

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

**EFEITOS HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS DO USO DO  
FIROCOXIB SOBRE A DOSE DO PROPOFOL EM CÃES**

Lianna Ghisi Gomes

CUIABÁ – MT  
2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

**EFEITOS HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS DO USO DO  
FIROCOXIB SOBRE A DOSE DO PROPOFOL EM CÃES**

Autora: Lianna Ghisi Gomes

Orientador: Prof. Dr. Roberto Lopes de Souza

Co-orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Luciana Dambrósio Guimarães

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, área de concentração: Clínica Médica e Cirúrgica, dos Animais Domésticos e Silvestres, da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Mato Grosso para a obtenção do título de Mestra em Ciências Veterinárias.

CUIABÁ – MT

2017

### **Dados Internacionais de Catalogação na Fonte.**

G426e Ghisi Gomes, Lianna.  
Efeitos hematológicos e bioquímicos do uso do firocoxib sobre a dose  
do propofol / Lianna Ghisi Gomes. -- 2017  
41 f. ; 30 cm.

Orientador: Roberto Lopes de Souza.

Co-orientadora: Luciana Dambrósio Guimarães.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Mato Grosso,  
Faculdade de Agronomia, Medicina Veterinária, Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Veterinárias, Cuiabá, 2017.

Inclui bibliografia.

1. anti-inflamatório não esteroideal (AINE). 2. ciclooxigenase-2 (COX-2).  
3. indução anestésica. 4. hemograma. 5. bioquímica sérica. I. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

**Permitida a reprodução parcial ou total, desde que citada a fonte.**



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO  
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS  
Avenida Fernando Corrêa da Costa, 2367 - Boa Esperança - Cep: 78060900 - CUIABÁ/MT  
Tel : +55 65 3615-8627 - Email : cpgvet@ufmt.br

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**TÍTULO : "EFEITOS HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS DO USO DO FIROCOXIB  
SOBRE A DOSE DO PROPOFOL EM CÃES"**

AUTOR: Mestranda Lianna Ghisi Gomes

Dissertação defendida e aprovada em 01/02/2017.

Composição da Banca Examinadora:

---

Presidente Banca / Orientador	Doutor	Roberto Lopes de Souza
Instituição :	UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO	
Examinador Interno	Doutora	Regina de Cassia Veronezi
Instituição :	UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO	
Examinador Externo	Doutora	Fabiola Niederauer Flôres
Instituição :	UNIVERSIDADE FEDERAL DE RORAIMA	
Examinador Suplente	Doutor	Pedro Eduardo Brandini Nespoli
Instituição :	UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO	

CUIABÁ, 01/02/2017.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, por me conceder a vida e a oportunidade de estar completando mais uma etapa da minha formação profissional.

A minha mãe Márcia pela orientação e amor que só uma mãe pode dar; ao meu pai Edinaldo por ter batalhado, durante toda a sua vida, para que eu pudesse ter uma educação de excelência, minhas irmãs Lisânia e Liara, por serem companheiras, obrigada por vocês existirem.

Aos Professores Dr. Roberto Lopes de Souza e Dr<sup>a</sup> Luciana Dambrósio Guimarães, pelo apoio, paciência e aprendizado durante todo o período do mestrado, e a todos os professores que estiveram presentes durante a minha formação, no qual são responsáveis pela profissional que sou hoje.

Agradeço ao meu esposo Paulo Roberto Spiller, pelo amor, amizade, ajuda e compreensão nos momentos em que precisei, tenho certeza que tudo ficou mais simples por sua causa.

Aos amigos que se tornaram uma família, levarei todos sempre comigo.

Aos animais, que são o propósito e a razão pela qual eu fiz este curso.

E também a FAPEMAT – Fundação de Amparo à Pesquisa de Mato Grosso, MT, Brasil.

Por fim, agradeço a todos que de forma direta ou indireta contribuíram para este trabalho, os meus sinceros agradecimentos.

## RESUMO

### EFEITOS HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS DO USO DO FIROCOXIB SOBRE A DOSE DO PROPOFOL EM CÃES

Este estudo objetivou avaliar as alterações clínicas, hematológicas e bioquímicas produzidas pela administração do anti-inflamatório não esteroidal (AINE) firocoxib prévia a indução com propofol, além de relacionar sua influência sobre a qualidade e dose na indução anestésica. Foram utilizados 30 cães provenientes da rotina de cirurgias eletivas do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Mato Grosso (HOVET/UFMT), com média  $\pm$  desvio-padrão, de peso de  $8,10 \pm 5,28$  kg, e idade de  $40,66 \pm 36,16$  meses, clinicamente saudáveis baseado nos resultados dos exames clínico, hematológico e bioquímica sérica. Os animais foram distribuídos de forma aleatória em três grupos, nos quais no Grupo I (GI) não receberam o firocoxib, Grupo II (GII) receberam uma única dose (5 mg/kg), 1 hora e 30 minutos antes da indução anestésica, e os do Grupo III (GIII) receberam a mesma dose do que os do GII por 40 dias consecutivos, a cada 24 horas, antes da indução anestésica. Realizou-se a indução com propofol (à efeito), administrado em incrementos de 0,5 mg/kg durante 15 segundos, após, os animais foram intubados e o volume final de propofol em mililitros (mL) foi anotado. Observou-se que as médias difeririam estatisticamente no teste de Tukey ( $p < 0,05$ ) para eritrócitos ( $p = 0,0044$ ), hemoglobina ( $p = 0,0040$ ), hematócrito ( $p = 0,0161$ ) e CHGM ( $p = 0,0369$ ) no GII em comparação com GI e GIII, em albumina ( $p = 0,0076$ ) no GIII em comparação com GI e GII e em FA ( $p = 0,0102$ ) no GII em relação ao GI e GIII, contudo todas as variáveis hematológicas e bioquímicas avaliadas mantiveram-se dentro do intervalo de referência para a espécie em questão, assim como não foram observadas alterações clínicas durante o período de administração do firocoxib. A dose média  $\pm$  erro padrão, do propofol em mg/kg, foi  $6,59 \pm 0,49$ ;  $6,10 \pm 0,47$  e  $7,82 \pm 0,75$  para o GI, GII e GIII, respectivamente, e todos os animais obtiveram o critério bom de avaliação para a qualidade de indução. Podemos concluir que a utilização única ou prolongada deste AINE não provocou efeitos adversos nos animais, porém produziram modificações discretas nas variáveis hematológicas e bioquímicas, a

qual ocasionou o aumento da dose do propofol a ser utilizada no momento da indução anestésica no GIII. Portanto, a terapia médica instituída com este AINE de maneira única ou prolongada deve ser considerada no momento da indução anestésica com propofol em cães.

**Palavras-chave:** anti-inflamatório não esteroidal (AINE), cicloxigenase-2 (COX-2), indução anestésica, hemograma, bioquímica sérica.

## **ABSTRACT**

### **EFFECTS OF FIROCOXIB ON HEMATOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS AND THE PROPOFOL DOSE REQUIRED FOR ANESTHESIA INDUCTION IN DOGS**

This study aimed to evaluate the clinical, hematological and biochemical changes produced by the administration of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) firocoxib prior to induction with propofol, in addition to correlating its influence on quality and dose on anesthetic induction. Thirty dogs from the routine of elective surgeries of the Veterinary Hospital of the Federal University of Mato Grosso (HOVET/UFMT) were used, with mean  $\pm$  standard deviation, weight of  $8.10 \pm 5.28$  kg, and age of  $40.66 \pm 36.16$  months, clinically healthy based on clinical, hematological, and serum biochemical results. The animals were randomized into three groups, in which Group I (GI) did not receive firocoxib, Group II (GII) received a single dose (5 mg/kg), 1 hour and 30 minutes before anesthetic induction, and those of Group III (GIII) received the same dose as those of GII for 40 consecutive days, every 24 hours, prior to anesthetic induction. Induction was performed with propofol (to effect) in 0.5 mg/kg increments for 15 seconds, after which the animals were intubated and the final volume of propofol in milliliters (mL) was recorded. It was observed that the averages differed statistically in the Tukey's test ( $p < 0.05$ ) for erythrocytes ( $p = 0.0044$ ), hemoglobin ( $p = 0.0040$ ), hematocrit ( $p = 0.0161$ ) and CHGM ( $p = 0.0369$ ) in GII compared to GI and GIII, in albumin ( $p = 0.0076$ ) in GIII compared to GI and GII and in FA ( $p = 0.0102$ ) in GII compared to GI and GIII. However, all haematological and biochemical variables evaluated remained within the reference range for the species in question, as no clinical changes were observed during the period of administration of firocoxib. The mean  $\pm$  standard error of propofol in mg/kg was  $6.59 \pm 0.49$ ;  $6.10 \pm 0.47$  and  $7.82 \pm 0.75$  for GI, GII and GIII, respectively, and all animals obtained the good criterion for the quality of induction. It can be concluded that the single or prolonged use of this NSAID did not cause adverse effects in the



animals, however, they produced slight changes in hematological and biochemical variables, which caused an increase in the dose of propofol to be used at the time of GIII anesthetic induction. Therefore, medical therapy instituted with this NSAID in a single or prolonged manner should be considered at the time of anesthetic induction with propofol in dogs.

