

Utilização do meloxicam como anti-inflamatório e analgésico em gatos

Use of meloxicam as anti-inflammatory and analgesic in cats

José Ademar Villanova Junior^[a], Dariane Cristina Catapan^[b], Franciele Vilan Fraiz^[c], Pedro Vicente Michelotto Junior^[a], Antonia Maria Binder do Prado^[a], Amanda Anater^[b], Cláudia Turra Pimpão^[a]

^[a] Docentes, Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, PR - Brasil, e-mails: jose.villanova@pucpr.br; p.michelotto@pucpr.br; antonia.prado@pucpr.br; claudia.pimpao@pucpr.br

^[b] Discentes, Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, PR - Brasil, e-mails: darianecatapan@yahoo.com.br; amanda_anater@hotmail.com

^[c] Residente em clínica cirúrgica de animais de companhia, Clínica Veterinária Escola, Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, PR - Brasil, e-mail: franciele_fvf@hotmail.com

Resumo

O objetivo do presente trabalho foi comprovar a segurança e eficácia do meloxicam em gatos submetidos à operações de castração. Foram avaliados 19 gatos hípidos, machos e fêmeas, provenientes do atendimento do Hospital Veterinário da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) e da Associação São Francisco de Assis para Proteção dos Animais. Estes animais receberam por via oral, meloxicam na dose de 0,1 mg/kg a cada 24 horas, por um período de quatro dias. Avaliou-se o efeito anti-inflamatório e analgésico por diferentes escalas, além de serem realizados exames laboratoriais antes e após os procedimentos cirúrgicos. Dos animais avaliados, a maioria foi do sexo feminino 15/19 (79%) e sem raça definida 16/19 (84%), ao passo que, praticamente a totalidade, 18/19 (94,73%) apresentaram analgesia satisfatória provocada pelo meloxicam ($p < 0,05$) e somente um animal 01/19 (5,26%) apresentou efeitos colaterais ao medicamento (apatia, hiporexia, vômito e diarreia). Em relação à ação anti-inflamatória, nenhum dos gatos apresentou edema, seroma, dor ou rubor no local da incisão, e não ocorreu deiscência. Os exames laboratoriais realizados antes e após o estudo não demonstraram diferenças significativas ($p > 0,05$). Portanto, a atividade anti-inflamatória e analgésica do meloxicam, na posologia estudada, para a espécie em questão, apresentou-se eficiente e com baixos índices de efeitos colaterais.

Palavras-chave: AINE. Efeitos colaterais. Eficácia. Posologia. Segurança clínica.



Abstract

The aim of this study was to prove the safety and efficacy of meloxicam in cats that were subjected to the castration surgery. It were evaluated 19 cats, from the care of the Veterinary Hospital at the Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) and Associação São Francisco de Assis para Proteção aos Animais. These animals received orally meloxicam at a dose of 0.1 mg/kg every 24 hours for a period of four days. It was evaluated the anti-inflammatory and analgesic effect in different scales, and laboratory tests were performed before and after surgery. Most of the animals evaluated were female 15/19 (79 %) and mixed breed 16/19 (84 %), as well as the majority 18/19 (94.73 %) had a satisfactory analgesia caused by meloxicam ($p < 0.05$), and only one animal 01/19 (5.26%) had side effects to the drug (apathy, appetite loss, vomiting and diarrhea). Regarding the anti-inflammatory action, cats showed no swelling, seroma, pain or redness at the incision site, and no dehiscence. Laboratory tests performed before and after the study showed no significant differences ($p > 0.05$). Therefore, anti-inflammatory and analgesic activity of meloxicam in the dosage studied and for the species in question, presented higher level of efficiency with low incidence of side effects.

Keywords: NSAIDs. Side effects. Efficacy. Dosage. Clinical safety.

Introdução

Os benefícios terapêuticos dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) incluem suas ações antipiréticas, analgésicas e anti-inflamatórias. Exercem esses efeitos principalmente por meio da inibição da produção de prostaglandinas (PG) e leucotrienos (LT) por parte das enzimas ciclo-oxigenase (COX) e 5-lipoxigenase (5-LOX), respectivamente (Pimpão et al., 2009; Tasaka, 2011).

Existem pelo menos duas isoformas das cicloxigenases que determinam diferentes funções fisiológicas: a cicloxigenase 1 (COX-1), responsável pela manutenção das funções fisiológicas renais, gastrintestinais e vasculares, através da síntese de prostaglandinas; e a cicloxigenase 2 (COX-2), citocina induzida, que é ativada quando há lesão e inflamação tecidual com consequente produção de prostaglandinas (Mathews, 1996; Schulz, 2013).

