

O USO DE ANTIINFLAMATÓRIOS INIBIDORES COX-2 SELETIVOS NA OSTEOARTRITE CANINA

Milton Mikio Morishin Filho¹
Sheila Canevese Rahal²

RESUMO

O tratamento da osteoartrite requer várias modalidades terapêuticas, incluindo redução de peso, suporte nutricional, terapia física, procedimentos cirúrgicos e manejo farmacológico. Os antiinflamatórios não esteróides (AINEs) são os fármacos mais empregados para aliviar a dor em períodos de tempo curtos e longos, contudo requerem alguns cuidados na utilização. O conceito atual é que o emprego de AINEs que seletivamente inibam a COX-2 sem afetar a COX-1 propicia analgesia sem os efeitos colaterais atribuídos ao bloqueio da COX-1, especialmente as toxicidades gastrointestinal e renal e a inibição da função trombocítica. Entre os COX-2 seletivos, o firocoxibe, desenvolvido especificamente para uso veterinário e aprovado para cães, apresenta vantagens de administração oral e alta palatabilidade.

Palabras-chave: antiinflamatórios, cão, osteoartrite.

THE USE OF SELECTIVE INHIBITORS OF COX-2 ANTI-INFLAMMATORY IN THE CANINE OSTEOARTHRITIS

ABSTRACT

The treatment of the osteoarthritis requests several therapy modalities, including weight reduction, nutritional support, physical therapy, surgical procedures and pharmacological management. Nonsteroidal anti-inflammatory (NSAIDs) drugs are the ones frequently used to relieve pain in short and long time periods, however it is necessary to take special care while using them. Current concept is that the use of NSAIDs that are selective inhibitors of COX-2 without affecting COX-1 induces analgesia without the adverse effects attributed to COX-1 inhibition, especially gastrointestinal and renal toxicities and thrombocyte function inhibition. Among the selective inhibitors of COX-2, the firocoxib - specially developed for veterinary medicine and approved for dog use - presents oral administration and high palatability advantages.

Key words: anti-inflammatory, dog, osteoarthritis.

EL USO DE ANTIINFLAMATORIO INHIBIDORES SELECTIVOS DE COX-2 EN LA OSTEOARTRITIS CANINA

RESUMEN

El tratamiento de la osteoartritis pide varias modalidades de terapia, incluyendo la perdida de peso, la ayuda alimenticia, la terapia física, procedimientos quirúrgicos y la gerencia farmacológica. Las drogas antiinflamatorias non esteroidales (NSAIDs) son las usadas con frecuencia para relevar dolor en plazos cortos y largos, no obstante es necesario tomar cuidado especial mientras que los usa. El

¹Residente Cirurgia de Pequenos Animais, Depto. de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Unesp Botucatu, Rubião Júnior s/n, 18618-000. kariaku_vet@yahoo.com.br

²Profª Doutora, Depto. de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Unesp Botucatu, Rubião Júnior s/n, 18618-000. sheilacr@fmvz.unesp.br

concepto actual es que el uso de NSAIDs que son inhibidores selectivos de COX-2 sin afectar a COX-1 induce analgesia sin los efectos nocivos atribuidos a la inhibición COX-1, las toxicidades e inhibición especialmente gastrointestinales y renales de la función de los trombocitos. Entre los inhibidores selectivos de COX-2, el firocoxib - desarrollado especialmente para la veterinaria y aprobado para el uso nel perro – la presentación por la administración oral y de las altas ventajas del sabor agradable.

Palabras-clave: antiinflamatorias, osteoartritis, perro.

INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) é uma síndrome que afeta articulações sinoviais ou diartrodiais, caracterizada por lesão da cartilagem articular e mudanças do osso subcondral, frequentemente associada com sinovite secundária (JOHNSTON, 1997; BUDSBERG, 2006). Estimativas sugerem que nos Estados Unidos 20% ou mais da população canina apresenta a afecção (BUDSBERG, 2006; FOX, 2006; ROUDEBUSH, 2006). O grau de severidade pode variar de desconforto médio com mínima incapacidade até processos que induzem dor constante e incapacidade (BUDSBERG, 2006).