**Key-words:** nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), cyclooxygenase-2 (COX-2), anesthetic induction, complete blood count, serum biochemistry.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1:** Valores médios e erros-padrão das variáveis hematológicas (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, volume globular médio/VGM, concentração de hemoglobina globular média/CHGM, leucócitos, neutrófilos, eosinófilos, linfócitos, monócitos, plaquetas, proteínas plasmáticas totais/PPT), observadas em cães induzidos com propofol (GI) e submetidos à administração firocoxib (5 mg/kg) 1 hora e 30 minutos antes da indução anestésica (GII) e por 40 dias consecutivos antes da indução anestésica com propofol (à efeito) (GIII) e mantidos com isofluorano em diferentes procedimentos cirúrgicos eletivos. ....18

**Tabela 2:** Valores médios e erros-padrão das variáveis de bioquímica sérica (uréia, creatinina, proteína total, albumina, globulina, colesterol, aspartato aminotransferase/AST, gamaglutamil transferase/GGT, alanino aminotransferase/ALT, glicose, fosfatase alcalina/FA), observadas em cães induzidos com propofol (GI) e submetidos à administração firocoxib (5 mg/kg) 1 hora e 30 minutos antes da indução anestésica (GII) e por 40 dias consecutivos antes da indução anestésica com propofol (à efeito) (GIII) e mantidos com isofluorano em diferentes procedimentos cirúrgicos eletivos .....19

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>11</b>
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>13</b>
<b>3.1 Aspectos Éticos .....</b>	<b>13</b>
<b>3.2 Animais .....</b>	<b>13</b>
<b>3.3 Delineamento Experimental .....</b>	<b>14</b>
<b>3.4 Análise Laboratorial .....</b>	<b>14</b>
<b>3.5 Procedimento Anestésico .....</b>	<b>15</b>
<b>3.6 Análise Estatística.....</b>	<b>16</b>
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>17</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>20</b>
<b>6 CONCLUSÃO .....</b>	<b>24</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>25</b>
<b>APÊNDICE A – ARTIGO CIENTÍFICO .....</b>	<b>28</b>
<b>APÊNDICE B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO .....</b>	<b>40</b>
<b>APÊNDICE C – QUALIS DO PERIÓDICO .....</b>	<b>41</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O firocoxib é um novo anti-inflamatório não esteroidal (AINE), de uso exclusivamente veterinário, que atua na inibição seletiva da cicloxigenase-2 (COX-2). Após a administração oral (5 mg/kg) em cães, o tempo médio de concentração máxima no sangue é de 1 hora e 15 minutos, atingindo concentração constante no sangue a partir do terceiro dia, e ligando-se aproximadamente em 96% das proteínas plasmáticas (CLARK, 2006). Estudos com este princípio ativo têm sido relacionados a alguns protocolos terapêuticos (McCANN et al., 2004; LANA et al., 2007; HAZEWINDEL et al., 2008; JOUBERT, 2009; AUTEFAGE et al., 2011; CAMARGO et al., 2011; CANCEDDA et al., 2015)

O propofol é um fármaco amplamente utilizado na medicina veterinária para indução e manutenção anestésica (MANNARINO et al., 2012; AMENGUAL et al., 2013). Pode ser utilizado em todas as espécies domésticas e se liga fortemente às proteínas plasmáticas (95 a 99%) (NATALINI, 2007). A ligação com as proteínas plasmáticas, albumina, é determinante na distribuição e farmacocinética de vários fármacos, incluindo uma grande variedade de anestésicos (SIMARD et al., 2005). As interações entre os fármacos e a albumina, ou até mesmo a competição de outros fármacos para a ligação com esta proteína, alteram a concentração farmacológica ativa de fármacos anestésicos (BHATTACHARYA et al., 2000; MUIR, 2013).

Na medicina veterinária há a carência de protocolos terapêuticos que padronizem o uso dos inibidores COX-2, e como ambos os fármacos ligam-se fortemente a proteínas plasmáticas, a escassez de trabalhos em relação às alterações clínicas, hematológicas e bioquímicas do uso do firocoxib e a ausência de literatura correlacionando o seu uso sobre a dose do propofol, sustentaram a proposta do estudo em investigar possíveis alterações clínicas, hematológicas, bioquímicas e a dose do propofol a ser utilizada no momento da indução, bem como a qualidade da indução anestésica após o uso único ou contínuo deste AINE em cães submetidos a procedimentos cirúrgicos eletivos.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

O firocoxib é um novo AINE, desenvolvido para uso exclusivamente veterinário, pertencente ao grupo dos Coxibes, que atua na inibição seletiva da síntese de prostaglandinas mediada COX-2 (CLARK, 2006). A isoforma COX-2 é expressa em uma variedade de tecidos e órgãos, mas é primariamente induzida por dano ou lesão tecidual como enzima pró-inflamatória (LEES et al., 2004).

Após administração oral em cães, na dose de 5 mg/kg, este medicamento é rapidamente absorvido e o tempo de concentração máxima no sangue é de  $1,25 \pm 0,85$  horas (em média, 1 hora e 15 minutos). O volume “*steady-state*”, ou seja, quando atinge concentração constante no sangue, é obtido após o terceiro dia de administração. Ele liga-se aproximadamente a 96% das proteínas plasmáticas, sendo metabolizado por desalquilação e glucoronidação no fígado e eliminado principalmente pela bile (CLARK, 2006).

Os estudos com esse princípio ativo são relacionados quase exclusivamente ao tratamento de doenças articulares em cães, apresentando resultados bastante satisfatórios nesses casos (McCANN et al., 2004; HAZEWINDEL et al., 2008; JOUBERT, 2009; AUTEFAGE et al., 2011), podendo ser utilizado por até 360 dias (AUTEFAGE et al., 2011). Atualmente os inibidores da COX-2 se tornaram um possível adjuvante ao tratamento para os tumores caninos (LANA et al., 2007; CANCEDDA et al., 2015). Por ser um fármaco utilizado de maneira crônica e segura, este AINE está presente em diferentes protocolos terapêuticos, e sabe-se que durante o tratamento pode haver a possibilidade destes animais necessitarem e serem submetidos a procedimentos anestésicos-cirúrgicos (CANCEDDA et al., 2015).

O propofol é um fármaco anestésico, alquifenol, relativamente insolúvel, não-barbitúrico, de ultra-curta duração (AMENGUAL et al., 2013) e usado geralmente na indução e manutenção anestésica (MANNARINO et al., 2012; AMENGUAL et al., 2013). Pode ser utilizado em todas as espécies domésticas, e as doses variam de 3 a 6 mg/kg quando se utiliza medicação pré-anestésica (MPA) e de 4 a 8 mg/kg em animais que não foram pré-medicados. Este fármaco se liga fortemente às proteínas plasmáticas (95 a 99%) (NATALINI, 2007), e é rapidamente metabolizado pelo

fígado e por sítios extra-hepáticos, provavelmente nos pulmões (NATALINI, 2007; GU et al., 2009).

As avaliações clínica, hematológica e de bioquímica sérica são essenciais para pacientes que serão submetidos a tratamentos clínicos ou anestésicos-cirúrgicos, estas possuem um fator importante na prática veterinária, auxiliando no diagnóstico de diversas patologias bem como fornecendo informações complementares para condutas terapêuticas (TRANQUILLI et al., 2013).

Riscos de alterações hematológicas são reportadas durante a farmacoterapia, as desordens hematológicas mais comuns relatadas, são: anemia, agranulocitose e trombocitopenia (ANDRÈS E MALOISEL, 2008). Portanto, o acompanhamento clínico e laboratorial dos pacientes que realizam o uso de fármacos de maneira única ou prolongada, como AINE deve ser cauteloso. Adicionalmente, sabe-se que o uso de AINE também acarreta alterações na bioquímica sérica, perfil hepático e renal, contudo estas lesões são provocadas por um mecanismo idiossincrático (LEE, 2003; PAPICH, 2008), o que torna a avaliação destas variáveis imprescindíveis durante a farmacoterapia.

