Equinocultura da Palma
GGT	Gama Glutamil Transferase
IV	Intravenoso
PFE	Potros Fenilbutazona
PFEO	Potros Fenilbutazona + Omeprazol
SID	Uma Vez ao Dia
SP	São Paulo
UFPeI	Universidade Federal de Pelotas
VO	Via Oral
dL	Decilitros
UI	Internacional Units
EP	Erro Padrão

Lista de Símbolos

kg	Quilograma
mg	Miligramas
dL	Decilitros
UI	Internacional Units
EP	Erro Padrão
μ	Micro
M	Média
DP	Desvio padrão
®	Registrado

Sumário

1 Introdução.....	11
2 Revisão da literatura.....	12
3 Artigo.....	15
4 Considerações finais.....	31
Referências.....	32
Anexos.....	35
Anexo I - Documento da comissão de ética e experimentação animal.....	36

1 Introdução

Os equinos fazem parte da sociedade há milhares de anos, sendo úteis em muitas funções como tração, esporte, lazer e atividades terapêuticas. Com isso, possíveis adversidades como lesões musculoesqueléticas, que limitam o desempenho ou o bem-estar, devem ser tratadas ou controladas. O processo inflamatório decorrente dessas lesões pode levar à perda de função do tecido ou órgão afetado, e por isso o uso de fármacos como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), que controlam essas reações, são de extrema importância.

Medicamentos AINES são amplamente utilizados na rotina clínica de equinos adultos e potros em uma variedade de doenças agudas e crônicas. Suas propriedades anti-inflamatórias, antipiréticas e antiendotóxicas estão associadas à inibição das cicloxigenases (COX). Porém, o uso prolongado ou em altas doses pode ter efeitos indesejáveis, especialmente na mucosa gástrica, induzindo lesões estomacais e formação de úlceras. A fenilbutazona é um dos fármacos com maior potencial ulcerativo dada a não seletividade no bloqueio das enzimas COX1 (constituente) e COX2 (inflamatória), e com isso, fármacos seletivos, como o firocoxibe, vêm sendo utilizados como uma alternativa para reduzir os danos no trato gastrointestinal. Porém, mesmo com potencial reduzido, eles ainda podem induzir gastropatias.

Com intuito de evitar danos na mucosa gástrica induzida pelo uso de AINES, bloqueadores da bomba de prótons, especialmente o omeprazol, que suprimem a produção de ácido pelas células parietais do estômago, são frequentemente prescritos simultaneamente. No entanto, faltam estudos que comprovem a efetividade do uso concomitante e as consequências a nível gastrointestinal dessa associação. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito na mucosa gástrica de equinos adultos e potros do uso dos anti-inflamatórios fenilbutazona e firocoxibe e da associação destes com o omeprazol. Os dados gerados irão possibilitar a melhor compreensão sobre as alterações gástricas induzidas por esta classe de medicamentos, além de suporte técnico para profissionais da área. Nossa hipótese é que fármacos bloqueadores da bomba de prótons como o omeprazol são efetivos na proteção da mucosa gástrica quando utilizados em associação com medicamentos anti-inflamatórios.

2 Revisão da literatura

A Síndrome Úlcera Gástrica é uma desordem que acomete potros e equinos adultos. As úlceras têm efeitos potencialmente mais devastadores em potros, porém têm um impacto econômico mais significativo em adultos, devido à redução no desempenho atlético (Murray, 1994). Essa condição pode se manifestar em cavalos que em diferentes atividades, sendo descrita como mais comum em animais que realizam exercícios de alta intensidade em grande quantidade (Sykes *et al.*, 2015).

O estômago dos cavalos é um órgão unicavitário composto, dividido anatomicamente por uma prega mucosa denominada *margo plicatus*, em duas áreas: aglandular e glandular. Ambas as regiões possuem mecanismos de defesa intrínsecos para manter a integridade da mucosa e prevenir lesões (Hepburn, 2011). Os mecanismos da lesão na mucosa gástrica iniciam basicamente pelo desequilíbrio entre fatores protetivos intrínsecos (prostaglandinas, secreção de muco, irrigação sanguínea) e fatores agressivos intrínsecos como a produção de ácido clorídrico, que alteram os mecanismos de defesa da mucosa gástrica, resultando em inflamação, erosão e formação de úlceras (Aranzales; Alves, 2013).

Alguns animais podem ser assintomáticos, no entanto, quando manifestam sinais clínicos, esses são variados e incluem perda de apetite, queda de performance, perda de peso, cólicas recorrentes, mudança de comportamento, bruxismo nos potros (Murray, 2009). O método diagnóstico definitivo para úlcera gástrica é o exame de gastroscopia, que permite avaliação completa das mucosas escamosa e glandular, a localização das lesões e a gravidade, permitindo também a exclusão de diagnósticos que demonstram compatibilidade de sinais clínicos (Vainio; Sykes; Blikslager, 2011).

Vários fatores são reconhecidos pelo potencial em desenvolver lesões na mucosa gástrica. Influências do manejo alimentar, treinamento, estresse, e toxicidade por fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são fatores predisponentes. (Aranzales; Alves, 2013). Essa classe de medicamentos, amplamente usados na rotina clínica de equinos, têm reconhecido potencial de causarem danos gastrointestinais, no entanto, a prescrição em múltiplas desordens, especialmente musculoesqueléticas, muitas vezes é inevitável. São fármacos que agem na inibição

de uma enzima pró inflamatória conhecida como cicloxigenase (COX), que gera prostaglandinas (Lees *et al.*, 2004). Diferentes isoformas da enzima COX intermediam uma série de mecanismos homeostáticos que contribuem para a manutenção da integridade do trato gastrointestinal e do fluxo sanguíneo renal. Três isoformas de COX foram identificadas. A ciclooxigenase-1 (COX 1) é expressa na maioria dos tecidos e acredita-se ser responsável pela produção de prostaglandina durante processos fisiológicos. Por outro lado, a COX-2 é expressa em baixas concentrações na maioria dos tecidos normais, mas é regulada positivamente em resposta à lesão, sendo induzida em condições inflamatórias. O papel da COX-3 no trato gastrointestinal não foi determinado (Cook *et al.*, 2009).

Portanto, a inibição da COX-1 é responsável por muitos efeitos colaterais da administração de AINEs não seletivos, como ulceração gastrointestinal e toxicidade renal (Lees *et al.*, 2004). Dessa forma, o uso alternativo de anti-inflamatórios que visam preferencialmente a inibição COX2 em vez da COX-1, têm sido utilizados na tentativa de reduzir os danos provocados pela alteração das funções de homeostase dos prostanoídes preferencialmente sintetizados pela COX-1 (Beretta; Garavaglia; Cavalli, 2005). Distintos AINEs têm seletividade diferente para as isoformas COX. Por exemplo, fenilbutazona, que é um dos fármacos mais utilizados em lesões musculoesqueléticas em equinos, é um inibidor não seletivo das enzimas COX e, portanto, diminui as concentrações de PG nos tecidos, sendo associado a lesões na mucosa gástrica quando usados por tempo prolongado ou em altas doses (Pedersen *et al.*, 2017). Um fármaco alternativo aos efeitos colaterais induzidos por AINEs não seletivos, é o firocoxibe, que apresenta excelentes propriedades seletivas COX-2 no sangue de cães, gatos e cavalos. Em cavalos, firocoxibe é 265 vezes mais seletivo para COX-2 que para COX-1, e fornece boa analgesia em casos de claudicação induzida experimentalmente. Além disso, o firocoxibe pode ser tão eficiente quanto à fenilbutazona para fornecer analgesia em cavalos com claudicação por osteoartrite, sem efeitos adversos detectados (Cook *et al.*, 2009).

