

INTOXICAÇÃO POR FENILBUTAZONA EM EQUINO: RELATO DE CASO

[Phenylbutazone toxicosis in a horse: case report]

Ubiratan Pereira de Melo^{1*}, Rafael Carvalho Fiório², Thiago Barbosa Souza Araújo², Cíntia Ferreira¹, Paulo Mocaiber Santos²

¹Médico Veterinário, M.Sc., Doutorando do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal/EV-UFGM. Bolsista do CNPq.

²Médico Veterinário autônomo.

RESUMO - Este relato descreve um caso de intoxicação por fenilbutazona em equino. Equino da raça Mangalarga Marchador, castrado, com 10 anos de idade foi examinado com queixa de anorexia, depressão, edema ventral, úlceras na língua e lábios, além de dor abdominal moderada com 96 horas de duração. 13,2 mg/kg de fenilbutazona foram administradas durante os 15 dias antecedentes ao exame clínico. Achados laboratoriais incluíram hipoproteinemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, além da elevação da concentração sérica de BUN e creatinina.

Palavras-Chave: Equino, antiinflamatório não-esteroidal, fenilbutazona, compactação.

ABSTRACT - This report describes one case of phenylbutazone toxicosis in a horse. A 10-year-old Mangalarga Marchador gelding was examined with a 96-hour history of anorexia, depression, ventral edema, tongue and lips ulcers, and moderate abdominal pain. He had received 13,2 mg/kg of phenylbutazone for 15 days before clinical examination. Laboratory findings included hypoproteinemia, hypoalbuminemia, hypocalcemia, and BUN and creatinine elevated concentrations.

Keywords: Horse, non-steroidal anti-inflammatory, phenylbutazone, impaction.

INTRODUÇÃO

As injúrias músculo-esqueléticas são a principal causa de perdas econômicas na equideocultura e mais de 50% dos equinos apresentam pelo menos um episódio de claudicação durante a vida (Bailey et al., 1999), necessitando, portanto, de cuidados clínicos incluindo repouso, administração de fármacos analgésicos e/ou antiinflamatórios, etc.

Os antiinflamatórios não-esteroidais (AINE's) são considerados a melhor opção para o tratamento das alterações do sistema músculo-esquelético, bem como nas afecções gastrintestinais que cursam com endotoxemia. Os AINE's atualmente disponíveis na terapêutica equina bloqueiam tanto a COX-1 quanto a COX-2, gerando diversos efeitos colaterais, pois a COX-1 atua em funções fisiológicas, enquanto a COX-2 é expressa principalmente por ocasião de estímulos inflamatórios (Campebell et al., 2007; Pozzobon et al., 2008).

A COX-1 e a COX-2 estão presentes em vários

órgãos desempenhando importante papel tanto nos processos fisiológicos quanto patológicos. A COX-1 faz parte da constituição do trato gastrintestinal, sendo associada à produção de muco e à inibição da secreção gástrica, portanto, drogas que inibem essa enzima causam diversos distúrbios no sistema gastrintestinal. Nas plaquetas, a COX-1 está associada à síntese do tromboxano A₂, substância que favorece a agregação e adesão plaquetária, portanto, a inibição da COX-1 está associada ao risco de sangramento cutâneo e gastrintestinal. A COX-2 também está presente em diversos órgãos e tecidos normais, como cérebro, ossos, rins e endotélio vascular, mas não nas plaquetas. A síntese da COX-2 está aumentada nos processos inflamatórios, tanto nas articulações, como no endotélio vascular e tecido renal. Fármacos com ação seletiva sobre a COX-2 inibem a síntese da prostaglandina I₂, que tem ação vasodilatadora e impede a adesão de leucócitos ao endotélio vascular (Bricks & Silva, 2005).

A toxicidade dos AINE's depende, portanto, entre

* Autor para correspondência. E-mail: ubiratan_melo@yahoo.com.br.

diversos fatores, da sua ação seletiva sobre as ciclooxigenases 1 e 2. Como ambas as enzimas estão presentes no trato gastrointestinal e nos rins, todos os AINE's podem causar, em maior ou menor grau, lesões nesses órgãos. Drogas que inibem predominantemente a COX-1 estão associadas a maior risco para hemorragia, tanto pela inibição na síntese de tromboxano A₂, como pela possibilidade de causarem lesões na mucosa gastrointestinal. Fármacos com ação seletiva sobre a COX-2 apresentam maior risco de efeito adverso cardiocirculatório, com hipertensão arterial, arritmia cardíaca e trombose cerebral (Bricks & Silva, 2005).