O tratamento da afecção requer várias modalidades terapêuticas, incluindo redução de peso, suporte nutricional, terapia física, procedimentos cirúrgicos e manejo farmacológico (JOHNSON e HULSE, 2002; BUDSBERG, 2006; FOX, 2006). Entre esses últimos estão os antiinflamatórios não esteróides (AINEs) e os medicamentos condroprotetores ou condromoduladores, que atuam reduzindo ou modificando a evolução da doença (BUDSBERG, 1997).

Os AINEs são os fármacos mais utilizados para aliviar a dor em períodos curtos e longos de tempo, contudo cuidados devem ser tomados em virtude dos possíveis efeitos adversos, tais como problemas gastrintestinais, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e ceratoconjuntivite seca (JOHNSTON & BUDSBERG, 1997; CLARK, 2006; FOX, 2006). Entre os AINEs classificados como ciclooxigenase (COX) não específicos incluem-se aspirina, fenilbutazona, ketoprofeno e etodolac (LEES *et al.*, 2004a; FOX, 2006). Outros inibem a ciclooxigenase-2 (COX-2) de forma preferencial (carprofeno, meloxicam, nimesulide, etodolac e celecoxibe), ou de forma seletiva (valdecoxibe, rofecoxibe, lumaricoxibe, etoricoxibe e firocoxibe) (LEES *et al.*, 2004a; LEES *et al.*, 2004b; CLARK, 2006). Adicionalmente, há os que interferem com os trajetos da ciclooxigenase e lipooxigenase, como, por exemplo, o tepoxalin (CLARK, 2006; FOX, 2006). Ressalta-se, no entanto, que pode haver diferenças de ação dos medicamentos entre as espécies (JONES e BUDSBERG, 1997; LEES *et al.*, 2004a).

Como a maioria dos efeitos adversos dos AINEs geralmente relaciona-se à inibição da COX-1 e os efeitos terapêuticos a inibição da COX-2, pesquisas estão sendo constantemente desenvolvidas para identificar e desenvolver fármacos com seletiva inibição da COX-2 (LEES *et al.*, 2004a). Devido à importância desses medicamentos no alívio da dor e inflamação, o objetivo da presente revisão é discutir a osteoartrite canina, com ênfase nos antiinflamatórios COX-2 seletivos aprovados para utilização nessa espécie.

REVISÃO DA LITERATURA

Características gerais da osteoartrite

A OA é uma doença vagarosamente progressiva, cuja patogênese pode envolver um componente sistêmico (TODHUNTER e JOHNSTON, 2003). A afecção pode ser classificada como: primária (idiopática), quando o fator predisponente não é identificável e associada geralmente ao envelhecimento; ou secundária, resultante de uma causa iniciante (CARRIG, 1997; JOHNSON e HULSE, 2002; BEALE, 2004). Além disso, há a artrite inflamatória, que é considerada uma entidade distinta, decorrente de outras doenças articulares, tais como infecção, ou inflamação imune-mediada (JOHNSTON, 1997).

A OA secundária é a mais frequentemente identificada em cães e ocorre em resposta a processos que induzam: instabilidade articular, tendo como principal causa a ruptura do ligamento cruzado cranial; carga anormal na cartilagem articular como, por exemplo, na displasia coxofemoral,

fechamento prematuro da placa fisária, osteocondrose, displasia do cotovelo, fratura articular e luxação articular traumática (JOHNSTON, 1997; JOHNSON e HULSE, 2002).

Embora a OA seja categorizada como uma doença articular não inflamatória há uma inflamação de baixo grau com importante influência na patogênese (JOHNSON e HULSE, 2002; BEALE, 2004). A inflamação da membrana sinovial promove o extravasamento de células inflamatórias para o fluido sinovial (JOHNSTON, 1997; BEALE, 2004). Por sua vez, os leucócitos e sinoviócitos liberam uma variedade de mediadores inflamatórios, incluindo prostaglandinas, leucotrienos, metaloproteinases, radicais livres de oxigênio, oncoproteínas, enzimas lisossômicas, interleucinas, fator de necrose tumoral e outras citocinas (BEALE, 2004). Muitas dessas substâncias são responsáveis pela destruição da cartilagem, inflamação e desconforto associado com a doença articular degenerativa (CLARK, 1991).

A articulação osteoartrítica caracteriza-se bioquimicamente pela mudança e perda dos proteoglicanos, alterações no arranjo e composição do colágeno, morte dos condrócitos e perda da integridade bioquímica e estrutural (CLARK, 1991; BEALE, 2004).

