

Efeito clínico do uso do parecoxib em modelo de sinovite induzida em pôneis

[Clinical effect of parecoxib in induced synovitis in horses]

R. Pozzobon, K.E. Brass, F.D. De La Corte, E.A. Silveira, H.C. Abreu

Universidade Federal de Santa Maria
Av. Roraima - Camobi
97105-900 – Santa Maria, RS

RESUMO

Um modelo experimental de sinovite em pôneis foi usado para avaliar o efeito do parecoxib, um antiinflamatório não-esteroidal (AINE) seletivo injetável. Cinco dias após indução da sinovite, três pôneis foram tratados com 0,55mg/kg/dia (IV) de parecoxib e três receberam solução salina 0,9% (IV) por cinco dias. A avaliação de parâmetros clínicos dos animais e físico-químicos do líquido sinovial foi realizada antes da indução de sinovite, antes e 12, 24, 48, 72, 96 e 120 horas após o início do tratamento. A injeção intra-articular com adjuvante completo de Freund induziu sinovite de intensidade moderada a grave. Os pôneis tratados com parecoxib apresentaram diminuição do grau de claudicação; manutenção da flexão articular, do comprimento do passo, da temperatura retal e da frequência cardíaca; e atenuação do grau de efusão articular. Embora o parecoxib, na dose utilizada, não tenha apresentado efeito sobre os parâmetros do líquido sinovial das articulações com sinovite, sua ação antipirética, antiinflamatória e principalmente analgésica foi observada.

Palavras-chave: equino, sinovite, antiinflamatório não-esteroidal (AINE), parecoxib

ABSTRACT

An experimental synovitis model was used in ponies to evaluate the effect of parecoxib, a selective non steroidal anti-inflammatory drug (NSAID). Five days after synovitis induction, three ponies received parecoxib (IV) 0.55mg/kg/day and three ponies received sterile 0.9% saline solution (IV) for five days. Clinical parameters and synovial fluid were evaluated before synovitis induction, prior treatment and 12, 24, 48, 96, and 120 hours after the first treatment. The intra-articular injection of Freund's complete adjuvant induced a moderate to severe synovitis. The parecoxib treated ponies showed lameness reduction; maintenance of stride length, articular flexion, temperature, and heart rate; and attenuation of articular effusion. Although the used dosage of parecoxib had no effect on evaluated synovial fluid parameters, antipyretic, anti-inflammatory, and especially analgesic effects were observed.

Keywords: horse, synovitis, non steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), parecoxib

INTRODUÇÃO

Sinovite e capsulite são alterações iniciais comuns na articulação de cavalos atletas, que podem evoluir para um processo degenerativo, como a osteoartrite, pela liberação de enzimas, mediadores inflamatórios e citocinas (McIlwraith, 1996). A claudicação causada por osteoartrite é uma das principais causas de baixo

desempenho e, inclusive, descarte de cavalos atletas. A osteoartrite é caracterizada por sinais variáveis de dor, sinovite, degeneração e erosão da cartilagem articular (McIlwraith, 1996; Todhunter e Lust, 1992). Os antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) são considerados a melhor opção para o tratamento de doença articular não séptica em animais (Conlon, 1998; Clark, 1991).

Os AINEs, atualmente disponíveis na terapêutica de eqüinos, bloqueiam tanto a COX-1 como a COX-2, e os mais utilizados atuam por meio da inibição preferencial da COX-1 em detrimento da COX-2. Isso pode gerar diversos efeitos colaterais, pois a COX-1 atua em funções fisiológicas, enquanto a COX-2 é expressa principalmente por ocasião de estímulos inflamatórios (Tasaka, 2002). Desde 1979, sabe-se que AINEs, quando administrados em excesso, podem causar ou exacerbar uma ulceração na mucosa glandular estomacal de eqüinos, especialmente na região pilórica (Murray et al., 1996). Em humanos, o uso de inibidores seletivos da COX-2 resultou em redução dos sinais clínicos em pacientes com osteoartrite (Ehrich et al., 1999) e em menor índice de lesões digestivas que o uso de AINEs não seletivos (Langman et al., 1999). A exposição *in vitro* de tecido do cólon eqüino à flunixin meglumina resultou em acentuado declínio na função de barreira desse tecido, efeito que foi significativamente reduzido em tecido exposto ao etodolac, um AINE seletivo para COX-2 (Campbell et al., 2002).

