



ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS: UMA ANÁLISE FISIOLÓGICA DA TOXICIDADE E METODOLOGIA PARA TRATAMENTO EM ANIMAIS INTOXICADOS

THIFANY DANTAS DE SANTANA; ALINE FERREIRA BOLOGNESI; JÚLIA DIURI TRAVAGLINI; HAREN KRISHNAMURTI BECERRA NAVA

RESUMO

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's) são fármacos amplamente utilizados na medicina veterinária devido às suas propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias para alívio dos principais sintomas da inflamação. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição das enzimas ciclooxigenase-1 (COX-1) e ciclooxigenase-2 (COX-2), responsáveis pela síntese de prostanoídes fisiológicos e induzidos. A COX-1(ciclooxigenase1) ajuda a proteger o aparelho digestivo do efeito do ácido gástrico, além de ter papel na coagulação do sangue, enquanto a COX-2(ciclooxigenase-2) está relacionada a processos inflamatórios, a inibição dessas enzimas pode resultar em diversos efeitos colaterais graves, como lesões gastrointestinais, insuficiência renal aguda e hepatotoxicidade, sendo a intoxicação por AINE's um problema recorrente na clínica veterinária visto que se trata de um medicamento de fácil acesso para a população geral. Por isso a toxicidade desses fármacos pode ocorrer devido ao uso indiscriminado, administração prolongada ou sensibilidade individual dos animais. Os sinais clínicos incluem anorexia, hematêmese, melena, poliúria, polidipsia, letargia e, em casos mais graves, convulsões e coma. O diagnóstico é baseado no histórico de exposição do paciente ao fármaco, exames laboratoriais para avaliação da função renal e hepática, além de exames de imagem, como ultrassonografia e endoscopia. O tratamento envolve a interrupção imediata do fármaco, suporte intensivo com fluidoterapia para minimizar os danos, protetores gástricos para reduzir os riscos de úlceras, e, em casos mais graves, pode vir a ser necessária diálise ou transfusão sanguínea, devido isso a conscientização dos tutores sobre a importância de acompanhamento, durante o uso dos AINE's e o controle rigoroso sobre sua prescrição, evitando assim o uso autônomo, sem receita medica, é fundamental para reduzir os casos de intoxicação. Este projeto tem por fim o intuito de revisar literaturas e fornecer um amplo aprofundamento no estudo farmacológico, cinético e dinâmico da funcionalidade dos anti-inflamatórios não esteroidais e seus riscos na clínica médica de pequenos animais.

Palavras-chave: COX-1; COX-2; Farmacologia.

1 INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's) são amplamente utilizados na medicina veterinária devido às suas propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias. Seu mecanismo de ação está relacionado à inibição das enzimas ciclooxigenase-1 (COX-1) e ciclooxigenase-2 (COX-2), que desempenham funções essenciais na homeostase fisiológica e na resposta inflamatória. Enquanto a COX-1 está envolvida na manutenção da integridade da mucosa gástrica, função renal e coagulação sanguínea, a COX-2 é induzida durante processos inflamatórios e está relacionada à produção de prostaglandinas pró-inflamatórias.

Embora os AINE's sejam eficazes no controle da dor e inflamação, seu uso inadequado pode levar a efeitos adversos significativos, incluindo lesões gastrointestinais,

insuficiência renal aguda, hepatotoxicidade e distúrbios hemodinâmicos. A toxicidade desses fármacos pode ocorrer devido a fatores como administração em doses elevadas, uso prolongado, automedicação por tutores e predisposição individual do paciente.

O diagnóstico da intoxicação por AINE's é baseado na avaliação clínica do paciente, exames laboratoriais para monitoramento da função hepática e renal, e exames de imagem, como ultrassonografia e endoscopia, para detecção de lesões gastrointestinais. O tratamento inclui medidas de suporte, como fluidoterapia, uso de protetores gástricos, antieméticos, e, em casos mais graves, procedimentos como diálise ou transfusão sanguínea.