Na clínica de equinos, a fenilbutazona é comumente administrada para equinos com afecções do aparelho músculo-esquelético. A dose recomendada varia de 2,2 a 8,8 mg/kg, apesar da dose de 4,4 mg/kg ser a mais utilizada na rotina clínica (Marçal et al., 2006). A toxicidade da fenilbutazona é bem documentada nos seres humanos e outras espécies (Pozzobon et al., 2008), no entanto, existem poucos relatos de intoxicação em equinos (Lees et al., 1983; Collins & Tyler, 1984; Hunt et al., 1985; Meschter et al., 1984; Hough et al., 1999). Os principais sinais clínicos relatados são ulceração oral e/ou gastrointestinal, apatia, anorexia, diarreia, dor abdominal, perda de peso e, eventualmente, morte (Meschter et al., 1990; Hough et al., 1999).

Este trabalho tem por objetivo relatar um caso de intoxicação por fenilbutazona em um equino.

RELATO DO CASO

Em Outubro de 2007, um equino da raça Mangalarga Marchador, 10 anos de idade, foi apresentado para exame clínico com queixa de anorexia, depressão, perda de peso, edema ventral na região tóraco-abdominal, lesões ulcerativas na língua, epistaxe, diminuição na produção de fezes e desconforto abdominal moderado com duração de quatro dias. Segundo o proprietário, o equino havia recebido por via intravenosa 6,6 mg/kg de fenilbutazona, duas vezes ao dia, durante 15 dias para tratamento de um quadro de claudicação.

Ao exame clínico constatou-se depressão, taquicardia (60 bpm), taquipnéia (26 mrm), mucosa normocoradas, hemorragia petequial na terceira pálpebra e esclera, odontoprise, e tromboflebite em ambas as veias jugulares externas. Úlceras com tamanho variando de 2 a 3 mm até 1 a 2 cm foram identificadas na língua, lábios e gengiva. A auscultação abdominal revelou hipomotilidade intestinal em ambos antímeros, e na palpação

transretal observaram-se fezes pequenas, ressecadas e recobertas com grande quantidade de muco, além de compactação cecal. Avaliação laboratorial revelou neutrofilia (18.123 céls./ μ l), linfopenia (550 céls./ μ l), hipoproteinemia (4,6 g/dl), hipalbuminemia (2,2 g/dl), hipoglobulinemia (2,4 mg/dl), hipocalcemia (8 mg/dl), hipomagnesemia (1 mg/dl), além de elevação da concentração sérica de nitrogênio uréico sanguíneo (BUN) (101 mg/dl) e creatinina (25 mg/dl).

Com base na anamnese, achados clínicos e resultado dos exames laboratoriais diagnosticou-se intoxicação por fenilbutazona. O tratamento foi sintomático e dirigido para os sinais clínicos manifestados. O tratamento da compactação consistiu da administração de óleo mineral (5ml/kg) via sonda nasogástrica e fluidoterapia enteral (15 ml/kg/hora) até resolução da compactação. Recomendou-se o fornecimento de alimento palatável e tenro até a completa cicatrização das úlceras orais, fato ocorrido após 20 dias do exame clínico

DISCUSSÃO

A administração empírica de fenilbutazona por leigos é prática comum em alguns centros de treinamento e hotéis para equinos, principalmente, antes de concursos de marcha, cavalgadas e outros eventos. Até o final do século XX, a fenilbutazona era considerada não tóxica para a espécie equina. Entretanto, a descrição de quadros clínicos de intoxicação quando da sua administração por períodos prolongados ou em doses elevadas resultou no desenvolvimento de inúmeras pesquisas para avaliação da sua potencial toxicidade (MacAllister, 1983; Collins & Tyler, 1984).

Neste relato, uma dose diária de 13,2 mg/kg foi administrada durante 15 dias. MacAllister (1983) e Meschter et al. (1990) conseguiram reproduzir experimentalmente sinais clínicos de intoxicação ao administrarem 10,0 e 13,46 mg/kg de fenilbutazona, respectivamente, por vários dias. Os sinais clínicos incluíram depressão, anorexia, úlceras orais, fezes amolecidas, cólica, entre outros, corroborando com os achados deste relato.