Os objetivos da terapia farmacológica para as úlceras gástricas são aliviar a dor, eliminar os sinais clínicos, promover a cicatrização de lesões e prevenir a recorrência e complicações secundárias. Embora muitos fármacos sejam usados para o tratamento de úlceras gástricas, a eficiência pode variar, assim como o período de tratamento. Lesões na região glandular, normalmente necessitam de um período de tratamento mais prolongado (Zavoshti; Andrews, 2017).

Fármacos bloqueadores da bomba de prótons e bloqueadores dos receptores de histamina H₂ são as principais indicações de tratamento das lesões gástricas em equinos, atuando como supressores de HCl e promovendo o aumento do pH do estomacal. No entanto, o omeprazol, bloqueador da bomba de prótons, é o fármaco recomendado como primeira escolha no tratamento de úlceras estomacais em equinos adultos e potros. Isso é justificado pelo intervalo de administração maior (uma vez ao dia, enquanto ranitidina deve ser administrada três vezes ao dia) e o tempo de tratamento inferior quando comparado à ranitidina para resultado semelhante.

Uma vez absorvido pelo intestino delgado, o omeprazol é transferido da corrente sanguínea para os canalículos da secretores de ácido das células parietais e liga-se a bomba de prótons H⁺/K⁺ ATPase, impedindo a secreção de íons H⁺ no lúmen gástrico, inibindo assim a secreção ácida e consequentemente elevando o pH gástrico (Bush; Van Den Boom; Franklin, 2017; Camacho-Luna; Buchanan; Andrews, 2017; Zavošti; Andrews, 2017).

A formulação pode afetar a biodisponibilidade, portanto as formulações que não são protegidas por revestimento entérico, podem ter biodisponibilidade reduzida pela inativação do pH estomacal. A duração do tratamento indicada é de 28 dias, com administração de uma vez ao dia na dose que varia de 1 a 4mg/kg (Zavošti; Andrews, 2017). Estudos em pacientes humanos têm suposto que o tratamento com inibidores da bomba de prótons está associado a mudanças profundas no microbioma intestinal e aumento do risco de doenças entéricas como infecções por *Clostridioides difficile* (anteriormente *Clostridium difficile*), *Salmonella spp*, *Shigella spp* e *Campylobacter*, porém em equinos, essas informações escassas.

3 Artigo

Efeito do uso de anti-inflamatórios não esteroidais com e sem associação com omeprazol na mucosa gástrica de potros e equinos adultos

Margarida Aires da Silva¹, Mariana Andrade Mousquer¹, Rafaela Pinto de Souza¹, Giovana Mancilla Pivato¹, Isadora Paz Oliveira¹, Bruna da Rosa Curcio¹, Leandro Américo Rafael¹, Carlos Eduardo Wayne Nogueira¹

Será submetido à revista

Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science

Effect of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs with and without association with omeprazole on the gastric mucosa of foals and adult horses

Margarida Aires da Silva¹, Mariana Andrade Mousquer¹, Rafaela Pinto de Souza¹, Giovana Mancilla Pivato¹, Isadora Paz Oliveira¹, Bruna da Rosa Curcio¹, Leandro Américo Rafael¹, Carlos Eduardo Wayne Nogueira¹

¹Departamento de Clínicas Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Capão do Leão, RS- Brazil.

guidaaire1@gmail.com

mmousquer.vet@gmail.com

rafaelapsvet@gmail.com

gimpivato@gmail.com

isadorapazoliveirasantos@gmail.com

curciobruna@hotmail.com

leandro_arvet@gmail.com

cewnogueira@gmail.com

Corresponding author: Margarida Aires da Silva

Hospital de Clínicas Veterinárias, Campus Universitário, CEP 96010-900, Capão do Leão, RS- Brazil. E-mail: guidaaire1@gmail.com

Resumo

O objetivo foi avaliar o efeito na mucosa gástrica do uso dos anti-inflamatórios não esteroidais fenilbutazona e firocoxibe e da associação com omeprazol em potros e equinos adultos. Foram avaliados 20 animais adultos e 10 potros, ambos receberam o tratamento por 14 dias. Os adultos foram distribuídos em 4 grupos com 5 animais cada: firocoxibe (AFI, 0,1mg/kg, VO), firocoxibe + omeprazol (AFIO, 4mg/kg, VO), fenilbutazona (AFE, 4,4mg/kg, IV), fenilbutazona + omeprazol (AFEO). Os potros foram distribuídos em 2 grupos com 5 animais cada: fenilbutazona (PFE) e fenilbutazona + omeprazol (PFEO). Foram realizadas gastroscopias nos dias D0, D7, D14 e D21, e exames hematológicos e bioquímicos nos dias D0 e D21. Nos adultos, foi observado aumento do escore de úlcera em 60% dos animais que receberam fenilbutazona (AFE) em comparação ao grupo que recebeu firocoxibe (AFI) que teve aumento do escore em somente 20%. No grupo que recebeu fenilbutazona e omeprazol (AFIO), nenhum dos equinos apresentaram aumento de escore. No grupo que recebeu fenilbutazona e omeprazol (AFEO) 40% dos animais tiveram aumento de escore. Na categoria dos potros, não houve diferença entre os grupos que receberam fenilbutazona sozinha ou associada com omeprazol (PFE e PFEO). No estudo, não houve diferença nos tratamentos tanto nos animais adultos como nos potros. No entanto, nos animais adultos, o uso associado de omeprazol com fenilbutazona e firocoxibe sugeriu um efeito protetivo quanto à evolução dos escores de úlcera. Isoladamente, a fenilbutazona induziu lesões mais graves quando comparado ao firocoxibe.

Palavras-chave: gastrite; cavalos; clínica médica; fenilbutazona; firocoxibe

Abstract

The objective of this study was to investigate the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs, namely phenylbutazone and firocoxib, and their association with omeprazole on the gastric mucosa of foals and adult horses. A total of 20 adult animals and 10 foals were included in the study, all of which received treatment for 14 days. The adult horses were divided into four groups of five animals each: firocoxib (AFI, 0.1 mg/kg, PO), firocoxib + (AFIO, 4 mg/kg, PO), phenylbutazone (APH, 4.4 mg/kg, IV), and phenylbutazone + omeprazole (APHO). The foals were divided into two groups, each consisting of five animals: phenylbutazone (FPH) and phenylbutazone + omeprazole (FPHO). Among the adult animals, 60% of those receiving APH exhibited an increase in ulcer score, whereas only 20% of the AFI showed such an increase. None of the horses in the AFIO group displayed an increase in ulcer score, whereas 40% of the animals in the APHO group experienced an increase. In the foal category, there were no significant differences between the groups that received FPH and FPHO. Overall, the study did not find significant differences between treatments for adult animals or foals. However, in adult horses, the combined use of omeprazole with phenylbutazone and firocoxib suggested a protective effect on the progression of ulcer scores. Phenylbutazone induced more severe lesions when administered alone compared with firocoxib.

Keywords: gastritis; horses; medical clinic; phenylbutazone; firocoxib

Introdução

O estômago dos equinos tem particularidades anatômicas e fisiológicas que, combinadas com fatores predisponentes, facilitam a ocorrência de gastropatias. O desenvolvimento de danos na mucosa gástrica inicia-se basicamente pelo desequilíbrio entre fatores protetivos e fatores agressivos que alteram os mecanismos de defesa da mucosa, resultando na formação de úlceras (Camacho-Luna *et al.*, 2018). Essas lesões têm efeitos potencialmente mais devastadores em potros, porém têm um impacto econômico mais significativo em adultos, devido à redução no desempenho atlético (Murray, 1994). Estresse, alterações na dieta, exercício e uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) estão associadas ao aparecimento dessas lesões.