Isso quer dizer que os principais efeitos colaterais que podem existir são as nefropatias e os distúrbios gastrintestinais e hepáticos [inibição de prostaglandinas por AINEs] (Sparkes et al., 2010; Johnson, 2013).

O emprego de AINEs em gatos ainda é limitado devido aos diversos efeitos colaterais, ao baixo número de fármacos autorizados para o uso nessa espécie e à dificuldade para reconhecer a dor em gatos (Robertson e Taylor, 2004; Horn, 2013).

O meloxicam é um AINE com seletividade maior sobre a COX-2 do que a COX-1 e tem se mostrado

mais seguro em relação aos efeitos adversos quando comparado aos anti-inflamatórios mais antigos (Mathews, 2002; Schulz, 2013). Porém, quando são conhecidas a farmacocinética e farmacodinâmica dos AINEs e respeitadas as doses e os intervalos de administração para a espécie, é possível evitar os efeitos adversos e se beneficiar da analgesia promovida pelos fármacos disponíveis (Taylor e Roberston, 2004; Tasaka, 2011).

Atualmente, vários AINEs (carprofeno, ketoprofeno, meloxicam, ácido tolfenâmico e robenacoxib) têm autorização para uso em gatos. No entanto, a disponibilidade de AINEs aprovados para utilização em gatos em longo prazo (duração indefinida) é muito restrita. O meloxicam é indicado, sobretudo, para gatos em inflamação e dor nas enfermidades musculoesqueléticas crônicas, mas devem ser utilizados com precaução por conta da capacidade hepática reduzida de glucuronidação, que é o principal mecanismo de metabolização e excreção para esta categoria de drogas (Sparkes et al., 2010).

O objetivo do presente trabalho foi comprovar a segurança e eficácia do meloxicam em gatos que foram submetidos à operações de castração.

Materiais e métodos

Por um período de três meses, foram selecionados gatos hígidos, machos e fêmeas, provenientes dos atendimentos do Hospital

Veterinário (HV) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) e da Associação São Francisco de Assis para Proteção dos Animais, situada em Campo Largo (PR). Os animais foram submetidos às operações de orquiectomia (ORQ) e ovariosterectomia (OH).

Os critérios de inclusão foram animais saudáveis ao exame clínico e com idade superior a seis semanas de idade, sem histórico de sensibilidade ao meloxicam. Os fatores de exclusão foram gestação, lactação, coagulopatia, doenças concomitantes dos rins, fígado ou trato gastrointestinal, ou que tivessem recebido anti-inflamatório não esteroidal, opioide ou opiáceo 24 horas antes da inclusão no estudo, ou ainda gatos que receberam corticoide no prazo de 30 dias antes da inclusão neste estudo.

O modelo escolhido para avaliação da dor foi similar ao modelo experimental de Tobias et al. (2006), no qual este procedimento é seguro para avaliação da eficácia de um medicamento como anti-inflamatório e analgésico. Nesse sentido, os parâmetros adotados para avaliar o efeito analgésico (avaliação da dor) foram: apetite, alterações de comportamento, alterações de postura e palpação periférica a ferida cirúrgica para detecção de possíveis desconfortos.

Em relação à característica apetite, a escala variou do grau 0 (zero) a 2, sendo 0 (zero) para apetite normal; 1 para hiporexia e 2 para anorexia. Quanto ao comportamento, a escala variou de 0 (zero) a 3, considerando 0 (zero) para hiperatividade/excitação; 1 para alerta/normal; 2 para apatia e 3 para letargia. No que tange a postura antiálgica (alteração de postura), a escala variou do grau 0 (zero) a 2, considerando 0 (zero) para normal; 1 para arqueada e 2 para postura rígida. Em relação à palpação próxima a ferida cirúrgica, a escala variou do grau 0 (zero) a 3, sendo 0 (zero) para normal/sem reação; 1 para dor leve/desconforto; 2 para dor moderada e 3 para dor intensa.

Os parâmetros adotados para avaliar o efeito anti-inflamatório foram características da ferida cirúrgica, tais como: presença de edema, rubor, seroma e deiscência. Além destes parâmetros, foi aferida temperatura retal. Para essa avaliação, considerou-se grau 0 (zero) para hipotermia (< 38,3 °C); grau 1 para temperatura normal (38,3 a 39,3 °C) e grau 2 para hipertermia (> 39,3 °C).

Os animais foram mantidos em local segregado (gaiolas) para facilitar a observação de reações adversas, tais como vômito, diarreia, letargia ou apatia.