Doses até 8,8 mg/kg podem ser utilizadas sem riscos durante curtos períodos de tratamento, porém, existem diferenças na susceptibilidade ao quadro de intoxicação que variam conforme a raça, duração do tratamento, via de administração e formulação do fármaco. No entanto, a literatura cita que quanto mais idoso o equino maiores as chances de intoxicação, mesmo com a utilização de baixas doses

(Hunt et al., 1985).

Embora a toxicidade esteja relacionada à dose e duração da administração, alguns equinos desenvolvem intoxicação nas doses terapêuticas recomendadas. Fatores predisponentes como desidratação, enfermidade renal ou hepática e septicemia contribuem para o quadro. Desidratação, enfermidade renal ou hepática predispõem a intoxicação por AINE's por causarem redução da perfusão tecidual e da eliminação do fármaco. Já a sepsis pode predispor a intoxicação por promover hipovolemia, redução da perfusão tecidual, além de efeitos diretos e indiretos dos diversos mediadores inflamatórios produzidos em resposta a presença de endotoxinas na circulação (Cohen, 2006).

A hipoproteïnemia observada neste relato resultou, provavelmente, de dano a mucosa gastrointestinal com subsequente enteropatia com perda de proteína, uma complicação bem descrita nos casos de intoxicação por fenilbutazona (MacAllister et al., 1993; Collins & Tyler, 1984). Ressalta-se, porém, que a hipoproteïnemia pode ocorrer em alguns pacientes mesmo na ausência de alterações na mucosa gastrointestinal em consequência da inibição da síntese hepática de proteínas, principalmente albumina e proteínas de fase aguda, além de perdas renais.

Afecções clínicas causando enteropatia com perda de proteína que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da intoxicação por fenilbutazona incluem estrogilose, ciatostomíase, enterite infecciosa granulomatosa (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium paratuberculosis*, *histoplasma capsulatum*), neoplasia gastrointestinal (linfoma, adenocarcinoma, leiomiossarcoma), enterite granulomatosa, linfoplasmocitária ou eosinofílica, além de insuficiência cardíaca congestiva e doença hepática crônica. No entanto, a amniotite e os achados clínicos deste relato foram sugestivos de intoxicação por fenilbutazona.

O edema sub-cutâneo na região ventral do tórax e abdome pode ter sido causado pela diminuição da pressão osmótica coloidal resultante da hipoproteïnemia. A redução na pressão osmótica coloidal diminui o gradiente oncótico que favorece o movimento de líquido para dentro do capilar. Como resultado, a pressão hidrostática capilar, que favorece a filtração, predomina, e o líquido se acumula no interstício. A albumina é a principal proteína plasmática que tem efeitos preponderantes na força oncótica e, dessa forma, o edema está quase que invariavelmente associado a quadros de hipalbuminemia (Hinchcliff, 2000), conforme observado neste relato.

A tromboflebite da veia jugular é uma condição comumente encontrada nos equinos decorrente de diversas etiologias secundárias às venipunções, cateterizações vasculares e medicações intravenosas em equinos endotoxêmicos ou com coagulação intravascular disseminada (Stainki et al., 2005). Relata-se que celulite e tromboflebite ocorrem após administrações intravenosas ou perivasculares de diversas AINE's, notadamente fenilbutazona, em decorrência da natureza ácida dos fármacos, bem como sua concentração em solução (Beard, 2000).

Neste relato, apenas tromboflebite jugular foi identificada ao exame clínico, e na experiência dos autores, a administração intravascular desse fármaco não está, necessariamente, associada ao desenvolvimento de tromboflebite jugular, e sim sua administração perivascular, principalmente, quando da sua administração por leigos.

Os achados hematológicos nos casos de intoxicação por fenilbutazona variam em função do estado clínico do paciente e do curso da intoxicação (MacAllister, 1983; Collins & Tyler, 1984). Beard (2000) considera a neutropenia com desvio à esquerda a alteração hematológica mais consistente. No entanto, neutrofilia e linfopenia podem ser observadas com a evolução do quadro clínico (Lees et al., 1983; Hough et al., 1999).