Na rotina clínica, medicamentos AINES estão entre os fármacos mais utilizados em equinos, pelas suas propriedades anti-inflamatórias que resultam das ciclooxigenases (COX). No entanto, o bloqueio desta enzima inibe a síntese de prostaglandina, especialmente por fármacos não seletivos como a fenilbutazona, que resulta na diminuição do fluxo sanguíneo da mucosa, diminuição da produção de muco e aumento da secreção ácido clorídrico, induzindo úlcera gástrica em várias espécies, especialmente quando usados em altas doses ou por períodos prolongados (Pedersen *et al.*, 2017; Buchanan; Andrews, 2003). Alternativamente, o firocoxibe, AINE com seletividade de até 265 vezes para COX-2 inflamatória, tem sido prescrito com intuito de reduzir esses efeitos colaterais na mucosa gástrica de equinos, sem prejuízo na eficiência de analgesia quando comparado à fenilbutazona em cavalos com claudicação por osteoartrites (Cook *et al.*, 2009).

Como a interrupção do tratamento com AINES muitas vezes não é desejável, o omeprazol é frequentemente prescrito concomitante ao tratamento anti-inflamatório. Para minimizar os danos a nível estomacal. O omeprazol age bloqueando a produção de ácido através da inibição irreversível da bomba. Na ATPase nas células parietais do estômago, sendo indicado como tratamento de primeira escolha em equinos adultos e potros para o tratamento de úlceras gástricas. Portanto, o uso associado aos AINES tem por objetivo reduzir os efeitos adversos na mucosa gástrica (Pedersen *et al.*, 2017). No entanto, estudos recentes têm sugerido que a administração concomitante de omeprazol aumenta o risco de toxicidade induzida por AINE em relação a administração de AINE isolado (Ricord *et al.*, 2020). Além disso, em humanos, o tratamento com inibidores de bomba de prótons está associado a mudanças na microbiota intestinal e aumento do risco de infecções entéricas (Inhann *et al.*, 2015).

Em equinos, informações sobre o efeito da associação de AINEs e bloqueadores da produção de ácido ainda são escassas. Assim, o objetivo deste estudo é avaliar o efeito na

mucosa gástrica de equinos adultos e potros sob o uso dos AINES fenilbutazona e firocoxibe, e a da associação com o uso de omeprazol.

Materiais e Métodos

Animais

Foram utilizados 20 equinos mestiços, alocados no Centro de Experimentação em Equinocultura da Palma (CEEEP) da UFPel. Todos os animais passaram por uma triagem prévia, onde foram avaliados por gastroscopia, sendo incluídos no estudo apenas os que apresentavam escore ≤ 2 segundo Sykes e Jokisalo (2014) quanto a presença de alterações na mucosa estomacal. Vinte e sete animais adultos e treze potros passaram pela triagem, sendo destes, selecionados 20 equinos adultos (08 machos e 12 fêmeas), com idades entre 2 e 4 anos e 10 potros (06 machos e 04 fêmeas) com idades entre 15 dias e dois meses. Os 5 animais adultos excluídos apresentavam lesões estomacais acima do escore adotado por referência, além da presença do *Gasterophilus intestinalis* em 4 dos mesmos. Os 3 potros excluídos apresentavam escore de lesão >2 . Todos os animais foram vermifugados 15 dias prévios ao início do estudo. Durante o experimento, os cavalos adultos eram mantidos em sistema extensivo de pastagem com água *ad libitum*, e recebendo ração comercial peletizada na quantidade correspondente a 1% do peso vivo (PV). Os potros foram mantidos também em sistema extensivo de pastagem com água *ad libitum* juntamente com suas mães, as quais recebiam 1% peso vivo de ração comercial. Todos os procedimentos realizados nesse estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEEA) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) sob o número 021700/2021-29.

Tratamentos

Os cavalos adultos foram distribuídos em grupos 4 inteiramente randomizados, e tratados com um dos quatros tratamentos por 14 dias, resumidos na tabela 1: fenilbutazona (4.4 mg/kg, IV, SID) (AFE, n=5); fenilbutazona (4,4mg/kg, IV, SID) + omeprazol (grânulos peletizados, 4mg/kg, VO, SID) (AFEO, n=5); firocoxibe (pasta, 1mg/kg, VO, SID) (AFI, n=5) e firocoxibe (1mg/kg, VO, SID) + omeprazol (4mg/kg, VO, SID) (AFIO, n=5). Os tratamentos eram administrados pela manhã, 30 minutos antes do fornecimento do concentrado, respeitando o intervalo de 30 minutos entre as medicações nos grupos que receberam omeprazol + fenilbutazona e omeprazol + firocoxibe.

Os potros foram separados em dois grupos de tratamento: fenilbutazona (4,4mg/kg, IV, SID) (PFE, n=5) e fenilbutazona (4,4mg/kg, IV, SID) + omeprazol (grânulos peletizados,

4mg/kg, VO, SID) (PFEO) por 14 dias. Os potros do grupo PFEO recebiam as medicações com 30 minutos de intervalo, da mesma forma que nos grupos adultos. Durante o período de tratamento, todos os animais foram monitorados para a presença de quaisquer alterações clínicas ou mudanças de comportamento.

Tabela 1. Tratamentos realizados nos animais adultos e potros pelo período de 14 dias.

Grupo	Tratamento
AFE (n=5)	Fenilbutazona, 4,4 mg/kg, IV, SID
AFE0 (n=5)	Fenilbutazona, 4,4 mg/kg, IV, SID + omeprazol 4mg/kg, VO, SID
AFI (n=5)	Firocoxibe 0,1 mg/kg, VO, SID
AFIO (n=5)	Firocoxibe 0,1 mg/kg, VO, SID + omeprazol 4mg/kg, VO, SID
PFE (n=5)	Fenilbutazona, 4,4 mg/kg, IV, SID
PFEO (n=5)	Fenilbutazona, 4,4 mg/kg, IV, SID + omeprazol 4mg/kg, VO, SID

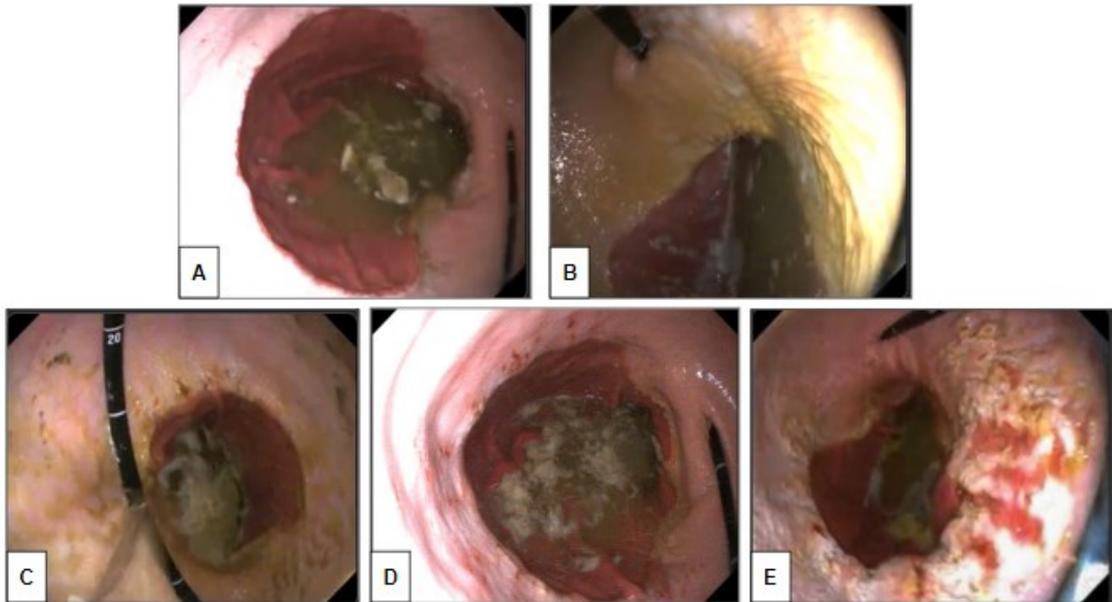
Fenilvet Solução Injetável, Vansil, SP; Equiprazol 20%, grânulos peletizados, Vetnil, SP; Firovet Pasta Oral, Botupharma, SP.