Dentre as variáveis da bioquímica sérica, inclui-se a albumina, uma das proteínas plasmáticas mais abundantes e com capacidade multifuncional (PETERS, 1995). Na farmacologia, sua importância deriva da habilidade de ligação com diversos fármacos (incluindo a grande maioria dos fármacos anestésicos), os quais possuem elevada afinidade, podendo alterar a sua distribuição e farmacocinética (SIMARD et al., 2005). Conseqüentemente, ocorre um aumento da atividade farmacológica do agente, elevando a sensibilidade de forma inesperada dos fármacos, um exemplo desta alteração é o propofol (MUIR, 2013). Além disto, as interações entre os fármacos e a albumina, ou a competição de outros fármacos para a ligação irão alterar a concentração farmacológica ativa do anestésico (BHATTACHARYA et al., 2000; MUIR, 2013).

## **3 MATERIAL E MÉTODOS**

### **3.1 Aspectos Éticos**

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética para Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), sob protocolo de número 23108.097695/2015-26.

### **3.2 Animais**

O delineamento deste experimento foi baseado na metodologia empregada por Mira e Wouk (2011), para as avaliações hematológicas e bioquímicas. Foram selecionados 30 cães, de raças variadas, com média  $\pm$  desvio padrão de peso  $8,10 \pm 5,28$  kg, e idade  $40,66 \pm 36,16$  meses; provenientes da rotina de cirurgias eletivas do Hospital Veterinário da UFMT, *Câmpus* Cuiabá, clinicamente saudáveis baseado nos resultados dos exames clínico, hemograma completo (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, volume globular médio/VGM, concentração de hemoglobina globular média/CHGM, leucócitos, neutrófilos, eosinófilos, linfócitos, monócitos, plaquetas, proteínas plasmáticas totais/PPT) e bioquímica sérica (uréia, creatinina, proteína total, albumina, globulina, colesterol, aspartato aminotransferase/AST, gamaglutamil transferase/GGT, alanino aminotransferase/ALT, glicose e fosfatase alcalina/FA). Para evitar possíveis alterações nas variáveis analisadas, todos os animais foram previamente desverminados e receberam alimentação a base de ração comercial durante todo o período de experimentação.

### 3.3 Delineamento Experimental

Os animais foram divididos de forma aleatória em três grupos: Grupo I (GI), não receberam o anti-inflamatório firocoxib (Previcox® 57/227mg, Merial Saúde Animal Ltda., SP, Brasil); o Grupo II (GII), receberam o anti-inflamatório firocoxib em dose única, por via oral, na dose de 5 mg/kg, 1 hora e 30 minutos antes da indução anestésica com propofol e Grupo III (GIII), receberam o anti-inflamatório firocoxib, por via oral, em dosagem de acordo com o seu peso (5 mg/kg), 40 dias consecutivos, a cada 24 horas, antes da indução anestésica.

Os animais foram submetidos a avaliações clínicas e a duas colheitas de sangue, sendo a primeira realizada no momento da avaliação clínica do animal e a segunda no dia do procedimento anestésico, contudo no GIII foram necessárias avaliações clínicas e colheitas de material com o intervalo de 20 dias para garantir que estes animais continuassem saudáveis durante o experimento. O tempo para as colheitas foram definidos conforme o tempo médio de concentração máxima (GII/após 1h30min) e constante no sangue (GIII/após os 40 dias de administração do AINE).

### 3.4 Análise Laboratorial

As colheitas foram realizadas pela veia jugular (10 mililitros/mL), respectivamente em tubos secos para bioquímica sérica e com anticoagulante EDTA (ácido etileno diamina tetra acético) para a hematologia, e então encaminhadas para análise. Para as avaliações hematológicas foi utilizado um aparelho automático (poch 100iV Diff® - Sysmex Corporation, Kobe, Japan), seguidas pela conferência em lâmina por microscopia. Para as mensurações bioquímicas (Analisa®, Gold Analisa Diagnóstica Ltda., MG, Brasil) os parâmetros uréia, AST e ALT foram determinados pelo método cinético-UV, creatinina, GGT e FA pelo método cinético-colorimétrico, proteína total pelo método colorimétrico-biureto, albumina pelo método colorimétrico-verde de bromocresol, e colesterol e glicose pelo método enzimático-



colorimétrico (Trinder), dosados em analisador semiautomático (Celm SB-190®, CELM – Cia. Equipadora de Laboratórios Modernos, SP, Brasil).

### **3.5 Procedimento Anestésico**

Após jejum sólido de 12 horas e hídrico de 3 horas aferiram-se os parâmetros do exame físico de rotina pré-anestésica e avaliou-se o histórico do animal, baseados nisto os mesmos foram classificados segundo a Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA) como ASA I. Logo após, foi realizada a tricotomia do campo cirúrgico e da face cranial do membro torácico para introdução do cateter intravenoso (Solidor, Bio-Med Healthcare Products Pvt. Ltd., HR, India) através da veia cefálica, por onde foi administrado a fluidoterapia com NaCL 0,9% (10 mL/kg/hora).

Os animais foram induzidos com propofol (Propovan® 10 mg/mL, Cristália – Produtos Químicos e Farmacêuticos – Ltda., SP, Brasil) administrado em incrementos de 0,5 mg/kg durante 15 segundos, com intervalo entre administrações de aproximadamente 15 segundos, e seguiu-se com a intubação orotraqueal, sendo, para tanto, necessários a perda do tônus mandibular, ausência de reflexos e de resistência a tração da língua (RASZPLEWICZ et al., 2013). A qualidade da indução também foi avaliada e expressa segundo os critérios clínicos, como: bom (bom relaxamento muscular, fácil intubação e ausência de tônus mandibular), intermediário (pobre relaxamento muscular, dificuldade na intubação) e ruim (excitabilidade e impossível intubação) (INTELISANO, 2008), então o volume final em mililitros (mL) de propofol foi anotado para posterior avaliação e comparação entre os grupos.

Seguiu-se a manutenção anestésica com isoflurano (Isoflurano, Medicamento Genérico, Instituto Biochimico Indústria Farmacêutica Ltda. RJ, Brasil) em concentração anestésica suficiente para a manutenção no plano 2 do estágio III, baseado nos estágios e planos descritos por Guedel (NATALINI, 2007) administrado diluído em oxigênio a 100% através de vaporizador calibrado (Vaporizador HB 4.3®, HB Hospitalar Indústria Brasileira, SP, Brasil) e sistema anestésico adequado para o peso do animal, onde todos os animais foram mantidos por ventilação espontânea

durante toda anestesia. Previamente ao procedimento cirúrgico, foi realizada a aplicação de cefalotina (Kefalomax® 1g, Instituto Biochimico Indústria Farmacêutica Ltda. RJ, Brasil) (20 mg/kg) como antibioticoprofilaxia pela via intravenosa (IV) e sulfato de morfina (Dimorf® 10 mg/mL, Cristália – Produtos Químicos e Farmacêuticos – Ltda., SP, Brasil) (0,4 mg/kg) como analgésico pela via intramuscular (IM), para a realização do procedimento cirúrgico eletivo. Durante todos os procedimentos os animais ficaram em decúbito dorsal sobre um colchão térmico para a manutenção da temperatura corporal.

As variáveis cardiovasculares e respiratórias foram monitoradas durante toda a anestesia com o auxílio de um monitor multiparamétrico (Omni 612®, Omnimed Indústria e Comércio Ltda., MG, Brasil) e anotadas a cada 5 minutos. Estes valores foram exclusivamente para a avaliação no transoperatório e manutenção do animal durante procedimento anestésico-cirúrgico. Para efeito de diminuição da variação, foram desconhecidos os protocolos utilizados em cada animal pelo patologista clínico, anestesista e cirurgião.

### **3.6 Análise Estatística**

Para a análise estatística, foi realizado o teste de Kolmogorov-Smirnov ( $p > 0,05$ ), para verificar se os resíduos dos dados do modelo estatístico seguiam distribuição normal. Posteriormente, foi realizada análise de variância (ANOVA), seguido pelo Teste de Tukey para verificar diferenças estatísticas entre os tratamentos (GI, GII e GIII), ambos considerando um nível de significância de 5%. Além do efeito do tratamento, foram incluídos ou removidos conforme melhoria na qualidade do ajuste os efeitos de covariáveis contendo os valores iniciais da variável resposta. Para realização de todas as análises foi utilizado o Software SAS® (University Edition, SAS Institute Inc., North Carolina, USA).

