

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

Canis lupus familiaris e diclofenaco: quais os perigos dessa combinação?

Bruna Lohmann Menezes

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientadora:

Profa. Dra. Sabrina Epiphonio

São Paulo

2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que estiveram presentes durante minha graduação e contribuíram para a realização dessa conquista.

À minha família, ao meu companheiro, aos meus amigos, e à pequena Mel, que serviu de inspiração para o tema abordado.

À minha orientadora que me apoiou e incentivou durante a construção deste trabalho.

A todos aqueles que lutam pela ciência e dedicam sua carreira à construção de um futuro melhor.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

1. INTRODUÇÃO.....	06
1.1. A relação entre os cães e seres humanos.....	06
1.2. O uso incorreto de medicamentos em animais.....	07
1.3. Diclofenaco.....	09
1.4. Metabolismo do diclofenaco.....	11
2. OBJETIVOS.....	12
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	12
3.1. Estratégias de pesquisa.....	12
3.2. Critérios de inclusão.....	14
3.3. Critérios de exclusão.....	14
3.4. Coleta e análise de dados.....	14
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	15
4.1. Farmacovigilância veterinária.....	15
4.2. Informações referentes ao diclofenaco de uso veterinário no Brasil....	17
4.3. Informações referentes ao diclofenaco de uso veterinário em outros países.....	19
4.3.1. Informações disponibilizadas pelo FDA.....	21
4.4. Levantamento de publicações científicas.....	25
4.4.1. Alterações no fígado.....	25
4.4.2. Alterações hematológicas.....	26
4.4.3. Alterações cardiovasculares.....	26
4.4.4. Alterações gastrointestinais.....	27
4.4.5. Alterações renais.....	31
5. CONCLUSÃO.....	33
6. REFERÊNCIAS.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS

AEMPS	<i>Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios</i>
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
COMAC	Comissão de Animais de Companhia
COX-1	Ciclo-oxigenase-1
COX-2	Ciclo-oxigenase-2
CPVS	Compêndio de Produtos Veterinários
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
Sindan	Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para a Saúde Animal

RESUMO

MENEZES, B.L. ***Canis lupus familiaris* e diclofenaco: quais os perigos dessa combinação?** 2022. 38 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022

Palavras-chave: diclofenaco, cães, suspeita de reações adversas

INTRODUÇÃO: Muitas residências ao redor do mundo contam com a presença de cães, sendo esses considerados como integrantes da família. Dessa forma, todo cuidado possível é dispensado ao animal, incluindo o uso de tratamentos medicamentosos. Porém, muitos tutores, na tentativa de minimizar dores ou melhorar a qualidade de vida de seus companheiros, acabam realizando a medicação sem orientação de um médico veterinário. O diclofenaco, um anti-inflamatório não esteroidal que atua nas enzimas COX-1 e COX-2, é de uso frequente em seres humanos e está associado a diversos eventos adversos, especialmente relacionados ao trato gastrointestinal, tanto em humanos quanto em animais. Portanto, é sempre importante a disponibilidade de informações a respeito dos efeitos do medicamento em diferentes espécies. **OBJETIVO:** O presente trabalho trata-se de uma revisão da literatura que tem como objetivo apresentar as reações adversas que a espécie *Canis lupus familiaris* pode sofrer ao ser submetida à exposição ao diclofenaco. **MATERIAL E MÉTODOS:** Foram utilizados meios digitais para a pesquisa de publicações científicas, livros e relatos de caso, também foram realizadas consultas a agências regulatórias para o levantamento de dados a respeito do tema. **RESULTADOS:** Observou-se uma grande quantidade de relatos de suspeitas de reações adversas, especialmente relacionadas ao trato gastrointestinal. Outros sintomas e lesões foram identificados também no sistema cardiovascular, fígado, rins, e em exames hematológicos. Em algumas situações, mesmo doses de 1mg/kg ao dia levaram a danos aos animais. Outras vias de administração diferentes da via oral também levaram a suspeitas de reações adversas. **CONCLUSÃO:** O diclofenaco pode representar risco aos cães, especialmente devido a possíveis danos do trato gastrointestinal. Isso reforça a necessidade de buscar orientação veterinária antes de fornecer qualquer produto aos animais, tal como garantir o armazenamento correto das medicações, evitando exposições acidentais.

1. INTRODUÇÃO

1.1. A relação entre os cães e os seres humanos

O cão doméstico (*Canis lupus familiaris*) foi o primeiro animal a ser domesticado pelo homem (FREEDMAN; WAYNE, 2017) e, evidências arqueológicas demonstram que o cachorro é companheiro do ser humano desde o período mesolítico. A espécie acompanhou a migração humana em todas as partes do mundo, adaptando-se aos novos ambientes e promovendo uma relação cada vez mais próxima com o homem. Dados de sequenciamento genômico indicam que esse relacionamento teve início antes do desenvolvimento da agricultura. Geneticamente, o animal mais próximo do cão doméstico é o lobo-cinza (*Canis lupus*), porém não se sabe se essa espécie seria o ancestral exato do cachorro, tal como suas origens geográficas e temporais (DIAS, 2019).

Atualmente as evidências apontam que a domesticação canina tenha ocorrido há mais de 36 mil anos atrás. O relacionamento entre canídeos e seres humanos pode ter seu benefício explicado pela maior facilidade em encontrar as presas, guarda da carcaça, evitando seu consumo por outros predadores, e também proteção das mulheres e crianças, já que a caça era uma atividade masculina (DIAS, 2019). Em um curto período de tempo, a espécie canina adquiriu as características necessárias para o acompanhamento do estilo de vida humano, principalmente aquelas relacionadas com alimentação e adaptação ao ambiente. Por exemplo, diferentemente dos lobos, os cães conseguem viver com uma alimentação rica em amido (ZHE; SABER; YAN, 2020).

As reproduções seletivas, intensificando as diferenças entre as raças, ocorreram recentemente na história evolutiva e tiveram um papel importante na transformação do comportamento canino e, consequentemente, nas funções exercidas por eles. É possível observar diferenças nítidas de tamanho, pelagem e comportamento dentro da mesma espécie (ZHE; SABER; YAN, 2020).

Atualmente os cães têm um importante papel no bem-estar e saúde psicossocial humana, além de exercerem importantes atividades laborais, como por exemplo cães-guia, cães policiais e pastores de criações agropecuárias (RODRIGUEZ *et al.*, 2020). Dessa forma, seus tutores criam relações afetivas, e

consequentemente, preocupam-se com a qualidade de vida, conforto e longevidade do animal.

Segundo dados da pesquisa Radar Pet 2020, realizada pela Comissão de Animais de Companhia (COMAC) do Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para a Saúde Animal (SINDAN), o Brasil possui a segunda maior população de pets no mundo, ultrapassado apenas pelos Estados Unidos. O levantamento de 2020 trouxe a informação de que 37 milhões de lares brasileiros contam com a presença de algum animal de estimação, sendo a maioria gatos e cachorros, totalizando cerca de 54 milhões de cachorros (COMAC, 2020).

Foram questionadas também informações a respeito da relação entre os brasileiros e os seus pets. De acordo com a pesquisa, cerca de 95% dos tutores entrevistados consideram a saúde do seu cão tão importante quanto a saúde de algum membro da família, 95% preocupam-se com a saúde preventiva, como por exemplo vacinação e uso de vermífugos, 93% preocupam-se com o envelhecimento do animal e 24% consideram o pet como filho. Já na pesquisa desenvolvida em 2021, foram realizadas 750 entrevistas a tutores de animais de lares brasileiros, com perguntas relacionadas especialmente às mudanças de comportamento devido à pandemia de COVID-19. Nesse levantamento, 31% dos tutores consideraram os cachorros como filhos. O contexto de pandemia trouxe aproximação dos humanos com seus animais, especialmente devido ao grande período de isolamento vivenciado (COMAC, 2021).

1.2. O uso incorreto de medicamentos em animais

Na tentativa de aliviar dores ou auxiliar no tratamento de doenças de seu animal de estimação ou de serviço, muitas vezes, os comportamentos humanos acabam levando o animal a ser submetido ao uso incorreto de medicamentos. Assim como muitas pessoas praticam a medicação sem orientação profissional, o ato acaba sendo estendido a seus animais (ZIELKE *et al.*, 2018).

Essa prática é comum em diferentes países, especialmente em locais cujo sistema de saúde não atende às necessidades da população, que acaba buscando alívio imediato para suas dores ou queixas em drogarias, nas quais grande parte dos medicamentos é comercializada sem a necessidade de receita (AUTOMEDICAÇÃO,

2001).

Também segundo o levantamento Radar Pet (2021), o veterinário é o meio de informação utilizado por 82% dos tutores de cães. Em relação aos meios digitais, o Google é fonte de informação para 63% dos tutores, Youtube para 55%, Instagram para 49%, Facebook para 44%, WhatsApp para 41% e influenciadores digitais para 34%. A porcentagem de tutores entrevistados em 2021 que utilizam mídias sociais como forma de consulta, se comparado com 2019, é muito maior. Em 2019, apenas 35% considerava o Google, 22% o Youtube, 7% o Instagram, 10% o Facebook, 4% o WhatsApp e apenas 2% os influenciadores digitais. Percebe-se o aumento da parcela de tutores de cachorros que utilizam mídias sociais para coleta de informações referentes aos seus animais (COMAC, 2021).

Especialmente em comunidades carentes, há dificuldade de acesso a tratamentos veterinários e prevenção de zoonoses, controle populacional, vacinação e posse responsável dos animais de estimação (ROSA JUNIOR *et al.*, 2012). Dessa forma, assim como ocorre com a saúde humana, os tutores buscam soluções rápidas e acessíveis para o tratamento de seus animais, sendo ela muitas vezes a medicação sem orientação de um veterinário.