Gastroskopias

Foram realizadas quatro avaliações gastroscópicas com intervalo de sete dias entre elas. No dia 0 (D0), a avaliação era realizada previamente a primeira dose dos tratamentos, após eram realizadas novas avaliações com 7 (D7), 14 (D14) e com 21 dias (D21). No dia anterior aos exames, os animais adultos eram estabulados e submetidos a um jejum alimentar de 16h e hídrico de 6h. Aos potros, era restringida a amamentação 4h anterior ao procedimento. Previamente ao exame gastroscópico, os animais adultos foram sedados com xilazina 10% (0,8mg/kg, IV, + butorfanol 0,01 mg/kg, IV) e os potros com detomidina (0,02 mg/kg, IV), que já que não se obteve grau de sedação satisfatório para o exame nos potros com o mesmo protocolo nos adultos. Assim, o procedimento era iniciado após a exibição de sinais de sedação como abaixamento da cabeça e ptose labial. Foi utilizado um videoendoscópio flexível de 3m de comprimento (modelo VET-OR1200HD, Aohua[®]). O endoscópio era introduzido através da narina até o estômago, onde eram realizadas as imagens das mucosas esofágica e gástrica. Após avaliação imediata durante os exames, os vídeos foram encaminhados para dois avaliadores para revisão às cegas da pontuação das lesões em escores de 0 a 4 (Figura 1), conforme descrito por Sykes e Jokisalo (2014): 0, epitélio está intacto e não há aparência de hiperqueratose; 1, mucosa está intacta, mas existem áreas de hiperqueratose; 2, lesões superficiais pequenas,

únicas ou multifocais (<5); 3, grandes lesões superficiais focais únicas ou múltiplas (≥ 5); 4, lesões extensas com áreas de ulceração profunda aparente.

Figura 1. Imagens dos escores de lesão gástrica em animais, conforme Sykes e Jokisalo (2014).



Obs.: A) grau 0. B) grau 1. C) grau 2. D) grau 3. E) grau 4. Fotos arquivo pessoal.

Coleta de sangue

Foram realizadas coletas de sangue através venopunção da veia jugular externa por sistema vacutainer em tubo de 4ml com anticoagulante EDTA e sem anticoagulante para avaliação hematológica (hematócrito, proteína total, leucócitos totais e neutrófilos) e bioquímica (albumina, ureia, creatinina, GGT), respectivamente, nos dias 0 e 21. As amostras de sangue foram processadas no laboratório de patologia clínica veterinária da Universidade Federal de Pelotas (LPCVet-UFPel).

Análise estatística

Foi utilizado o software Statistics 10 para análise dos dados. Foi realizada análise de distribuição de frequências por grupo nos dias 0, 7, 14 e 21. Para comparação dos grupos em cada momento, foi utilizado teste de qui-quadrado. Para a comparação dos dados hematológicos e bioquímicos entre os grupos nos dias 0 e 21 foi utilizado análise de variância e comparação das médias pelo teste de Tukey. Foi considerado diferença quando $p \leq 0,05$.

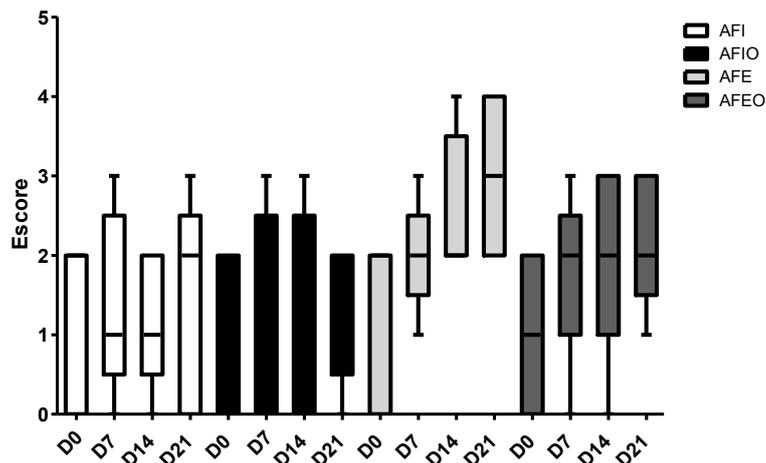
Resultados

Todos os animais, tanto adultos como potros, completaram o estudo sem evidências de alterações clínicas ou comportamentais. Todas as lesões foram encontradas na região escamosa, próxima ao *margo plicatus*.

Quando avaliado o tratamento entre os adultos, a fenilbutazona utilizada isoladamente aumentou o escore de lesões em 60% dos animais enquanto o grupo que recebeu apenas firocoxibe teve aumento de escore em apenas 20% dos animais, evidenciando a piora das lesões quando utilizado fármaco não seletivo sem associação com protetor gástrico. Nos animais que receberam omeprazol em associação com firocoxibe, não houve aumento do escore das lesões, enquanto no grupo que recebeu associação de omeprazol com fenilbutazona, 40% dos animais apresentaram piora das lesões.

O escore máximo 4 (0-4) de lesão estomacal, foi observado apenas no grupo que recebeu fenilbutazona isoladamente. Porém, quando comparados os tratamentos entre os grupos de adultos quanto aos escores de lesão, não foi observado diferença. Os dados referentes às avaliações dos tratamentos entre os grupos dos animais adultos estão descritos na figura 2.

Figura 2. Gráfico boxplot dos momentos D0, D7, D14 (duração do tratamento) e D21 (avaliação posterior aos tratamentos) de equinos adultos tratados com firocoxib (AFI), firocoxib + omeprazol (AFIO), Fenilbutazona (AFE) e Fenilbutazona + omeprazol (AFEO). Escores de úlcera gástrica com variação de 0 a 4, sendo adotado critério de inclusão grau ≤ 2 .



Em relação aos potros, não houve diferença entre os animais tratados com fenilbutazona e os que receberam omeprazol associados a fenilbutazona, não sendo observado evolução do escore das lesões em nenhum dos grupos. Os dados referentes às avaliações dos tratamentos

entre os potros estão descritos na figura 3. Os resultados dos exames hematológicos e bioquímicos dos equinos adultos e potros estão dispostos na tabela 2 e 3, respectivamente.

Figura 3. Gráfico boxplot dos nos momentos D0, D7, D14 (duração do tratamento) e D21 (avaliação posterior aos tratamentos) de potros tratados com Fenilbutazona (PFE) e Fenilbutazona + omeprazol (PFEO). Escores de úlcera gástrica (Sykes; Jokisalo, 2014) com variação de 0 a 4, sendo adotado critério de inclusão grau ≤ 2 .