## 4 RESULTADOS

Durante o período de administração do firocoxib no GII nenhum animal apresentou efeito adverso, contudo no GIII, durante o período decorrido da administração deste AINE, 2/10 animais apresentaram três ou menos episódios de vômitos esporádicos ao final dos 40 dias.

Em relação aos parâmetros hematológicos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, VGM, CHGM, leucócitos, neutrófilos, eosinófilos, linfócitos, monócitos, plaquetas, PPT) e bioquímica sérica (uréia, creatinina, proteína total, albumina, globulina, colesterol, AST, GGT, ALT, glicose, FA) observou-se diferença estatística significativa para eritrócitos ( $p=0,0044$ ), hemoglobina ( $p=0,0040$ ), hematócrito ( $p=0,0161$ ) e CHGM ( $p=0,0369$ ) no GII em comparação com GI e GIII (Tabela 1), em albumina ( $p=0,0076$ ) no GIII em comparação com GI e GII e em FA ( $p=0,0102$ ) no GII em relação ao GI e GIII (Tabela 2), nos outros parâmetros não foram detectadas diferenças estatísticas conforme o tempo de administração ou não do firocoxib.

A dose média  $\pm$  erro padrão de propofol, em mg/kg, necessária para a indução anestésica de cada grupo foi de  $6,59 \pm 0,49$ ;  $6,10 \pm 0,47$  e  $7,82 \pm 0,75$  para o GI, GII e GIII, respectivamente, não apresentando diferença estatística, contudo no GIII a dose necessária para a indução foi relativamente maior ao ser comparada com GI e GII, assim como todos os animais obtiveram o critério bom pela avaliação de qualidade de indução no momento da intubação.

Tabela 1 - Valores médios e erros-padrão das variáveis hematológicas (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, volume globular médio/VGM, concentração de hemoglobina globular média/CHGM, leucócitos, neutrófilos, eosinófilos, linfócitos, monócitos, plaquetas, proteínas plasmáticas totais/PPT), observadas em cães induzidos com propofol (GI) e submetidos à administração firocoxib (5 mg/kg) 1 hora e 30 minutos antes da indução anestésica (GII) e por 40 dias consecutivos antes da indução anestésica com propofol (à efeito) (GIII) e mantidos com isoflurano em diferentes procedimentos cirúrgicos eletivos.

<b>PARÂMETROS</b>	<b>GRUPO I</b>	<b>GRUPO II</b>	<b>GRUPO III</b>
<b>Eritrócitos (<math>10^6/\text{mm}^3</math>)</b>	7,27 $\pm$ 0,23 <sup>a</sup>	6,40 $\pm$ 0,27 <sup>b</sup>	7,34 $\pm$ 0,31 <sup>a</sup>
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	16,56 $\pm$ 0,57 <sup>a</sup>	14,02 $\pm$ 0,63 <sup>b</sup>	16,54 $\pm$ 0,80 <sup>a</sup>
<b>Hematócrito (%)</b>	47,21 $\pm$ 1,51 <sup>a</sup>	42,21 $\pm$ 1,48 <sup>b</sup>	47,70 $\pm$ 2,01 <sup>a</sup>
<b>VGM (<math>\mu^3</math>)</b>	64,83 $\pm$ 0,58	64,92 $\pm$ 0,41	64,87 $\pm$ 0,49
<b>CHGM (g/dL)</b>	34,99 $\pm$ 0,28 <sup>a</sup>	33,62 $\pm$ 0,29 <sup>b</sup>	34,53 $\pm$ 0,43 <sup>a</sup>
<b>Leucócitos (<math>10^3/\text{mm}^3</math>)</b>	12,34 $\pm$ 0,95	10,74 $\pm$ 0,82	9,34 $\pm$ 0,73
<b>Neutrófilos (<math>10^3/\text{mm}^3</math>)</b>	7,14 $\pm$ 0,63	6,78 $\pm$ 0,69	5,16 $\pm$ 0,50
<b>Eosinófilos (<math>10^3/\text{mm}^3</math>)</b>	1,34 $\pm$ 0,32	1,58 $\pm$ 0,55	1,59 $\pm$ 0,48
<b>Linfócitos (<math>10^3/\text{mm}^3</math>)</b>	2,51 $\pm$ 0,44	1,73 $\pm$ 0,23	2,23 $\pm$ 0,33
<b>Monócitos (<math>10^3/\text{mm}^3</math>)</b>	0,80 $\pm$ 0,09	0,72 $\pm$ 0,10	0,51 $\pm$ 0,11
<b>Plaquetas (<math>10^3/\text{mm}^3</math>)</b>	271,40 $\pm$ 17,92	283,90 $\pm$ 25,21	285,20 $\pm$ 17,14
<b>PPT (g/dL)</b>	6,78 $\pm$ 0,28	6,70 $\pm$ 0,24	6,95 $\pm$ 0,46

As letras A e B representam as médias que diferiram estatisticamente pelo teste de Tukey ( $p < 0,05$ ). Eritrócitos  $p = 0,0044$ . Hemoglobina  $p = 0,0040$ . Hematócrito  $p = 0,0161$ . CHGM  $p = 0,0369$ .

Tabela 2 - Valores médios e erros-padrão das variáveis de bioquímica sérica (uréia, creatinina, proteína total, albumina, globulina, colesterol, aspartato aminotransferase/AST, gamaglutamil transferase/GGT, alanino aminotransferase/ALT, glicose, fosfatase alcalina/FA), observadas em cães induzidos com propofol (GI) e submetidos à administração firocoxib (5 mg/kg) 1 hora e 30 minutos antes da indução anestésica (GII) e por 40 dias consecutivos antes da indução anestésica com propofol (à efeito) (GIII) e mantidos com isoflurano em diferentes procedimentos cirúrgicos eletivos.

<b>PARÂMETROS</b>	<b>GRUPO I</b>	<b>GRUPO II</b>	<b>GRUPO III</b>
<b>Ureia (mg/dL)</b>	36,50 ± 5,50	38,60 ± 2,60	42,40 ± 3,83
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	1,07 ± 0,06	1,05 ± 0,06	1,10 ± 0,04
<b>Proteína Total (g/dL)</b>	7,07 ± 0,23	7,45 ± 0,60	7,36 ± 0,42
<b>Albumina (g/dL)</b>	3,70 ± 0,10 <sup>a</sup>	3,60 ± 0,15 <sup>a</sup>	3,48 ± 0,15 <sup>b</sup>
<b>Globulina (g/dL)</b>	3,47 ± 0,26	3,75 ± 0,66	3,88 ± 0,42
<b>Colesterol (mg/dL)</b>	175,60 ± 13,57	175,00 ± 20,16	151,10 ± 11,08
<b>AST (UI/L)</b>	35,70 ± 4,90	29,11 ± 3,39	29,33 ± 2,71
<b>GGT (UI/L)</b>	4,80 ± 0,62	6,40 ± 0,68	5,33 ± 0,68
<b>ALT (UI/L)</b>	49,00 ± 8,21	39,90 ± 3,34	43,33 ± 5,93
<b>Glicose (mg/dL)</b>	115,30 ± 9,42	127,00 ± 5,67	117,40 ± 5,98
<b>FA (UI/L)</b>	67,80 ± 10,31 <sup>a</sup>	55,50 ± 14,22 <sup>b</sup>	69,33 ± 15,04 <sup>a</sup>

As letras A e B representam as médias que diferiram estatisticamente pelo teste de Tukey ( $p < 0,05$ ). Albumina  $p = 0,0076$ . FA  $p = 0,0102$ .

## 5 DISCUSSÃO

O uso do firocoxib não promoveu alterações no exame clínico, mesmo após 40 dias de administração, porém dois animais do GIII apresentaram de dois a três episódios de vômito ao final do tratamento. Podemos relacionar este efeito a inibição da isoforma cicloxigenase-1 (COX-1), que segundo McCann et al. (2004), após estudos *in vitro* o firocoxib demonstrou afinidade 350 a 430 vezes maior para COX-2, contudo ao obter a concentração plasmática em regimes terapêuticos ainda possui mínimos efeitos em COX-1, que é a forma constitutiva (LEES et al. 2004).

A administração do firocoxib de maneira única (GII) ou prolongada (GIII) respeitou a farmacodinâmica conhecida deste fármaco, e com isto demonstramos de maneira favorável a tolerância deste AINE, não sendo observadas outras alterações clínicas, como mudança no apetite, diarreia ou presença de sangue nas fezes, corroborando com os estudos realizados por Clark (2006), Ryan et al. (2006), Joubert (2009) e Autefage et al. (2011), que ao administrarem firocoxib pela via oral em cães, na dose de 5 mg/kg, uma vez ao dia, durante longos períodos relataram baixos efeitos adversos, já doses superiores a esta acarretaram a diminuição do apetite, vômito, diarreia e gastrite (CLARK, 2006).

