

## FARMACOLOGIA DAS AVES: O USO DE MEDICAMENTOS ANTI-INFLAMATÓRIOS EM AVES SILVESTRES

AVIAN PHARMACOLOGY: EMPLOYING ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN WILD BIRDS

I. M. HUEZA<sup>1</sup>

### RESUMO

Devido à escassez de estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos de anti-inflamatórios em aves silvestres, é muito comum se fazer a extrapolação de doses de mamíferos para determinadas espécies de aves, como papagaios, araras entre outras. Porém, deve-se ressaltar que aves possuem particularidades fisiológicas, como a taxa metabólica maior que a de mamíferos e anatômicas que muitas vezes podem vir a interferir na biodisponibilidade dos anti-inflamatórios. Assim, o presente artigo tem como objetivo fazer uma revisão do processo inflamatório e dos mediadores químicos da inflamação, da farmacologia das aves e finalmente, descrever os anti-inflamatórios mais empregados em aves silvestres, suas indicações e reações adversas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Inflamação. Anti-inflamatórios não-esteroidais. Glicocorticóides.

### SUMMARY

Due to the lack of pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in anti-inflammatory drugs to wild birds, is very common to do the extrapolation of doses of mammals for certain species of birds such as parrots, macaws and others. However, it should be noted that birds have physiological and anatomical features that often are likely to interfere with the bioavailability of anti-inflammatory medications, such as a high metabolic rate when compared to mammals. Thus, this article aims to make a review of the inflammatory process and chemical mediators of inflammation; pharmacology of birds and finally, describe the anti-inflammatory drugs more employees in wild birds, their indications and adverse reactions.

**KEY-WORDS:** Inflammation. Non-steroidal anti-inflammatories. Glucocorticoids.

---

<sup>1</sup> Centro de Pesquisa em Toxicologia Veterinária – CEPTOX – Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, S.P., Brasil.

Atualmente vem crescendo de forma bastante significativa a escolha por animais exóticos como aqueles de companhia, principalmente aves silvestres, devido a sua particular beleza de cores e plumas e pelos seus cantos suaves e melodiosos, tanto da própria fauna brasileira, sendo necessário neste caso autorização específica do IBAMA para sua posse e comercialização, quanto aves importadas de outros países. Vale ressaltar neste momento, que o Brasil vem acompanhando uma tendência que já vinha sendo observada em outros países, como Estados Unidos e países da União Européia. Porém, uma busca detalhada na literatura revela que poucas são as publicações que têm como objetivo específico relatar procedimentos de manejo, nutrição e principalmente do uso de medicamentos para aves silvestres; diferentemente do que ocorre para aves comerciais, sendo o uso de antibióticos, o principal foco de atenção destes artigos, cujos resultados acabam sempre sendo extrapolados para aves silvestres.

Porém, em relação ao uso de anti-inflamatórios em aves de plantel, não há interesse comercial em se fazer uso destes medicamentos, pois geralmente aves acometidas por afecções inflamatórias que resultem em perda de peso são prontamente descartadas. Assim, o presente artigo tem como objetivo fazer uma breve revisão do processo inflamatório, das particularidades da farmacologia em aves e dos principais anti-inflamatórios empregados em aves silvestres no mundo.

### A dor

Várias são as controvérsias a respeito da qualidade das dores, ou seja, dores agudas e crônicas, e intensidade das mesmas que diferentes espécies animais apresentam, sendo aceito que a capacidade e a magnitude da sensação dolorosa estejam diretamente relacionadas com a posição filogenética da espécie animal: Mammalia > Aves > Reptilia > Amphibia > Pisces (STEVENSON, 1992). No entanto, estudos anatômicos e bioquímicos revelam que a fisiologia da dor nas diferentes espécies animais é semelhante (REINER et al., 1984, ZHAI e ATSUMI, 1997, BRENNER et al., 1994), cabendo ao clínico veterinário intervir para a cessação deste fenômeno e promover ao animal, uma melhor qualidade de vida.

Porém, um fato em relação à manifestação dolorosa em aves deve ser salientado devido ao próprio comportamento destes animais que, por serem geralmente presas, não tendem a expressar a dor facilmente, com o intuito de não chamar a atenção de possíveis predadores – devendo ser lembrado que muitas vezes o próprio médico veterinário é visto como predador por estes animais (LIVINGSTON, 1994) – sendo assim a observação cuidadosa do proprietário ou do tratador em mudanças comportamentais, tais como: agressividade, agitação, depressão, alterações posturais, relutância em se mover ou manter-se em estação e perda de peso, essencial para identificação de processos inflamatórios e da dor.