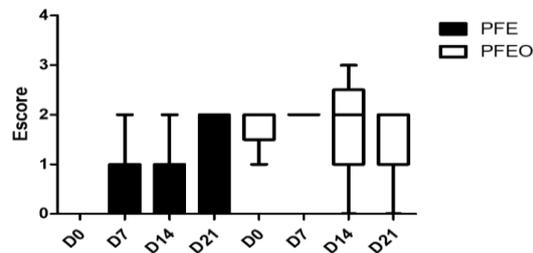


Tabela 2. Valores hematológicos e bioquímicos do D0 e D21 de equinos adultos tratados com firocoxib (AFI), firocoxib +omeprazol (AFIO), fenilbutazona (AF) e fenilbutazona + omeprazol (AFEO). Valores expressos em média \pm erro padrão.

		AFI (n=5)	AFIO (n=5)	AF (n=5)	AFEO (n=5)	VR
Leucócitos Totais (cel/ μ l)	D0	8.820 \pm 0,55	11.420 \pm 0,65	11.220 \pm 1,97	12.400 \pm 2,12	5.400- 14.300
	D21	11.180 \pm 1,74	10.520 \pm 1,08	12.420 \pm 3,35	13.780 \pm 2,37	
Segmentados (cel/ μ l)	D0	4.959 \pm 0,52	6.878 \pm 0,58	5.881 \pm 0,82	7.776 \pm 1,57	2.260- 8.580
	D21	7.004 \pm 1,37	6.326 \pm 1,02	7.271 \pm 2,23	8.508 \pm 1,40	
Proteína Total (g/dL)	D0	8,2 \pm 0,2	7,86 \pm 0,28	8,5 \pm 0,24	7,96 \pm 0,17	5,8- 8,7
	D21	8,52 \pm 0,19	7,94 \pm 0,08	7,80 \pm 0,38	7,72 \pm 0,21	
Fibrinogênio (mg/dL)	D0	480 \pm 102	380 \pm 120	520 \pm 48,99	560 \pm 74,83	100- 400
	D21	440 \pm 74,83	360 \pm 74,83	360 \pm 74,83	640 \pm 74,83	
Albumina (g/dL)	D0	2,52 \pm 0,16	2,70 \pm 0,13	2,64 \pm 0,08	2,56 \pm 0,01	2,6- 3,7
	D21	2,67 \pm 0,13	2,61 \pm 0,11	2,44 \pm 0,12	2,39 \pm 0,11	
GGT (UI/L)	D0	10,50 \pm 1,24	17,18 \pm 3,28	12,18 \pm 1,01	18,58 \pm 6,16	4,3- 13,4
	D21	10,56 \pm 1,69	16,60 \pm 4,07	11,94 \pm 0,75	15,08 \pm 3,29	
Creatinina (mg/dL)	D0	1 \pm 0,08	1,16 \pm 0,12	1,18 \pm 0,05	0,90 \pm 0,09	1,2- 1,9
	D21	1,16 \pm 0,15	1 \pm 0,10	1,06 \pm 0,04	0,98 \pm 0,04	
Ureia (mg/dL)	D0	33,88 \pm 3,76	43,70 \pm 3,6	48,94 \pm 3,37	45,15 \pm 3,56	21,4- 51,36
	D21	33,63 \pm 1,54	48,19 \pm 5,16	43,84 \pm 2,86	50,71 \pm 3,06	

VR: Valor de referência de acordo com Kaneko (2008).

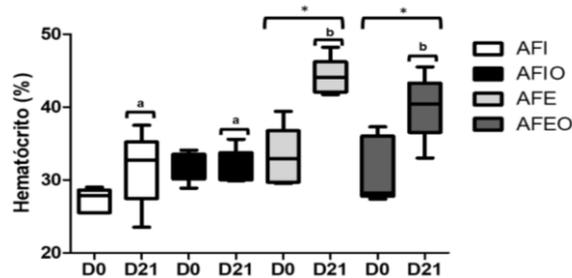
Tabela 3. Valores hematológicos e bioquímicos do D0 e D21 de potros tratados com fenilbutazona (PFE) e fenilbutazona + omeprazol (PFEO). Valores expressos em média \pm erro padrão.

		PFE (n=5)	PFEO (n=5)	VR
Hematócrito (%)	D0	33,40 \pm 2,44	32,38 \pm 2,07	32-53%
	D21	33,65 \pm 1,78	32,52 \pm 1,70	
Leucócitos Totais (cel/μl)	D0	11.840 \pm 1187	9.880 \pm 3031	5.400- 14.300
	D21	12.050 \pm 1034	14420 \pm 2005	
Segmentados (cel/μl)	D0	8.295 \pm 809.6	6.360 \pm 2369	2.260- 8.580
	D21	8.216 \pm 1087	9.668 \pm 1493	
Proteína Total (g/dL)	D0	5.92 \pm 0,13	6.60 \pm 0,16	5,8- 8,7
	D21	6.60 \pm 0,21	6.80 \pm 0,38	
Fibrinogênio (mg/dL)	D0	420 \pm 128,1	440 \pm 97,98	100- 400
	D21	675 \pm 256,2	760 \pm 73,83	
Albumina (g/dL)	D0	2,63 \pm 0,12	2,68 \pm 0,05	2,6- 3,7
	D21	2,62 \pm 0,20	2,62 \pm 0,14	
GGT (UI/L)	D0	33,90 \pm 9,78	33,56 \pm 4,41	4,3- 13,4
	D21	14,30 \pm 6,13	21,28 \pm 3,21	
Creatinina (mg/dL)	D0	0,92 \pm 0,04	1,00 \pm 0,89	1,2- 1,9
	D21	1,03 \pm 0,08	1,00 \pm 0,54	
Ureia (mg/dL)	D0	14,34 \pm 1,77	30,31 \pm 3.18	21,4- 51,36
	D21	47.48 \pm 26.29	24,80 \pm 2,37	

VR: Valor de referência de acordo com Kaneko, 2008.

Em equinos adultos, no D21 a ureia encontrava-se maior no grupo Adulto Fenil Omeprazol (AFEO) em relação ao grupo Adulto Firocoxibe (AFI) ($p < 0,05$). Foi observado aumento do hematócrito entre D0 e D21 nos grupos Adulto Fenil (FE) e Adulto Fenil + Omeprazol (AFEO) ($p < 0,05$). Quando comparando os grupos no D21, o hematócrito estava maior nos grupos AFE e AFEO em relação ao grupo AFI e AFIO ($p < 0,05$) (Figura 1). Nos potros não foi observada diferença estatística para os parâmetros hematológicos e bioquímicos em todos os grupos ($p > 0,05$).

Figura 4: Gráfico boxplot do hematócrito dos momentos D0 e D21 de equinos adultos tratados com firocoxib (AFI), firocoxib + omeprazol (AFIO), Fenilbutazona (AFE) e Fenilbutazona + omeprazol (AFEO). A caixa se estende sobre o intervalo interquartil (5%-95%). * indica diferença entre os momentos D0 e D21. Letras indicam diferença entre os grupos no momento D21.



Discussão

As úlceras gástricas podem não apresentar sinais clínicos, o que foi observado no estudo. Geralmente, quando acontecem, as manifestações clínicas estão relacionadas à perda de peso, má condição da pelagem, inapetência, cólicas recorrentes, mudanças de comportamento e queda no desempenho atlético (Lester *et al.*, 2005; Sykes; Josikalo, 2014). Além disso, não há evidências de que o grau de lesão avaliada visualmente esteja correlacionado com algum sinal clínico, conforme foi identificado, já que mesmo animais que receberam escore de pontuação máxima das lesões, permaneceram assintomáticos. Desta forma, a relevância das lesões deve ser interpretada tendo em conta a utilização do cavalo, seu histórico e alterações clínicas (Sykes; Josikalo, 2014).