Todos os animais foram vermifugados com praziquantel associado à pirantel e febantel, em dose recomendada pelo fabricante, uma semana antes do tratamento para evitar que reações decorrentes de verminose, como diarreia e vômito, fossem confundidas com efeitos adversos ao tratamento.

Durante o período experimental, que compreendeu o dia 0 (zero) até o dia 5, os animais foram avaliados duas vezes ao dia (manhã e final da tarde), tanto antes da intervenção cirúrgica (ORQ ou OH) como após. As coletas de sangue para exames laboratoriais foram realizadas no dia 0 (zero) e dia 5. A intervenção cirúrgica ocorreu no dia 1 e os animais receberam, logo após o ato cirúrgico, meloxicam nos dias 1, 2, 3 e 4.

No dia 0 (zero), a avaliação clínica realizada foi somente em relação ao grau de apetite, alteração de comportamento, alteração de postura e verificação da temperatura retal. A partir do dia 1 até dia 5, os animais foram examinados, na avaliação clínica, todos os parâmetros citados anteriormente, além de palpação próxima a ferida cirúrgica, presença de edema, rubor, seroma e deiscência. Caso algum animal apresentasse alterações clínicas, este seria acompanhado até a normalização do quadro clínico.

As amostras de sangue foram conservadas sob refrigeração (8 °C) até o processamento da mesma, sendo consideradas aquelas que, no momento do processamento, estavam em perfeitas condições de análise, caso contrário foram descartadas. Os exames laboratoriais realizados foram: hemograma, contagem de plaquetas e proteína plasmática, e bioquímica sérica, com o intuito de avaliar função renal (ureia e creatinina) e função hepática (colesterol total, transaminase pirúvica, albumina e fosfatase alcalina).

As avaliações bioquímicas foram realizadas com o uso de espectrofotômetro marca Drake, modelo Quick Lab. Para as avaliações de ureia, colesterol total, albumina e fosfatase alcalina foram realizadas análises colorimétricas, enquanto que para creatinina e transaminase pirúvica foram realizadas análises cinéticas. Caso houvesse

alteração laboratorial no exame dos animais, este seria repetido no dia 10, e a cada cinco dias, até a normalização, ou identificação da causa da(s) alteração(ões), se constatada que foi alheia ao tratamento.

Os animais receberam o meloxicam, na dose de 0,1 mg por quilograma de peso corporal, por via oral a cada 24 horas, durante quatro dias (Plumb, 2005).

Se tivessem ocorridos óbitos, os animais seriam submetidos à necropsia, com avaliação histopatológica de todos os órgãos com alterações macroscópicas, ou órgãos alvo suspeitos.

A avaliação da eficácia, visando à confirmação da dose eficaz, foi baseada no "Guideline for the conduct of efficacy studies for non-steroidal anti-inflammatory drugs" (EMEA, 2001). Neste ensaio, não foram utilizados animais como controle não tratado em decorrência de questões éticas de bem-estar animal (liberdade sanitária: os animais devem estar livres de dor, doenças e ferimentos (Broom e Fraser, 2010); portanto, não foram mantidos animais com dor sem tratamento), sendo assim o controle foi definido como o estado dos animais no dia 0 (zero). Grupo controle positivo também não foi adotado pelo fato do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) não possuir um medicamento referência cadastrado.

A avaliação da segurança foi baseada no "Guideline for evaluation of the safety of veterinary medicinal products for the target animals" (EMEA, 1994). Deste modo, foram avaliadas antes e após a administração do meloxicam, função hepática, renal e alterações sanguíneas. Clinicamente foram avaliados os seguintes sistemas: gastrointestinal e hepático, renal, neurológico (depressão, excitação, ataxia, déficits motores e/ou proprioceptivos, crises convulsivas parciais e/ou generalizadas), reações de hipersensibilidade e observações da ferida cirúrgica.

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) do Núcleo de Bioética da PUCPR, sob registro n.º. 464/09.

Análise estatística

Para a análise estatística dos parâmetros laboratoriais, foi utilizado o teste de t com

amostra pareada. O nível de significância adotado foi 5% ($\alpha=0,05$). Para a análise estatística dos parâmetros de avaliação da dor, foi utilizado o teste do Qui-quadrado, através de tabela de contingência (observado/esperado, atribuindo valores de 33,3 ou 25% para parâmetros de três ou quatro categorias, respectivamente). O nível de significância adotado foi 5% ($\alpha=0,05$). Os cálculos foram realizados utilizando o software estatístico *Graph Pad Prism* (versão 3.00, San Diego – Califórnia, EUA).