Macroscopicamente pode ser observada a perda da cartilagem articular, especialmente nas áreas de concentração de carga, a esclerose do osso subcondral, a presença de osteófitos e entesiófitos, e inflamação sinovial de graus variáveis (JOHNSTON, 1977; TODHUNTER e JOHNSTON, 2003) (Figura 1).

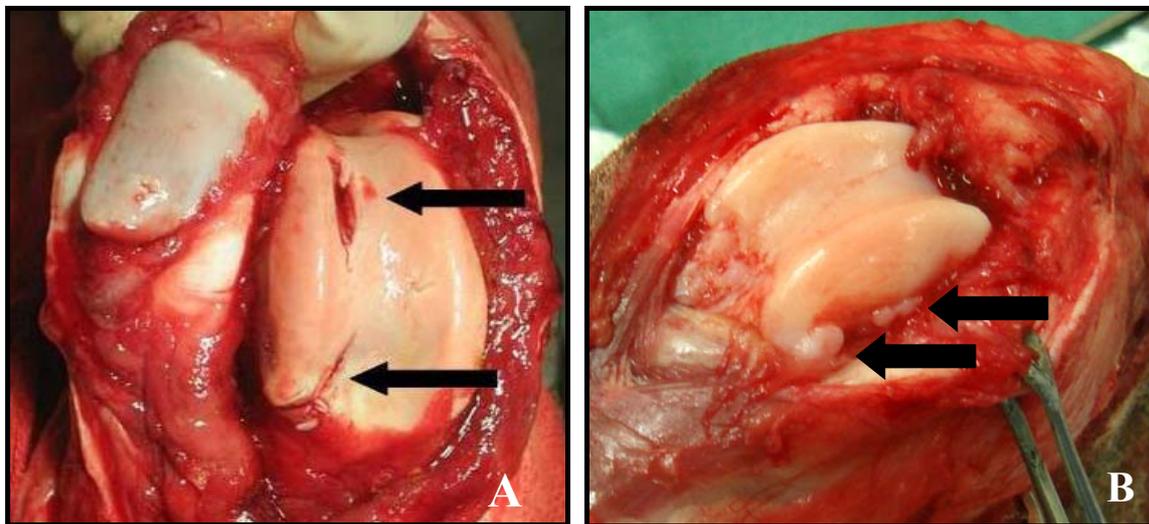


FIGURA 1. Aspecto macroscópico da articulação do joelho de cães com ruptura do ligamento cruzado cranial. Observam-se erosões na cartilagem articular da tróclea (A) e osteófitos periarticulares (B).

Os pacientes com doença osteoartrítica apresentam uma ampla variedade de sinais clínicos, mas os mais comumente notados pelo proprietário são: claudicação assimétrica e rigidez, mudanças no padrão comportamental, e capacidade diminuída ou mesmo incapacidade de realizar atividades físicas (TODHUNTER e JOHNSTON, 2003). Ressalta-se que muitas vezes os sinais clínicos são sutis, a despeito das intensas alterações articulares, visto a habilidade dos quadrúpedes de proteger um membro injuriado pela redistribuição de peso aos outros membros (HARARI, 1997).

No exame físico geralmente notam-se alterações na locomoção, em particular quando o cão é avaliado correndo ou ao trote (TODHUNTER e JOHNSTON, 2003). Adicionalmente, movimentos forçados, como subir e descer escadas, permitem discernir uma claudicação não evidenciada em superfície plana (HARARI, 1997). A palpação da articulação afetada pode revelar aumento de volume em virtude da efusão articular ou hipertrofia do tecido conjuntivo periarticular, crepitação, diminuição da amplitude na flexo-extensão e dor (JOHNSON e HULSE, 2002; TODHUNTER e JOHNSTON, 2003). O membro afetado pode mostrar sinais de atrofia muscular, muitas vezes com hipertrofia compensatória em outras regiões (TODHUNTER e JOHNSTON, 2003).

A análise do fluido sinovial pode auxiliar no diagnóstico da afecção, devendo ser avaliado quanto à cor, claridade, viscosidade, contagem celular, tipo celular e presença de agente infeccioso (HARARI, 1997; TODHUNTER e JOHNSTON, 2003).