Os potros foram avaliados quanto aos efeitos da fenilbutazona como AINE devido ao maior potencial ulcerativo descrito em comparação ao firocoxibe. No presente estudo, não foi observado aumento dos escores de lesão nos potros tratados com fenilbutazona isolada ou associada com omeprazol. Na faixa etária dos animais avaliados, a ingestão de leite é muito importante para estimular fatores locais de proteção da mucosa gástrica e o aparecimento de lesões poderia estar mais associado à falha de perfusão pela não ingestão de leite. Ao contrário do que ocorre em potros mais velhos e adultos, onde o uso de AINES têm maior potencial para induzir lesões na mucosa do estômago, tornando a utilização do omeprazol concomitante mais coerente (Haggett, 2020). Uma pesquisa recente, envolvendo potros doentes internados em UTI, condição que difere dos potros do estudo, investigou o pH intragástrico e revelou que na maioria deles (69%), o pH foi >4 por $>80\%$ do período de registro, sugerindo que a terapia supressiva do ácido em potros gravemente doentes também pode não ser necessária devido à tendência de eles apresentarem pH mais alcalino. Isso pode estar relacionado com função

secretora gástrica prejudicada ou tônus parassimpático reduzido, assim como a diminuição da motilidade gástrica e refluxo. Assim, a capacidade de secretar ácido poderia ainda estar associada à melhora da perfusão tecidual e função dos órgãos ou doenças de menor gravidade (Wise *et al.*, 2020).

Em nosso experimento a fenilbutazona foi administrada na dose de 4.4mg/kg uma vez ao dia, mimetizando o uso clínico mais frequente na nossa rotina e por sua eficácia no tratamento da dor, especialmente relacionadas ao sistema locomotor. No entanto, a dose recomendada pode variar de 2,2 mg/kg a 8,8 mg/kg diárias. Nos adultos, como esperado, a fenilbutazona induziu mais lesões no estômago que o firocoxibe. A não seletividade no bloqueio das cicloxigenases por esse fármaco aumenta o risco de toxicidade e ulceração gástrica por mecanismos locais diretos e pela diminuição de prostaglandinas citoprotetoras (Lanas *et al.*, 2003). Isso tem efeito na diminuição da secreção de muco epitelial, fluxo sanguíneo da mucosa, proliferação de células epiteliais, secreção de bicarbonato, e resistência da mucosa a lesões (Hunt; Yuan, 2011). Além do efeito ulcerogênico, são relatadas disbiose e alterações da microbiota, e consequentemente da função da barreira mucosa, que levam a lesões intestinais relacionadas ao aumento da permeabilidade e ao desenvolvimento de enteropatias, especialmente a colite dorsal direita, alteração que não foi evidenciada durante o período nos animais do estudo (Whitfield-Cargile *et al.*, 2021). Em uma pesquisa semelhante realizada por Ricord *et al.* (2020), que utilizaram a dose 8.8mg/kg pelo mesmo período isoladamente e combinada com omeprazol, complicações no trato gastrointestinal foram evidentes, incluindo àqueles tratados com bloqueador de ácido, como diarreia, compactação de cólon maior e menor e peritonite, além das úlceras gástricas.

Embora o aparecimento de lesões pelo uso de AINES em equinos esteja predominantemente na região glandular do estômago pelos mecanismos descritos anteriormente, em nosso estudo, as lesões concentraram-se na região escamosa, próximas à *margo plicatus*, área mais comum de lesões na região aglandular de acordo com Buchanan e Andrew (2003). Os fatores para ulceração gástrica na região escamosa compartilham em comum a exposição da mucosa ao ácido (Sykes; Josikalo, 2014), e parecem acompanhar lesões na região glandular (Aranzales; Alves, 2013). Além disso, são também relatadas como decorrentes de toxicoses por AINES, não pelo efeito primário desses fármacos, mas pelas alterações da motilidade e esvaziamento gástrico (Merrit, 2003).

Em cavalos, o firocoxibe na dose recomendada de 0,1mg/kg ao dia, a mesma utilizada em nosso estudo, é usado clinicamente por sua suposta capacidade de “poupar” o trato gastrointestinal de efeitos colaterais. Mesmo que o número de animais com lesões tenha sido

menor no grupo que foi administrado o firocoxibe em comparação aos que receberam fenilbutazona, sem a associação com omeprazol, provocou lesão na mucosa gástrica. Uma pesquisa realizada por Richardson *et al.* (2018), obteve resultado semelhante no grau de lesões estomacais quando comparou o uso dos mesmos fármacos AINES administrados por 10 dias, sugerindo que ambos induzem lesões estomacais em cavalos saudáveis, no entanto, o firocoxibe resulta em danos menos graves. Tal achado está de acordo com o Whitfield-Cargile *et al.* (2021) que relataram que embora os AINES seletivos para COX-2 estejam associados a sintomas menos graves de úlceras gástricas em cavalos, elas ainda têm potencial para induzi-las. De acordo com Hunt e Yuan (2011), essa abordagem do uso de COX seletivos na tentativa de prevenir ulcerações gastrointestinais relacionadas aos AINES diminuíram significativamente as complicações em comparação com as taxas observadas com fármacos não seletivos em humanos. No entanto, em nossa pesquisa, a associação de firocoxibe com protetor gástrico nos equinos adultos foi mais eficaz na prevenção de lesões mais graves em comparação àqueles que receberam apenas firocoxibe.

Embora o omeprazol seja indicado como terapia de eleição no tratamento de úlceras gástricas em equinos adultos e potros, em nosso trabalho, o uso concomitante com a fenilbutazona no grupo de adultos não preveniu o desenvolvimento de lesões ao mesmo tempo em que graus mais graves de lesão ulcerativa também não foram evidenciados. Isso sugere que apesar de não evitar o aparecimento de lesões, a associação do omeprazol com AINE pode ter sido benéfica nesses animais, uma vez não houve o avanço para graus máximos de escore de úlcera. O omeprazol é um fármaco promove a diminuição da secreção gástrica, bloqueando a hidrogênio-potássio ATPase nas membranas das células parietais e está descrito como 10 vezes mais potente que a ranitidina, outra classe de medicamento usado no tratamento de úlceras estomacais (Camacho-Luna *et al.*, 2018). No entanto, complicações gastrointestinais como as observadas na pesquisa de Ricord *et al.* (2020) pelo uso desse supressor de ácido combinado com AINE não foram observadas em nosso estudo. As avaliações do D21, uma semana após o término dos tratamentos, foram realizadas com intuito de investigar mudanças nos escores como possível efeito rebote da descontinuação do protetor gástrico, o que é relatado em humanos (Niklasson *et al.*, 2010). Esse efeito de hiperacidez gástrica de rebote é possivelmente relacionado ao aumento sérico de gastrina (Sykes, 2021) No entanto, não foi identificado aumento dos escores com piora das lesões após o final do tratamento tanto nos equinos adultos, como nos potros. Cabe destacar, uma limitação de nosso estudo, que foi o curto intervalo entre o término das medicações e a última avaliação por gastroscopia. Assim, para investigar esses efeitos, seria recomendado a repetição dos exames em um período maior.