Antes de se falar em medicamentos anti-inflamatórios, será interessante fazer uma revisão resumida do que vem a ser um processo inflamatório, e o porquê deste fenômeno fisiológico ser muitas vezes indesejável durante o tratamento dos animais.

É preciso salientar que o processo inflamatório, quando em situações normais, é um evento fisiológico salutar, que tem como objetivo principal promover o restabelecimento do tecido lesionado, seja ele decorrente de uma infecção por microorganismos, ou mesmo resultante de um procedimento asséptico, como a incisão de um bisturi num ato cirúrgico; promovendo destarte a destruição do microorganismo invasor e/ou induzindo a reparação tecidual, ou seja, a cicatrização do local acometido.

Quando ocorre a inflamação em um determinado tecido, cinco sinais característicos podem ser observados, são eles a dor, o rubor, o calor, o turgor e finalmente a perda da função, tais alterações são decorrentes de eventos celulares e vasculares que a injúria tecidual induz (TIZARD, 2000).

Para melhor explicar os eventos vasculares e celulares do processo inflamatório, imaginemos um tecido íntegro, por exemplo, a derme de uma ave, constituída de tecido conjuntivo, vasos sanguíneos (vênulas e arteríolas) e também a presença de fibroblastos, mastócitos, macrófagos teciduais e células dendríticas. Quando ocorre a lesão deste tecido, as substâncias produzidas pelas próprias células lesionadas ou produtos liberados por microorganismos, atuam sobre receptores presentes em macrófagos e mastócitos próximos, como aqueles receptores para citocinas – IL-1, TNF-alpha etc – e ainda receptores do tipo Toll – que podem reconhecer antígenos de diferentes microorganismos –, fazendo com que estes se ativem e liberem mediadores químicos, e dentre estes mediadores químicos, temos os metabólitos do ácido araquidônico, que promoverão tanto os eventos vasculares quanto os celulares do processo inflamatório (CAMPBELL et al., 1996). E é sobre a síntese destes metabólitos do ácido araquidônico que os anti-inflamatórios atuarão.

### Os metabólitos do ácido araquidônico

Quando um determinado estímulo atua sobre as células inflamatórias, como citocinas, proteínas exógenas oriundas de microorganismos, ou até mesmo substâncias liberadas quando da morte celular, ocorre uma sinalização transmembrana que induzirá a transcrição gênica e a síntese das enzimas fosfolipases nas principais células inflamatórias, sendo a fosfolipase A2 a mais importante. Esta enzima por sua vez, atuará sobre os fosfolípidos da membrana plasmática, fazendo com que o ácido araquidônico presente nestas moléculas seja então liberado.

Uma vez gerado o ácido araquidônico, duas outras enzimas distintas atuarão sobre o mesmo para dar origem aos metabólitos ativos deste ácido, também conhecidos como eicosanóides. São estas enzimas as ciclooxigenases (COXs), que vão gerar as prostaciclina, as prostaglandinas e as tromboxanas; e

as enzimas lipoxigenases, que vão produzir os leucotrienos e as lipoxinas (Figura 1).

a) A via das ciclooxygenases

Existem dois tipos distintos de COXs, a COX1 e a COX2. A COX1 é também denominada de COX constitutiva, já que, além de ser expressa em células que estejam sofrendo um processo lesivo, está também presente de forma fisiológica em outras células do organismo, como aquelas do rim, do trato gastrointestinal entre outras, cujo produto de síntese, as prostaglandinas, exercerá atividades importantes na manutenção da filtração glomerular e no pH estomacal, por exemplo, diferentemente da COX2, também denominada de induzível, cuja atividade catalítica só ocorre quando da instauração de um processo inflamatório. Várias são as substâncias produzidas pelas COXs, sendo as mais importantes, as prostaglandinas: PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub> (prostaciclina) e as tromboxanas.

As prostaglandinas, principalmente a PGE<sub>2</sub>, são potentes substâncias hiperálgicas, sendo uma das principais responsáveis pela ocorrência da dor e também da febre, quando a PGE<sub>2</sub> interage com citocinas, o TNF-alpha e a IL-1, durante processos infecciosos, atuando especificamente ao nível hipotalâmico.