In vitro, foi observado que AINEs com mais seletividade para COX-1 exibem efeitos adversos na cartilagem articular de humanos com osteoartrite, inibindo a síntese de proteoglicanos. Já os AINEs seletivos para COX-2, além de não produzirem efeito adverso sobre a cartilagem articular, apresentam propriedade reparadora da cartilagem, aumentando a síntese de proteoglicanos e normalizando sua liberação (Mastbergen et al., 2006). Beluche et al. (2001) relataram que a fenilbutazona administrada *in vivo* inibiu a síntese de proteoglicanos em amostras de cartilagem eqüina, devendo ser usada com cuidado, principalmente por período prolongado.

O parecoxib, um novo inibidor seletivo da COX-2, foi desenvolvido como agente analgésico e antiinflamatório para uso pós-operatório. Após a administração, o parecoxib é rapidamente hidrolisado no fígado até se transformar no composto farmacologicamente ativo valdecoxib (Monografia..., 2003). O valdecoxib inibe as PGs mediadas pela COX-2 (Vane e Botting, 1996), reduzindo, assim, o efeito sobre os processos fisiológicos dependentes da COX-1 em tecidos, particularmente no estômago, no intestino e nas plaquetas. Bons resultados, com baixa incidência

de efeitos colaterais, foram obtidos com parecoxib no tratamento de dor pós-operatória em humanos (Barton et al., 2002; Rasmussen et al., 2002). A dose diária máxima de parecoxib recomendada é de 40mg administrado por via intravenosa (IV) ou intramuscular, para um paciente humano com peso corporal médio de 70kg (Monografia..., 2003). Não há indicação de uso para animais até o presente momento.

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito clínico da administração IV de parecoxib em eqüinos, em um modelo de sinovite induzida na articulação rádio carpiana de pôneis.

MATERIAL E MÉTODOS

Seis pôneis machos inteiros, clinicamente sadios, com idade entre dois e três anos, pesando, em média, 130kg foram submetidos a exame clínico geral, específico e radiográfico do carpo para descartar a presença de doença sistêmica e de alterações articulares. No exame clínico geral, foi determinada a frequência cardíaca (FC), a frequência respiratória (FR) e a temperatura retal (T). No exame clínico específico, foram avaliados os parâmetros de comprimento do passo (CP), ângulo do membro em repouso (AR), ângulo de flexão máxima da articulação rádio carpiana (AFM), circunferência da mesma articulação em cm (CA) (Toutain et al., 1994; White et al., 1996), grau de efusão carpal (GE) (Owens et al., 1995) e grau de claudicação (GC) (Guide..., 1991). Para a mensuração do comprimento do passo, o casco do membro a ser avaliado foi marcado com tinta. Posteriormente, os pôneis foram conduzidos caminhando sobre uma superfície plana, e a distância (cm) entre as impressões do casco do membro afetado foi medida com auxílio de fita métrica (Toutain et al., 1994). A circunferência da articulação foi mensurada com fita métrica, usando como ponto de referência anatômico o osso carpo acessório (White et al., 2003). O ângulo da articulação em repouso e a flexão carpal máxima (até reação de dor) foram mensurados com um goniômetro (Toutain et al., 1994). O grau de efusão carpal foi avaliado subjetivamente e classificado de 1 a 4 conforme Owens et al. (1995). A andadura dos pôneis foi avaliada ao passo e ao trote sobre superfície plana e dura, e classificada de acordo com um sistema já conhecido (Guide..., 1991).

Após a avaliação clínica, cada pônei foi sedado com xilazina¹ a 10% (0,5mg/kg) via intravenosa e foi realizada a antisepsia com iodo povidine seguido de álcool, de ambas as articulações carpais previamente tricotomizadas. De cada articulação radiocarpiana foi colhida uma amostra de líquido sinovial, usando-se uma agulha 20x7mm e seringa de 5ml. Os parâmetros clínicos e as características do líquido sinovial obtidos foram tabulados e usados como referência (T0). Por ocasião da artrocentese, foram infiltrados 0,5ml de adjuvante completo de Freund² na articulação radiocarpiana esquerda ou direita, aleatoriamente, de cada pônei para indução da sinovite (White et al., 1996), mantendo-se a articulação sadia contralateral como controle. A aparência, cor e volume do líquido sinovial foram avaliados no momento da artrocentese, antes da infiltração. A análise do líquido sinovial foi realizada pela contagem de células nucleadas totais em câmara de Neubauer, e pela concentração de proteína por meio de refratometria (Mahaffey, 1992).