Por sua vez, entre as várias modalidades de exame por imagem que podem ser aplicadas no diagnóstico da OA estão a: radiografia convencional, radiografia de magnificação, radiografia com estresse, artrografia, tomografia, cintilografia e ressonância magnética (CARRIG, 1997; TODHUNTER e JOHNSTON, 2003). A mais amplamente usada é a radiografia convencional pelo baixo custo, disponibilidade e grau de sensibilidade considerado relativamente bom (TODHUNTER e JOHNSTON, 2003). Contudo, embora se obtenha uma visualização excelente dos ossos e articulações, essa modalidade de exame é inadequada para identificar estruturas específicas dos tecidos moles (CARRIG, 1997). Sendo assim, os demais métodos geralmente são utilizados como complementação em casos não totalmente definidos pela radiografia convencional (TODHUNTER e JOHNSTON, 2003).

Os achados radiográficos mais frequentes são aumento da massa sinovial, osteófitos periarticulares, entesiófitos, esclerose do osso subcondral, remodelação óssea, eventualmente diminuição do espaço articular (JOHNSON e HULSE, 2002; TODHUNTER e JOHNSTON, 2003) (Figura 2). Ressalta-se, entretanto, que muitos cães com sinais radiográficos de AO são assintomáticos (JOHNSON e HULSE, 2002).



FIGURA 2. Exame radiográfico em posição ventrodorsal de cão com displasia coxofemoral transicional grau B. Nota-se incongruência da articulação coxofemoral bilateral, esclerose acetabular e irregularidades da cabeça do fêmur direito.

Tratamento da osteoartrite com AINEs

Entre os principais objetivos no tratamento da OA estão a redução da dor e desconforto, a diminuição dos sinais clínicos, o retardo da progressão da doença, a reparação dos tecidos danificados e a melhora da qualidade de vida (PIERMATTEI e FLO, 1999; ROUDEBUSH, 2006). Nos casos de osteoartrite secundária, a progressão da lesão pode ser minimizada se a causa subjacente for identificada e eliminada como, por exemplo, a estabilização do joelho nos casos de ruptura do ligamento cruzado cranial (BEALE, 2004). A evolução das medidas terapêuticas pode ser avaliada pela presença ou não de dor, função articular, mudanças radiográficas, marcadores bioquímicos, visualização artroscópica, ressonância magnética ou ultra-som, entre outros (BUDSBERG, 1997).

Há várias modalidades de tratamento, sendo os farmacológicos com o uso de AINEs bastante utilizados, especialmente por serem analgésicos e proporcionarem rápido alívio dos sintomas relacionados à inflamação, apesar de inefetivos na causa subjacente (JOHNSON e HULSE, 2002; ROUDEBUSH, 2006).

Os efeitos terapêuticos dos AINEs são exercidos localmente ou centralmente (LEES *et al.*,

2004a). No entanto, há uma ampla aceitação que o principal mecanismo de ação no nível molecular compreende a inibição da COX, uma enzima da cascata do ácido araquidônico, que gera os mediadores inflamatórios do grupo prostaglandina (JONES e BUDSBERG, 1997; LEES *et al.*, 2004a).

As prostaglandinas são sintetizadas do ácido araquidônico contido dentro das membranas celulares (JONES e BUDSBERG, 2000). Além de possuírem efeitos citoprotetivos na mucosa do trato gastrointestinal, as prostaglandinas exercem ações fisiológicas importantes nos rins, sistema nervoso central, e sistemas reprodutivo e cardiovascular (CLARK, 2006).

O ácido araquidônico liberado pode ser captado por duas vias catalíticas, a das lipoxigenases (LOX) e a da COX, esta última se encarrega de catalisar a conversão do mesmo em peróxidos cíclicos PGG₂ e PGH₂ (LANDONI, 2005). Os AINES produzem seus efeitos farmacológicos por meio da inibição da enzima ciclooxigenase (COX) (LANDONI, 2005).