Resultados

Participaram deste experimento 19 gatos, sendo 15 fêmeas (79%) e quatro machos (21%). Em relação à raça, a maioria dos animais (n=16) era sem raça definida (SRD) ou das raças siamês (n=2) e persa (n=1), equivalente a 84%, 11% e 5%, respectivamente. Os animais possuíam idade média (meses) de $14,42 \pm 9,97$ e peso de $2,73 \pm 0,83$ kg.

Quase a totalidade (18/19, 94,73%) dos animais pertencentes a este estudo apresentou analgesia satisfatória provocada pelo meloxicam, pois, de acordo com os parâmetros analisados para avaliar a dor, observou-se que a maioria dos animais mantiveram apetite normal durante o período de tratamento, sem perda significativa de peso ($p<0,05$, Figura 1).

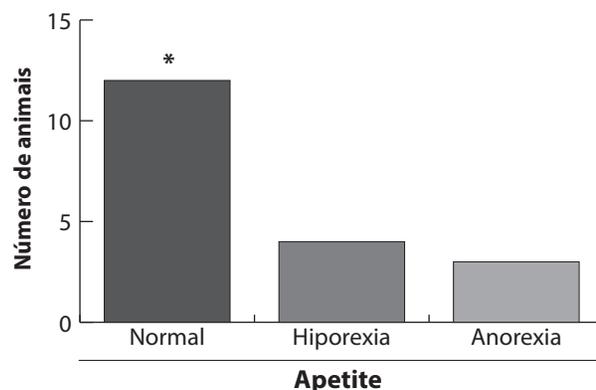


Figura 1 – Avaliação da dor através do apetite dos animais que foram submetidos à operações de castração e receberam meloxicam por quatro dias, por via oral. Nota: * $p<0,05$ em relação aos grupos dos animais com hiporexia e anorexia.

A maioria dos animais não apresentaram alteração de comportamento, mantiveram o estado de alerta ($p < 0,05$, Figura 2) e não foram observadas posturas antiálgicas ($p < 0,05$, Figura 3).

No primeiro dia pós-operatório, a maioria dos animais apresentaram dor leve na palpação próximo à ferida cirúrgica, e nos dias subsequentes não foi observada nenhuma reação à dor ($p < 0,05$, Figura 4).

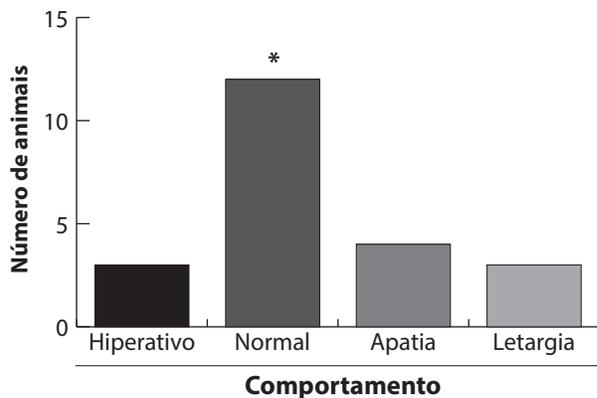


Figura 2 – Avaliação da dor através do comportamento dos animais que foram submetidos à operações de castração e receberam meloxicam por quatro dias, por via oral. Nota: * $p < 0,05$ em relação aos grupos dos animais com comportamento alterado.

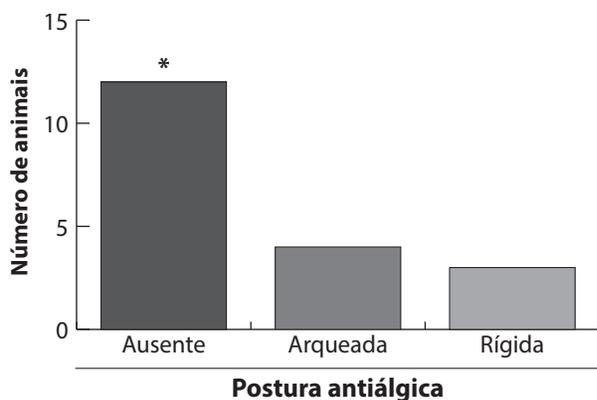


Figura 3 – Avaliação da dor através da postura antiálgica dos animais que foram submetidos à operações de castração e receberam meloxicam por quatro dias, por via oral. Nota: * $p < 0,05$ em relação aos grupos dos animais com postura arqueada e rígida.

O fato dos animais do presente trabalho terem manifestado dor leve na palpação próximo à ferida cirúrgica somente no primeiro dia pós-operatório, é explicado pela ausência do uso do meloxicam no dia anterior ao procedimento cirúrgico, porém o controle foi definido como o estado dos animais no dia 0 (zero) (delineamento experimental).