Os produtos de uso veterinário, segundo definição do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, são:

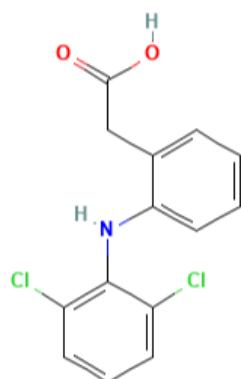
Toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada cuja administração seja aplicada de forma individual ou coletiva, direta ou misturada com os alimentos, destinada à prevenção, ao diagnóstico, à cura ou ao tratamento das doenças dos animais, incluindo os aditivos, suprimentos promotores, melhoradores da produção animal, medicamentos, vacinas, antissépticos, desinfetantes de uso ambiental ou equipamentos, pesticidas e todos os produtos que, utilizados nos animais ou no seu habitat, protejam, restaurem ou modifiquem suas funções orgânicas e fisiológicas, bem como os produtos destinados ao embelezamento dos animais (BRASIL, 2020).

Além da medicação sem orientação adequada com os produtos destinados ao uso veterinário, tutores também administram produtos de uso humano em seus animais. Porém, muitos medicamentos que são amplamente utilizados na medicina humana são contraindicados para uso animal (AMORIM *et al.*, 2020).

1.3. Diclofenaco

Disponível internacionalmente há mais de 40 anos (GELLER *et al.*, 2012), e vendido no Brasil sem necessidade de apresentação de receita, o diclofenaco é um exemplo de medicação destinada ao uso humano ou a outros animais, mas que é contraindicada para o uso em cães (SPINOSA; GÓRNIAK; PALERMO-NETO, 2020). Para a prática clínica humana, o medicamento é disponibilizado nas formas de sais de potássio, sódio ou sódio/misoprostol em formulações orais, e também pode ser encontrado em forma de adesivos transdérmicos, soluções e géis (GELLER *et al.*, 2012). Sua fórmula estrutural pode ser visualizada na Imagem 1.

Imagen 1: Fórmula estrutural do diclofenaco.



Fonte: NCBI, 2022

O diclofenaco é um anti-inflamatório não esteroidal, não seletivo, amplamente utilizado para o controle da dor e da inflamação. Ele age sobre as enzimas ciclo-oxigenase-1 (COX-1) e ciclo-oxigenase-2 (COX-2), sendo elas inibidoras da síntese de prostaglandina e tromboxano, substâncias obtidas a partir do ácido araquidônico. As prostaglandinas estão envolvidas com a origem da febre, dor e vasodilatação, e portanto, são relacionadas com os sinais cardinais da inflamação: rubor, dor, perda de função, calor e edema. Já o tromboxano é associado à agregação plaquetária.

Acredita-se que os efeitos terapêuticos na inflamação são devidos à inibição da COX-2, e que as possíveis reações adversas no trato gastrointestinal devem-se à

inibição da COX-1, enzima que está presente em grande parte dos tecidos, inclusive nos órgãos que compõe esse sistema (GELLER *et al.*, 2012). No trato gastrointestinal, as prostaglandinas desempenham um importante papel de proteção estomacal, através da inibição da produção de ácido e estímulo da produção de muco e bicarbonato. Dessa forma, a inibição da COX-1 causa alterações na mucosa gástrica, tornando-a mais suscetível a danos.

Derivado do ácido carboxílico, que é utilizado para tratamento de dor leve e moderada em humanos, o diclofenaco é também encontrado no segmento veterinário, direcionado especialmente para bovinos e suínos. Apesar de menos ulcerogênico do que indometacina e ácido acetilsalicílico, o diclofenaco é contraindicado para cães devido ao elevado risco de toxicidade, especialmente por conta de possíveis sangramentos gástricos (SOUZA; LIMA; MARTHA, 2017).

Mesmo sendo utilizado em bovinos, por exemplo, o diclofenaco oferece riscos para outras espécies, como o caso dos abutres. Para essa espécie, mesmo em baixas doses, o fármaco é tóxico e pode causar falência renal, com acúmulo de ácido úrico na corrente sanguínea, que se cristaliza ao redor dos órgãos. Os abutres, ao consumirem a carcaça de gados tratados com o medicamento, são expostos ao diclofenaco, e o desfecho muitas vezes é fatal. Com o risco de extinção dos abutres no subcontinente indiano, o uso do medicamento foi banido na região em 2006, e o número de mortes das aves também reduziu (BECKER, 2016). O ocorrido reforça a importância da atuação veterinária em todo o processo pecuário, considerando a exposição de diversas espécies na cadeia alimentar, e suas possíveis consequências, e não apenas na manifestação clínica do animal e nas demandas do proprietário (VAN HERDEN; MEIJBOOM, 2019).

Se comparados aos seres humanos, os cães e os gatos apresentam maior suscetibilidade às reações adversas aos anti-inflamatórios não esteroidais devido à alta taxa de absorção gastrointestinal, maior meia vida do fármaco no organismo e também extenso ciclo entero-hepático, fazendo com que o fármaco secretado na bile seja devolvido à circulação através do intestino (ARAÚJO; BLAZQUEZ, 2007).

Estudos mostram que para animais de companhia, a exposição diária a 150 mg ou 75 mg de diclofenaco a cada 12 horas tem capacidade de provocar, em curto período, efeitos tóxicos (RIBOLDI; LIMA; DALLEGRAVE, 2012). Não há um consenso em relação à LD50 do diclofenaco de sódio para a espécie canina: foi relatada dose de 500 mg/kg, e também de 59 mg/kg (MCLEAN; KHAN, 2018).

1.4. Metabolismo do diclofenaco

Em estudo a respeito do metabolismo do diclofenaco em animais, foi determinado que, no caso de cães, de 35% a 40% da substância é excretada na urina, sendo que o principal metabólito encontrado é o conjugado com taurina. Foi observado também que os cães não oxidam o diclofenaco. Comparado aos outros animais analisados no experimento (ratos, macacos rhesus e babuíno, e também seres humanos) os cães foram os únicos que não hidroxilararam grande quantidade do fármaco: apenas 2% da dose administrada foi excretada na forma de produtos hidroxilados. Após hidrólise, o principal produto encontrado tanto na urina quanto no bário dos cães foi o diclofenaco inalterado. Outra forma de excreção do medicamento é pela bário: foi encontrado na bário um éster, produto de glucoronidação, e presume-se que ocorra a sua hidrólise no duodeno, já que esse éster se decompõe mesmo em fracas soluções alcalinas. Essa liberação no duodeno leva à recirculação entero-hepática, fazendo com que o fármaco permaneça ainda mais tempo em circulação no animal (STIERLIN; FAIGLE, 1979).

Conforme discutido nos tópicos anteriores, espécies distintas podem apresentar diferentes respostas a um mesmo fármaco. Dessa forma, é de extrema importância manter os devidos cuidados em relação aos tratamentos oferecidos aos animais. Muitas famílias ou cuidadores praticam a medicação inadequada de seus cães, ou então, armazenam de forma incorreta produtos que devem ser mantidos fora do alcance de crianças e animais. Esses comportamentos podem levar a reações adversas, e até mesmo ao óbito do animal (SANTOS; SILVA, 2016).

É de grande importância difundir o conhecimento a respeito dos malefícios que os medicamentos podem causar, não só em humanos como também em animais. Dessa forma, o presente trabalho contribuirá com informações a respeito de reações adversas devidas ao uso do diclofenaco em cães, especialmente pois a medicação não orientada é uma prática comum em lares em todo o mundo, e acaba sendo estendida aos animais.

2. OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é obter informações mais detalhadas, reunidas e atualizadas sobre as consequências do uso do diclofenaco nos cães, por meio de publicações científicas, livros e consulta a agências regulatórias. Com o aumento da difusão de dados através da internet, torna-se ainda mais necessária a disponibilidade de informações baseadas em evidências científicas. Espera-se que o trabalho possa ser utilizado como fonte de consulta para interessados no tema.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Por tratar-se de um levantamento bibliográfico, a pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, Web of Science, Scielo e LILACs. Foram utilizados também livros, *websites* oficiais de governos, dissertações e teses.

Além disso, outra estratégia para o levantamento dos dados foi a consulta às agências regulatórias de saúde de diferentes países, através de *websites* e e-mail, verificando informações a respeito da comercialização do diclofenaco de uso veterinário, tal como a existência de registros de reações adversas apresentadas em cães durante tratamentos ou exposição ao diclofenaco.

3.1. Estratégias de pesquisa

Nas bases de dados e outros meios digitais foram realizadas pesquisas a respeito da comercialização do diclofenaco no Brasil e internacionalmente.

Em relação à busca por reações adversas, os termos utilizados nas bases de dados PubMed, Web of Science, Scielo e LILACs foram obtidos através do sistema MeSH (Medical Subject Headings) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) para que fossem consideradas todas as possíveis nomenclaturas. Foram englobadas na busca as palavras referentes ao fármaco e também à população canina.

Para a busca no PubMed e Web of Science, foram utilizados os termos MeSH, em inglês, e para a busca nas bases Scielo e LILACs (através do portal da Biblioteca Virtual em Saúde – BVS), foram utilizados os descritores DeCS, em português, conforme o quadro 1.

Quadro 1: Termos utilizados para a pesquisa bibliográfica

Base para busca	Termos utilizados
PubMed e Web of Science- Termos MeSH	((Diclofenac) OR (Dichlofenal) OR ("Diclofenac Potassium") OR ("Diclofenac Sodium") OR ("Diclonate P") OR (Diclophenac) OR (Dicrofenac) OR (Feloran) OR ("GP 45,840") OR ("GP-45,840") OR ("GP45,840") OR (Novapirina) OR (Orthofen) OR (Orthophen) OR (Ortofen) OR ("SR 38") OR ("SR-38") OR ("SR38") OR ("Sodium Diclofenac") OR (Voltaren) OR (Voltarol)) AND ((("Pet") OR ("Companion Animals") OR ("Companion Animal") OR ("Companion Dog") OR ("Companion Dogs") OR ("DOG") OR ("DOGS") OR ("Canis familiaris") OR ("Domestic dog") OR ("Domestic dogs") OR ("Companion Dog") OR ("Companion Dogs")))
Scielo e LILACS- Termos DeCS	(diclofenaco) AND ((cães) OR (cão) OR (canis familiaris))

Fonte: NCBI, [s.d]; BVS, [s.d]

Como ferramenta de apoio para a busca de outros materiais científicos, foi utilizada a plataforma Google Scholar. Para essa busca, foram utilizados também os termos relatados acima, em português e inglês.