A neutrofilia e linfopenia observadas neste relato resultaram, provavelmente, do excesso de glicocorticóides na circulação em decorrência do estresse. A neutrofilia se desenvolve pelo desvio de neutrófilos do pool marginal para o circulante, diminuição da sua migração de neutrófilos para os tecidos, além da mobilização aumentada a partir do pool de reserva da medula óssea. Já a linfopenia resultou, provavelmente, da diminuição da recirculação ou redistribuição dos linfócitos dentro dos tecidos linfóides. Apesar de alguns autores associarem o desenvolvimento da neutrofilia a quadros de inflamação e infecção do trato gastrointestinal (Lees et al., 1983), sinais clínicos consistentes com inflamação ou infecção do sistema gastrointestinal não foram identificados.

Os AINE's podem inibir a agregação plaquetária ao acetilar as enzimas ciclo-oxigenases (Paes Leme et al., 2006), e a presença de petéquias na terceira pálpebra e esclera neste relato é sugestiva de alteração da atividade plaquetária. Apesar da ocorrência de mudanças na agregação plaquetária em equinos recebendo baixas doses de fenilbutazona por via intravenosa (Meyers et al., 1979), não existe tendência para o desenvolvimento de hemorragias e

a inibição da função plaquetária depende da concentração plasmática da fenilbutazona.

Neste relato, o equino recebia doses mais elevadas de fenilbutazona do que a utilizada por Meyers et al. (1979), sendo provável que a presença de petéquias reflita função plaquetária anormal resultante de altas concentrações plasmáticas de fenilbutazona.

Apesar da diarreia e ulceração gastrointestinal se constituírem nos principais efeitos colaterais gastrointestinais da intoxicação por fenilbutazona (Collins & Tyler, 1984), neste relato observou-se diminuição da motilidade gastrointestinal e compactação cecal, apesar da ocorrência da ulceração gastrointestinal não poder ser descartada.

A administração crônica de AINE's causa vários efeitos colaterais no trato gastrointestinal como ulceração gastroduodenal, colite dorsal direita e inibição da motilidade gastrointestinal. Estas complicações estão diretamente associadas à redução na produção local de prostaglandinas via inibição das ciclo-oxigenases (Melo et al., 2007a).

Os efeitos das várias isoformas da prostaglandina na motilidade gastrointestinal variam dependendo da região intestinal e da orientação da musculatura lisa (Van Hoogmoed et al., 2000). Tanto a PGE₂ quanto a PGI₂ possuem efeito excitatório sobre a atividade contrátil da musculatura lisa longitudinal, sem qualquer efeito sobre o músculo liso circular colônico. Aparentemente, a PGE₂ aumenta a atividade contrátil por meio da elevação da concentração de cálcio citosólico, redução da síntese de AMP cíclico ou indução da liberação de acetilcolina pelo plexo mioentérico (Melo et al., 2007a).

Dessa forma, a inibição da síntese de prostaglandinas pela utilização de altas doses de fenilbutazona por período prolongado resultou em diminuição da motilidade gastrointestinal com acúmulo de ingesta no ceco levando ao desenvolvimento da compactação cecal. No entanto, a ativação do reflexo intestinal em resposta à distensão cecal, evitando o aumento na tensão da parede intestinal e potencial ruptura em resposta à distensão, pode ter sido um fator adicional para o desenvolvimento da compactação (Melo et al, 2007b).

Embora a presença da ulceração gastroduodenal não possa ter sido confirmada clinicamente pela gastroscopia (Fernandes et al., 2003), a observação de odontoprise sugere o desenvolvimento de úlceras gástricas. Por outro lado, a presença de lesões orais

ulcerativas está relacionada, provavelmente, a injúria venosa local ou elevação da concentração sérica de uréia induzida por concentrações séricas elevadas de fenilbutazona conforme sugerido por Meschter et al. (1984).

A patogenia da ulceração oral está relacionada à necrose fibrinóide de arteríolas, com isquemia e necrose epitelial focal ou resultou da excreção de uréia no interior da cavidade oral, com degradação da uréia em amônia pela urease bacteriana, com consequente necrose da mucosa. A amônia exerce efeito cáustico sobre a mucosa da cavidade oral resultando no desenvolvimento de lesões ulcerativas, conforme sugerido por Dantas & Kommers (1997).

A elevação da concentração sérica de uréia e creatinina foi a causa provável da anorexia manifestada pelo equino devido ao seu efeito central na supressão do apetite (Melo et al., 2004). A elevação das concentrações séricas de uréia e creatinina refletem disfunção renal (Bueno de Camargo et al., 2006), associada, provavelmente, à necrose da crista medular renal, complicação essa bem relatada nos casos de intoxicação por fenilbutazona (Gunson & Soma, 1983).