Dois isoformas de COX têm sido identificadas: COX-1 e COX-2 (JOHNSTON e BUDSBERG, 1997; LEES *et al.*, 2004a) (Figura 3). A COX-1 está associada à proteção renal e gástrica, e coagulação sanguínea (JONES e BUDSBERG, 1997; LEES *et al.*, 2004a). A isoforma COX-2 produz mediadores pró-inflamatórios nos estágios iniciais da resposta aguda (PGE₂, PGI₁, PGD₂) e mediadores antiinflamatórios na fase tardia (LEES *et al.*, 2004a), e parece ser a mais envolvida na inflamação sinovial (JONES e BUDSBERG, 1997). Há também referências da existência de uma terceira isoforma da COX (COX-3), considerada uma variante da COX-1, cuja inibição estaria associada à ação central (LEES *et al.*, 2004a; CLARK, 2006).

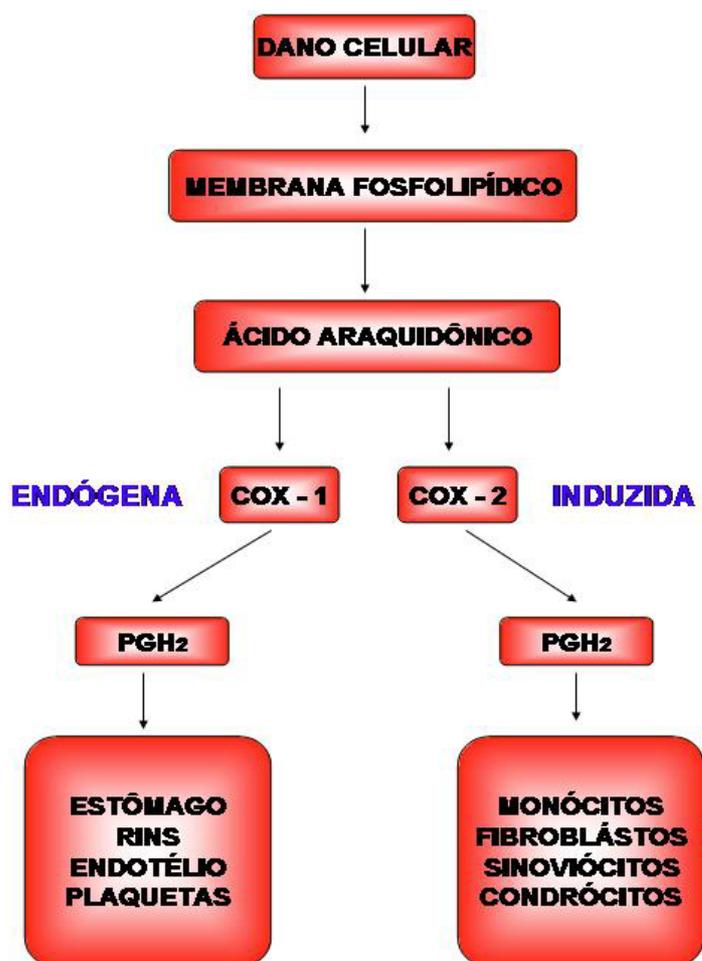


FIGURA 3. Metabolismo do ácido araquidônico por meio da via endógena e via induzida nos tecidos alvos da ciclooxigenase-1 (COX-1) e ciclooxigenase-2 (COX-2).

Os efeitos tóxicos dos AINEs estão associados à inibição da COX e sua subsequente interferência na síntese de prostaglandina (JONES e BUDSBERG, 2000). Para não ocorrer efeitos adversos no trato gastrointestinal, alguns autores citam que a inibição da COX-1 não pode ser superior a 10% (LEES *et al.*, 2004b).

Por outro lado, estudos experimentais e clínicos têm correlacionado a seletividade da COX-2 com uma maior segurança para o paciente, especialmente com diminuição das complicações gastrointestinais (JONES e BUDSBERG, 1997; CLARK, 2006). Entretanto, há também referências de efeitos adversos, por exemplo, em casos de inflamação já presente do trato gastrointestinal (CLARK, 2006). Além disso, em medicina humana tem sido reportado que o uso de inibidores COX-2 seletivo podem elevar o risco de doença trombo-embólica, devido ao bloqueio da prostaciclina, responsável pela vasodilatação e inibição da agregação plaquetária (CHEN e ASHCROFT, 2006; FOX, 2006). Entretanto, a importância do fato para cães não está ainda estabelecida (CLARK, 2006; FOX, 2006). Desta forma, ao se utilizar COX-2 seletivos deve-se evitar a co-administração de outros AINEs ou glicocorticóides e, se houver doenças do trato gastrointestinal, o paciente deve ser constantemente monitorado (CLARK, 2006).