Embora não tenha sido observada diferença, em alguns equinos adultos foi observado o aumento de fibrinogênio que pode estar associado a processo infecciosos ou inflamatórios subclínicos que passaram despercebidos durante o estudo. O aumento do hematócrito e da ureia observados nos equinos adultos pode estar associado ao período de jejum hídrico imposto antes dos exames gastroscópios (Stockham, 1995).

Os dados observados em nosso estudo podem não ter uma correlação estatística pela limitação do número de animais. Além disso, todos os animais adultos e potros, eram hígdos e à campo, e fatores de risco como manejo, condição clínica, tipo de atividade e alimentação não foram avaliados no estudo. As doses dos fármacos utilizados no experimento foram usadas mimetizando as administradas na rotina clínica, tanto no intuito da ação anti-inflamatória, como na suposta proteção gástrica.

Conclusão

O uso de omeprazol associado a com anti-inflamatórios não esteroidais não demonstrou diferença quanto ao aparecimento de lesões na mucosa gástrica em cavalos adultos e potros quando comparado ao uso somente de AINE isoladamente. A associação do omeprazol com fenilbutazona e firocoxibe evitou o agravamento do escore de lesão, sugerindo um efeito protetivo no avanço das lesões. A fenilbutazona quando utilizada sem associação com o omeprazol nos animais adultos induziu lesões mais graves, evidenciando o potencial ulcerativo do fármaco não seletivo. Além disso, mesmo quando associada ao omeprazol, a fenilbutazona induziu mais lesões que o firocoxibe utilizado sozinho, sugerindo ter sido mais benéfico o uso apenas de firocoxibe quanto ao aparecimento de lesões estomacais nos animais adultos avaliados. Nos potros avaliados, a fenilbutazona, demonstrou menor efeito ulcerativo na mucosa gástrica quando comparados aos animais adultos, porém mais estudos seriam necessários para confirmar essa hipótese.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Capes pelo fornecimento das bolsas de estudos e Vetnil e Botupharma pelo fornecimento dos medicamentos necessários para realização desse estudo.

Referencias

Aranzaes J R M, Alves G E S. The equine stomach: aggression and defense mechanisms of the mucosal. Cienc. Rural 2013;43(2). <https://doi.org/10.1590/S0103-84782013000200018>

Buchanan B R, Andrews F M. Treatment and prevention of equine gastric ulcer syndrome. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 2003; 19(3):575-97

Camacho-Luna P, Buchanan B, Andrews F M. Advances in Diagnostics and Treatments in Horses and Foals with Gastric and Duodenal Ulcers. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice.* 2018; 34(1), 97-111. <https://doi:10.1016/j.cveq.2017.11.007>

Cook V L, Meyer C T, Campbell N B, Bliklager A T. Effect of firocoxib or flunixin meglumine on recovery of ischemic-injured equine jejunum. *American journal of veterinary research.* 2009; 70(8), 992-1000.

Haggett E. Equine gastric ulcer syndrome in foals. *UK-Vet Equine.* 2020; 4(4): <https://doi.org/10.12968/ukve.2020.4.4.98>

Hunt R H, Yuan Y. Acid-NSAID/Aspirin Interaction in Peptic Ulcer Disease. *Digestive Diseases.* 2011; 29(5): 465-468. doi:10.1159/000332211

Imhann F, Bonder M J, Vich Vila A, Fu J, Mujagic Z, Vork L, Tigchelaar E F, Jankipersadsing S A, Cenit M C, Harmsen H J M, Dijkstra G, Franke L, Xavier R J, Jonkers D, Wijmenga C, Rinse K Weersma, R K, Zhernakova, A. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut,* 2015; 65(5), 740-748. doi:10.1136/gutjnl-2015-310376

Lanas A, Panes J, Pique J M. Clinical implications of COX-1 and/or COX2 inhibition for the distal gastrointestinal tract. *Current Pharmaceutical Design,* 2003; 9:2253-2266, doi: 10.2174/1381612033453992. PMID: 14529405

Lester G D, Smith R L, Robertson I D. Effects of treatment with omeprazole or ranitidine on gastric squamous ulceration in racing Thoroughbreds. *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 2005; 227(10): 1636-1639. doi:10.2460/javma.2005.227.1636. PMID: 16313043

Merrit A M. The equine stomach: a personal perspective (1963-2003). In: *Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners.* New Orleans. Ed. 2003. p.1-27.

Murray M J. Equine model of inducing ulceration in alimentary squamous epithelial mucosa. *Digestive Diseases and Sciences,* 1994; 39(12): 2530-2535.

Niklasson A, Lindström L, Simrén M, Lindberg G, Björnsson E. Dyspeptic Symptom Development After Discontinuation of a Proton Pump Inhibitor: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *The American Journal of Gastroenterology.* 2010; 105(7): 1531-1537. doi:10.1038/ajg.2010.81. PMID: 20332770

Pedersen S K, Cribb A E, Read E K, French D, Banse H E. Phenylbutazone induces equine glandular gastric disease without decreasing prostaglandin E2 concentrations. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* 2017; 41(2), 239-245. doi:10.1111/jvp.12464. PMID: 29148168

Richardson L M, Whitfield-Cargile C M, Cohen N D, Chamoun-Emanuelli A M, Dockery H J. Effect of selective versus nonselective cyclooxygenase inhibitors on gastric ulceration

scores and intestinal inflammation in horses. *Veterinary Surgery*. 2018; 47:784-791. <https://doi.org/10.1111/vsu.12941>

Ricord M, Andrews F M, Morales Yñiguez F J, Keowen M, Garz F, Paul L, Banse H E. Impact of concurrent treatment with omeprazole on phenylbutazone-induced equine gastric ulcer syndrome (EGUS). *Equine Vet J*. 2020; 00:1-8. <https://doi.org/10.1111/evj.13323>

Sykes B W. A free ride: Is long-term omeprazole therapy safe and effective? *Equine Veterinary Education*. 2021; 33(10):556-560. <https://doi.org/10.1111/eve.134587>

Sykes B W, Jokisalo J M. Rethinking equine gastric ulcer syndrome: Part 1 – Terminology, clinical signs and diagnosis. *Equine Veterinary Education*. 2014; 26(10):543-547. <https://doi.org/10.1111/eve.12236>

Sykes B W, Jokisalo J M. Rethinking equine gastric ulcer syndrome: Part 2 - Equine squamous gastric ulcer syndrome (ESGUS). *Equine Veterinary Education*. 2015, 27(5), 264-268. doi:10.1111/eve.12277

Stockham S L. Interpretation of Equine Serum Biochemical Profile Results. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 1995; 11(3): 391-414. doi:10.1016/s0749-0739(17)30307-3

Wise J C, Raidal S L, Wilkes E J A, Hughes K J. Intra-gastric pH of foals admitted to the intensive care unit. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2020. doi:10.1111/jvim.15888 PMID: 32990384

Whitfield-Cargile C M, Coleman M C, Cohen N D, Chamoun-Emanuelli A M, DeSolis C N, Tetrault T, Sowinski R, Bradbery A, Much M. Effects of phenylbutazone alone or in combination with a nutritional therapeutic on gastric ulcers, intestinal permeability, and fecal microbiota in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2021, 35(2), 1121-1130. doi:10.1111/jvim.16093. PMID: 33656183

4 Considerações Finais

Neste estudo, o uso associado de omeprazol com firocoxibe e fenilbutazona não demonstrou diferença quando comparado ao uso dos mesmos fármacos isolados quanto ao aparecimento de lesões estomacais em cavalos adultos e potros. Apesar disso, foi observado que a associação do omeprazol com fenilbutazona e firocoxibe não permitiu o avanço das lesões para escores mais graves, sugerindo um efeito protetivo do inibidor da bomba de prótons no avanço das lesões. A fenilbutazona induziu lesões mais graves quando utilizada sem o omeprazol. Firocoxibe utilizado sozinho induziu menos lesões na mucosa gástrica que a associação de fenilbutazona com o omeprazol nos animais do estudo. Nos potros avaliados, não houve diferença entre os animais tratados apenas com fenilbutazona e os que receberam associação com omeprazol. Assim, quando comparados animais adultos e potros, observou-se maior resistência aos efeitos ulcerativos na mucosa gástrica do uso de fenilbutazona.