Diante do impacto dos AINE's na prática veterinária, este estudo tem como objetivo revisar os principais mecanismos de ação desses fármacos, seus efeitos tóxicos em animais, os métodos de diagnóstico e as abordagens terapêuticas para tratamento da intoxicação. Além disso, busca-se reforçar a importância do uso responsável desses medicamentos e a necessidade de conscientização dos tutores sobre os riscos da automedicação em animais.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi conduzido por meio de uma revisão de literatura sobre os efeitos fisiológicos e tóxicos dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's) em animais domésticos. Foram analisados artigos científicos, livros e publicações acadêmicas que abordam a farmacocinética, farmacodinâmica, toxicidade, diagnóstico e tratamento da intoxicação por AINE's na clínica veterinária.

A seleção das fontes foi realizada a partir de bases de dados científicos, como, Scielo e PubMed, priorizando materiais publicados nos últimos 10 anos. Foram incluídos estudos que descrevem os mecanismos de ação dos AINE's, seus efeitos adversos, protocolos terapêuticos e métodos diagnósticos. Além disso, foram analisados relatos de casos clínicos de intoxicação em cães e gatos, visando compreender as manifestações clínicas e as condutas mais eficazes no manejo desses pacientes.

Os dados foram organizados conforme os principais temas abordados na literatura: mecanismos de ação dos AINE's, efeitos colaterais, diagnóstico da intoxicação e abordagens terapêuticas. A análise comparativa entre diferentes estudos possibilitou a identificação dos principais fatores de risco associados à toxicidade dos AINE's, bem como das estratégias mais eficazes para minimizar seus impactos na saúde dos animais.

O presente estudo busca contribuir para a disseminação de informações atualizadas sobre a toxicidade dos AINE's em animais, promovendo um melhor entendimento dos riscos associados ao seu uso e auxiliando na adoção de práticas mais seguras na prescrição e administração desses fármacos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A toxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's) é um problema significativo na clínica veterinária, especialmente devido ao uso indiscriminado e à automedicação por tutores. Devido à sua ação inibitória sobre as enzimas ciclooxigenase-1 (COX-1) e ciclooxigenase-2 (COX-2), esses fármacos podem desencadear uma série de efeitos adversos quando administrados em doses inadequadas ou em animais predispostos. Os sistemas mais afetados incluem o gastrointestinal, renal, hepático e nervoso central, sendo a gravidade da intoxicação variável conforme a dose, tempo de exposição e sensibilidade individual da espécie.

3.1. Mecanismo de Ação e Relação com a Toxicidade

Os AINE's atuam bloqueando as enzimas COX-1 e COX-2, impedindo a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas. A COX-1 tem funções fisiológicas essenciais, como proteção da mucosa gastrointestinal, manutenção do fluxo sanguíneo renal e regulação da

agregação plaquetária. A COX-2, por sua vez, é induzida em processos inflamatórios e sua inibição é desejável para o controle da dor e inflamação.

Entretanto, a inibição da COX-1 pode resultar em sérios efeitos adversos. A redução na produção de prostaglandinas gastroprotetoras leva a uma maior exposição da mucosa gástrica ao ácido clorídrico, favorecendo o desenvolvimento de úlceras e sangramentos. Além disso, a redução do fluxo sanguíneo renal pode desencadear insuficiência renal aguda, especialmente em animais desidratados ou com doenças preexistentes.

3.2. Efeitos Gastrointestinais

Os efeitos adversos gastrointestinais são os mais comuns em intoxicações por AINE's e resultam da inibição da COX-1. A prostaglandina E2 (PGE2) normalmente estimula a produção de muco e bicarbonato, protegendo o epitélio gástrico contra a acidez. Quando essa proteção é comprometida, ocorrem lesões na mucosa gástrica, levando a gastrite, ulceração e, em casos mais graves, perfuração estomacal. Os sinais clínicos incluem anorexia, hematêmese, melena e dor abdominal.

Estudos apontam que cães são particularmente sensíveis às lesões gástricas induzidas por AINE's, principalmente quando esses fármacos possuem recirculação entero-hepática, como ocorre com o ibuprofeno.

3.3. Efeitos Renais

As prostaglandinas desempenham um papel crucial na manutenção do fluxo sanguíneo renal, especialmente em situações de hipovolemia. A inibição da COX-2 reduz a vasodilatação das arteríolas renais, comprometendo a perfusão e resultando em insuficiência renal aguda. Esse efeito é particularmente grave em gatos, que apresentam metabolismo hepático deficiente para a eliminação de certos AINE's, aumentando o risco de toxicidade. Os sinais clínicos incluem poliúria e polidipsia, hematúria e azotemia.