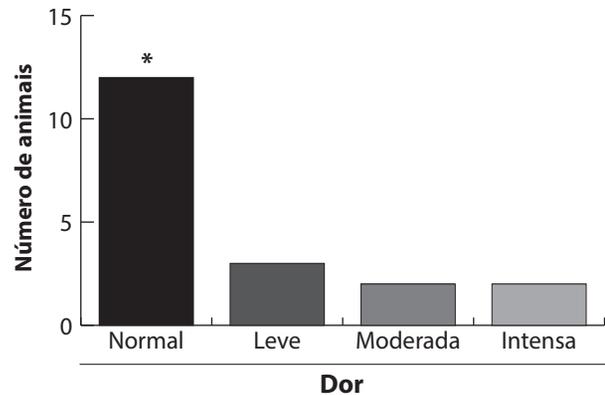


Figura 4 – Avaliação da dor através da palpação no local da ferida dos animais que foram submetidos às operações de castração e receberam meloxicam por quatro dias, por via oral. Nota: * $p < 0,05$ em relação aos grupos dos animais com dores.

Em relação aos sinais clínicos, somente um animal apresentou efeitos colaterais ao medicamento (apatia, hiporexia, vômito e diarreia). Todos os outros não apresentaram nenhum tipo de efeito colateral ao meloxicam. Tais efeitos colaterais foram suspensos com a interrupção da administração do medicamento.

Outro parâmetro observado refere-se à ação anti-inflamatória do medicamento, dos 19 animais submetidos à intervenção cirúrgica, nenhum apresentou edema, dor ou rubor no local da incisão, excetuando o 1º. dia pós-operatório, o que se considera esperado e normal pelo ato operatório. Não foi observada formação de seroma e não ocorreu deiscência. Logo, todos apresentaram uma boa cicatrização e a retirada de pontos da pele foi realizada em torno de 10 dias. A maioria dos animais não apresentou alterações de temperatura retal durante o tratamento, os poucos casos observados de hipotermia e hipertermia ocorreram no primeiro dia de pós-operatório ($p < 0,05$, Figura 5).

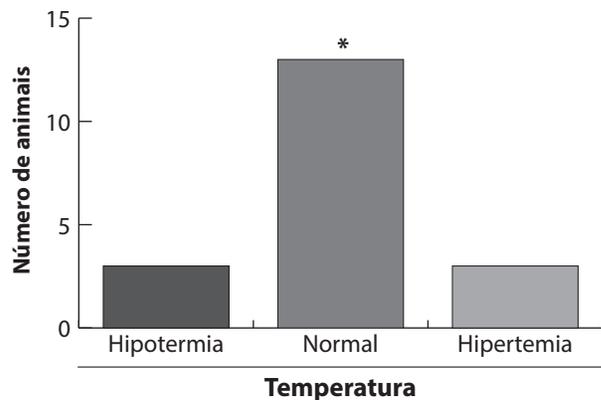


Figura 5 – Avaliação da temperatura retal dos animais que foram submetidos à operações de castração e receberam meloxicam por quatro dias, por via oral. Nota: * $p < 0,05$ em relação aos grupos dos animais com hipotermia e hipertermia.

De acordo com os resultados dos exames laboratoriais realizados antes e após a experimentação, não houve diferenças significativas ($p > 0,05$) em nenhum dos parâmetros laboratoriais (eritrograma, leucograma, proteína total e plaquetas, análises bioquímicas: colesterol total, ureia, creatinina, transaminase pirúvica, albumina e fosfatase alcalina). Porém, após a intervenção cirúrgica, cinco animais 5/19 (26%) não retornaram ao HV da PUCPR para realização de coleta de sangue para exames laboratoriais.

Discussão

A avaliação da dor no presente trabalho foi diagnosticada por meio da escala do apetite, comportamento, postura antiálgica e palpação no local da ferida dos animais, tendo a analgesia provocada pelo meloxicam considerada como satisfatória. No entanto, a expressão da dor é considerada um fenômeno multidimensional, que inclui componentes sensorial, afetivo/emocional e funcional (Bottega e Fontana, 2010; Robertson e Lascelles, 2010; Brondani et al., 2011) e o emprego dos AINEs para o controle de dores agudas, principalmente por intermédio da analgesia no período pré-operatório em gatos, têm se mostrado eficaz (Welsh et al., 1997; Horn, 2013).