Em relação ao contato com agências reguladoras, foram consideradas as principais organizações do mundo, que disponibilizaram em meio eletrônico formas de contato via e-mail. Dessa forma, foi realizado contato com a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), EMA (*European Medicines Agency*), FDA (*Food and Drug Administration*) e também a agência responsável pelo território do Reino Unido. Além disso, para Espanha, Portugal, França e Itália foram encontrados meios de contato direto com as autoridades responsáveis por cada região, sendo então enviado o questionamento individualmente para estes países. Em relação aos países da América Latina, foi feito contato com Argentina, Chile e Peru. A respeito do FDA, foi utilizada a base de dados openFDA, que inclui diversos relatos de eventos adversos veterinários.

3.2. Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão para os conteúdos foram apresentar a exposição da população canina ao fármaco diclofenaco. Foram consideradas publicações e materiais científicos em português e inglês. Não foi realizada restrição quanto às datas de publicação dos mesmos.

3.3. Critérios de exclusão

Materiais que discorriam a respeito da exposição de outras espécies ao fármaco, ou exposição de cães a outros fármacos, não foram considerados, assim como aqueles nos quais não havia relatos relacionados à desfechos desfavoráveis após o uso do medicamento diclofenaco. Artigos e publicações em idiomas diferentes dos relatados acima também não foram incluídos.

3.4. Coleta e análise dos dados

As informações a respeito da comercialização do diclofenaco e dos eventos adversos foram coletadas através do contato com agências reguladoras, busca de trabalhos publicados, e por meio da base de dados openFDA.

A busca por suspeitas de reações adversas realizada no PubMed resultou em 135 publicações. Após triagem inicial, com a leitura do título, foram removidas aquelas que não tratavam a respeito do tema, sendo selecionadas 68 publicações para leitura do resumo. Dentre as 68, foram desconsideradas aquelas que não citavam o uso do diclofenaco em cães ou materiais biológicos caninos, que não apresentavam possíveis desfechos indesejáveis relacionados ao uso do medicamento, como por exemplo artigos relacionados apenas ao estudo da farmacocinética de formas farmacêuticas, ou que não estavam nos idiomas determinados. Após essa nova seleção, foram analisados 10 trabalhos.

Em relação à plataforma Web of Science, a busca trouxe 172 resultados. Após a seleção feita através do título, foram selecionados 52 trabalhos. Considerando os mesmos critérios utilizados no PubMed, e removendo os artigos repetidos, foram analisados 7 trabalhos.

A busca realizada na plataforma Scielo resultou em 2 artigos, sendo que ambos

já haviam sido encontrados na busca realizada no PubMed.

Na procura realizada na BVS, ao selecionar materiais do LILACS, foram exibidos 2 artigos, sendo um deles não relacionado a eventos adversos do diclofenaco em cães, e outro já havia sido incluído na busca do PubMed.

Na plataforma Google Scholar, foram encontrados 2 relatos de casos, também utilizados para a análise.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Farmacovigilância veterinária

A prática da medicação sem orientação profissional tem se estendido dos humanos para seus animais. Muitos tutores buscam soluções para seus pets através da recomendação por pessoas leigas, ou até mesmo pela internet (BRANDÃO, 2020). Conforme pesquisa realizada pela COMAC, no ano de 2020 houve aumento expressivo da quantidade de tutores de cães que passaram a utilizar mídias sociais como fonte de informações relativas aos pets se comparados aos resultados de 2013 (COMAC, 2020; BRANDÃO, 2020). O aumento da consulta aos meios digitais foi observado também no de 2021, se comparado ao ano anterior (COMAC, 2021). De acordo com Leonardo Brandão, coordenador da COMAC, em entrevista para a revista Cães e Gatos, “essa digitalização é uma tendência muito forte e, seguramente, deve ter aumentado ainda mais esse ano (2020) pela restrição de mobilidade causada pela pandemia”. Foi levantada também durante a entrevista a preocupação com a segurança das informações divulgadas na internet, considerando o fenômeno das *fake news* (BRANDÃO, 2020).

Considerando que o diclofenaco é um medicamento de fácil acesso, que pode ser comprado sem apresentação de receita médica, deve ser tomada especial atenção em relação ao uso indiscriminado não só por humanos, mas também por animais. Segundo matéria publicada em 2011 na revista *Pharmacia Brasileira*, os analgésicos, antitérmicos e anti-inflamatórios ocupam o primeiro lugar em relação ao número de intoxicações registradas no Centro de Assistência Toxicológica do Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo (CEATOX) (BALBINO, 2011).

Segundo Nogueira e Andrade (2011), os AINEs são o principal grupo responsável por intoxicações em animais de estimação, por conta de ser o medicamento mais encontrado em residências humanas. Por isso, há grande risco de intoxicação devido à administração pelo tutor, ou então, ingestão accidental, devido ao mau armazenamento (NOGUEIRA; ANDRADE, 2011).

A ciência referente à detecção e ao estudo de eventos adversos, como por exemplo intoxicações ou suspeitas de reações adversas, é a farmacovigilância. Não apenas aplicável aos fármacos de uso humano, também abrange o universo veterinário. Em âmbito nacional, a farmacovigilância veterinária é de responsabilidade do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). O decreto Nº 5.053, 22 de abril de 2004 define a farmacovigilância veterinária como:

o conjunto de medidas de monitoramento pós-comercialização, destinadas a detectar, identificar, avaliar, relatar e monitorar os eventos adversos que ocorrem com o uso de produtos de uso veterinário a partir do momento em que sejam disponibilizados para comercialização (BRASIL, 2004).

O decreto também estabelece que as empresas titulares do registro de produtos veterinários precisam possuir um serviço de farmacovigilância, e carregam a responsabilidade de realizar investigações dos eventos adversos para estabelecer a causalidade entre o ocorrido e o produto suspeito (BRASIL, 2004).

A orientação contida na página oficial do MAPA, em casos de suspeita de reações adversas, é a procura pelo laboratório responsável pelo medicamento. As reações são descritas como:

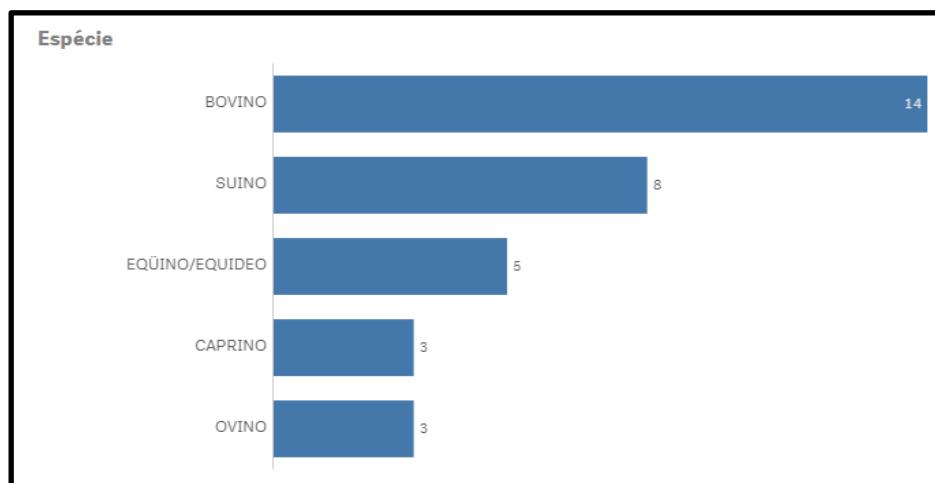
qualquer alteração clínica ou laboratorial desfavorável ou ineficácia associada ao emprego de produtos de uso veterinário, sem que necessariamente exista relação causal com o tratamento, incluindo as reações adversas observadas em seres humanos relacionadas ao seu manuseio (BRASIL, [s.d.]).

Em 23 de setembro de 2021, foi submetida à consulta pública uma minuta de Portaria sobre critérios e procedimentos detalhados para a farmacovigilância veterinária de produtos registrados no Brasil, e está sendo coordenada a elaboração do ato normativo. No documento, é estabelecido que as empresas detentoras de registro do medicamento veterinário deverão realizar investigação completa do evento adverso, procedimentos anuais de gestão de sinais para identificar possíveis problemas de segurança ou tendências, avaliação da relação benefício-risco dos produtos, notificar ao MAPA eventos adversos graves, e também elaborar e encaminhar os Relatórios Periódicos de Farmacovigilância Veterinária (RPFVs).

4.2. Informações referentes ao diclofenaco de uso veterinário no Brasil

O MAPA disponibiliza um portal interativo no qual é possível encontrar todos os medicamentos veterinários registrados, e é possível também aplicar filtros de acordo com a necessidade da busca. Foi realizada a pesquisa dos produtos veterinários registrados no país que contenham diclofenaco. Para isso, foi utilizada a aba de princípio ativo, e foram selecionados todos os 3 insumos farmacêuticos ativos listados que continham a molécula: “Diclofenaco dietilamonio”, “Diclofenaco de sódio” e “Diclofenaco sódico”. De um total de 16 medicamentos encontrados, 14 eram destinados ao tratamento de bovinos, 8 de suínos, 5 de equinos, 3 de caprinos e 3 de ovinos. Todos estavam com seus registros ativos. Alguns exemplos são os produtos dos fabricantes Ouro Fino (Diclofenaco [s.d]) e J.A Saúde animal (Diclofenaco [s.d]), cujas informações de bula são comentadas na seção 4.4.4. Os resultados foram apresentados na forma de gráfico, e classificados de acordo com o grupo de animais ao qual eram destinados, que pode ser visualizado na imagem 2 (BRASIL, [s.d]).