Cinco dias após a indução, os animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos. Os pôneis do grupo 1 (controle, n=3) receberam durante cinco dias solução salina estéril 0,9% IV na dose de 0,05ml/kg/dia e os do grupo 2 (n=3) foram tratados com parecoxib³ IV na dose de 0,55mg/kg/dia pelo mesmo período. Antes do início do tratamento com parecoxib (T1), foram realizadas novas avaliações dos parâmetros clínicos e do líquido sinovial, como anteriormente descritas. Essas avaliações foram repetidas 12 (T2), 24 (T3), 48 (T4), 72 (T5), 96 (T6) e 120 horas (T7) após início do tratamento. O líquido sinovial foi colhido alternadamente entre o aspecto dorsolateral e dorsomedial da articulação radiocarpiana. A análise do líquido sinovial foi realizada sem se saber a que grupo de tratamento os animais pertenciam. Os dados clínicos foram analisados em um esquema em parcelas subdivididas no tempo, com dois tratamentos nas parcelas (grupos 1 e 2), e oito tempos nas subparcelas (T0 - T7). Os dados do líquido sinovial também foram analisados em arranjo em parcelas sub-subdivididas, com dois tratamentos nas parcelas (grupos 1 e 2), duas articulações nas subparcelas (sadia e com

sinovite induzida) e oito tempos nas sub-subparcelas (T0 - T7). Para avaliação estatística dos dados, foi realizada análise de variância das médias (ANOVA), seguida do teste Duncan ao nível de 5% de significância. Os dados de GC e GE foram analisados de forma não paramétrica, utilizando o teste Kruskal-Wallis no nível de 5% de significância. Todos os dados foram analisados com o programa estatístico SAS (User's..., 1996).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os sinais clínicos observados neste estudo reproduziram aqueles descritos por White et al. (2003) que, ao utilizarem o mesmo modelo de indução de sinovite, obtiveram sinais clínicos semelhantes à sinovite aguda ocorrida naturalmente. Esse é o principal motivo pelo qual este modelo tem sido usado por mais de 20 anos para avaliar a eficácia de muitos fármacos no tratamento de doença articular em equinos (White et al., 2003).

Os dados obtidos na avaliação do exame clínico geral podem ser observados na Tab. 1, e os obtidos na avaliação clínica específica estão na Tab. 2.

Houve interação ($P < 0,05$) entre tempo e grupo nos parâmetros de FC, CP, CA, AFM. A intensidade da dor decorrente de processos inflamatórios, entre outros, é estimada clinicamente pelas elevações observadas na FC, na FR e na T. A elevação da FC, observada seis, sete e oito dias após a indução da sinovite no grupo-controle, é atribuída à dor resultante da sinovite nesse período. Isso não foi observado no grupo tratado. A ausência de diferença entre os grupos na FR foi, provavelmente, resultante do alto coeficiente de variação ($CV = 28,3\%$) encontrado. Ocorreu elevação significativa na T no período de 12 a 48 horas no grupo-controle. A estabilidade da T e da FC observadas no grupo tratado é atribuída à ação do parecoxib. Os AINEs, dos quais o parecoxib é um representante moderno, caracterizam-se por aliviar os sinais de dor e claudicação associados com a inflamação articular pela redução de impulsos nociceptivos periféricos da articulação inflamada, analgesia central (Carlsson et al., 1988) e inibição da PGE_2 , que acentua a percepção da dor (McIlwraith, 1996).

¹Sedomin, König do Brasil Ltda. – São Paulo, Brasil.

²Sigma Aldrich – St. Louis, EUA.

³Bextra IM/IV - Pfizer – São Paulo, Brasil.

Efeito clínico do uso do parecoxib...

Tabela 1. Valores médios dos parâmetros clínicos gerais dos grupo-controle (1) e do tratado com parecoxib (2) antes da indução (T0) até o final do tratamento (T7)

Parâmetro	Grupo	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
		1º dia	5º dia	12h	24h	48h	72h	96h	120h
T (°C)	1	38,3	39,1	39,0 ¹	38,9 ¹	39,6 ^{1,2}	39,1	38,5	38,5
	2	38,1	38,6	38,1	38,0	37,9	38,1	37,7	37,9
FC (bpm)	1	37,3	42,6	46,0	52,0 ²	56,0 ²	49,3 ²	44,7	48,0
	2	38,6	47,3	50,6 ²	45,3	48,0	41,0	46,7	42,0
FR (mrpm)	1	21,3	28,0	32,6	28,0	29,3	38,7	29,3	28,7
	2	22,6	21,3	20,0	16,0	20,0	21,7	21,3	21,3

T: temperatura retal; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória.