A PGE<sub>2</sub> é o principal metabólito gerado pela COX presente em mastócitos, que juntamente com as outras

prostaglandinas produzidas por diferentes células envolvidas no processo inflamatório promoverão vasodilatação e potenciação do edema local.

As tromboxanas têm papel fundamental na agregação plaquetária, estes metabólitos do ácido araquidônico são os principais produtos sintetizados por plaquetas em mamíferos, não havendo até o presente momento, nenhum relato que confirme que o mesmo possa ocorrer nos trombócitos de aves.

b) A via das lipoxigenases

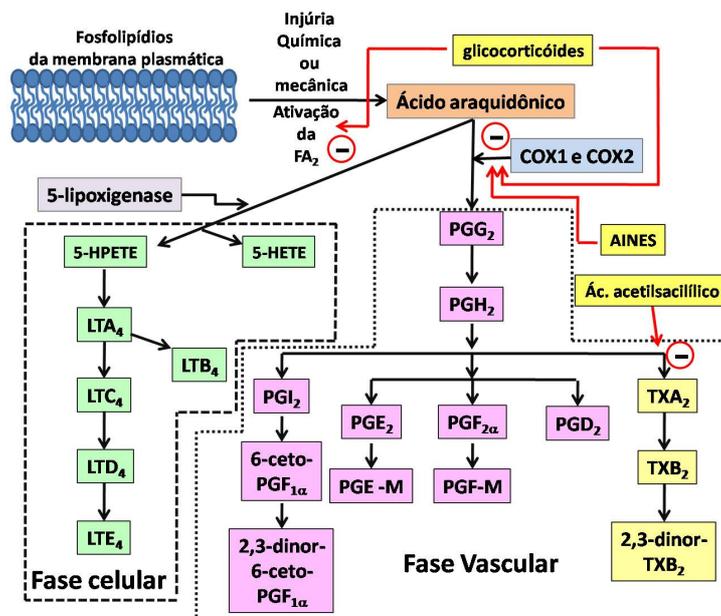
A 5-lipoxigenase é a enzima preponderante dos leucócitos ativados no sítio lesionado. Quando ocorre a ativação destas células, a 5-lipoxigenase migra para o núcleo celular, fazendo com que o ácido 5-hidroxi-peróxido-tetraenóico (5-HPETE) seja produzido e dê origem ao ácido 5-hidroxitetraenóico (5-HETE), potente mediador quimiotático para leucócitos e substrato para a produção dos leucotrienos (LT).

O LTB<sub>4</sub> é um potente agente quimiotático, à semelhança do 5-HETE, enquanto que os outros LTs, tais como o LTC<sub>4</sub>, o LTD<sub>4</sub> e o LTE<sub>4</sub>, promovem vasoconstrição, broncoespasmo e aumento de permeabilidade vascular.

A Tabela 1 mostra algumas das principais funções dos metabólitos do ácido araquidônico.

**Tabela 1 - Efeitos dos principais eicosanóides sobre os diferentes sistemas orgânicos**

Órgão/sistema	Eicosanóides	Efeitos
Sistema cardiovascular	PGEs	Potente ação vasodilatadora de arteríolas, esfíncteres pré-capilares e vênulas pós-capilares. Pode promover hipotensão
	PGD <sub>2</sub>	Vasoconstrição no sistema respiratório
	PGF <sub>2</sub> e PGI <sub>2</sub>	Dependendo da espécie animal, pode causar aumento da pressão sanguínea decorrente da vasoconstrição.
	TXA <sub>2</sub>	Potente vasoconstrictor
TGI	PGs	Efeito tamponante ao induzir a liberação de bicarbonato de sódio estomacal
	PGI <sub>2</sub>	Inibe agregação plaquetária em humanos
Sangue	TXA <sub>2</sub>	Potente indutor da agregação plaquetária
	LTB <sub>4</sub>	Potente agente quimiotático para leucócitos e ativa polimorfonucleares a aderirem e fazerem a transmigração endotelial
	5-HETE	Potente agente quimiotático para leucócitos
Músculo liso	PGFs e PGD <sub>2</sub>	Promovem a contração da musculatura lisa bronquial e traqueal
	PGEs	Relaxam a musculatura lisa bronquial e traqueal
	LTC <sub>4</sub> e LTD <sub>4</sub>	Broncoconstrictores em muitas espécies animais
Sistema renal	PGs	Aumentam o fluxo sanguíneo glomerular e possuem atividade direta sobre a secreção e excreção tubular
	PGI <sub>2</sub> , PGE <sub>2</sub> e PGD <sub>2</sub>	Induzem a secreção de renina
SNC	PGE <sub>2</sub>	Ao nível hipotalâmico pode induzir a febre
Nervos nociceptores	PGEs e LTB <sub>4</sub>	Diminuem o limiar da dor ao sensibilizar terminações nervosas sensitivas