A necrose da crista medular renal é causada pela inibição da síntese de prostaglandinas dentro do rim pelos AINE's. A PGE₂, PGI₂, prostaciclina e tromboxano são produzidos no rim, com maiores quantidades geradas na medula e não no córtex renal. Essas prostaglandinas promovem vasodilatação local e mantêm o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular sob condições adversas, sem contudo apresentar efeito em animais hígidos. Como consequência da inibição da síntese de prostaglandinas pela administração de altas doses de AINE's por período prolongado ocorre isquemia medular renal, evoluindo para necrose da crista medular (Schmitz, 2000).

Até recentemente, acreditava-se que a toxicidade renal só estaria associada aos inibidores da COX-1, devido à maior quantidade dessa enzima nos rins. No entanto, recentemente, foram descritos casos de toxicidade renal associada aos inibidores seletivos da COX-2 (Briks & Silva, 2005).

Hipocalcemia e hipomagnesemia foram observados neste relato, concordando com os relatos de MacAllister (1983) e Lees et al. (1983) resultantes, provavelmente, da perda desses eletrólitos ligados às proteínas plasmáticas conforme sugerido por MacAllister (1983). No entanto, o quadro de

anorexia manifestado pelo equino pode ter contribuído para a ocorrência dessas alterações eletrolíticas.

Tanto a hipocalcemia quanto a hipomagnesemia podem ter contribuído para o desenvolvimento da hipomotilidade intestinal e compactação cecal. O cálcio está envolvido na liberação de transmissores colinérgicos que estimulam a motilidade intestinal, além de ser necessário para o acoplamento excitação-contração no músculo liso. Portanto, sua diminuição leva a inibição da motilidade gastrointestinal (Melo et al., 2007b). O magnésio é um importante co-fator de funções biológicas, incluindo a produção do trifosfato de adenosina (ATP), coenzima das bombas de sódio-potássio e cálcio ATPase, além da regulação do equilíbrio intracelular do potássio (Melo et al., 2007b). A hipomagnesemia leva a alteração da despolarização das células nervosas e musculares (Corley, 2006), resultando em hipomotilidade intestinal por meio da diminuição da despolarização das células da musculatura lisa intestinal.

Vinte dias após o tratamento, o equino recuperou-se totalmente. Recomendou-se ao proprietário que a administração de AINE's ao equino só fosse realizada após o exame clínico do animal por parte de um médico veterinário habilitado, seguindo o protocolo terapêutico prescrito.