Todas as variáveis hematológicas observadas encontravam-se dentro do intervalo de referência para a espécie em questão, assim como o relatado por Rizzi et al. (2010), contudo, os valores de eritrócitos, hemoglobina, hematócrito e CHGM foram estatisticamente significativos ao compararmos o GII com GI e GIII, e apesar dos valores de leucócitos e neutrófilos não apresentarem diferença, estes foram relativamente inferiores no GIII em comparação com GI e GII.

Andrès e Maloisel (2008) correlacionaram a anemia, agranulocitose ou neutropenia aguda à administração única ou crônica de AINE, em humanos; estas alterações são incomuns em animais, porém já foi descrita em cães. Durante o estudo não observamos manifestações clínicas induzidas pelo uso único ou contínuo do fármaco, sugerindo que doses terapêuticas do firocoxib não acarretam efeitos adversos relacionados aos parâmetros hematológicos, podendo ser utilizado de maneira confiável nesta espécie, corroborando com Steagall et al. (2007).

Na avaliação da bioquímica sérica, todas as variáveis mantiveram-se dentro do intervalo de referência para cães (MEYER e HARVEY, 2004), porém a albumina apresentou diferença estatística no GIII em comparação com GI e GII, e FA demonstrou diferença nos valores do GII em comparação com GI e GIII. Os outros dados não apresentaram diferença estatística significativa entre os grupos, porém os valores avaliados de ureia, creatinina, proteína total, globulina, GGT e glicose aumentaram, em contraste, as variáveis colesterol, AST e ALT diminuíram no GIII ao compararmos com o GI e GII.

As alterações renais são relacionadas comumente ao uso de AINE, podendo afetar o órgão em condições de perfusão reduzida, porém animais saudáveis são relativamente imunes aos efeitos adversos destes medicamentos (PAPICH, 2008). Para Raekallio et al. (2006), métodos como cintilografia renal ou taxa de filtração glomerular (TFG) são marcadores sensíveis para alterações renais mesmo na fase inicial, porém pela facilidade de avaliação sob condições clínicas, a função renal foi mensurada pelas concentrações séricas de ureia e creatinina (STEAGALL et al., 2007).

Neste estudo as variáveis permaneceram dentro do intervalo de referência estabelecido devido o uso da dose terapêutica recomendada para o fármaco e ausência de manifestações clínicas pré-existentes ou sintomatologia associada a alguma disfunção renal, não acarretando alterações nos valores da bioquímica sérica, diferindo dos resultados encontrados por Borges et al. (2012) na terapia prolongada com celecoxibe em cães saudáveis, onde constatou diminuição e prejuízo da função renal. Vale ressaltar que é importante realizar o acompanhamento dos animais que fazem o uso contínuo de firocoxib e ter cautela nos que possuem fatores de risco para doença renal.

Na avaliação da função hepática, as concentrações séricas de proteína total, globulina, GGT, glicose e FA aumentaram, em contraste os parâmetros albumina, colesterol, AST e ALT diminuíram, ao compararmos o GII e GIII com GI. Um fato importante ao se instituir a terapia com AINE é a ocorrência de alterações no perfil hepático, pois segundo Lee (2003), o uso desta classe de medicamento possui potencial para causar lesões hepáticas, com isto podemos sugerir que as alterações observadas ao final dos 40 dias possam estar relacionadas à farmacocinética do firocoxib no organismo, metabolização por desalquilação e glucoronidação no fígado e eliminação pela bile, contudo a permanência dos valores dentro do intervalo de

referência e a ausência de sinais clínicos relacionados à disfunção hepática demonstram a segurança do medicamento para o fígado, assim como visto por Hanson et al. (2006), Ryan et al. (2006) e Steagall et al. (2007), que comprovaram que o uso de firocoxib não possui potencial hepatotóxico na dose indicada.

Segundo Meyer e Harvey (2004), a albumina é sintetizada exclusivamente pelo fígado, e as causas de diminuição estão relacionadas com alterações hepáticas primárias e secundárias ou desnutrição. O uso de AINE também está correlacionado com a hipoalbuminemia (CLARK 2006; BARBOSA et al. 2010; CARNEIRO et al. 2014), já que o mesmo possui potencial hepatotóxico (LEE, 2003), contudo, durante o período de estudo os animais passaram por avaliações clínicas diárias e recebiam dieta adequada a base de ração comercial, não sendo detectada nenhuma doença ou manifestação clínica relacionada a este parâmetro que justifique a sua alteração, portanto, tal diminuição foi associada ao uso contínuo do firocoxib e ao seu potencial de ligação com as proteínas plasmáticas (96%). Esta mesma alteração também foi detectada por Clark (2006), sendo apenas transitória e retornando aos valores normais ao final do tratamento com firocoxib. Com isto, mais estudos devem ser considerados para elucidar esta capacidade de diminuição de proteínas plasmáticas e a ausência de lesões hepáticas durante o seu uso contínuo.

Com relação ao procedimento anestésico, optou-se pela não utilização de MPA, para que não houvesse efeito de outros fármacos sobre a avaliação da dose do propofol no momento da indução anestésica nos grupos estudados. E apesar de não possuir diferença estatística, as médias  $\pm$  erros padrão foram de  $6,59 \pm 0,49$ ;  $6,10 \pm 0,47$  e  $7,82 \pm 0,75$  para o GI, GII e GIII, respectivamente. Nota-se que a dose necessária para a indução do GIII foi superior em comparação com os outros grupos, e todos os animais obtiveram o critério bom de avaliação para a indução anestésica, corroborando com Camargo et al. (2011), onde notaram que os cães que receberam firocoxib (5 mg/kg), a dose do propofol no momento da indução foi superior mesmo quando se faz o uso neuroleptoanalgesia.

Esta maior dose do propofol pode estar relacionada diretamente aos efeitos hematológicos e bioquímicos causados pelo uso contínuo deste AINE, hipoalbuminemia; Schywalsky et al. (2005) realizaram estudos *in vitro* e detectaram que a concentração da albumina ligada ao propofol pode variar em casos de hiper- ou hipoalbuminemia, resultando na demanda alterada do agente anestésico. Pode-se afirmar que houve o aumento da dose do propofol no momento da indução



anestésica em cães que fizeram o uso contínuo de firocoxib em comparação com os outros grupos, portanto a população de animais que fazem o uso contínuo de firocoxib e que serão submetidos a um procedimento anestésico possuem particularidades que devem ser levadas em consideração no momento da indução anestésica. Vale ressaltar que em outras modalidades anestésicas, como anestesia total intravenosa, as doses de manutenção também poderão sofrer alterações.

## 6 CONCLUSÃO

Baseado nos resultados obtidos, os autores evidenciaram que a utilização única ou prolongada do firocoxib promoveu uma discreta alteração nas variáveis hematológicas e bioquímicas, a qual ocasionou uma variação na dose do propofol a ser utilizada no momento da indução anestésica. Adicionalmente, não foram observados grandes efeitos adversos com o uso deste AINE, confirmando a sua segurança no uso único ou contínuo. Portanto, a terapia médica instituída com este AINE é um fator a ser considerado no momento da indução anestésica com propofol. Baseado nisto, sugere-se que esta variação encontrada na dose do propofol, também poderá acarretar em modificações para outras modalidades anestésicas como, anestesia total intravenosa.

## REFERÊNCIAS

AMENGUAL, M.; FLAHERTY, D.; AUCKBURALLY, A. et al. An evaluation of anesthetic induction in healthy dogs using rapid intravenous injection of propofol or alphaxalone. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.40, n.2, p.115–123, 2013.

ANDRÈS, E.; MALOISEL, F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Current opinion in hematology*, v.15, n.1, p.15-21, 2008.

AUTEFAGE, A.; PALISSIER, F.M.; ASIMUS, E. et al. Long term efficacy and safety of firocoxib in the treatment of dogs with osteoarthritis. *Veterinary Record*, v.168, n.23, p.617, 2011.

BARBOSA, C.M.; SAKATE, M.; CAMPLESI, A.C. et al. Avaliações hematológicas e bioquímicas do uso de diclofenaco de sódio, meloxicam e firocoxib em ratos. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v.47, n.2, p.118-126, 2010.

BHATTACHARYA, A. A.; CURRY, S.; FRANKS, N. P. Binding of the general anesthetics propofol and halothane to human serum albumin. *The Journal of Biological Chemistry*, v.275, n.49, p.38731-38738, 2000.