Cambridge et al. (2000) concluíram que a determinação da presença de dor em gatos pode ser

realizada com base na observação e interação com o animal. Corroborando o resultado encontrado, Gassel et al. (2005) e Möllenhoff et al. (2005) verificaram que o meloxicam produziu analgesia em gatos, especialmente a partir do segundo dia de pós-operatório, visto que no primeiro foi observado dor leve na palpação próximo a ferida cirúrgica.

Outros estudos (Ingwersen et al., 2012; Sousa et al., 2012) relacionados à eficácia e segurança do medicamento como um agente analgésico para gatos submetidos à castrações, são conhecidos e vão ao encontro com o presente trabalho.

Um dos principais impedimentos para o uso de vários dias do meloxicam no período pré e pós-operatório é a preocupação sobre a segurança e toxicidade, principalmente no que tange os efeitos sobre a função renal (Robertson e Taylor, 2004; Ingwersen et al., 2012; Barbosa et al., 2015) e gastrointestinal (Schulz, 2013).

Os AINEs inibem as prostaglandinas, que participam de diversas ações metabólicas, processos fisiológicos e patológicos, vasodilatação ou vasoconstrição; hiperalgesia; contração ou relaxamento da musculatura brônquica e uterina; hipotensão; ovulação; aumento do fluxo sanguíneo renal; proteção da mucosa gástrica e inibição da secreção ácida também no estômago; resposta imunológica (ex.: inibição da agregação plaquetária); regulação de atividade quimiotóxica; progressão metastática; função endócrina, entre outras. Desta forma, o uso prolongado de AINE causa diversos efeitos colaterais (Lascelles et al., 2007; Goodman et al., 2009).

No entanto, o meloxicam tem se mostrado mais seguro em relação aos efeitos adversos quando comparado aos anti-inflamatórios mais antigos, com pouca ação sobre as prostaglandinas e COX-1 (Costa et al., 2007).

Em relação aos efeitos colaterais observados em um animal do presente estudo, Boothe (1989) também relata que sinais como apatia, anorexia, vômitos e hemorragias gástricas são comuns em gatos que recebem AINEs por mais de um dia, devido ao mecanismo de ação que reduz a atividade da enzima COX-1. Gowan (2009) também observou vômitos em 2/46 gatos (4%) durante o uso de meloxicam oral em longo prazo, na mesma

dosagem que foi utilizada no presente trabalho (0,1 mg/kg, uma vez ao dia).

Assim, os efeitos adversos que foram observados no presente trabalho (apatia, hiporexia, vômito e diarreia) podem ser considerados normais. Outros estudos também relataram tais efeitos (Alencar et al., 2003; Andrade, 2008), além de lesões gástricas. E ainda gastrites e úlceras gástricas foram encontradas utilizando-se o dobro da dose recomendada em cães ou em tratamentos mais prolongados em gatos (Andrade, 2008). Utilizando-se doses muito acima do recomendado (1,0 mg/kg e 2,0 mg/kg), foram descritos quadros de vômito e diarreia sanguinolenta, anemia, leucocitose, neutrofilia, linfopenia, hiperemia, hemorragia e úlceras gástricas severas, quadro de gastroenterite ulcerativa e melena, podendo levar a óbito (Alencar et al., 2003).

Os proprietários devem ser advertidos de que o uso de anti-inflamatório pode causar lesão gastrintestinal, hepática ou renal, conforme citado por Schulz (2013). Outros efeitos colaterais incluem alteração da função plaquetária, aumento do tempo de coagulação e ceratoconjuntivite seca (Brainard et al., 2007; Klauss et al., 2007; Luna et al., 2007), sinais clínicos não observados neste estudo.

Como esperado, não ocorreu alteração neurológica, e nenhum animal apresentou alterações de temperatura retal significativas estatisticamente durante o tratamento com meloxicam, em concordância com o trabalho de Sousa et al. (2012). Todavia, Smith et al. (1999), Cambridge et al. (2000) e Al-Gizawiy e Rudé (2004) demonstraram que as variáveis clínicas objetivas, como temperatura retal, frequências cardíaca e respiratória, não são indicadores únicos e consistentes da dor pós-operatória. Estudos anteriores observaram que esses parâmetros podem ser alterados por outros fatores, tais como estresse, medo, intervenções anestésicas e manipulação cirúrgica (Hellyer et al., 2007).

De acordo com os resultados dos exames laboratoriais realizados no presente trabalho, antes e após intervenção cirúrgica com a administração do meloxicam em gatos, verificou-se que não houve comprometimento da função hepática e renal, assim como no trabalho de Ingwersen et al. (2012), em que o meloxicam também não demonstrou alterações dessas funções, bem como na bioquímica

sérica durante o período de estudo de quatro dias. Estes resultados são semelhantes aos de outros estudos que avaliaram a função renal no período pré-operatório, após o uso de meloxicam (Slingsby e Waterman-Pearson, 2002; Carroll et al., 2005).