Referências

- ARANZALES, J. R. M; ALVES, G. E. S. The equine stomach: aggression and defense mechanisms of the mucosal. **Ciência Rural**, v. 43, n. 2, p. 305-313, 2013.
- BERETTA, C.; GARAVAGLIA, G.; CAVALLI, M. COX-1 and COX-2 inhibition in horse blood by phenylbutazone, flunixin, carprofen and meloxicam: an in vitro analysis. **Pharmacological Research**, v. 52, n. 4, p. 302-306, 2005.
- BUCHANAN, B. R.; ANDREWS, F. M. Treatment and prevention of equine gastric ulcer syndrome. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**. v. 19, n. 3, p. 575-597, 2003.
- BUSH, J., VAN DEN BOOM, R; FRANKLIN, S. Comparison of aloe vera and omeprazole in the treatment of equine gastric ulcer syndrome. **Equine Veterinary Journal**, v. 50, n. 1, p. 34-40, 2017.
- CAMACHO-LUNA, P.; BUCHANAN, B.; ANDREWS, F. M. Advances in Diagnostics and Treatments in Horses and Foals with Gastric and Duodenal Ulcers. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**. v. 34, n. 1, p. 97-111, 2018.
- COOK, V. L. *et al.* Effect of firocoxib or flunixin meglumine on recovery of ischemic-injured equine jejunum. **American Journal of Veterinary Research**, v. 70, n. 8, p. 992-1000, 2009.
- HAGGETT, E. Equine gastric ulcer syndrome in foals. **UK-Vet Equine**, v. 4, n. 4, p. 98-101, 2020.
- HEPBURN, R. Gastric ulceration in horses. **Clinical Practice**, v. 33, n. 3, p. 116-124, 2011.
- HUNT, R. H.; YUAN, Y. Acid-NSAID/Aspirin Interaction in Peptic Ulcer Disease. **Digestive Diseases**, v. 29, n. 5, p. 465-468, 2011.
- IMHANN, F. *et al.* Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. **Gut**, v. 65, n. 5, p. 740-748, 2015.
- LANAS, A.; PANES, J.; PIQUE, J. M. Clinical implications of COX-1 and/or COX2 inhibition for the distal gastrointestinal tract. **Current Pharmaceutical Design**, v. 9, p. 2253-2266, 2003.
- LEES, P. *et al.* Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 27, n. 6, p. 479-490, 2004.

LESTER, G. D.; SMITH, R. L.; ROBERTSON, I. D. Effects of treatment with omeprazole or ranitidine on gastric squamous ulceration in racing Thoroughbreds. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 227, n. 10, p. 1636-1639, 2005.

MERRIT, A. M. The equine stomach: a personal perspective (1963-2003). In: **Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners**, New Orleans. v. 49, p. 1-27, 2003.

MURRAY, M. J. Diseases of the stomach. In: SMITH, B. P. (Ed) **Large Animal Internal Medicine**, St Louis: Mosby Elsevier. 2009, p. 695-702, 2009.

MURRAY, M. J. Equine model of inducing ulceration in alimentary squamous epithelial mucosa. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 39, n. 12, p. 2530-2535, 1994.

NIKlasson, A. *et al.* Dyspeptic Symptom Development After Discontinuation of a Proton Pump Inhibitor: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 105, n. 7, p. 1531-1537, 2010.

PEDERSEN, S. K. *et al.* induces equine glandular gastric disease without decreasing prostaglandin E2 concentrations. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 41, n. 2, p. 239-245, 2017.

RICHARDSON, L. M. *et al.* Effect of selective versus nonselective cyclooxygenase inhibitors on gastric ulceration scores and intestinal inflammation in horses. **Veterinary Surgery**, v. 47, p. 784-791, 2018.

RICORD, M. *et al.* Impact of concurrent treatment with omeprazole on phenylbutazone-induced equine gastric ulcer syndrome (EGUS). **Equine Veterinary Journal**, v. 53, n. 2, p. 356-363, 2021.

STOCKHAM, S. L. Interpretation of Equine Serum Biochemical Profile Results. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 11, n. 3, p. 391-414, 1995.

SYKES B. W. *et al.* European College of Equine Internal Medicine Consensus Statement-Equine Gastric Ulcer Syndrome in Adult Horses. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 5, p. 1288-1299, 2015.

SYKES, B. W. A free ride: is long-term omeprazole therapy safe and effective? **Equine Veterinary Education**, v. 33, n. 10, p. 556-560, 2021.

SYKES, B. W.; JOKISALO, J. M. Rethinking equine gastric ulcer syndrome: Part 2 - Equine squamous gastric ulcer syndrome (ESGUS). **Equine Veterinary Education**, v. 27, n. 5, p. 264-268, 2015.

VAINIO, K.; SYKES, B. W.; BLIKSLAGER, A. T. Primary gastric impaction in horses: a retrospective study of 20 cases (2005-2008). **Equine Veterinary Education**, v. 23, p. 186-190, 2011.

WISE, J. C. *et al.* Intragastic pH of foals admitted to the intensive care unit. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 34, n. 6, p. 2719-2726, 2020.

WHITFIELD-CARGILE, C. M. *et al.* Effects of phenylbutazone alone or in combination with a nutritional therapeutic on gastric ulcers, intestinal permeability, and fecal microbiota in horses. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 35, n. 2, p. 1121-1130, 2021.

ZAVOSHTI, F. R.; ANDREWS, F. M. Therapeutics for equine gastric ulcer syndrome. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 33, n. 1, p. 141-162, 2017.

ANEXOS

ANEXO I - Documento da comissão de ética e experimentação animal



PARECER Nº 91/2021/CEUA/REITORIA
PROCESSO Nº 23110.021700/2021-29

Certificado

Certificamos que a proposta intitulada “Efeito da administração precoce de omeprazol associado a anti-inflamatório não esteroideal em equinos”, registrada com o nº 23110.021700/2021-29, sob a responsabilidade de Carlos Eduardo Wayne Nogueira - que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) – encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e recebeu parecer FAVORÁVEL a sua execução pela Comissão de Ética no Uso de Animais, em reunião de 15 de setembro de 2021.

Finalidade	(x) Pesquisa () Ensino
Vigência da autorização	Início = 01/10/2021 Término = 01/11/2023
Espécie/linhagem/raça	Equina / SRD
Nº de animais	24
Idade	1 - 4 anos
Sexo	12 machos 12 fêmeas
Origem	Centro de Ensino e Experimentação Animal da Palma - UFPEL

Código para cadastro nº CEUA 021700/2021-29

Priscila Marques Moura de Leon

Coordenadora da CEUA



Documento assinado eletronicamente por PRISCILA MARQUES MOURA DE LEON, Professor do Magistério Superior/Adjunto, em 15/09/2021, às 23:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 4º, § 3º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufpel.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 1431960 e o código CRC 856F4FA1.

Referência: Processo nº 23110.021700/2021-29

SEI nº 1431960

Criado por 00650442075, versão 3 por 00650442075 em 15/09/2021 23:10:41.