A avaliação laboratorial de pacientes intoxicados frequentemente revela aumento da ureia e creatinina, indicando falência renal progressiva. A fluidoterapia intensiva pode ser necessária para reverter ou minimizar os danos.

3.4. Efeitos Hepáticos

O metabolismo hepático é responsável pela biotransformação e eliminação da maioria dos AINE's. O fígado pode ser diretamente afetado pela toxicidade dessas substâncias, levando a hepatite medicamentosa e necrose hepática. Esse efeito é mais comum em casos de superdosagem ou uso prolongado. Os sinais clínicos incluem icterícia, letargia e aumento das enzimas hepáticas (ALT, AST e GGT) nos exames laboratoriais. O comprometimento hepático pode ser potencializado pela interação dos AINE's com outros fármacos hepatotóxicos, como corticosteroides.

3.5. Efeitos no Sistema Nervoso Central e Cardiovascular

Em intoxicações severas, os AINE's podem afetar o sistema nervoso central e cardiovascular. A redução da perfusão cerebral pode levar a sinais neurológicos como depressão do SNC, convulsões e coma. Além disso, a inibição da COX-2 pode predispor os pacientes a eventos trombóticos, aumentando o risco de infarto e acidente vascular cerebral (AVC), especialmente em animais idosos ou cardiopatas.

3.6. Diagnóstico da Intoxicação

O diagnóstico da intoxicação por AINE's é baseado no histórico de exposição ao fármaco, exames clínicos e laboratoriais. As principais abordagens incluem hemograma completo, que pode revelar anemia devido a sangramentos gastrointestinais; avaliação da

função renal, com níveis elevados de ureia e creatinina indicando possível insuficiência renal; e exames de imagem, onde a ultrassonografia abdominal pode detectar lesões gastrointestinais e hepáticas. Em casos suspeitos, testes toxicológicos podem ser utilizados para confirmar a presença do AINE no organismo do paciente.

3.7. Tratamento da Intoxicação por AINE's

O tratamento da intoxicação por AINE's depende da gravidade do quadro clínico. As principais abordagens incluem suspensão imediata do fármaco; indução do vômito, se a ingestão for recente, até 2 horas após a administração; administração de carvão ativado para reduzir a absorção do fármaco no trato gastrointestinal; fluidoterapia intensiva para manter a perfusão renal e evitar insuficiência; protetores gástricos, como omeprazol e sucralfato, para reduzir a acidez estomacal e prevenir úlceras; uso de misoprostol (análogos de prostaglandinas) para restaurar a proteção da mucosa gástrica; e correção de distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-base. Em casos graves, pode ser necessária diálise ou transfusão sanguínea. O prognóstico depende do tempo de exposição e da rapidez no início do tratamento.

3.8. Prevenção e Medidas de Conscientização

A principal forma de evitar intoxicações por AINE's é garantir que esses fármacos sejam prescritos apenas por médicos veterinários e administrados de forma segura. Algumas medidas preventivas incluem evitar a automedicação de animais por tutores; monitorar pacientes de risco, como idosos e animais com doenças renais ou hepáticas; não associar AINE's a corticosteroides, devido ao risco aumentado de úlceras; e utilizar alternativas seguras, como analgésicos opióides, quando apropriado. O controle da venda indiscriminada desses fármacos e a orientação adequada aos tutores são fundamentais para reduzir a incidência de intoxicações.

4. CONCLUSÃO

A intoxicação por anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's) representa um desafio significativo na clínica veterinária, principalmente devido ao seu uso indiscriminado e à facilidade de acesso desses fármacos por tutores de animais. Os efeitos adversos mais comuns incluem lesões gastrointestinais, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade, podendo evoluir para complicações neurológicas e cardiovasculares em casos mais graves.

A correta identificação dos sinais clínicos e a realização de exames laboratoriais e de imagem são fundamentais para um diagnóstico precoce e manejo adequado do paciente. O tratamento inclui medidas de suporte, como fluidoterapia, uso de protetores gástricos, administração de análogos de prostaglandinas e, em casos graves, intervenções cirúrgicas para reparar perfurações gastrointestinais.

A prevenção da intoxicação depende da conscientização dos tutores e do controle rigoroso sobre a prescrição de AINE's. Medidas como a restrição da venda sem prescrição veterinária e o uso de alternativas terapêuticas em pacientes de risco podem reduzir significativamente a incidência desses casos.