Conclusão

Conclui-se que a atividade anti-inflamatória e analgésica do meloxicam em gatos, na posologia estudada, apresentou-se eficiente após castrações de machos e fêmeas, com baixos índices de efeitos colaterais.

Referências

- Al-Gizawiy MM, Rudé EP. Comparison of preoperative carprofen and postoperative butorphanol as postsurgical analgesics in cats undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2004; 31(3):164-174.
- Alencar MMA, Pinto MA, Oliveira DM, Pessoa AWP, Cândido IA, Virgínio CG et al. Margem de segurança do meloxicam em cães: efeitos deletérios nas células sanguíneas e trato gastrintestinal. *Ciência Rural*. 2003; 33(3):525-532. doi:10.1590/S0103-84782003000300021.
- Andrade SF. *Manual de Terapêutica Veterinária*. 3. ed. São Paulo: Roca; 2008.
- Barbosa K, Freitas GC, Gonçalves GF, Geraldi JM, Champion T. Alterações fisiológicas e comportamentais ocasionadas pela administração de meloxicam ou nimesulida durante 4 dias em gatos submetidos a cirurgias eletivas. In: *Seminário de Ensino, Pesquisa e Extensão*, 5., 2015, Realeza. Anais... Realeza: Universidade Federal da Fronteira Sul; 2015.
- Boothe DM. Controlling inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Veterinary Medicine*. 1989; 84:875-883.
- Bottega FH, Fontana RT. A dor como quinto sinal vital: utilização da escala de avaliação por enfermeiros de um hospital geral. *Texto & Contexto – Enfermagem*. 2010; 19(2):283-290. doi:10.1590/S0104-07072010000200009.

- Brainard BM, Meredith CP, Callan MB, Budsberg SC, Shofer FS, Driessen B et al. Changes in platelet function, hemostasis, and prostaglandin expression after treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs with various cyclooxygenase selectivities in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 2007; 68(3):251-257.
- Brondani JT, Luna SP, Padovani CR. Refinement and initial validation of a multidimensional composite scale for use in assessing acute postoperative pain in cats. *American Journal of Veterinary Research*. 2011; 72(2):174-183. doi:10.2460/ajvr.72.2.174.
- Broom DM, Fraser AF. *Comportamento e bem-estar de animais domésticos*. 4 ed. São Paulo: Malone, 2010.
- Cambridge AJ, Tobias KM, Newberry RC, Sarkar DK. Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2000; 217(5):685-690. doi:10.2460/javma.2000.217.685.
- Carroll GL, Howe LB, Peterson KD. Analgesic efficacy of preoperative administration of meloxicam or butorphanol in onychectomized cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2005; 226(6):913-919. doi:10.2460/javma.2005.226.913.
- Costa PRS, Araujo RB, Costa MC, Maia REN. Endoscopia gastroduodenal após administração de nimesulida, monofenilbutazona e meloxicam em cães. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 2007; 59(4):903-909. doi:10.1590/S0102-09352007000400014.
- Gassel AD, Tobias KM, Egger CM, Rohrbach BW. Comparison of oral and subcutaneous administration of buprenorphine and meloxicam for preemptive analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2005; 227(12):1937-1944.
- Goodman LA, Brown SA, Torres BT, Reynolds LR, Budsberg SC. Effects of meloxicam on plasma iohexol clearance as a marker of glomerular filtration rate in conscious healthy cats. *American Journal of Veterinary Research*. 2009; 70(7):826-830. doi:10.2460/ajvr.70.7.826.
- Gowan R. Retrospective analysis of long-term use of meloxicam in aged cats with musculoskeletal disorders and the effect on renal function. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2009; 23(6):1347. doi:10.1111/j.1939-1676.2009.00397.x.
- Hellyer P, Rodan I, Brunt J, Downing R, Hagedorn JE, Robertson SA. AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *Journal of feline medicine and surgery*. 2007; 9(6):466-480. doi:10.1016/j.jfms.2007.09.001
- Horn CV. Anesthesia and perioperative multimodal therapy. In: Fossum TW. (Ed). *Small Animal Surgery*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences. 2013; 131-153.
- Ingwersen W, Fox R, Cunningham G, Winhall M. Efficacy and safety of 3 versus 5 days of meloxicam as an analgesic for feline onychectomy and sterilization. *The Canadian Veterinary Journal*. 2012; 53(3):257-264.
- Johnson AL. Fundamentals of Orthopedic Surgery and Fracture Management. In: Fossum TW. (Ed). *Small Animal Surgery*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences. 2013; 1033-1105.
- Klauss G, Giuliano EA, Moore CP, Stuhr CM, Martin SL, Tyler JW et al. Keratoconjunctivitis sicca associated with administration of etodolac in dogs: 211 cases (1992-2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2007; 230(4):541-547.
- Lascelles BDX, Court MH, Hardie EM, Robertson SA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2007; 34(4):228-250. doi:10.1111/j.1467-2995.2006.00322.x
- Luna SP, Basílio AC, Steagall PV, Machado LP, Moutinho FQ, Takahira RK et al. Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 2007; 68(3):258-264.
- Mathews KA. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics in pain management in dogs and cats. *The Canadian Veterinary Journal*. 1996; 37(9):539-545.
- Mathews KA. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics: a review of current practice. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2002; 12(2):89-97. doi:10.1046/j.1435-6935.2002.00007.x
- Möllenhoff A, Nolte I, Kramer S. Anti-nociceptive efficacy of carprofen, levomethadone and buprenorphine for pain relief in cats following major orthopaedic surgery. *Journal of Veterinary Medicine*. 2005; 52(4):186-198.