BORGES, M.; MELCHERT, A.; FILHO, R.M. et al. Função renal, hepática e cardíaca de cães hígdos sob terapia prolongada com celecoxibe. *Ciência Rural*, v.42, n.10, p.1844-1850, 2012.

CAMARGO, J.B.; STEAGALL, P.V.M.; MINTO, B.W. et al. Post-operative analgesic effects of butorphanol or firocoxib administered to dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.38, n.3, p.252-259, 2011.

CANCEDDA, S.; SABATTINI, S.; BETTINI, G. et al. Combination of radiation therapy and firocoxib for the treatment of canine nasal carcinoma. *Veterinary radiology & ultrasound: the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, v.56, n.3, p.1-9, 2015.

CARNEIRO, S.C.M.C.; FONSECA-ALVES, C.E.; VICENTE, I.S.T. et al. Efeitos do meloxicam sobre as avaliações hematológica e bioquímica renal de cães adultos saudáveis. *Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública*, v.1, n.1, p.1-7, 2014.

CLARK, T.P. The Clinical Pharmacology of Cyclooxygenase-2–Selective and Dual Inhibitors. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, v.36, n.5, p.1061–1085, 2006.

- GU, J.; LU, K.; XIA, P. et al. Pharmacokinetics of propofol and extrahepatic UGT1A6 gene expression in anhepatic rats. *Pharmacology*, v.84, n.4, p.219–226, 2009.
- HANSON, P.D.; BROOKSKC, C.J.; CONZEMIUS, M. et al. Efficacy and safety of firocoxib in the management of canine osteoarthritis under field conditions. *Veterinary therapeutics: research in applied veterinary medicine*, v.7, n.2, p.127–140, 2006.
- HAZEWINKEL, H.A.W.; BROM, W.E.; THEYSE, L.F.H. et al. Comparison of the effects of firocoxib, carprofen and vedaprofen in a sodium urate crystal induced synovitis model of arthritis in dogs. *Research in veterinary science*, v.84, n.1, p.74-79, 2008.
- INTELISANO, T.R.; KITAHARA, F.R.; OTSUKI, D.A. et al. Total intravenous anaesthesia with propofol-racemic ketamine and propofol-S-ketamine: A comparative study and haemodynamic evaluation in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.28, n.4, p.216-222, 2008.
- JOUBERT, K.E. The effects of firocoxib (Previcox™) in geriatric dogs over a period of 90 days. *Journal of the South African Veterinary Association*, v.80, n.3, p.179-184, 2009.
- LANA, S. E.; RUTTEMAN, G.R.; WITHROW, S.J. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M.W.B., Ed(s). *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, Philadelphia: Saunders Company, 2007. p. 619-636.
- LEE, W.M. Drug induced hepatotoxicity. *The New England Journal of Medicine*, v.349, n.5, p.474-85, 2003.
- LEES, P.; LANDONI, M.F.; GIRAUDEL, J. et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of non steroidal anti-inflammatory drugs in veterinary species. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, v.27, n.6, p.479-490, 2004.
- MANNARINO, R.; LUNA, S.P.L.; MONTEIRO, E.R. et al. Minimum infusion rate and hemodynamic effects of propofol, propofol-lidocaine and propofol-lidocaine-ketamine in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.39, n.2, p.160-173, 2012.
- McCANN, M.E.; ANDERSEN, D.R.; ZHANG, D. et al. In vivo effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in dogs with experimentally induced synovitis. *American journal of veterinary research*, v.65, n.4, 503-512, 2004.
- MEYER, D.J.; HARVEY, J.W. *Veterinary laboratory medicine: interpretation & diagnosis*. 2ª Ed. Philadelphia: Saunders Company, 2004, 351p.
- MIRA, A.; WOUK, A.F.P.F. Dosagem de proteína C reativa em cadelas com piometra associada à SRIS/sepsis antes e após administração de Firocoxib (Previcox). *MEDVEP. Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação*, v.9, n. 30, p.508-512, 2011.
- MUIR, W.M. Considerações sobre anestesia geral. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. Ed(s). *Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia*

*Veterinária* [Tradução Carlos Augusto Araújo Valadão], São Paulo: Roca, 2013. p. 7-37.

NATALINI, C.C. Teorias e Técnicas em Anestesiologia Veterinária. 1ª Ed. Porto Alegre : Artmed, 2007, 296p.

PAPICH, M.G. An update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in small animals. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, v.38, n.6, p.1243-1266, 2008.

PETERS, T. All about Albumin: Biochemistry, Genetics, and Medical Applications 1ª Ed. San Diego: Academic Press, 1995, 432p.

RAEKALLIO, M.R.; HIELM-BJORKMAN, A.K.; KEJONEN, J. et al. Evaluation of adverse effects of long-term orally administered carprofen in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.228, n.6, p.876-880, 2006.

RASZPLEWICZ, J.; MACFARLANE, P.; WEST, E. Comparison of sedation scores and propofol induction doses in dogs after intramuscular premedication with butorphanol and either dexmedetomidine or medetomidine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.40, n.6, p.584-589, 2013.

RIZZI, T.E.; MEINKOTH, J.H.; CLINKENBEARD, K.D. Normal Hematology of the Dog. In: WEISS, D.J.; JANE WARDROP, K. Ed(s). Schalm's veterinary hematology 6ª Ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2010, p. 799-810.

RYAN, W.G.; MOLDAVE, K.; CARITHERS, D. Clinical effectiveness and safety of a new NSAID, firocoxib: a 1,000 dog study. *Veterinary therapeutics: research in applied veterinary medicine*, v.7, n.2, p.119-126, 2006.

SCHYWALSKY, M.; IHMSEN, H.; KNOLL, R. et al. Binding of propofol to human serum albumin human. *Arzneimittelforschung*, v.55, n.6, p.303-306, 2005.

SIMARD, J.R.; ZUNSZAIN, P.A.; HÁ, C–E. et al. Locating high-affinity fatty acid-binding sites on albumin by x-ray crystallography and NMR spectroscopy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v.102, n.50, p.17958-17963, 2005.

STEAGALL, P.V.M.; MANTOVANI, F.B.; FERREIRA, T.H. et al. Evaluation of the adverse effects of oral firocoxib in healthy dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, v.30, n.3, p.218 – 223, 2007.

TRANQUILLI, W.J.; THURMON, C.J, GRIMM, K.A. Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária [tradução Carlos Augusto Araújo Valadão]. 4ª Ed. São Paulo : Roca, 2013, 1192p.

## APÊNDICE A – ARTIGO CIENTÍFICO

### **Effects of firocoxib on hematological and biochemical parameters and the propofol dose required for anesthesia induction in dogs**

**Lianna G Gomes\*, Nathalie MB Dower\*, Matias B Stocco\*, Deise C Schroder•, Daiane Poletto•, Felipe G da Silva‡, Luciana D Guimarães†, & Roberto L Souza†**

\*Graduate Program in Veterinary Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Federal University of Mato Grosso, Cuiabá, Brazil.

•Resident of the Uniprofessional Program in Veterinary Medicine, Federal University of Mato Grosso, Cuiabá, Brazil.

‡Faculty of Agronomy and Animal Sciences, Federal University of Mato Grosso, Cuiabá, Brazil.

†Faculty of Veterinary Medicine, Federal University of Mato Grosso, Cuiabá, Brazil.

**Correspondence:** Lianna G Gomes, Graduate Program in Veterinary Sciences. Veterinary Hospital, Federal University of Mato Grosso, Cuiabá, Mato Grosso, Brazil, 78060-900.

E-mail: [liannaghisi@gmail.com](mailto:liannaghisi@gmail.com).

Tel: +55 (65) 3615-8662

#### **Acknowledgments**

The authors thank FAPEMAT - Research Support Foundation of Mato Grosso, MT, Brazil.

## ABSTRACT

*Objective* This study evaluated the hematological and biochemical changes, as well as the change in propofol dose required for anesthesia induction in dogs, pretreated or not, in response to a single dose or continuous use of the nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) firocoxib.

*Methods* Thirty animals (mean  $\pm$  standard deviation) weighing  $8.1 \pm 5.3$  kg and aged  $40.7 \pm 36.2$  months were included in this study. The animals were then divided into groups: Group I (GI) did not receive firocoxib, Group II (GII) received a single dose (5 mg/kg) 90 minutes before anesthesia induction, and Group III (GIII) received the same dose (5 mg/kg) for 40 consecutive days before induction of anesthesia with propofol. Hematological and biochemical evaluations were conducted.