Imagen 2: Relação das espécies alvo dos produtos registrados pelo MAPA que contém diclofenaco



Fonte: BRASIL, [s.d]

Em contato por e-mail, foi questionado ao MAPA sobre a existência de algum boletim ou relatório a respeito das reações adversas em animais no Brasil, e também se haveria a possibilidade de disponibilizar informações referentes aos casos relatados sobre os eventos adversos causados pelo uso do diclofenaco. Em resposta, foi informado que não há esse tipo de informação para ser disponibilizada, e que a

responsabilidade das informações é dos detentores de registro dos medicamentos, e que está em elaboração pelo MAPA as exigências aos serviços de farmacovigilância dessas empresas.

Além do portal disponibilizado pelo MAPA, o Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (Sindan), que reúne empresas responsáveis por cerca de 90% do mercado de medicamentos veterinários no Brasil (SINDAN, c2021), disponibiliza o CPVS (Compêndio de Produtos Veterinários), no qual é possível encontrar os medicamentos em meio eletrônico através do nome do laboratório, nome do produto, princípio ativo, indicação, fórmula, número de registro, classe terapêutica e espécie animal, ilustrado na imagem 3 (SINDAN, [s.d]).

Imagen 3: Compêndio de produtos veterinários disponibilizado pelo Sindan

Fonte: SINDAN, [s.d]

Ao pesquisar por princípio ativo, há a possibilidade de selecionar o nome diclofenaco e também diclofenaco sódico. Buscando por essas duas opções, foram encontradas três formulações de antibióticos contendo diclofenaco na composição com indicação para uso em cães, sendo a diferença entre eles apenas na dose dos antibióticos. Os medicamentos são comercializados pelo mesmo laboratório, e o

diclofenaco está presente no diluente do produto. Nas respectivas bulas, não consta qual a concentração do ativo no diluente, é fornecido apenas o volume comercializado na caixa de cada medicamento. Em busca da informação, foi verificado o site da empresa, que estava fora do ar, e também os telefones disponibilizados no site do SINDAN, porém, todos estavam inativos. Dessa forma, foi enviado o questionamento via e-mail, porém a mensagem retornou alegando que a caixa de entrada da empresa encontrava-se cheia. Esses produtos não foram encontrados no portal do MAPA na pesquisa através do princípio ativo diclofenaco, porém, ao buscar pelo nome da indústria que o comercializa, eles puderam ser encontrados. Por tratarem-se de associação de medicamentos, sendo eles a Penicilina G Benzatina, Penicilina G Procaína, Penicilina G Potássica, Estreptomicina Base, e diluente estéril anti-inflamatório (diclofenaco sódico), o diclofenaco não estava listado na plataforma como um dos ativos dos medicamentos (Multibiótico Veterinário Com Antiinflamatório, 2022).

A mesma questão ocorreu com alguns medicamentos listados no compêndio do Sindan que não aparecerem no portal do MAPA e também eram associações de antibióticos. Porém, foi verificado que eram todos para uso em outras espécies de animais, como bovinos, caprinos, suínos e equinos. Além disso, foi observado também que o documento do MAPA continha empresas detentoras de registro de medicamentos que comercializam o ativo diclofenaco (para uso em espécie não canina), mas que não apareceram anteriormente na página do sindicato. Porém, no CPVS não constam todos os medicamentos veterinários registrados no país, afinal as próprias empresas disponibilizam as informações sobre seus produtos de linha, no intuito de facilitar a consulta de dados. Outro ponto observado foi que tanto no CPVS quanto no portal interativo do MAPA não são disponibilizadas datas de atualizações das informações.

4.3. Informações referentes ao diclofenaco de uso veterinário em outros países

Após realização de busca em bases de dados, foram obtidas informações a respeito do uso do diclofenaco na forma de colírio em cães. Nos Estados Unidos são aprovados diversos AINEs tópicos para uso oftalmológico humano, que também são utilizados pelos veterinários para analgesia e controle da inflamação, a exemplo das

soluções de diclofenaco 0.1% utilizadas em pós-operatório (GIULIANO, 2004). Não foram identificados artigos específicos que revelassem suspeitas de reações adversas em cães expostos ao diclofenaco pela via oftalmológica.

O questionamento sobre relatos de eventos adversos em cachorros devido ao uso de diclofenaco também foi enviado a agências reguladoras internacionais. Foram contatadas aquelas que disponibilizaram em meio eletrônico formas de contato via e-mail. Dessa forma, o contato foi realizado com Center for Veterinary Medicine, pertencente à Food and Drug Administration (FDA), com a agência responsável pelo território do Reino Unido (*Veterinary Medicines Directorate*), e também com a European Medicines Agency (EMA). Além disso, para alguns países da Europa foi encontrado meio de contato direto com a autoridade responsável pela região, sendo então enviado o questionamento individualmente para estes países. Em relação aos países da América Latina, foi feito contato com Argentina, Chile e Peru.

Não foram obtidas informações por meio dos contatos realizados com os países da América Latina. Foram apenas recebidas respostas com direcionamento aos contatos dos responsáveis, que posteriormente não retornaram os e-mails.

Em resposta ao questionamento, a EMA informou que no momento estão sendo atendidas apenas as solicitações de cidadãos europeus ou residentes no continente, dessa forma não seria possível informar os dados solicitados.

A *Veterinary Medicines Directorate*, agência reguladora do Reino Unido, informou que não possui nenhum medicamento veterinário que contenha diclofenaco, e que a organização responsável pelos produtos de uso humano não tem a responsabilidade sobre os eventos adversos ocorridos em animais. Eles possuem o registro de apenas um evento, ocorrido com gato que recebeu um medicamento de uso humano que continha diclofenaco. No contato foi informado também que a Itália e a Espanha possuem medicamentos veterinários registrados que contém diclofenaco.

Foi realizado o contato com as agências da Espanha e da Itália, porém foi recebida resposta apenas da agência espanhola. A *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS) informou via e-mail, que nos últimos 5 anos foi recebida apenas uma notificação de evento adverso relacionada ao uso de diclofenaco, porém o evento ocorreu com duas vacas holandesas, que vieram a óbito subitamente após a administração do medicamento, no ano de 2020, e foram informados também os eventos de taquicardia, edema localizado, anorexia. Além

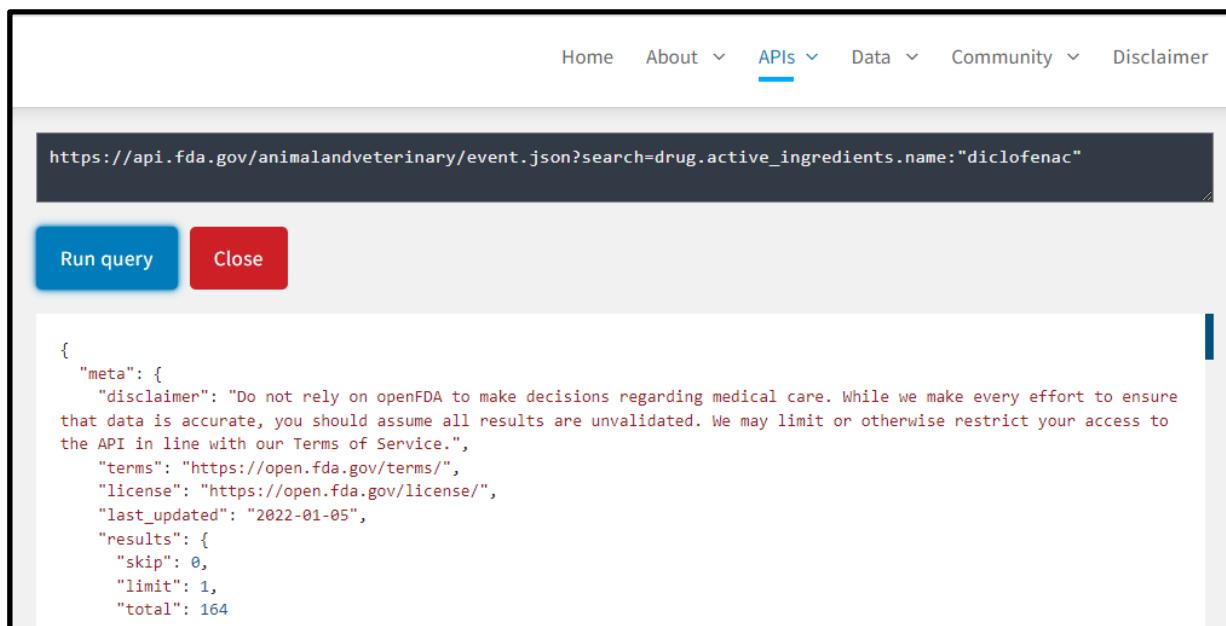
disso, é disponibilizado no site da AEMPS o sistema “Cimavet”, no qual é possível encontrar todos os produtos de uso veterinário registrados na Espanha (AEMPS, 2021). Através da busca nessa ferramenta, foram encontrados apenas 2 medicamentos de uso veterinário contendo o fármaco diclofenaco, porém os produtos são destinados para uso suíno, bovino e equino. São também disponibilizados boletins anuais desde 2008 e trimestrais a partir de 2013, nos quais são informados alertas de segurança. Nesses documentos também não foram encontradas observações a respeito do diclofenaco.

A respeito de Portugal, a Direção Geral de Alimentação e Veterinária informou que nunca recebeu nenhuma notificação de evento adverso relacionado com a administração de diclofenaco em animais.