1= diferença significativa entre grupos, 2= estatisticamente diferente de T0 (teste Duncan, P<0.05).

Tabela 2. Valores médios dos parâmetros clínicos dos grupo-controle (1) e do tratado com parecoxib (2) antes da indução (T0) até o final do tratamento (T7)

Parâmetro	Grupo	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
		1º dia	5º dia	12h	24h	48h	72h	96h	120h
CP (cm)	1	108,3	108,6	102,6	101,5	85,5 ^{1,2}	95,9	94,6	100
	2	104,6	90,9 ^{1,2}	102,8	100,7	99,8	100,4	105,9	103,7
CA (cm)	1	22,8	26,2	26,4 ²	26,7 ²	27,5 ²	28,1 ²	28,2 ²	28,3 ²
	2	23,5	24,7	25,1	24,8	24,8	25	25,1	24,9 ¹
AR (°)	1	172,6	174	174	175,3	175,3	175,3	174,7	173,3
	2	172,0	168	171,7	172	172	172,7	172	172
AFM (°)	1	30,0	99,6 ²	105,0 ²	119,0 ²	120,0 ²	136,7 ²	130,3 ²	131,0 ²
	2	30,7	108,1 ²	84,4 ¹	86,0 ²	86,3 ²	94,7 ^{1,2}	83,4 ^{1,2}	78,0 ^{1,2}
GC	1	0	2,7 ²	3,0 ²	3,0 ²	3,7 ²	4,0 ²	4,0 ²	4,0 ²
	2	0	3,7 ²	3,0 ²	2,7 ²	2,0 ^{1,2}	2,0 ^{1,2}	2,0 ^{1,2}	1,3 ^{1,2}
GE	1	0	3,7 ²	3,7 ²	4,0 ²	4,0 ²	4,0 ²	4,0 ²	4,0 ²
	2	0	3,7 ²	3,7 ²	3,0 ²	2,7 ^{1,2}	2,7 ^{1,2}	2,0 ^{1,2}	1,3 ^{1,2}

CP: comprimento do passo; CA: circunferência articular; AR: angulo do membro em repouso; AFM: angulo de flexão máxima; GC: grau de claudicação; GE: grau de efusão articular.

1= diferença significativa entre grupos; 2= estatisticamente diferente de T0; teste Duncan (P<0.05) e Kruskal-Wallis para GC e GE (P<0.05).

O teste da normalidade da análise do GC e do GE foi altamente significativo (W=0,85; P=0,0001 e W=0,76; P=0,0001, respectivamente).

A presença de dor no sistema músculoesquelético é localizada por ocasião da avaliação de claudicação, palpação e flexão das articulações (McIlwraith e Trotter, 1996). O GC diferiu entre os grupos (P=0,0013), permanecendo maior no grupo-controle, que também teve diminuição significativa no CP em T4. Os pôneis tratados com parecoxib mantiveram o CP depois de T1 e apresentaram

redução significativa e gradativa do GC a partir de T4. Morton et al. (2005), ao utilizarem etodolac, um outro AINE também seletivo, observaram redução da claudicação 24 horas após administração em sinovite induzida por lipopolissacarídeo.

O AFM aumentou significativamente no grupo-controle a partir de T1, mas diminuiu significativamente no grupo tratado em T2 e a partir de T5. A capacidade de flexão articular apresentou correlação negativa com o GE, ou seja, quanto maior o GE, menor a flexão da articulação. Isso confirma que a efusão articular

contribuiu para a redução da flexão da articulação (McIlwraith e Trotter, 1996) com conseqüente encurtamento do passo. A manutenção do CP, a redução do GC e a diminuição do AFM da articulação afetada observadas nos pôneis tratados atestam, principalmente, o efeito analgésico do parecoxib, confirmando a rápida e constante ação do fármaco sobre a dor, aspecto também observado por Barton et al. (2002) e Rasmussen et al. (2002) em humanos. Os resultados da avaliação do GC, AFM e CP foram semelhantes aos obtidos por White et al. (1996) que utilizaram glicosaminoglicanos polissulfatados e hialuronato de sódio no tratamento do mesmo modelo de sinovite.