Desta forma, o conceito geral é que a inibição da COX-1 está associada com efeitos adversos dos AINEs e a inibição da COX-2 com os efeitos terapêuticos (JOHNSTON e BUDSBERG, 1997; LEES *et al.*, 2004a). Entre os inibidores seletivos da COX-2 aprovados pelo FDA para o uso em cães com osteoartrite estão o deracoxibe e o firocoxibe (McCANN *et al.*, 2004; CLARK, 2006), que serão discutidos abaixo.

O deracoxibe, segundo CLARK (2006), é aprovado para uso em cães no controle da dor e processos inflamatórios associados à OA. Comercialmente o produto está disponível na forma de tabletes mastigáveis e deve ser administrado na dose de 1 a 2 mg/kg por dia, baseado na tolerância individual e resposta à afecção. Há também indicações de seu emprego para o controle da dor e inflamação resultantes de cirurgia ortopédica. Nesse caso, deve ser administrado na dose de 3 a 4 mg/kg por dia, antes da cirurgia e após o procedimento, não excedendo 7 dias no total.

A atividade *in vivo* do deracoxibe, carprofeno e etololac foi analisada, por SESSION *et al.* (2005), em oito cães com osteoartrite crônica unilateral do joelho. Cada cão recebeu os medicamentos por 10 dias com períodos entre tratamentos de 30 a 60 dias. Pelas análises das concentrações de prostaglandinas (E2 e E1) e tromboxane (B2) foi concluído que o deracoxibe e o carprofeno atuam *in vivo* em tecidos alvos como fármacos que evitam a COX-1, consequentemente inibindo a síntese de prostaglandinas gástricas e produção de tromboxane pelas plaquetas. Por sua vez, o etodolac mostrou ação variável sobre a COX-2, de acordo com os tecidos alvos.

LASCELLES *et al.* (2005) realizaram estudo retrospectivo de 29 cães que apresentaram perfuração do trato gastrointestinal após uso de deracoxibe, com o objetivo de identificar os fatores predisponentes. Em 90% dos cães foi constatado o recebimento do medicamento em doses superiores à aprovada pelo FDA ou a associação com outro antiinflamatório não esteróide ou corticosteróide. Apenas nove cães sobreviveram, sendo que 20 vieram a óbito ou foram submetidos à eutanásia.

KARNIK *et al.* (2006) promoveram sinovite no joelho de cães para avaliar a eficácia do deracoxibe aplicado por via epidural (dose de 1,5 mg/kg ou 3mg/kg) ou subcutânea (dose de 3mg/kg). Os autores afirmaram que a administração epidural foi efetiva em promover analgesia na dor aguda, porém não foi mais efetiva que administração sistêmica, indicando não haver vantagens com o emprego da primeira.

O firocoxibe, de acordo com McCANN *et al.* (2004), é o mais novo AINEs COX-2 seletivo introduzido nos Estados Unidos da América, desenvolvido especificamente para uso médico veterinário. Em doses terapêuticas, o fármaco é capaz de inibir a COX-2 com um mínimo impacto sobre COX-1. Além disso, foi observado por meio de testes sanguíneos em cães, que este apresenta seletividade de 350 a 430 vezes para a COX-2. O produto é comercializado na forma de tablete mastigável e deve ser administrado na dose de 5mg/kg uma vez ao dia, para o controle da dor e inflamação associada à osteoartrite. Embora bastante seguro, o emprego de doses maiores que a recomendada em filhotes com menos de 7 meses foi associada com sérias reações adversas, incluindo morte.

Em estudo clínico prospectivo empregando 218 cães com osteoartrite, POLLMEIER *et al.* (2006) concluíram que, após 30 dias de tratamento, o firocoxibe (5mg/kg/dia via oral) foi mais efetivo na redução da claudicação do que o carprofeno (4mg/kg/dia via oral). Efeitos adversos ocorreram em 20% dos cães tratados com firocoxibe (anorexia, constipação, diarreia, emese e polidipsia) e em 31,5% dos que receberam carprofeno (adipsia, anorexia, ansiedade, diarreia, emese, letargia, dor e polidipsia).