4.3.1. Informações disponibilizadas pelo FDA

A agência reguladora norte americana Food and Drug Administration (FDA), possui o departamento especializado em medicamentos veterinários, o Center for Veterinary Medicine, o qual disponibiliza o documento denominado Green Book (FDA, 2022), no qual é possível verificar quais são os medicamentos aprovados no país para uso veterinário. Contendo o princípio ativo diclofenaco, foi encontrado apenas o produto Surpass® Topical Anti-Inflammatory Cream, que é utilizado de forma tópica para o controle da dor e inflamação relacionadas a osteoartrite, porém é de uso exclusivo em cavalos (BOEHRINGER INGELHEIM, 2019). É disponibilizada também pela FDA a base de dados de relatos de eventos adversos Animal & Veterinary API Endpoints, relacionada aos eventos adversos apresentados por animais, contendo informações do período de janeiro de 1987 até o presente momento. A base contém casos reportados por veterinários ou proprietários de animais. O sistema permite que sejam feitas buscas através do nome do princípio ativo, animal afetado, data do reporte, entre outros. Foi realizado um levantamento, em janeiro de 2022, a respeito das reações adversas cujo reporte continha a palavra “diclofenac” envolvida. A construção da busca pode ser visualizada na imagem 4 (OPENFDA, 2022). É importante ressaltar que as situações são suspeitas de reações adversas, dessa forma, não há uma confirmação da causalidade dos eventos.

Imagen 4: Construção da busca dentro da base Animal & Veterinary API Endpoints



The screenshot shows a web-based API search interface. At the top, there is a navigation bar with links to Home, About, APIs (which is the active tab), Data, Community, and Disclaimer. Below the navigation bar, a search URL is displayed: https://api.fda.gov/animalandveterinary/event.json?search=drug.active_ingredients.name:diclofenac. Below the URL are two buttons: 'Run query' (blue) and 'Close' (red). The main content area displays the JSON response from the API. The response starts with a brace '{' and includes a 'meta' object with a 'disclaimer' key containing a long string of text about the API's use and disclaimer. It also includes 'terms', 'license', and 'last_updated' keys. The 'results' object contains 'skip', 'limit', and 'total' keys, with 'total' set to 164.

```
{
  "meta": {
    "disclaimer": "Do not rely on openFDA to make decisions regarding medical care. While we make every effort to ensure that data is accurate, you should assume all results are unvalidated. We may limit or otherwise restrict your access to the API in line with our Terms of Service.",
    "terms": "https://open.fda.gov/terms/",
    "license": "https://open.fda.gov/license/",
    "last_updated": "2022-01-05",
    "results": {
      "skip": 0,
      "limit": 1,
      "total": 164
    }
  }
}
```

Fonte: OPENFDA, 2022

Foram encontrados no total 164 relatos que continham a palavra diclofenaco. Nos relatos, podem ser informados não apenas o medicamento suspeito, mas também os produtos concomitantes utilizados pelo animal. Não foram considerados nomes comerciais de medicamentos na busca, pois os campos de preenchimento das informações pedem os ativos dos medicamentos.

Para a confirmação da forma correta de interpretação dos dados, foi realizado contato via e-mail com o Center for Veterinary Medicine. Em resposta, foi explicado que para identificar os casos nos quais o diclofenaco seria o medicamento suspeito, bastava realizar a busca pelo número de registro dos produtos contendo o princípio ativo, disponível no Green Book, e então verificar nos relatos em que há o número listado. No Green Book, foi listado apenas o Surpass® Topical Anti-Inflammatory Cream, conforme relatado anteriormente, com o número de registro 141-186.

Dentre os 164 casos encontrados, aqueles nos quais o cachorro era o animal envolvido e o diclofenaco foi colocado como medicamento suspeito totalizaram o número de 5. A busca através do número de registro do medicamento trouxe os casos no qual o diclofenaco veterinário Surpass foi utilizado nos cães, mas com o intuito de verificar situações nas quais outros produtos compostos por diclofenaco tenham sido administrado, foi realizada leitura individual dos casos com envolvimento de

cachorros, sendo posteriormente identificados dois casos de uso *off label* no animal (uso em condições não descritas em bula). As situações foram identificadas devido ao fato de que havia apenas o diclofenaco como medicamento listado, com o respectivo código ATC QS01BC03 e, sendo preenchido no relato o campo de Uso *Off Label: Species Off-Label*. Dessa forma, foi encontrado um total de 7 casos relacionados ao uso do diclofenaco e cães.

Dos 7 casos encontrados, em 3 foi relatado evento de exposição accidental ao produto, sendo um deles com desfecho de óbito. Esse acontecimento reforça a importância do armazenamento correto de medicamentos, que devem ser mantidos fora do alcance de animais e crianças.

As suspeitas de reações adversas apresentadas em cada caso foram reportadas a seguir. O desfecho do evento adverso não foi informado em algumas situações. Em todos os casos reportados, foi selecionado o Uso *off label*, com especificação de “*Species Off-Label*”, pois o diclofenaco veterinário registrado pelo FDA é de uso equino.

Suspeitas de reações adversas apresentadas por cachorros, disponibilizadas na base OpenFDA, do período de 1987 a janeiro de 2022:

- 1 -Cão apresentou enzimas hepáticas elevadas, hipersalivação, hepatite, vômito, e encontrava-se ofegante. Recuperou-se dos eventos.
- 2- Cão apresentou hepatite granulomatosa e esteatose hepática.
- 3- Cão apresentou vômito, anorexia, alteração da consistência das fezes e melena.
- 4- Cadela veio a óbito após exposição accidental por via oral.
- 5- Cadela apresentou diarreia e vômito após exposição accidental. Recuperou-se dos eventos.
- 6- Cão apresentou depressão após exposição accidental.
- 7- Cadela apresentou diarreia com sangue.

As suspeitas de reações adversas foram divididas de acordo com os sistemas que acometem, sendo eles o trato gastrointestinal, fígado, sistemas nervoso e respiratório. Para essa organização, o relato de óbito não foi considerado, pois não foram informadas as causas da morte do animal. As exposições accidentais não foram aqui consideradas, pois não são reações adversas ocorridas durante o tratamento medicamentoso, mas sim eventos adversos.

As reações foram agrupadas por órgãos ou sistemas, de acordo com o número

de vezes que apareceram nos relatos, e podem ser visualizadas na Tabela 1 e no Gráfico 1.

Tabela 1: Suspeitas de reações adversas relatadas na base OpenFDA, do ano de 1987 até janeiro de 2022, ordenadas de acordo com os sistemas e órgãos que acometem

Sistemas e órgãos acometidos	Trato gastrointestinal	Fígado	Sistema nervoso	Sistema respiratório
Suspeitas de reações adversas	Diarreia (2) Vômito (3) Anorexia (1) Hipersalivação (1) Alteração da consistência das fezes (1) Melena (1)	Hepatite (2) Gordura no fígado (1) Enzimas hepáticas elevadas(1)	Depressão (1)	Ofegante (1)

Fonte: OpenFDA, 2022

A depressão não foi especificada, dessa forma foi classificada como ocorrência relacionada ao sistema nervoso. A anorexia foi classificada em distúrbio do trato gastrointestinal pois estava associada com outros sintomas gastrintestinais. Das 15 de reações adversas relatadas, 9 estavam relacionadas ao trato gastrointestinal, 4 ao sistema hepático, 1 ao sistema nervoso e 1 ao sistema respiratório.

Gráfico 1: Sistemas e órgãos acometidos pelas suspeitas de reações adversas relatadas na base OpenFDA, do ano de 1987 até janeiro de 2022.



Fonte: OpenFDA, 2022

É perceptível que o trato gastrointestinal foi o mais afetado nos cães com suspeitas de reações adversas, totalizando 60% das reações listadas. O mesmo pode ser observado no levantamento de publicações científicas, que será apresentado a seguir. Além disso, em literatura também foram encontradas publicações relacionadas a reações adversas hepáticas em cachorros expostos ao diclofenaco.

4.4. Levantamento de publicações científicas

Considerando todas as bases de pesquisa utilizadas, cuja coleta está descrita no tópico 3.4, foram analisados 19 artigos, que relataram algum tipo de desfecho indesejável em cães, possivelmente relacionado ao uso do diclofenaco. Os eventos adversos coletados foram classificados de acordo com o sistema órgão que acometem, sendo descritos abaixo:

4.4.1. Alterações no Fígado

Foram realizados dois estudos, de mesma autoria, relacionados à hepatite imunoalérgica devida à administração de diclofenaco em cães. Animais da raça Beagle receberam 1 ou 3 mg/kg/dia de diclofenaco, por via oral, durante 28 dias, e os grupos expostos às doses mais altas apresentaram alterações nas funções hepáticas. Exames histopatológicos indicaram presença de esteatose hepática e depleção de glicogênio, apoptose, hepatite lobular aguda, granulomas e mastocitose. Em tentativa de elucidar os mecanismos da lesão hepática alérgica induzida por diclofenaco, foi realizado o perfil de expressão do genoma completo, revelando mudanças significativas na regulação de genes imunológicos de estresse, inflamação, apoptose, e genes envolvidos na absorção, distribuição, metabolização e excreção de fármacos (SELVARAJ *et al.*, 2017). Em estudo subsequente, chegou-se à conclusão de que falhas na programação da resposta imune inata e adaptativa canina resultam na ativação de mastócitos, com infiltração no parênquima hepático, e alteração de células hepáticas causando hepatite alérgica e ocorrência de granulomas do fígado (SELVARAJ; OH; BORLAK, 2020).

Em um estudo *in vitro*, outra alteração observada pelo diclofenaco foi a indução da formação micronúcleos em preparado de células hepáticas caninas, e também de humanos e outros animais (macacos, camundongos e ratos) (KISHINO *et al.*, 2019). Os micronúcleos são fragmentos de DNA que durante a divisão celular não foram incorporados ao núcleo, e são relacionados com agentes genotóxicos (DIETZ *et al.*, 2000).