O grau de efusão apresentou diferença significativa ($P=0,0005$) entre os grupos, mantendo-se menor no grupo tratado. A efusão das articulações com sinovite induzida no grupo-controle aumentou com o tempo, enquanto no grupo tratado com parecoxib diminuiu a partir de T4, e manteve-se estável até o final do experimento. Este resultado foi semelhante aos achados de White et al. (2003). A circunferência articular aumentou significativamente a partir de T2 nos animais do grupo-controle. No grupo tratado, o aumento de volume da articulação se manteve estável durante todo o período de estudo, sendo significativamente menor em T7, indicando que o parecoxib atenuou a formação do edema e da efusão articular. Não foi observado aumento de efusão ou da circunferência articular nas articulações sadias controle neste estudo, ao contrário do observado por Campebell et al. (2004), ou seja, o trauma devido às artrocenteses não foi observado clinicamente na articulação, somente na análise do líquido sinovial.

O líquido sinovial obtido na artrocentese de todas as articulações antes da indução da sinovite (início do experimento) apresentou cor amarelo-palha, sem turvação e com boa viscosidade, características de acordo com os parâmetros fisiológicos (McIlwraith e Trotter, 1996). Durante o experimento, nas articulações sadias mantidas como controles negativos, a coloração ficou levemente avermelhada devido à contaminação com eritrócitos, porém com boa viscosidade. Nas amostras obtidas das

articulações cinco dias após a administração do adjuvante completo de Freund, o líquido sinovial apresentou coloração escura, turvação e viscosidade bastante reduzida, sinais indicativos da presença de sinovite e que se mantiveram durante todo o período de avaliação. A turvação do líquido sinovial foi causada pela elevação nos níveis de proteína e celularidade, conforme McIlwraith e Trotter (1996). A variação das características macroscópicas do líquido sinovial é, geralmente, mínima em doença degenerativa crônica e osteocondrite dissecante, e mais acentuada em sinovite aguda (traumática) (McIlwraith e Trotter, 1996) como o observado neste estudo.

A presença de eritrócitos variou bastante, tanto nas amostras obtidas das articulações sadias quanto naquelas com sinovite induzida. Apesar de se alternar o local da punção entre o aspecto dorsomedial e o dorsolateral para minimizar o trauma e a hemorragia iatrogênicos no espaço articular, observou-se um aumento progressivo no número de eritrócitos. Eritrócitos não são considerados constituintes normais do líquido sinovial; quando encontrados em pequeno número, são atribuídos à contaminação da amostra no momento da artrocentese. A contagem de eritrócitos pode variar muito em função da contaminação durante a artrocentese (McIlwraith e Trotter, 1996), e do trauma devido às artrocenteses repetidas (Todhunter e Lust, 1992). A presença de eritrócitos foi observada a partir da segunda artrocentese, em ambas as articulações (controle e com sinovite) sendo também associada ao trauma, que causou a infiltração de eritrócitos no líquido sinovial. Por esses motivos, a contagem de eritrócitos não foi realizada neste estudo.

Na Fig. 1, podem ser observados os resultados obtidos na avaliação das células nucleadas totais e da proteína do líquido sinovial. Houve interação entre o tempo decorrido e as articulações ($P<0,005$) no número de células nucleadas e na proteína. Não houve diferença dessas variáveis entre o grupo-controle (G1) e o tratado (G2), mas houve diferença entre as articulações controle e com sinovite e entre os períodos de coleta ($P<0,001$).

Efeito clínico do uso do parecoxib...