REFERÊNCIAS

- Bailey C.J., Reid S.W., Hodgson D.R. & Rose R.J. 1999. Impact of injuries and disease on a cohort of two and three-year-old thoroughbreds in training. *Vet. Rec.* 145:487-493.
- Beard L.A. 2000. Drogas antiinflamatórias não-esteróides. In: Reed S.M. & Bayly W.M. (Eds). *Medicina Interna Equina*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p.146-149.
- Bricks L.F. & Silva C.A.A. 2005. Toxicidade dos antiinflamatórios não-hormonais. *Pediatria* 27:181-193.
- Bueno de Camargo M.H., Moraes J.R.E., Carvalho M.B., Ferraro G.C. & Palmeira Borges V. 2006. Alterações morfológicas e funcionais dos rins de cães com insuficiência renal crônica. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 58:781-787.
- Campebell R.C., Peiró J.R., Rosa P.C.S., Valadão C.A.A. & Bechara G.H. 2007. Endotoxemia por lipopolissacarídeo de *Escherichia coli*, em eqüinos: efeitos de antiinflamatórios nas concentrações sérica e peritoneal do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 59:837-843.
- Cohen N.D. 2006. Toxicidade dos fármacos antiinflamatórios não-esteróides. In: Smith B.P. (Ed). *Medicina Interna de Grandes Animais*. 3 ed. Manole, Barueri, p.679-682.
- Collins L.G. & Tyler D.E. 1984. Phenylbutazone toxicosis in the horse: a clinical study. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 184:699-703.
- Corley K.T.T. 2006. Fluidoterapia para equinos com enfermidades gastrintestinais. In: Smith B.P. (Ed.). *Medicina Interna de Grandes Animais*. 3 ed. Manole, Barueri, p.682-694.
- Dantas A.F.M. & Kommers G.D. 1997. Lesões extra-renais de uremia em 72 cães. *Cienc. Rural* 27:301-306.
- Fernandes W.R., Belli C.B. & Silva L.C.L.C. 2003. Achados gastroscópicos em eqüinos adultos assintomáticos. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 55:405-410.
- Gunson D.E. & Soma L.R. 1983. Renal papillary necrosis in horses after phenylbutazone and water deprivation. *Vet. Pathol.* 20:603-610.
- Hinchcliff K.W. 2000. Edema. In: Reed S.M. & Bayly W.M. (Ed.). *Medicina Interna Equina*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p.114-117.
- Hough M.E., Steel C.M., Bolton J.R. & Yovich J.V. 1999. Ulceration and stricture of the right dorsal colon after phenylbutazone administration in four horses. *Aust. Vet. J.* 177:785-788.
- Hunt J.M., Lees P. & Edwards G.B. 1985. Suspected non-steroidal anti-inflammatory drug toxicity in a horse. *Vet. Rec.* 117:581-582.
- Lees P., Creed R.F.S., Gerring E.E.L., Gould P.W., Humphreys D.J., Maitho T.E., Mitchell A.R. & Taylor J.B. 1983. Biochemical and haematological effects of phenylbutazone in horses. *Equine Vet. J.* 15:158-167.
- MacAllister C.G. 1983. Effects of toxic doses of phenylbutazone in ponies. *Am. J. Vet. Res.* 44: 277-2279.
- MacAllister C.G., Morgan S.J., Borne A.T. & Pollet R.A. 1993. Comparison of adverse effects of phenylbutazone, flunixin meglumine, and ketoprofen in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 202:71-77.
- Marçal W.S., Oliveira Junior B.C. & Ortunho V.V. 2006. Avaliação clínica da fenilbutazona em bovinos. *Ciênc. Anim. Bras.* 7:399-405.
- Melo U.P., Ferreira C. & Palhares M.S. 2007a. Motilidade gastrointestinal equina: fisiologia, mecanismos de disfunção e efeito da administração de diferentes drogas. *Rev. CFMV* 41:41-56.
- Melo U.P., Palhares M.S. & Ferreira C. 2007b. Íleo adinâmico em eqüinos: fisiopatologia e tratamento. *Arq. Ciênc. Vet. Zool. Unipar* 10:49-58.
- Melo U.P., Palhares M.S., Ferreira C., Paixão T.A., Braga C.E., Nascimento E.F. & Maranhão R.P.A. 2004. Insuficiência renal crônica em eqüinos: relato de três casos. *Rev. Univ. Rural: Ciênc. Vida* 24:465- 466.
- Meschter C.L., Maylin G.A. & Krook L. 1984. Vascular pathology in phenylbutazone intoxicated horses. *Cornell Vet.* 74:282-297.
- Meschter C.L., Gilbert M., Krook L., Maylin G. & Corradino R. 1990. The effects of phenylbutazone on the intestinal mucosa of the horse: a morphological, ultrastructural and biochemical study. *Equine Vet. J.* 22:255-263.
- Meyers K.M., Lindner C., Katz J. & Grant B. 1979. Phenylbutazone inhibition of equine platelet function. *Am. J. Vet. Res.* 40:265-270.
- Paes Leme F.O., Wurzingler L.J., Vasconcelos A.C. & Alves

G.E.S. 2006. Ativação de plaquetas de eqüinos com laminite induzida e tratados com ketoprofeno, fenilbutazona e flunixin meglumina. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 58:149-157.

Pozzobon R., Brass K.E. & De La Corte F.D. 2008. Efeito clínico do uso do parecoxib em modelo de sinovite induzida em pôneis. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 60:806-814.

Schmitz D.G. 2000. Problemas toxicológicos. In: Reed S.M. & Bayly W.M. *Medicina interna eqüina*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p.840-892.

Stainki D.R., Alves G.E.S., Vasconcelos A.C., Barbosa M.P. & Oliveira H.P. 2005. Enxertos vasculares homólogos e heterólogos conservados em glicerina na fleboplastia da jugular em eqüinos. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 57:18-26.

Van Hoogmoed L.M., Snyder J.R. & Harmon F. 2000. In vitro investigation of the effect of prostaglandins and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on contractile activity of the equine smooth muscle of the dorsal colon, ventral colon, and pelvic flexure. *Am. J. Vet. Res.* 61:1259-1266.