RYAN *et al.* (2006) avaliaram a efetividade clínica e a segurança do firocoxibe (via oral), em 1002 cães com osteoartrite tratados por um período de 40 dias. Mais de 90% dos animais apresentaram melhora (leve, moderada ou ótima), de acordo com os investigadores ou proprietários. Essa foi substancial dentro de 10 dias e evoluiu de forma progressiva com a continuação do tratamento, possivelmente devido ao retorno do tônus muscular por aumento do uso do membro afetado ou redução da inflamação ao redor da articulação afetada. Não foram constatados efeitos adversos graves e apenas uma porcentagem baixa (2,9%) de cães apresentou eventos gastrointestinais. A forma de administração foi considerada conveniente por 90% dos proprietários e 79% deles estimaram o produto como palatável.

Em estudo multicêntrico, realizado por HANSON *et al.* (2006), 249 cães com osteoartrite foram medicados com firocoxibe (5mg/kg/dia via oral) ou etodolac (10-15mg/kg/dia via oral) por 30 dias. O grupo tratado com firocoxibe demonstrou melhora significativa nos parâmetros: claudicação ao trote, claudicação ao andar, dor à manipulação e amplitude movimento. Adicionalmente, os proprietários consideraram o firocoxibe o de mais fácil administração e mais palatável. Diarreia foi observada mais nos cães que receberam o etodolac (n=10) em relação aos do firocoxibe (n=1). Um cão teve episódio de vômito associado ao firocoxibe, ao passo que cinco outros apresentaram eventos anormais (vômito, anorexia, diarreia, letargia, melena e dor) ligados ao etodolac.

Os efeitos adversos do firocoxibe foram avaliados, por STEAGALL *et al.* (2007), em seis cães hígidos que receberam o medicamento por 28 dias (5mg/kg via oral). Foram realizados exames hematológicos (hemograma completo, tempo de coagulação e agregação plaquetária), bioquímicos (uréia, creatinina, ALT, FA e GGT), urinálise, sangue oculto nas fezes e endoscopia do trato gastrointestinal. Segundo os autores, o firocoxibe não promoveu efeitos adversos no trato gastrointestinal ou nos parâmetros hematológicos ou bioquímicos, mostrando ser bem tolerado pelos cães.

DRAG *et al.* (2007) utilizaram escores de claudicação e análise com plataforma de força na determinação da eficácia do firocoxibe em relação ao carprofeno e meloxicam, como preventivo da dor e inflamação em sinovite induzida em cães. Embora não tenha ocorrido diferença entre os grupos, apenas aqueles tratados com firocoxibe não apresentaram claudicação de grau significativo.

CONCLUSÃO

Os antiinflamatórios COX-2 seletivos permitem o alívio da dor promovida pela osteoartrite, minimizando os efeitos adversos no trato gastrointestinal, renal e função plaquetária. Entre eles, o firocoxibe, desenvolvido especificamente para uso veterinário e aprovado para cães, apresenta vantagens de administração oral e alta palatabilidade.

REFERÊNCIAS

- BEALE, B.S. The role of chondroprotectants and nutraceuticals in rehabilitation. In: MILLIS, D.L.; LEVINE, D.; TAYLOR, R.A. *Canine rehabilitation physical therapy*. Philadelphia: Saunders, 2004. chap.9, p.168-178.
- BUDSBERG, S.C. Outcome assessment in clinical trials involving medical management of osteoarthritis in small animals. **Vet. Clin. North Am., Small An. Pract.**, v.27, n.4, p.815-823, 1997.
- CARRIG, C.B. Diagnostic imaging of osteoarthritis. **Vet. Clin. North Am., Small An. Pract.**, v.27, n.4, p.777-812, 1997.

CHEN, L.-C.; ASHCROFT, D.M. Do selective COX-2 inhibitors increase the risk of cerebrovascular events? A meta-analysis of randomized controlled trials. **J. Clin. Pharmacy Therap.**, v.31, p.565-576, 2006.

CLARK, D.M. Current concepts in the treatment of degenerative joint disease. **Comp. Cont. Educ.**, v.13, n.9, p.1439-1446, 1991.

CLARK, T.P. The clinical pharmacology of cyclooxygenase-2-selective and dual inhibitors. **Vet. Clin. Small Anim.**, v.36, p.1061-1085, 2006.