*Results* All variables remained within the reference range, but averages differed statistically between GII and GIII, according to the Tukey test ( $P < 0.05$ ). The average doses of propofol (mg/kg) were  $6.6 \pm 0.5$ ,  $6.1 \pm 0.5$ , and  $7.8 \pm 0.7$  for GI, GII, and GIII, respectively.

*Clinical Relevance* We observed hematological and biochemical changes and increased propofol dose for induction of anesthesia in GIII, which must be taken into account because it may also change doses of the drug in other anesthetic methods.

*Keywords* anti-inflammatory non-steroidal drugs (NSAIDs), cyclooxygenase-2 (COX-2), anesthesia, blood count, serum biochemistry.

## INTRODUCTION

Firocoxib is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) that operates through the selective inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2). After oral administration (5 mg/kg), approximately 96% of firocoxib binds to plasma proteins, and may lead to decreased serum

albumin levels and possible adverse effects on the gastrointestinal system (Clark 2006). As a drug used continuously and safely, this NSAID is present in different therapeutic protocols, and it is known that during treatment there may be the possibility of these animals needing and being submitted to anesthetic-surgical procedures.

From the plasma proteins, the albumin is the most abundant, non-glycosylated multifunctional protein with attributes for binding, transport properties, antioxidant roles, and enzymatic activity (Peters 1995). Binding to albumin is a determining factor in the distribution and pharmacokinetics of several drugs, including anesthetics (Simard et al., 2005). It is known that propofol binds to plasma proteins, and cases of hyper- or hypoalbuminemia result in alterations in the required dose of this anesthetic (Schywalsky et al., 2005).

In veterinary medicine, therapeutic protocols that standardize the use of COX-2 inhibitors are lacking. Therefore, this study aimed to investigate the possible changes in hematologic and biochemical parameters and in propofol doses to be used at the time of anesthesia induction in response to single or continuous use of firocoxib. The hypothesis of a change in the dose of propofol required for anesthesia induction in dogs is based on the property of firocoxib and propofol to bind to plasma proteins.

## MATERIALS AND METHODS

### *Animals*

This study was approved by the Ethics Committee for Animal Use of the Federal University of (XX) under protocol number 23108.097695/2015-26 and written informed consent was obtained from the owners of the dogs used in the study. Thirty dogs of different breeds were selected, aged  $40.7 \pm 36.2$  months and weighing  $8.1 \pm 5.3$  kg (mean  $\pm$  standard deviation), from the routine of elective surgeries of the Veterinary Hospital of the Federal



University of (XX). The dogs were clinically healthy based on the results of clinical tests, blood count (erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin concentration [MCHC], leukocytes, neutrophils, eosinophils, lymphocytes, monocytes, platelets, and total plasma protein) and biochemical tests (urea, creatinine, total protein, albumin, globulin, cholesterol, aspartate aminotransferase [AST], gamma glutamyl transferase [GGT], alanine aminotransferase [ALT], glucose, and alkaline phosphatase [ALP]). All the animals were previously dewormed and received food based on commercial feed.

### *Experimental Design*

The dogs were divided into three groups: Group I (GI,  $n = 10$ ), which did not receive firocoxib (Previcox, MERIAL, Saúde Animal Ltda., SP, Brazil); Group II (GII,  $n = 10$ ), which received a single dose of firocoxib (5 mg/kg) orally at 1 hour and 30 minutes before induction of anesthesia with propofol; and Group III (GIII,  $n = 10$ ), which received firocoxib (5 mg/kg) orally for 40 consecutive days (Ryan et al., 2008) before induction of anesthesia. Blood was collected at two time points per animal: first during the animals' clinical evaluation and on the day of the anesthetic procedure (GI), time at which firocoxib reached its peak concentration in the blood (at 1 hour and 30 minutes after administration) (GII), and time at which the firocoxib concentration in the blood became stable (40 days after administration) (GIII).

### *Laboratory Analysis*

Blood samples were collected from the jugular vein (10 mL) in dry tubes and in tubes containing the anticoagulant ethylenediaminetetraacetic acid. An automatic device (poch 100iV Diff - Sysmex Corporation, Kobe, Japan) was used for the blood test, followed by microscopic examination. Regarding the biochemical analysis, urea, AST, and ALT levels were determined using the UV kinetic method; creatinine, GGT, and ALP levels were

determined using the kinetic colorimetric method; total protein was determined using the colorimetric-biuret method; albumin level was determined using the colorimetric bromocresol green method; and cholesterol and glucose concentrations were determined using the enzymatic colorimetric method (Trinder) and quantified using a semi-automatic analyzer (Celm SB-190, CELM - Cia. Equipadora de Laboratórios Modernos, SP, Brazil).

#### *Anesthetic Procedure*

After fasting from solid foods for 12 hours and water for 3 hours, the animals were classified according to American Society of Anesthesiologists (ASA) grading as ASA I, based on clinical history and examination. Catheterization was performed through the cephalic vein with an intravenous catheter (Solidor, Bio-Med Healthcare Products Pvt. Ltd., HR, India) of adequate size, and an NaCl 0.9% solution was administered (10 mL/kg/h).

Anesthesia was induced with propofol (10 mg/mL, Cristália – Produtos Químicos e Farmacêuticos – Ltda., SP, Brazil), administered in increments of 0.5 mg/kg for 15 seconds, with a dosing interval of approximately 15 seconds. The loss of mandibular tone and the absence of gag reflexes and tensile strength of the tongue were considered to indicate successful intubation (Raszplewicz et al., 2013). The final volume in milliliters was recorded for analysis and comparison between groups. Soon after that, morphine sulfate (Dimorf® 10 mg/mL, Cristália – Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda., SP, Brazil) at 0.4 mg/kg was applied as analgesic. In order to prevent bias, the protocols employed in each animal by the clinical pathologist and anesthesiologist were unknown and always performed by the same person.

#### *Statistical Analysis*

The Kolmogorov–Smirnov test ( $P > 0.05$ ) was conducted to verify that the data followed a normal distribution. Later, an analysis of variance was conducted, followed by a Tukey test

with a significance level of 5%. SAS Software was used for all analyses (University Edition, SAS Institute Inc., NC, USA).

## RESULTS

Regarding hematological and biochemical variables, statistical differences were observed for erythrocytes ( $p = 0.0044$ ), hemoglobin ( $p = 0.0040$ ), hematocrit ( $p = 0.0161$ ), and MCHC ( $p = 0.0369$ ) in GII compared to GIII and GI; albumin ( $p = 0.0076$ ) in GIII compared to GI and GII; and in ALP ( $p = 0.0102$ ) in GII compared to GI and GIII (Table 1). Despite the other variables not presenting statistical differences, leukocyte and neutrophil counts were lower in GIII. Serum concentrations of total protein, globulin, GGT, and glucose were higher, and those of cholesterol, AST, and ALT lower in GIII compared to the other two groups. All variables remained within the reference range during administration of firocoxib.

The propofol doses (mg/kg; mean  $\pm$  standard deviation) required for anesthesia induction were  $6.6 \pm 0.5$ ,  $6.1 \pm 0.5$ , and  $7.8 \pm 0.7$  for GI, GII and GIII, respectively, with no significant differences among them.

## DISCUSSION

Andrès and Maloisel (2008) correlated anemia, neutropenia, and acute agranulocytosis with the single administration and chronic use of NSAIDs, in humans. This problem even less common in domestic animals, but has been documented in dogs; which suggests that therapeutic doses of firocoxib do not cause adverse effects related to hematological variables, and can be used reliably.

It is suggested that the changes in hepatic profile observed at the end of the 40 days were related to the pharmacokinetics of firocoxib, metabolism by dealkylation and glucuronidation in the liver, and elimination through bile, but the fact that these values

remained within the reference range, combined with the absence of clinical signs related to liver dysfunction, demonstrates the safety of the drug, a result corroborated by Ryan et al. (2008) and Steagall et al. (2007).

During the study, the animals underwent clinical evaluations and received adequate diet, and no disease or clinical manifestation that justified the change in albumin values was detected. Hence, it can be concluded that this change was associated with the use of firocoxib and its potential for binding to plasma proteins, disagreeing the results of Clark (2006), who linked firocoxib use to hypoalbuminemia.

Despite serum urea and creatinine are not highly sensitive markers, remained within the reference range because of the use of the recommended dose, and there were no pre-existing clinical manifestations associated with renal dysfunction. Our observations differed from those of Borges et al. (2012), who found decreased and impaired renal function in dogs upon prolonged therapy with celecoxib, by laboratory tests. Follow up of animals receiving firocoxib is critical and caution should be exercised when administering it to those with risk factors for kidney disease.