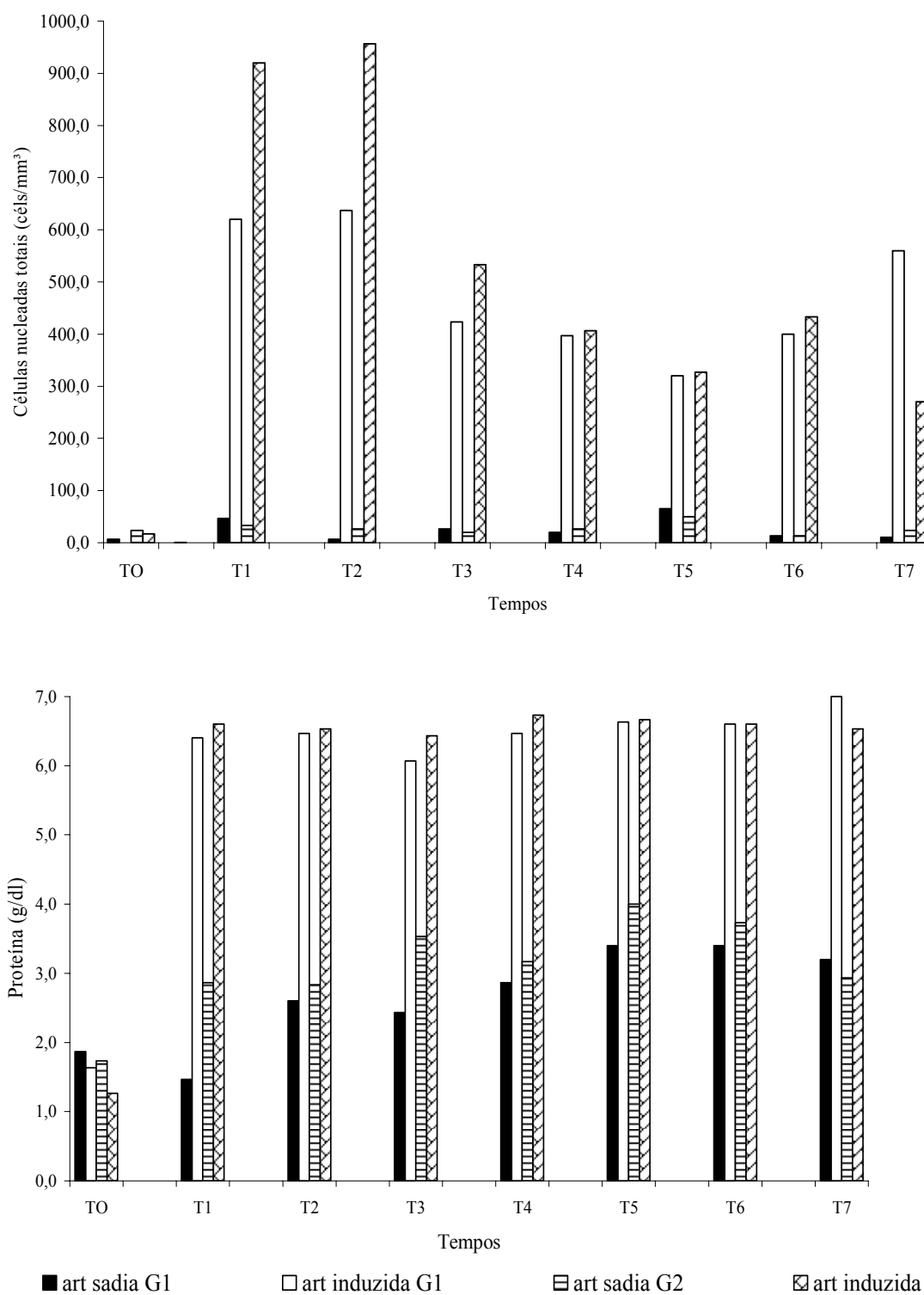


Figura 1. Número médio total de células nucleadas, concentração média de proteína do líquido sinovial das articulações com sinovite induzida e sadias, de pôneis do grupo-controle (G1) e grupo tratado com parecoxib (G2), nos diferentes tempos de coleta.

Para a contagem das células nucleadas, foi utilizada água destilada como diluente, pois o ácido acético, diluente normalmente utilizado, precipita o ácido hialurônico do líquido sinovial (Mahaffey, 1992). Não houve variação no número total de células nucleadas entre os membros antes da indução da sinovite (T0). O aumento de aproximadamente 10 células/mm³ para mais de 700 células/mm³ (Fig. 1) nas articulações com sinovite confirma a ocorrência de inflamação. O número de células nucleadas no líquido sinovial de cavalos sadios varia entre 87 e 167 células/mm³. Mudanças qualitativas e quantitativas nos leucócitos podem indicar a magnitude da inflamação da membrana sinovial (McIlwraith e Trotter, 1996). Neutrófilos e células mononucleares são observadas, mas a porcentagem de neutrófilos, geralmente, é inferior a 10% no líquido normal (McIlwraith e Trotter, 1996). Em artrite não infecciosa, a contagem de células nucleadas totais, geralmente, é inferior a 30.000 células/mm³, como a encontrada neste estudo; valores maiores que 100.000 células/mm³ podem ocorrer em artrite autoimune, induzida por endotoxina, e em artrite reativa (Bertone, 2003).