**Figura 1** – Liberação do ácido araquidônico após ativação da fosfolipase  $A_2$  ( $FA_2$ ) e sua subsequente degradação pelas vias das lipoxigenases com formação do 5-HPETE, 5-HETE e dos diferentes leucotrienos e; das cicloxigenases (COX1 e COX2) com a formação das prostaglandinas e das tromboxanas. Os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES) possuem atividade inibitória variável sobre a COX1 e COX2, enquanto que glicocorticóides interferem na ativação da  $PA_2$  e inibem tanto COX1 quanto COX2. O ácido acetilsalicílico, além de inibir a ciclooxigenases, também possui ação inibitória na formação das tromboxanas (*ler texto*).

## OS ANTI-INFLAMATÓRIOS

Os anti-inflamatórios são, sem dúvida nenhuma, os medicamentos mais amplamente utilizados, não só em medicina veterinária, mas principalmente para emprego em humanos.

Em medicina veterinária, os principais usos de anti-inflamatórios têm como objetivo principal, aliviar os sinais clínicos de processos degenerativos músculo-esqueléticos, traumas e analgesia em atos pós-cirúrgicos e também são muito empregados no pré-operatório, diminuindo assim o uso de anestésicos e obtendo uma recuperação pós-operatória mais satisfatória, (não será escopo desta revisão).

### a) Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES)

Os AINES possuem ação inibitória sobre as COXs, tanto a COX1 quanto a COX2, impedindo que o ácido araquidônico seja transformado em prostaglandinas e tromboxanas. Porém, temos que salientar neste momento, que a COX1 está presente de forma constitutiva em outros tecidos, produzindo prostaglandinas essenciais para a fisiologia normal destes órgãos, como os rins, o trato gastrointestinal (TGI) entre outros.

Nos rins, as prostaglandinas ( $PGI_2$ ,  $PGE_2$  e  $PGD_2$ ) possuem ação vasodilatadora e também influenciam na liberação da renina, permitindo desta forma, um fluxo sanguíneo adequado para a filtração glomerular e também ação regulatória na secreção e excreção ao nível dos túbulos contornados (DUNN e HOOD, 1997). Já no TGI, as prostaglandinas possuem efeito tamponante ao induzirem a liberação de bicarbonato de sódio (barreira muco-bicarbonato), o qual impede a ação corrosiva do ácido clorídrico na mucosa estomacal (WOLFE et al., 1999). Quando ocorre a

inibição da COX1, ao nível renal pode ser observada a diminuição do fluxo sanguíneo corpuscular e conseqüentemente diminuição na filtração glomerular, levando à nefrotoxicidade, enquanto que ao nível do TGI a inibição das prostaglandinas pode levar à ocorrência de úlceras gástricas, mostrando-se algumas vezes hemorrágica, devido à ação inibitória dos anti-inflamatórios sobre a agregação plaquetária.

Os AINES possuem atividade inibitória variável sobre as COXs, podendo atuar mais ou menos sobre uma ou outra, levando desta forma, a reações adversas indesejáveis. Atualmente, as indústrias farmacêuticas vêm buscando cada vez mais intensamente produzir anti-inflamatórios mais específicos para ação inibitória sobre a COX2 – a forma induzível desta enzima – evitando destarte, as reações adversas indesejáveis naqueles pacientes que fazem uso crônico destes fármacos.

### b) Anti-inflamatórios esteroidais

Os glicocorticóides vêm sendo empregados desde 1949, quando se verificou que o uso de cortisona em pacientes com artrite reumatóide apresentavam melhora considerável no quadro clínico.

Diferentemente dos AINES, os glicocorticóides possuem, além de efeito anti-inflamatório, potente efeito imunossupressor, pois na dependência do esquema posológico, atuam especificamente sobre linfócitos T, inibindo-os ou mesmo destruindo-os (KNUDSEN et al., 1987), tornando este medicamento altamente desejável em indivíduos portadores de auto-imunidades e de alguns tipos de processos alérgicos e em humanos sendo bastante empregados em pacientes transplantados; sendo o principal uso em medicina veterinária, aquele com atividade anti-inflamatória.