We opted for the non-use of premedication to avoid effects of other drugs on anesthesia induction. The propofol dose required for anesthesia induction in GIII was higher, in line with the findings of Camargo et al. (2011), who noted that, for dogs receiving firocoxib (5 mg/kg), the dose of propofol required for induction of anesthesia was greater even when using neuroleptanalgesia. We attribute this to the hematological effects of using this NSAID, in agreement with the findings of an *in vitro* study by Schywalsky et al. (2005), which revealed a variation in the concentration of albumin bound to propofol in cases of hyper- or hypoalbuminemia, resulting in a change in the required dose of the anesthetic agent.

The limitation of this study may be related to the size of the study population, since a larger number of individuals can add more results. As well as different ranges firocoxib administration or even dosing in patients with comorbidities, could add new concepts.

## CONCLUSION

Our results indicated mild hematological and biochemical changes, as well as variation in the propofol dose required for anesthesia induction, in response to a single dose as well as continuous administration of firocoxib. The dose of anesthetic should be taken into account in animal populations treated with this NSAID because it may also have an effect when other anesthetic methods, such as total intravenous anesthesia, are used.

## REFERENCES

- Andrès, E., Maloisel, F. (2008) Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Current opinion in hematology*, 15, 15-21.
- Borges, M., Melchert, A., Filho, R.M., et al. (2012) Função renal, hepática e cardíaca de cães hígdos sob terapia prolongada com celecoxibe. (Renal, hepatic and cardiac function in healthy dogs during long-term celecoxib therapy). *Ciência Rural*, 42, 1844-1850.
- Camargo, J.B., Steagall, P.V.M., Minto, B.W., et al. (2011) Post-operative analgesic effects of butorphanol or firocoxib administered to dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 38, 252-259.
- Clark, T.P. (2006) The Clinical Pharmacology of Cyclooxygenase-2–Selective and Dual Inhibitors. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 36, 1061–1085.
- Peters, T. (1995) All about Albumin: Biochemistry, Genetics, and Medical Applications. 1st edn. Academic Press, San Diego, CA, 432p.
- Raszplewicz, J., MacFarlane, P., West, E. (2013) Comparison of sedation scores and propofol induction doses in dogs after intramuscular premedication with butorphanol and either dexmedetomidine or medetomidine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 40, 584-589.
- Ryan, W.G., Moldave, K., Carithers, D. (2008) Clinical effectiveness and safety of a new NSAID, firocoxib: a 1,000 dog study. *Veterinary therapeutics: research in applied veterinary medicine*, 7, 119-126.

Schywalsky, M., Ihmsen, H., Knoll, R., et al. (2005) Binding of propofol to human serum albumin human. *Arzneimittelforschung*, 55, 303-306.

Simard, J.R., Zunszain, P.A., Há, C–E., et al. (2005) Locating high-affinity fatty acid-binding sites on albumin by x-ray crystallography and NMR spectroscopy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102, 17958-17963.

Steagall, P.V.M., Mantovani, F.B., Ferreira, T.H., et al. (2007) Evaluation of the adverse effects of oral firocoxib in healthy dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 30, 218 – 223.

Table 1. Mean values and standard errors of the variables measured before induction of anesthesia in dogs with no treatment (Group I,  $n = 10$ ), 1 hour and 30 minutes after a single oral administration of firocoxib (5 mg/kg, Group II,  $n = 10$ ) or after daily oral administration of firocoxib (5 mg/kg) for 40 days (Group III,  $n = 10$ ).

	<b>GROUP I</b>	<b>GROUP II</b>	<b>GROUP III</b>
<b>Hematological Parameters</b>			
<b>Erythrocytes (<math>10^6/\text{mm}^3</math>)</b>	$7.3 \pm 0.2^a$	$6.4 \pm 0.3^b$	$7.3 \pm 0.3^a$
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	$16.6 \pm 0.6^a$	$14.0 \pm 0.6^b$	$16.5 \pm 0.8^a$
<b>Hematocrit (%)</b>	$47.2 \pm 1.5^a$	$42.2 \pm 1.5^b$	$47.7 \pm 2.0^a$
<b>MCV (<math>\mu^3</math>)</b>	$64.8 \pm 0.6$	$64.9 \pm 0.4$	$64.9 \pm 0.5$
<b>MCHC (g/dL)</b>	$35.0 \pm 0.3^a$	$33.6 \pm 0.3^b$	$34.5 \pm 0.4^a$
<b>Leukocytes (<math>10^3/\text{mm}^3</math>)</b>	$12.3 \pm 1.0$	$10.7 \pm 0.8$	$9.3 \pm 0.7$
<b>Neutrophils (<math>10^3/\text{mm}^3</math>)</b>	$7.1 \pm 0.6$	$6.8 \pm 0.7$	$5.2 \pm 0.5$
<b>Eosinophils (<math>10^3/\text{mm}^3</math>)</b>	$1.3 \pm 0.3$	$1.6 \pm 0.5$	$1.6 \pm 0.5$
<b>Lymphocytes (<math>10^3/\text{mm}^3</math>)</b>	$2.5 \pm 0.4$	$1.7 \pm 0.2$	$2.2 \pm 0.3$
<b>Monocytes (<math>10^3/\text{mm}^3</math>)</b>	$0.8 \pm 0.1$	$0.7 \pm 0.1$	$0.5 \pm 0.1$
<b>Platelets (<math>10^3/\text{mm}^3</math>)</b>	$271.4 \pm 17.9$	$283.9 \pm 25.2$	$285.2 \pm 17.1$
<b>TPP (g/dL)</b>	$6.8 \pm 0.3$	$6.7 \pm 0.2$	$6.9 \pm 0.5$
<b>Biochemical Parameters</b>			
<b>Urea (mg/dL)</b>	$36.5 \pm 5.5$	$38.6 \pm 2.6$	$42.4 \pm 3.9$
<b>Creatinine (mg/dL)</b>	$1.1 \pm 0.1$	$1.1 \pm 0.1$	$1.1 \pm 0.05$
<b>Total protein (g/dL)</b>	$7.0 \pm 0.2$	$7.4 \pm 0.6$	$7.4 \pm 0.4$
<b>Albumin (g/dL)</b>	$3.7 \pm 0.1^a$	$3.6 \pm 0.1^a$	$3.5 \pm 0.1^b$
<b>Globulin (g/dL)</b>	$3.5 \pm 0.3$	$3.7 \pm 0.7$	$3.9 \pm 0.4$
<b>Cholesterol (mg/dL)</b>	$175.6 \pm 13.6$	$175.0 \pm 20.1$	$151.1 \pm 11.1$



<b>AST (UI/L)</b>	35.7 ± 4.9	29.1 ± 3.4	29.3 ± 2.7
<b>GGT (UI/L)</b>	4.8 ± 0.6	6.4 ± 0.7	5.3 ± 0.7
<b>ALT (UI/L)</b>	49.0 ± 8.2	39.9 ± 3.3	43.3 ± 5.9
<b>Glucose (mg/dL)</b>	115.3 ± 9.4	127.0 ± 5.7	117.4 ± 6.0
<b>ALP (UI/L)</b>	67.8 ± 10.3 <sup>a</sup>	55.5 ± 14.2 <sup>b</sup>	69.3 ± 15.0 <sup>a</sup>

---

Erythrocytes  $p = 0.0044$ ; Hemoglobin  $p = 0.0040$ ; Hematocrit  $p = 0.0161$ ; CHGM  $p = 0.0369$ ; Albumin  $p = 0.0076$ ; ALP  $p = 0.0102$ . Different low case letters within the same row are significantly different ( $p < 0.05$ ).

## APÊNDICE B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO

### Submission Confirmation

---

Thank you for your submission

---

**Submitted to**

Journal of Small Animal Practice

**Manuscript ID**

JSAP-2017-0006

**Title**

Effects of firocoxib on hematological and biochemical parameters and the propofol dose for anesthesia induction

**Authors**

Gomes, Lianna  
Dower, Nathalie  
Stocco, Matias  
Schroder, Deise  
Poletto, Daiane  
Silva, Felipe  
Guimarães, Luciana  
Souza, Roberto

**Date Submitted**

11-Jan-2017

## APÊNDICE C – QUALIS DO PERIÓDICO


### Periódicos Qualis

#### Dados para Consulta

\*Evento de Classificação:

Qualis 2013 ▼

Área de Avaliação

-- SELECIONE -- ▼ 

ISSN:

Título:

Journal of Small Animal Practice

Classificação:

-- SELECIONE -- ▼

Consultar

Cancelar

#### Periódicos

ISSN	Título	Área de Avaliação	Classificação
0022-4510	JOURNAL OF SMALL ANIMAL PRACTICE	MEDICINA VETERINÁRIA	B2