No quinto dia após a indução da sinovite (T1), foi observada uma elevação significativa dos leucócitos no líquido sinovial das articulações com sinovite, permanecendo elevados até 12 horas após o início do tratamento (T2), tanto no grupo tratado como no grupo-controle. A partir de T3, os leucócitos permaneceram em níveis considerados de caráter inflamatório (Mahaffey, 1992; McIlwraith e Trotter, 1996). É possível que o elevado coeficiente de variação (CV=84,68%) e o pequeno número de animais possam, também, ter contribuído para a ausência de diferença significativa entre o grupo-controle e o tratado. O efeito dos AINEs sobre o número de leucócitos no exsudato inflamatório é contraditório e não tem sido relacionado com a inibição da ciclooxigenase (Higgins et al., 1984). Em geral, são necessárias doses bem mais elevadas para inibir a formação de edema e migração de leucócitos do que a necessária para inibir a geração de PGE₂. A inibição da síntese de PGE₂ é considerada mais como uma medida do potencial analgésico da droga do que pela sua atividade antiinflamatória. AINEs que requerem doses muito diferentes para efeitos diversos tendem a ser analgésicos em baixas doses. Já para se obter o efeito antiinflamatório são

necessárias doses mais altas (May, 1996). Outro fator que pode ter influenciado o efeito do parecoxib é que, geralmente, a taxa de eliminação em animais menores é subestimada, enquanto em animais maiores é superestimada (Sams, 1991). Dessa forma, para que se obtenha um efeito antiinflamatório mais significativo (inibição da migração de leucócitos), é provável que seja necessário aumentar a dose de parecoxib usada neste estudo. A atividade antiinflamatória pelo etodolac, um AINE seletivo, foi relatada por Morton et al. (2005) por meio da redução no número de leucócitos em sinovite induzida.

CONCLUSÃO

O parecoxib, na dose de 0,55mg/kg, diminuiu o efeito da sinovite no grau de claudicação, no comprimento do passo e no ângulo de flexão máxima, e inibiu o aumento da frequência cardíaca, da temperatura, da circunferência e da efusão articular, indicando efeito antipirético, antiinflamatório e principalmente analgésico no modelo de sinovite utilizado. O efeito analgésico e antiinflamatório torna esse fármaco uma opção para o tratamento de doenças articulares em equinos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARTON, S.F.; LANGELAND, F.F.; SNABES, M.C. et al. Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following gynecologic laparotomy surgery. *Anesthesiology*, v.97, p.306-314, 2002.
- BELUCHE, L.A.; BERTONE, A.L.; ANDERSON, D.E. et al. Effects of oral administration of phenylbutazone to horses on in vitro articular cartilage metabolism. *Am. J. Vet. Res.*, v.62, p.1916-1921, 2001.
- BERTONE, A.L. Non-infectious arthritis. In: ROSS, M.W.; DYSON, S.J. (Eds). *Diagnosis and management of lameness in the horse*. St. Louis: Saunders, 2003. p.606-610.
- CAMPBELL, N.B.; BELUCHE, L.A.; BERTONE, A.L. et al. The effects of cyclooxygenase inhibitors on bile-injured and normal equine colon. *Equine Vet. J.*, v.34, p.493-498, 2002.
- CAMPEBELL, R.C.; CAMPBELL, N.B.; JONES, S.L. et al. Effects of lidocaine on