Do ponto de vista anti-inflamatório, os glicocorticóides, diferentemente dos AINES, atuam especificamente inibindo a transcrição gênica da fosfolipase A2, impedindo que o ácido araquidônico seja sintetizado e posteriormente seja degradado tanto pelas COXs quanto pelo 5-lipoxigenase. Logo, seu efeito, além de interferir na síntese de prostaglandinas e das tromboxanas, inibe também a migração leucocitária, já que inibe o 5-HETE e a síntese dos leucotrienos, diminuindo desta forma o processo inflamatório e também o efeito reparador que leucócitos promovem no local lesionado.

É importante salientar que os glicocorticóides são hormônios esteroidais produzidos endogenamente e possuem diversas funções fisiológicas importantes, especialmente aquelas relacionadas ao metabolismo de carboidratos e de proteínas. Assim, quando os glicocorticóides forem administrados de forma indiscriminada podem levar à menor captação de açúcar pelas células (efeito diabotogênico) e conseqüentemente, levar a um efeito catabólico de proteínas musculares. Ainda, altas doses de glicocorticóides ou tratamentos prolongados com este medicamento podem promover efeito mineralocorticóide, com maior retenção de sódio e perda de potássio, resultando assim em quadros edematosos e também, importante efeito imunossupressor, tornando os animais mais propensos a desenvolverem infecções por patógenos oportunistas. Finalmente, a administração de glicocorticóides de forma crônica tem interferência no processo de *feedback* negativo ao nível hipofisário, levando à diminuição na produção endógena de glicocorticóides (supressão da adrenal); vale ressaltar nesse momento, que aves são extremamente sensíveis a este efeito, devendo sempre ser ponderado pelo médico veterinário a escolha deste anti-inflamatório.

## **CONSIDERAÇÕES SOBRE A FARMACOLOGIA DAS AVES**

Dentre os medicamentos destinados a serem empregados em medicina veterinária, apenas 17% destes visam ser utilizados em aves (VERMEULEN et al., 2002). Deve-se considerar que, dentro desta pequena porcentagem de medicamentos, a sua maioria é empregada em aves comerciais, como frangos de corte, galinhas poedeiras, perús entre outras; portando, pode-se depreender que poucos são os fármacos produzidos especificamente para serem empregados em aves silvestres ou aquelas ditas “animais de companhia”.

Devido à escassez de medicamentos com estudos de farmacocinética e farmacodinâmica destinados a serem empregados em aves, é muito comum fazer-se a extrapolação de doses entre gêneros diferentes de aves, como de frangos de corte para papagaios; ou mesmo extrapolação entre classes de animais, como, por exemplo, doses de medicamentos para mamíferos, bovinos geralmente, para serem administrados em aves comerciais ou mesmo aves silvestres (DORRESTEIN e VAN MIERT, 1988). Muitas vezes, a extrapolação de

doses de medicamentos pode resultar em conseqüências desastrosas quando do desconhecimento por parte do médico veterinário de algumas características relacionadas tanto às aves quanto aos princípios ativos farmacológicos.

Assim, devido a essa carência de estudos sobre medicamentos a serem empregados em aves e o crescente número de aves exóticas como animais de estimação, é extremamente importante tomar alguns cuidados inerentes à fisiologia das aves, às características físico-químicas dos medicamentos e às vias de administração.

### **Particularidades da anatomia das aves**

Dos medicamentos utilizados em aves, 90% são administrados por via oral (VERMEULEN et al., 2002). Assim, é importante ressaltarmos alguns aspectos importantes da fisiologia do TGI destes animais que podem vir a interferir na absorção e biodisponibilidade dos princípios ativos farmacológicos.

A maioria das aves possui uma “dilatação” no esôfago denominada de papo. Uma das principais funções deste compartimento do TGI é o de armazenar alimentos. O tempo que os alimentos podem permanecer no papo varia de acordo com a característica da ingesta, nesse sentido, alimentos secos tendem a permanecer mais tempo nesse local. De fato, estudos mostram que alimentos secos, como grãos – em algumas espécies de aves –, podem ficar estocadas por até 20 horas no papo (MANGOLD, 1929).