DRAG, M. et al. Firocoxib efficacy preventing urate-induced synovitis, pain, and inflammation in dogs. **Vet. Ther.**, v.8, n.1, p.41-50, 2007.

FOX, D.B. Current treatment strategies of canine and feline osteoarthritis. In: North American Veterinary Conference, Orlando, Florida. **Proceedings...**, v.20, p.90-94, 2006.

HANSON, P.D. *et al.* Efficacy and safety of firocoxib in the management of canine osteoarthritis under field conditions. **Vet. Therap.**, v.7, n.2, p.127-140, 2006.

HARARI, J. Clinical evaluation of the osteoarthritic patient. **Vet. Clin. North Am., Small Anim. Pract.**, v.27, n.4, p.725-734, 1997.

JOHNSON, A.L.; HULSE, D.A. Diseases of the joints. In: FOSSUM, T.W. *Small animal surgery*. St. Louis: Mosby, 2002. chap.35, p.1023-1157.

JOHNSTON, S.A. Osteoarthritis – Joint Anatomy, Physiology, and Pathology. **Vet. Clin. North Am., Small Anim. Pract.**, v.27, n.4, p.699-723, 1997.

JONES, C.J.; BUDSBERG, S.C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids for the management of canine osteoarthritis. **Vet. Clin. North Am., Small Anim. Pract.**, v.27, n.4, p.841-862, 1997.

JONES, C.J.; BUDSBERG, S.C. Physiologic characteristics and clinical importance of the cyclooxygenase isoforms in dogs and cats. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.217, n.5, p.721-729, 2000.

KARNIK, P.S. *et al.* The effects of epidural deracoxib on the ground reaction forces in an acute stifle synovitis model. **Vet. Surg.**, v.35, p.34-42, 2006.

LANDONI, M.F. Antiinflamatórios não esteroidais. In: OTERO, P.E. *DOR – Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais*. São Caetano do Sul: Interbook, 2005. Cap.8. p.112-117.

LASCELLES, B.D. et al. Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002-2003). **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.227, n.7, p.1112-1117, 2005.

LEES, P. *et al.* Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in veterinary species. **J. Vet. Pharmacol. Therap.**, v.27, p.479-490, 2004a.

LEES, P. *et al.* PK-PD integration and PK-PD modelling of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: principles and applications in veterinary pharmacology. **J. Vet. Pharmacol. Therap.**, v.27, p.491-502, 2004b.

McCANN, M.E. *et al.* In Vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in dogs with experimentally induced synovitis. **Am. J. Vet. Res.**, v.65, n.4, p. 503-512, 2004.

PIERMATTEI, D.L.; FLO, G.L. *Manual de Ortopedia e Tratamento das Fraturas dos Pequenos Animais*. 3.ed. São Paulo: Manole, 1999. Cap.6. p.161-76.

POLLMEIER, M. *et al.* Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis. **Vet. Rec.**, v.159, n.21, p.547-551, 2006.

ROUDEBUSH, P. Pain management for canine osteoarthritis. *In: North American Veterinary Conference*. Orlando, Florida. **Proceedings...**, v.20, p.1007-1010, 2006.

RYAN, W.G.; MOLDAVE, K.; CARITHERS, D. Clinical effectiveness and safety of a new NSAID, firocoxib: a 1,000 dog study. **Vet. Therap.**, v.7, n.2, p.119-140, 2006.

SESSION, J.K.; REYNOLDS, L.R.; BUDSBERG, S.C. In vivo effects of carprofen, deracoxib, and etodolac on prostanoid production in blood, gastric mucosa, and synovial fluid in dogs with chronic osteoarthritis. **Am. J. Vet. Res.**, v.66, n.5, p.812-817, 2005.

STEAGALL, P.V.M. *et al.* Evaluation of the adverse effects of oral firocoxib in healthy dogs. **J. Vet. Pharmacol. Therap.**, v.30, n.3, p.218-223, 2007.

TODHUNTER, R.J.; JOHNSTON, S.A. Osteoarthritis. *In: SLATTER, D. Textbook of small animal surgery*. 3.ed. Philadelphia: Saunders, 2003. chap.154, p.2208-2246.

Recebido em: 07/04/2008

Aceito em: 23/06/2008