4.4.2. Alterações hematológicas

Os estudos realizados para avaliar os mecanismos relacionados à hepatite imunoalérgica em cães tratados com diclofenaco, também resultaram em informações relacionadas às alterações hematológicas. Animais da raça Beagle tratados com diclofenaco, 3 mg/kg/dia por via oral, durante 28 dias, apresentaram ao final do tratamento, redução da hemoglobina e hematócrito, e aumento da contagem de reticulócitos, leucócitos, plaquetas e neutrófilos. Foi observada também a indução de mieloperoxidase em macrófagos e estresse oxidativo (SELVARAJ *et al.*, 2017).

Um relato de caso publicado em 2017 relatou hipoplasia da série eritróide em cão tratado com diclofenaco 50 mg (via de administração não informada) a cada 12 horas por 13 dias. O animal apresentou também eventos adversos no trato gastrointestinal, relatados na seção a seguir. Após exames, foi diagnosticada aplasia pura de células vermelhas (DE MARCHI *et al.*, 2017).

4.4.3. Alterações cardiovasculares

Em estudo realizado com preparação de células musculares do ventrículo direito e fibras de Purkinje caninas, foi observado que o uso de diclofenaco em altas doses, combinado com bloqueador de canal de potássio, aumentou o risco de arritmia. Em corações normais, mesmo altas doses não apresentaram influência na repolarização e risco de arritmia. As concentrações utilizadas no experimento foram um pouco maiores do que o nível sanguíneo terapêutico, que é de aproximadamente 2-7 mM/L com base nos dados após a administração oral de 50 mg de diclofenaco (KRISTÓF *et al.*, 2012).

Outro estudo realizado teve como objetivo verificar a relação entre o uso de anti-inflamatórios não esteroidais e agravamento de episódios de angina. Cães foram expostos a 1mg/kg, 3 mg/kg e 10 mg/kg de diclofenaco duas vezes ao dia durante quatro dias. Além disso, eles também recebiam nitroglicerina como vasodilatador. Foi observada venoconstrição, de importância marginal, em todos os grupos tratados. Apesar dessa venoconstrição apresentar pequena significância, foi levantado um ponto de atenção: considerando o uso de diclofenaco a longo prazo e por uma grande população, essa alteração pode representar riscos em situação real de exposição (MÜNZEL *et al.*, 1988).

4.4.4. Alterações gastrointestinais

No relato de caso citado anteriormente, na seção 4.4.2, no qual o cão foi tratado com diclofenaco 50 mg (via de administração não informada) a cada 12 horas por 13 dias, o paciente iniciou com manifestações clínicas associadas ao trato gastrointestinal. O animal apresentou emese, hematoquezia, anorexia e prostração, podendo indicar gastroenterite hemorrágica. Os sinais foram tratados, porém o hemograma permaneceu indicando anemia persistente não regenerativa (DE MARCHI *et al.*, 2017).

Outro relato, refere-se a um cão, ao qual foi administrado 50 mg de diclofenaco a cada 8 horas durante 2 dias. O cão foi levado ao Hospital Veterinário por seu tutor, devido à sialorréia extrema, translúcida e sem odor, e hematoquezia. No dia seguinte, sem melhora do quadro clínico, o animal apresentava diarreia sanguinolenta, disfagia e oligúria. Os resultados do hemograma revelaram leve desidratação e leucocitose por neutrofilia e monocitose. No terceiro dia, o animal apresentava hiporexia, hiperalgesia gástrica, e perda de 1kg de peso. Após tratamento ambulatorial, o animal se recuperou (DORIGO *et al.*, 2021).

Um estudo publicado em 1996 realizou experimentos com cães, com objetivo de analisar o papel do misoprostol e da vagotomia seletiva na proteção da mucosa gastrointestinal. O diclofenaco foi utilizado como indutor de lesões. Os animais foram divididos em grupos, com 10 integrantes cada, e três grupos receberam o diclofenaco via intramuscular, na dose de 1mg/kg, sendo um grupo tratado com misoprostol, um com vagotomia seletiva (denervação da área responsável pela secreção ácida do estômago) e outro com ambos. Dentre todos os grupos que receberam o diclofenaco,

totalizando 30 animais, foram observadas lesões estomacais em 16 cães, e duodenais em 10. Além disso, 21 animais apresentaram teste positivo para sangue oculto nas fezes, 9 apresentaram melena e foram relatados 9 casos de diarreia. É necessário também considerar que esses animais estavam recebendo proteção gástrica através do misoprostol (análogo de prostaglandina E1, utilizado como prevenção de úlceras) e vagotomia (que proporciona redução da acidez gástrica). Dessa forma, mesmo com fatores protetivos, observou-se lesões gastrointestinais nos cães que receberam o tratamento com diclofenaco por via intramuscular. As lesões afetaram principalmente o antro gástrico, e o duodeno foi lesionado em menor frequência. (GIANNOUKAS *et al.*, 1996). Percebe-se que mesmo a via de administração sendo intramuscular, ocorreram lesões nos animais, sem haver necessidade do contato direto da forma farmacêutica com o trato gastrointestinal, como ocorre por exemplo no caso dos comprimidos. Alguns mecanismos que parecem explicar o ocorrido são o comprometimento da síntese de prostaglandinas, redução do fluxo sanguíneo e, consequentemente, a redução da secreção de bicarbonato e muco, diminuição da hidrofobicidade da camada epitelial, prejuízo na regeneração celular e aumento da aderência de neutrófilos (ARAÚJO; BLAZQUEZ, 2007).

Outro estudo realizado com o objetivo de analisar o sulfato de zinco como fator protetivo para a mucosa gastrointestinal, utilizou diclofenaco e aspirina para indução de gastrite em cães. Não foi possível verificar demais dados a respeito do experimento pois o artigo completo não foi disponibilizado nas plataformas de busca (MANNA *et al.*, 2004).

Outros estudos relataram lesões na mucosa gastrointestinal dos animais. Em relato de caso, de Santos e Silva, 2016, um animal da raça Chow-chow recebeu, sem orientação médica, diclofenaco de potássio 50 mg durante 48 horas (totalizando 3 comprimidos) devido à dor. Após três dias, apesar da melhora na dor inicial, apresentou apatia, inapetência, abdômen aumentando de tamanho e dor local, fezes com coloração escura e pastosa. No dia seguinte, veio a óbito. Realizada a necropsia, foram observadas palidez e distensão da cavidade abdominal, além da presença de deposição de fibrina e exsudato seroso e sanguinolento. Foi identificada uma úlcera perfurada na transição gastroduodenal. A ruptura da úlcera levou a um quadro de peritonite, evidenciado nos resultados de hemograma do animal (que indicaram leucocitose, neutrófilos tóxicos, trombocitose e agregação plaquetária), causando sepse e, posteriormente, o óbito do paciente. Outros parâmetros bioquímicos foram

alterados, como o aumento da enzima fosfatase alcalina (276,60 U/L) , sendo o valor referência de 20 a 150 UI/L, acompanhada do aumento de creatinina sérica (3,16 mg/dL), sendo o valor de referência de 0,5-1,5 mg/dL. As alterações de creatinina e fosfatase alcalina não foram consideradas como possível diagnóstico de dano hepático ou renal, pois foram fornecidos apenas esses dados, sem outro conjunto de informações indicativas de lesões nesses órgãos (SANTOS; SILVA, 2016).

Também relacionado ao dano à mucosa gastrintestinal canina, foi conduzido um estudo analisando os efeitos de alguns anti-inflamatórios não esteroidais em cães. Os animais foram divididos em grupos de 3 integrantes, e cada conjunto recebeu um fármaco. Os cães que receberam diclofenaco, foram expostos, via oral, a 50mg/kg/dia, durante 3 semanas. Inicialmente foi realizada gastroscopia para avaliar o estado da mucosa antes da exposição ao medicamento, e o exame foi repetido 3 vezes dentro de um período de 3 semanas, com coleta de amostras da porção cardíaca a pilórica para biópsia. Concluiu-se que a degeneração da mucosa gástrica aumentou ao longo dos dias (NICPÓN J. *et al.*, 2000).

As conclusões relacionadas à degeneração da mucosa gastrintestinal estão de acordo com os achados de um estudo publicado em 2002, no Indian Veterinary Journal, no qual 8 cães foram submetidos à administração de diclofenaco via oral, na dose de 3 mg/kg, duas vezes ao dia, durante 4 dias e, ao final do tratamento, os animais apresentaram úlceras profundas e irregulares, com necrose da mucosa (RAMESH *et al.*, 2002).

A atuação das prostaglandinas no trato gastrintestinal leva à inibição da secreção ácida e aumento do fluxo sanguíneo, contribuindo para a produção de muco na região, exercendo uma ação protetora. Dessa forma, é conhecido que um dos mecanismos de danos à mucosa gastrintestinal induzida pelo uso de AINEs, deve-se à essa redução de fluxo sanguíneo (CANAPPELE, 2014). Isso foi observado em três estudos realizados no Japão que analisaram a redução do fluxo sanguíneo gástrico induzida pelo uso de diclofenaco. O medicamento foi administrado por supositório em cães da raça Beagle. Em Sato, 2009, foram utilizados supositórios de 12.5 mg em 15 machos, em Kamino, 2006, a mesma dosagem foi utilizada em 10 animais, e em Hata, 2005, a dose administrada foi de 1mg/kg, em 15 cães machos. Nos três estudos, foi observada redução do fluxo sanguíneo no corpo gástrico dos animais (HATA *et al.*, 2005; SATO *et al.*, 2009; KAMINO *et al.*, 2006).

Outras reações adversas foram identificadas em experimentos realizados em cães expostos a diclofenaco: no estudo de Abu-Seida, 2012, uma cadela apresentou vômito, e no artigo de Kumar *et al.*, 1996, um cão apresentou refluxo após uso de diclofenaco. Ambos os artigos não possuíam seu texto integral disponível, mesmo utilizando os recursos de VPN (*Virtual private network*) da Universidade de São Paulo. Dessa forma, foi possível obter apenas essas informações simplificadas sobre o ocorrido.