- Pimpão CT, Montanha FP, Budziak C, Lima LA, Capriglione LGA, Figueiredo M et al. Avaliação do carprofeno e do meloxicam como antipiréticos em cães. *Revista Acadêmica: Ciências Agrárias e Ambientais*. 2009; 7(3):331-339.
- Plumb DC. *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 5. ed. Ames, IA: Blackwell Publishing; 2005.
- Robertson SA, Taylor PM. Pain management in cats – past, present and future. Part 2. Treatment of pain – clinical pharmacology. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2004; 6(5):321-333.
- Robertson SA, Lascelles D. Long-term pain in cats. How much do we know about this important welfare issue?. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2010; 12(3):188-199. doi:10.1016/j.jfms.2010.01.002.
- Schulz KS. Diseases of the joints. In: Fossum TW. (Ed). *Small Animal Surgery*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences. 2013; 1215-1374.
- Slingsby LS, Waterman-Pearson AE. Comparison between meloxicam and carprofen for postoperative analgesia after feline ovariohysterectomy. *The Journal of Small Animal Practice*. 2002; 43(7):286-289.
- Smith JD, Allen SW, Quandt JE. Changes in cortisol concentration in response to stress and postoperative pain in client-owned cats and correlation with objective clinical variables. *American Journal of Veterinary Research*. 1999; 60(4):432-436.
- Sousa NR, Luna SPL, Cápua MLB, Lima AFM, Oliveira FA, Viveiros BM et al. Analgesia da farmacopuntura com meloxicam ou da aquapuntura preemptivas em gatas submetidas à ovariosalpingohisterectomia. *Ciência Rural*. 2012; 42(7):1231-1236. doi:10.1590/S0103-84782012000700015.
- Sparkes AH, Heiene R, Lascelles BDX, Malik R, Sampietro LR, Robertson S et al. ISFM and AAFP Consensus Guidelines: Long-Term use of NSAIDs in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2010; 12(7):521-538. doi:10.1016/j.jfms.2010.05.004.
- Tasaka AC. Anti-inflamatórios não esteroidais. In: Spinoza HS, Górniak SL, Bernardi MM. (Ed). *Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2011; 245-260.
- Taylor PM, Robertson SA. Pain management in cats – past, present and future. Part 1. The cat is unique. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2004; 6(5):313-320. doi:10.1016/j.jfms.2003.10.003.
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - EMEA. Guideline for evaluation of the safety of veterinary medicinal products for the target animals. 1994. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004360.pdf>. Acesso em: 17 jul. 2014.
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - EMEA. Guideline for the conduct of efficacy studies for non-steroidal anti-inflammatory drugs. 2001. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004423.pdf>. Acesso em: 17 jul. 2014.
- Tobias KM, Harvey RC, Byarlay JM. A comparison of four methods of analgesia in cats following ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2006; 33(6):390-398. doi:10.1111/j.1467-2995.2005.00282.x.
- Welsh EM, Nolan AM, Reid J. Beneficial effects of administering carprofen before surgery in dogs. *Veterinary Record*. 1997; 141(10):251-253. doi:10.1136/vr.141.10.251.

Recebido em: 30/11/2015

Received in: 11/30/2015

Aprovado em: 28/06/2016

Approved in: 06/28/2016