REFERÊNCIAS

ALVES, J. E. O.; VIEIRA, E. M. P.; SARTORI, F.; CATELLI, M. F. Aspectos clínicos e experimentais da dor em equinos: revisão de literatura. **Science and Animal Health**, v. 4, p. 131-147, 2016. DOI: 10.15210/sah.v4i2.6472.

BATLOUNI, M. Anti-Inflamatórios Não Esteroides: Efeitos Cardiovasculares, Cerebrovasculares e Renais. **Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia**, São Paulo, SP - Brasil.

BOMBARDIER, C.; LAINE, L.; REICIN, A.; SHAPIRO, D.; BURGOS-VARGAS, R.; DAVIS, B.; et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. **The New England Journal of Medicine**, v. 343, p. 1520-1528, 2000.

BRUNELLE, M.; SARTIN, E. A.; WOLFE, L. G.; SIROIS, J.; DORÉ, M. Cyclooxygenase-2 expression in normal and neoplastic canine mammary cell lines. **Veterinary Pathology**, v. 43, n. 5, p. 656-666, 2006. DOI: 10.1354/vp.43-5-656.

DE OLIVEIRA, Leonardo Bianchi et al. Ingestão acidental de ibuprofeno por cão filhote: Relato de caso. **Pubvet**, v. 15, p. 162, 2020.

EDWARDS, Scott. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Animals. **MSD Veterinary Manual**, 2021. Disponível em: <https://www.msdvetmanual.com/pharmacology/inflammation/nonsteroidal-antiinflammatory-drugs-in-animals>.

ETIENNE, R.; VIEGAS, F. P. D.; VIEGAS Jr., C. Aspectos Fisiopatológicos da Inflamação e o Planejamento de Fármacos: uma Visão Geral Atualizada. **Revista Virtual de Química**, v. 13, n. 1, p. 167-191, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.21577/1984-6835.20210013>. Acesso em: 17 nov. 2020.

FANTONI, Denise. Controle da dor em cães e gatos. **VetSmart**, 2019. Disponível em: https://parse.vetsmart.com.br/parse/files/XhI4EJ09WGTwlYIT8kpQDrSVEsCjwatFNHHDHQOEi/f516c39b8cd0d651a4d04373485f2e08_vetsmart_admin_pdf_file.pdf.

FEITOSA, Francisco Leydson F. **Semiologia veterinária: a arte do diagnóstico**. 4. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2023. 704 p.

KUMMER, C. L.; COELHO, T. C. R. B. Antiinflamatórios Não Esteróides Inibidores da Ciclooxigenase-2 (COX-2): Aspectos Atuais. **Cyclooxygenase-2 Inhibitors Nonsteroid AntiInflammatory Drugs: Current Issues**. TSA 1, TSA 2.

LASCELLES, B. D. X.; McFARLAND, J. M.; SWANN, H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. **Veterinary Journal**, v. 174, n. 2, p. 227-239, 2007.

OLIVEIRA, Caique Marques Rocha et al. Intoxicação por anti-inflamatório não esteroidal em cão: Relato de caso. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 2, n. 3, p. 41-41, 2021.

RIBOLDI, E.; LIMA, D. A.; DALLEGRAVE, E. Sensibilidade espécie-específica aos antiinflamatórios não esteroidais: humanos X animais de companhia. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 63, n. 1, p. 12-18, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abmvz/a/ysbs3yBFpPWYBgtv3hNn3F/?format=pdf&lang=pt>.

SANTOS JÚNIOR, Dinamérico de Alencar; OLIVEIRA FILHO, Emanuel Felipe de; MIRANDA NETO, Eldinê Gomes de; ESCODRO, Pierre Barnabé. Efeitos adversos do uso prolongado de anti-inflamatórios não esteroidais inibidores da COX-2 em equinos: revisão. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, p. e774997747, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7747>.

SEIBERT, K.; ZHANG, Y.; LEAHY, K.; HAUSER, S.; MAS FERRER, J.; ISAKSON, P. Distribution of COX-1 and COX-2 in normal and inflamed tissues. *G.D. Searle, Monsanto Company*, St. Louis, Missouri 63167.

SPINOSA, Helenice de Souza; GÓRNIK, Silvana Lima; PALERMO-NETO, João. *Toxicologia aplicada à medicina veterinária*. 2. ed. Barueri: Manole, 2020.