- lipopolysaccharide-induced synovitis in horses. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.56, p.281-291, 2004.
- CARLSSON, K.H.; MONZEL, W.; JURNA, I. Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents, metamizol (dipyrone), lysine acetylsalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurons evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents. *Pain*, v.32, p.313-326, 1988.
- CLARK, D.M. The biochemistry of the degenerative joint disease and its treatment. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.*, v.13, p.275-284, 1991.
- CONLON, P.D. Nonsteroidal drugs used in the treatment of inflammation. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.*, v.18, p.1115-1131, 1988.
- EHRICH, E.W.; SCHNITZER, T.J.; McILWAIN, H. et al. Effect of specific COX-2 inhibition in osteoarthritis of the knee: a 6 week double blind, placebo controlled pilot study of rofecoxib. *J. Rheumat.*, v.26, p.2438-2447, 1999.
- GUIDE for veterinary service and judging of equestrian events. American Association of Equine Practitioners. Lexington: AAEP, 1991. 149p.
- HIGGINS A.J.; LEES, P.; TAYLOR, J.B. Influence of phenylbutazone on eicosanoid levels in equine acute inflammatory exudates. *Cornell Vet.*, v.74, p.198-207, 1984.
- LANGMAN, M.J.; JENSEN, D.M.; WATSON, D.J. et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *J. Am. Med. Assoc.*, v.282, p.1929-1933, 1999.
- MacALLISTER, C.G.; MORGAN, S.J.; BORNE, A.T. et al. Comparison of adverse effects of phenylbutazone, flunixin meglumine, and ketoprofen in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.202, p.71-77, 1993.
- MAHAFFEY, E.A. Synovial fluid. In: COWELL, R.L.; TYLER, D.R. (Eds). *Cytology and hematology of the horse*. California: American Veterinary Publications, 1992. p.153-161.
- MASTBERGEN, S.C.; JANSEN, N.W.D.; BIJLSMA, J.W.J. et al. Differential direct effects of cyclo-oxygenase-1/2 inhibition on proteoglycan turnover of human osteoarthritic cartilage: an *in vitro* study. *Arthritis Res. Ther.*, v.8, p.[s.n.], 2006.
- MAY, S.A. Animal models and other experimental systems in the investigation of equine arthritis. In: McILWRAITH, C.W.; TROTTER, G.W. (Eds). *Joint disease in the horse*. Philadelphia: Saunders, 1996. p.421-440.
- McILWRAITH, C.W. General pathobiology of the joint and response to injury. In: McILWRAITH, C.W.; TROTTER, G.W. (Eds). *Joint disease in the horse*. Philadelphia: Saunders, 1996. p.40-70.
- McILWRAITH, C.W.; TROTTER, G.W. Clinical features and diagnosis of equine joint disease. In: McILWRAITH, C.W.; TROTTER, G.W. (Eds). *Joint disease in the horse*. Philadelphia: Saunders, 1996. p.120-144.
- MONOGRAFIA Bextra IV/IM. São Paulo: Laboratórios Pfizer Ltda., 2003. 58p.
- MORTON, A.J.; CAMPBELL, N.B.; GAYLE, J.M. et al. Preferential and non-selective cyclooxygenase inhibitors reduce inflammation during lipopolysaccharide-induced synovitis. *Res. Vet. Sci.*, v.78, p.189-192, 2005.
- MURRAY, M.J.; SCHUSSER, G.F.; PIPERS, F.S. et al. Factors associated with gastric lesions in thoroughbred race horses. *Equine Vet. J.*, v.28, p.368-374, 1996.
- OWENS, J.G.; KAMERLING, S.G.; BARKER, S.A. Pharmacokinetics of ketoprofen in healthy horses and horses with acute synovitis. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, v.18, p.187-195, 1995.
- RASMUSSEN, G.L.; STECKNER, K.; HOGUE, C. et al. Intravenous parecoxib sodium for acute pain after orthopedic knee surgery. *Am. J. Orthop.*, v.31, p.336-343, 2002.
- SAMS, R.A. Principles of drug disposition and drug interaction in horses. In: MUIR, W.W.; HUBBELL, J.A.E. (Eds). *Monitoring and emergency therapy*. St. Louis: Mosby, 1991. p.180-198.
- TASAKA, A.C. Antiinflamatórios não esteroidais. In: SPINOSA, H.S.; GORNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. (Eds). *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 225-250.

- TODHUNTER, R.J.; LUST, G. Synovial joint anatomy, biology, and pathobiology. In: AUER J. (Ed). *Equine surgery*. Philadelphia: Saunders, 1992. p.844-866.
- TOUTAIN, P.L.; AUTEFAGE, A.; LEGRAND, C. et al. Plasma concentrations and therapeutic efficacy of phenylbutazone and flunixin meglumine in the horse: pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, v.17, p.459-469, 1994.
- USER'S guide: statistic. Cary, NC: SAS Institute, 1996, 842p.
- VAN PELT, R.W. Interpretation of synovial fluid findings in the horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.165, p.91-95, 1974.
- VANE, J.R.; BOTTING, R.M. Overview: mechanisms of action of anti-inflammatory drugs. In: VANE, J.R.; BOTTING, J.H.; BOTTING, R.M. (Eds). *Improved non-steroid anti-inflammatory drugs: Cox-2 enzyme inhibitors*. Massachussets: Kluwer, 1996. p.1-27.
- WHITE, G.W.; SANDERS, T.; STITES, T. Efficacy of systemically administered antiarthritic drugs in an induced equine carpal model. In: ANNUAL CONVENTION OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS, 42., 1996, Denver, Colorado. *Proceedings...* Colorado: AAEP, 1996. p.135-138.
- WHITE, G.W.; STITES, T.; JONES, E.W. et al. Efficacy of intramuscular chondroitin sulfate and compounded acetyl-d-glucosamine in a positive controlled study of equine carpal. *J. Equine Vet. Sci.*, v.23, p.295-300, 2003.