Além do estômago, foram observadas também lesões no intestino delgado de cães expostos ao fármaco. Um grupo de 5 animais recebeu uma dose de 1mg/kg de diclofenaco ao dia, durante 10 dias, e em 4 cães, foram observadas lesões macroscopicamente visíveis, principalmente no íleo. Já em outro grupo, no qual um segmento do íleo foi isolado cirurgicamente (porém com manutenção do fluxo sanguíneo na região), 3 de 5 animais apresentaram lesões pequenas e restritas na mucosa intestinal, porém não na parte isolada do íleo. Houve também um grupo experimental, que foi submetido apenas ao procedimento cirúrgico de isolamento no íleo, para demonstrar que a intervenção em si não causou danos à mucosa (BALTOYIANNIS *et al.*, 2001).

De acordo com Baltoyiannis *et al.*, uma possível explicação para a menor quantidade de lesões no grupo com segmento isolado do íleo é a menor superfície total de absorção no intestino, diminuindo a área na qual ocorre reabsorção do diclofenaco, que foi excretado na bile e seu retorno para a corrente sanguínea. As porções isoladas do íleo continuaram recebendo fluxo sanguíneo, porém não conteúdo entérico. Dessa forma, o mecanismo de lesão relacionado a inibição da síntese de prostaglandinas parece não ser um fator que isoladamente é capaz de causar as lesões no intestino. Presume-se que os fatores intraluminais são necessários para a patogênese das lesões intestinais, já que isolando o íleo de alimentos, bile, secreções pancreáticas e metabólitos do fármaco, foram prevenidos os danos. Os metabólitos do diclofenaco, conforme discutido anteriormente, parecem ser facilmente hidrolisáveis, levando novamente à forma ativa do medicamento (STIERLIN; FAIGLE, 1979), e por isso, na presença de bactérias e conteúdo entérico, podem retornar a sua forma ativa. Os AINEs aumentam a permeabilidade da mucosa intestinal, deixando-a suscetível a efeitos de enzimas, sais biliares e bactérias. Assim, com a presença de conteúdo entérico, podem ser causadas lesões. A partir desses resultados, percebe-se que independentemente da via de administração, os AINEs

podem causar danos no trato gastrointestinal. O estudo também utilizou o cetoprofeno, cuja excreção é exclusivamente renal, e não foram observados danos intestinais nos grupo de cães exposto ao fármaco, também na dose de 1mg/kg intramuscular, uma vez ao dia, durante 10 dias (BALTOYIANNIS *et al.*, 2001).

Os resultados obtidos no experimento de Baltoyannis *et al.*, podem ser correlacionados com as observações anteriores a respeito da importância da circulação entero-hepática na patogênese do diclofenaco em cães. Ao comparar o estado da mucosa intestinal dos cães expostos ao diclofenaco com a dos cães expostos ao cetoprofeno, foi possível observar que a presença do diclofenaco e seus metabólitos no intestino é necessária para a ocorrência de lesões na região.

Percebe-se uma grande quantidade de publicações a respeito de danos no trato gastrointestinal de cachorros expostos ao diclofenaco. Os achados na base de dados OpenFDA também indicam uma quantidade significativa de relatos associados a esse sistema. As informações obtidas em ambas as fontes indicam uma grande prevalência de danos no trato gastrointestinal associado ao uso do diclofenaco.

Alguns dos estudos citados utilizaram a dose de 1 mg/kg, sendo essa dose encontrada em bulas de diclofenaco destinado a animais de grande porte. No caso do produto do laboratório J.A Saúde Animal, o medicamento é indicado para bovinos, caprinos, ovinos e suíños, por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea, com a aplicação da dose a cada 24 horas durante 3 a 5 dias. É destacado que o produto não deve ser usado em animais com ulcerações gástricas e intestinais, e que alguns dos possíveis efeitos colaterais distúrbios gastrintestinais, edema, sonolência, prurido e icterícia (Diclofenaco [s.d]). No caso do medicamento da Ouro Fino Saúde Animal, é recomendada a administração pela via intramuscular, por até 03 dias consecutivos, na dosagem de 1 mg/kg. Como contraindicação, contam animais com ulcerações gástricas e ou intestinais, e como possíveis efeitos adversos, há ulceração estomacal e da mucosa intestinal, em tratamentos prolongados (Diclofenaco [s.d]). Percebe-se que a dose terapêutica é de 1mg/kg/dia para esses animais citados, sendo que para alguns cães expostos nos estudos, essa mesma dose foi danosa para o sistema gastrintestinal.

4.4.5. Alterações renais

Em estudo previamente citado na seção 4.4.4, realizado com a exposição de 8

cães ao diclofenaco via oral, na dose de 3 mg/kg, duas vezes ao dia, durante 4 dias, foi observado aumento dos níveis sanguíneos de creatinina e ureia, além da distensão de túbulos renais, indicando nefropatia leve (RAMESH *et al.*, 2002). Em outro estudo, células renais caninas receberam diclofenaco, o que causou a morte celular, que iniciou com caminhos de apoptose e depois o processo foi alterado para necrose após longo período de exposição ao fármaco (NG; HALLIWELL; WONG, 2008).

5. CONCLUSÃO

A partir das informações obtidas relacionadas ao uso do diclofenaco em cães, percebe-se que a exposição desses animais ao fármaco tem potencial de causar danos, especialmente no trato gastrointestinal, mesmo em doses de 1mg/kg ao dia, e não necessariamente por via oral de administração. Os dados obtidos na base openFDA, assim como nas publicações científicas de experimentos ou relatos de caso, indicam em sua maioria, lesões no trato gastrointestinal. É importante ressaltar também que a exposição ao diclofenaco pode ocorrer tanto de forma acidental, quanto intencional. Há situações em que tutores medicam seus cães sem orientação de um veterinário, ou então, como verificado durante a busca pelos produtos registrados no país, há registro de medicamento indicado para uso em cães que contém antibiótico associado com o diclofenaco na forma de diluente. Não apenas no trato gastrointestinal, mas também no fígado e nos rins foi observada uma quantidade significativa de suspeitas de reações adversas, o que indica mais um ponto de atenção a ser avaliado no momento da prescrição. É importante sempre considerar que cada animal tem suas necessidades individuais, e é indispensável a avaliação de um profissional veterinário para escolha do tratamento mais adequado. Em um cenário mundial de grande acesso aos meios digitais, é imprescindível a disponibilização de informações atualizadas e embasadas cientificamente para alertar tutores de cães, e também de outros animais, quanto aos riscos da medicação sem orientação.

6. REFERÊNCIAS

ABU-SEIDA, A. Efficacy of Diclofenac Sodium, Either Alone or Together with Cefotaxime Sodium, for Control of Postoperative Pain, in Dogs Undergoing Ovariohysterectomy. **Asian Journal of Animal and Veterinary Advances**, v.7, n. 2, p.180 - 186. 2012.

AEMPS - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. **CIMAvet - Medicamentos Veterinarios**. Madrid, c2018. Disponível em <https://cimavet.aemps.es/cimavet/publico/home.html>. Acesso em 05 jan. 2022.

AMORIM, A. R. *et al.* O uso irracional de medicamentos veterinários: uma análise prospectiva. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Ambiental**, Fortaleza, v. 14, n. 2, p. 196-205, abr./jun. 2020.

ARAÚJO, K. P. C.; BLAZQUEZ, F. J. H. Anatomia microvascular do estômago canino e lesão gástrica provocada por antiinflamatórios não esteróides. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 44, n. supl., p. 14, 3 dez. 2007.

AUTOMEDICAÇÃO. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 47, n. 4, p. 269–270, dez. 2001.

BALBINO, A. **Pharmacia Brasileira**. ANTI-INFLAMATÓRIOS: uma compreensão total. [Entrevista concedida a] Aloísio Brandão. Pharmacia Brasileira n 81, abril/maio, 2011. Disponível em: https://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/131/030a045_entrevista_dr_balbino.pdf. Acesso em 06 abr 2022.

BALTOYIANNIS, G. *et al.* A comparative experimental study of the effects of diclofenac and ketoprofen on the small-bowel mucosa of canines. **Research In Experimental Medicine**, v. 200, n. 2, p. 125–135, mar. 2001.

BECKER, R. Cattle drug threatens thousands of vultures. **Nature**, 29 abr. 2016.

BOEHRINGER INGELHEIM - **Surpass®**, 2019 Disponível em: <https://www.bi-vetmedica.com/species/equine/products/joint_health_portfolio/surpass.html>. Acesso em: 9 maio. 2022.

BRANDÃO, L. **Revista Cães e Gatos**. O Brasil é dos Pets [Entrevista concedida a] Catarina Mosquete. Revista Cães e Gatos, Sorocaba, nº255, ano 36, p.18-23, novembro, 2020

BRASIL. **Decreto** Nº 5.053, de 22 de abril de 2004.. Aprova o Regulamento de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário e dos Estabelecimentos que os Fabriquem ou Comerciem, e dá outras providências. 2004.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Farmacovigilância veterinária**. [s.d]. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/farmacovigilancia-veterinaria>. Acesso em: 2 fev. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Indicadores**. [s.d] Disponível em :<https://mapa-indicadores.agricultura.gov.br/publico/single/?appid=a3e9ce67-d63b-43ff-a295-20123996ead7&sheet=377bdc66-84e3-4782-96b3-81718e4d83aa&lang=pt-BR&opt=ctxmenul&select=clearall>. Acesso em 7 jan 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Produtos Veterinários**. 8 jan. 2020. Disponível em:<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/sobre-produtos-veterinarios>. Acesso em: 1 ago. 2021.

BVS- Biblioteca Virtual em Saúde. DeCS - Descritores em Ciências da Saúde. Disponível em <https://decs.bvsalud.org/>. Acesso em 12 dez 2021.

CANEPELE, C. **Prostaglandinas: metabolismo e importância em animais**. Seminário apresentado na disciplina Bioquímica do Tecido Animal, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, p. 15. 2014.

COMAC - Comissão de animais de companhia. **Apresentação Radar Pet, 2020**. Disponível em <https://www.comacvet.org.br/mercado/>. Acesso em 10. mar 2022.

COMAC - Comissão de animais de companhia. **Apresentação Radar Pet, 2021**. Disponível em <https://www.comacvet.org.br/mercado/>. Acesso em 10. mar 2022.

DE MARCHI, P. N. *et al.* Use of Nandrolone Decanoate in Treatment of Pure Red Cell Aplasia Secondary to Diclofenac Administration: A Case Report. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 32, n. 1, p. 44–47, mar. 2017.

DIAS, R. A. **Canis lupus familiaris: uma abordagem evolutiva e veterinária**, São Paulo: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Universidade de São Paulo, 2019. Disponível em <http://www.livrosabertos.sibi.usp.br/portaldelivrosUSP/catalog/book/326>. Acesso em 6 abr 2022.

Diclofenaco sódico. **[Bula]**. Patrocínio Paulista: J.A Saúde Animal, s.d. Disponível em: <https://www.jasaudeanimal.com.br/produtos/anti-inflamatorios/diclofenaco-ja>. Acesso em: 14 mar. 2022.

Diclofenaco sódico. **[Bula]**. Cravinhos: Ouro Fino Saúde Animal, s.d. Disponível em: <https://www.ourofinosaudeanimal.com.br/produtos/bovinos/terapeuticos/diclofenaco-50/>. Acesso em: 14 mar. 2022.

DIETZ, J. *et al.* Pesquisa de micronúcleos na mucosa esofágica e sua relação com fatores de risco ao câncer de esôfago. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, n. 3, p. 207–211, set. 2000.

DORIGO, R. *et al.* **Intoxicação em cães por diclofenaco de sódio - Relato de caso.** (Relato de caso) Universidade São Judas Tadeu, 2021.

FDA - Food and Drug Administration. **Approved Animal Drug Products Section 2.0 -Active Ingredients**. 2022. Disponível em

<https://animaldrugsatfda.fda.gov/ada/fda/app/search/public/ingredientsInformationPdf/Section2ActiveIngredients>. Acesso em 05 jan. 2022.

FREEDMAN, A. H.; WAYNE, R. K. Deciphering the Origin of Dogs: From Fossils to Genomes. **Annual Review of Animal Biosciences**, v. 5, n. 1, p. 281–307, 8 fev. 2017.

GELLER, M. *et al.* Use of diclofenac in clinical practice: review of the therapeutic evidence and pharmacologic actions. **Rev Bras Clin Med**: São Paulo, v. 10, n. 1, p. 29-38 , 2012.

GIANNOUKAS, A. D. *et al.* Protection of the Gastroduodenal Mucosa from the Effects of Diclofenac Sodium: Role of Highly Selective Vagotomy and Misoprostol. **World Journal of Surgery**, v. 20, n. 4, p. 501–506, 1 maio 1996.

GIULIANO, E. A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in veterinary ophthalmology. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 34, n. 3, p. 707–723, maio 2004.

HATA, J. *et al.* Famotidine prevents canine gastric blood flow reduction by NSAIDs. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 21, n. s2, p. 55–59, jun. 2005.

KISHINO, Y. *et al.* Species differences in micronucleus induction of the clastogenic compounds associated with drug metabolic profile. **The Journal of Toxicological Sciences**, v. 44, n. 10, p. 701–709, 2019.

KAMINO, D. *et al.* Real-time visualization and quantitation of canine gastric mucosal blood flow by contrast-enhanced ultrasonography. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 41, n. 7, p. 856–861, jan. 2006.

KRISTÓF, A. *et al.* Diclofenac Prolongs Repolarization in Ventricular Muscle with Impaired Repolarization Reserve. **Plos One**, v. 7, n. 12, p. e 53255, 31 dez. 2012.

KUMAR, A. *et al.* Diclofenac sodium induced gastric reflux disorder in a dog - A case report. **Indian Veterinary Journal**, v. 73, n. 5, p. 561-562, 1996.

MANNA, J. *et al.* Protective effect of zinc sulphate on experimentally induced gastric ulcer in canine. **Indian Veterinary Journal**, v.81, n. 7, p. 769-772, 2004.

MCLEAN, M. K.; KHAN, S. A. Toxicology of Frequently Encountered Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 48, n. 6, p. 969–984, nov. 2018.

Multibiótico Veterinário Com Antiinflamatório. **[Bula]** Indústria Farmacêutica Vitalfarma Ltda. Disponível em: <<https://www.bulario.vet.br/2016/06/bula-multibiotico-veterinario-com.html?m=1>>. Acesso em: 17 abr. 2022.

MÜNZEL, T. *et al.* Preferential venoconstriction by cyclooxygenase inhibition in vivo without attenuation of nitroglycerin venodilation. **Circulation**, v. 78, n. 2, p. 407–415, ago. 1988.

NCBI - National Center for Biotechnology Information. **PubChem Compound Summary for CID 3033**, Diclofenac. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diclofenac>. Acesso em: 16 abr. 2022.

NCBI - National Library of Medicine. **MeSH - Medical Subject Headings**. Bethesda, [s.d]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>. Acesso em 12 dez 2021.

NG, L. E.; HALLIWELL, B.; WONG, K. P. Nephrotoxic cell death by diclofenac and meloxicam. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 369, n. 3, p. 873–877, maio 2008.

NICPOŃ J. *et al.* Effect of some non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on canine gastric mucosa. **Medycyna Weterynaryjna**, v. 56, n. 9, p. 582-584, 2001.

NOGUEIRA, R.M.B.; ANDRADE, S.F. **Manual de Toxicologia Veterinária**. 1 ed. Editora Roca, 2011.118-129 p.

OPENFDA. **Animal & Veterinary API Endpoints**. Disponível em <https://open.fda.gov/apis/animalandveterinary/event/>. Acesso em 12 jan. 2022.

RAMESH, N. *et al.* A study on toxicity of diclofenac in dogs. **Indian Veterinary Journal**, v.79, n. 7, p.668 - 671 , 2002.

RIBOLDI, E.; LIMA, D. A.; DALLEGRAVE, E. Sensibilidade espécie-específica aos anti-inflamatórios não esteroidais: humanos X animais de companhia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 64, n. 1, p. 39–44, fev. 2012.

RODRIGUEZ, K. E. *et al.* The effects of assistance dogs on psychosocial health and wellbeing: A systematic literature review. **Plos One**, v. 15, n. 12, p. e0243302, 2 dez. 2020.

ROSA JUNIOR, A. S. *et al.* Medicina Veterinária na promoção da saúde humana e animal: ações em comunidades carentes como estratégias de enfrentamento da desigualdade social. **Revista Ciência em Extensão**, v. 8, n. 3, p. 278–283, 2012.

SANTOS, E.; SILVA, V. Úlcera gástrica por uso de diclofenaco de potássio em um cão: relato de caso. **Revista Científica de Medicina Veterinária do UNICEPLAC**, v. 3, n. 1, p. 57–64, 2016.

SATO, M. *et al.* Effect of Irsogladine Maleate on NSAID-Induced Reduction of Gastric Mucosal Blood Flow in Anesthetized Dogs. **Digestion**, v. 79, n. 2, p. 73–78, 2009.

SELVARAJ, S. *et al.* The pathogenesis of diclofenac induced immunoallergic hepatitis in a canine model of liver injury. **Oncotarget**, v. 8, n. 64, p. 107763–107824, 23 set. 2017.

SELVARAJ, S.; OH, J.-H.; BORLAK, J. An adverse outcome pathway for immune-mediated and allergic hepatitis: a case study with the NSAID diclofenac. **Archives of Toxicology**, v. 94, n. 8, p. 2733–2748, 5 maio 2020.

SINDAN - SINDICATO NACIONAL DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS PARA SAÚDE ANIMAL. **CPVS - Compêndio de produtos veterinários.** [s.d]. Disponível em: <https://sistemas.sindan.org.br/cpvs/pesquisar.aspx>. Acesso em: 6 jan. 2022.

SINDAN - SINDICATO NACIONAL DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS PARA SAÚDE ANIMAL. **Sobre o SINDAN.** c2021. Disponível em: <https://sindan.org.br/sobre-o-sindan/>. Acesso em: 6 jan. 2022.

SOUZA, S.H. D.; LIMA, G. S.; MARTHA, B. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**, 6. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2017. 265 p.

SPINOSA, H.D. S.; GÓRNIAK, S. L.; PALERMO-NETO, J. **Toxicologia aplicada à medicina veterinária** 2 ed.. Barueri, Editora Manole, 2020. 120 p.

STIERLIN, H.; FAIGLE, J. W. Biotransformation of Diclofenac Sodium (Voltaren®) in Animals and in Man.: II. Quantitative determination of the unchanged drug and principal phenolic metabolites, in urine and bile. **Xenobiotica**, 9(10), 611–621, 1979.

VAN HERTEN, J.; MEIJBOOM, F. L. B. Veterinary Responsibilities within the One Health Framework. **Food Ethics**, v. 3, n. 1-2, p. 109–123, 28 mar. 2019.

ZHE, Z.; SABER, K.; YAN, L. Deciphering the puzzles of dog domestication. **Zool. Res.**, v. 41, n. 2, p. 97–104, 2020.

ZIELKE, M. *et al.* Avaliação Do Uso De Fármacos Em Animais De Companhia Sem Orientação Profissional. **Science And Animal Health**, v. 6, n. 1, p. 29, 16 out. 2018.

São Paulo, 18 de maio de 2022

Bruna Lohmann Menezes

Bruna Lohmann Menezes

Sabrina Epiphanio

Profa. Dra. Sabrina Epiphanio