Oras, o uso de anti-inflamatórios tem como objetivo principal promover um efeito terapêutico rápido e o armazenamento do medicamento no papo pode interferir na biodisponibilidade deste; assim, é aconselhável administrar estas substâncias na forma de soluções ou suspensões, sendo interessante triturar comprimidos ou drágeas, solubilizá-los e então administrá-los, como será abordado mais adiante.

Em relação ao estômago das aves, este é dividido em duas porções, o pró-ventrículo e a moela. Muitas espécies de aves, como as granívoras, têm o costume de ingerir pedrinhas para auxiliar na digestão de sementes, sendo que estas ficam armazenadas na moela, auxiliando desta forma na “trituração” destes grãos. Porém, estes pedregulhos na presença de secreções gástricas podem liberar íons metálicos, que por sua vez, podem se ligar aos medicamentos que se encontram na sua forma ionizada e quelar ou precipitar estes princípios ativos farmacológicos, diminuindo assim sua absorção e a biodisponibilidade do medicamento. Vale ressaltar neste momento que aves carnívoras não possuem tal hábito de ingerir pedregulhos e tão pouco, uma moela tão musculosa quanto aves granívoras, já que sua dieta não exige tal procedimento (DORRESTEIN e VAN MIERT, 1988), sendo possível supor que a biodisponibilidade de medicamentos às primeiras seja maior que para estas últimas aves.

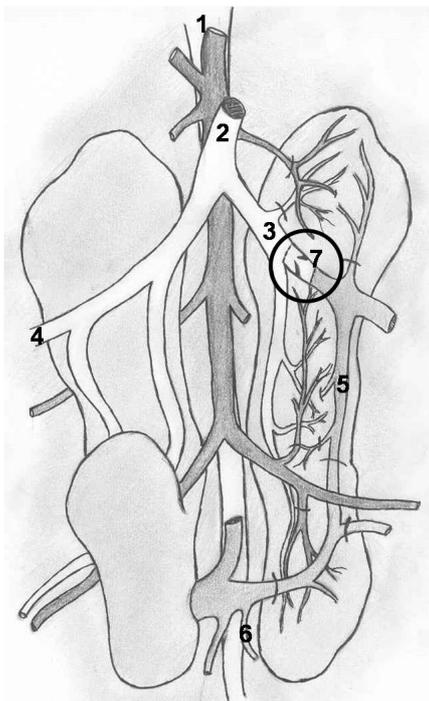
À semelhança dos mamíferos, os princípios ativos farmacológicos são absorvidos, principalmente na região de duodeno das aves. E é nesta porção do TGI

que pode haver outra interferência na biodisponibilidade de princípios ativos de medicamentos, pois algumas aves possuem uma flora bacteriana que é capaz de, ainda na luz do TGI, biotransformar os princípios ativos, não permitindo mais a sua absorção (POPE e BAGGOT, 1983).

Após a biotransformação endógena dos princípios ativos farmacológicos, a excreção dos metabólitos pode ocorrer tanto por via biliar quanto por via urinária.

Os rins das aves recebem cerca de 15% do pós-carga cardíaco, sendo 50% do fluxo sanguíneo oriundo das artérias renais e o restante oriundo do sistema porta renal (VERMEULEN et al., 2002). O sistema porta renal é constituído por veias renais portais que conduzem sangue para a região cranial e medial caudal do rim. Na veia íliaca comum, formada pela confluência das veias ílicas externa e porta renal caudal, encontra-se uma valva que pode estar aberta, fazendo com que o sangue oriundo dos membros pélvicos adentrem o rim, ou fechada fazendo com que o sangue se distribua para regiões craniais da economia animal, a abertura ou fechamento desta valva está relacionada à liberação de catecolaminas, não sendo assim possível determinar seu estado em um dado momento (KING, 1975) (Figura 2).

Assim, devido a esta característica anatômica dos rins das aves, medicamentos que são administrados por via muscular ou venosa nos membros pélvicos podem ser excretados precocemente antes de promover qualquer efeito farmacológico. Este é um aspecto importante a ser considerado, principalmente na estruoticultura, pois devido a pouca musculatura peitoral que ratitas possuem – tanto avestruzes quanto emas –, proprietários e tratadores acabam optando por administrar medicamentos nos membros pélvicos destes animais.



**Figura 2** – Vista ventral do rim de aves. (1) a. aorta; (2) v. cava caudal; (3) v. íliaca comum; (4) v. íliaca externa; (5) v. portal renal caudal; (6) v. íliaca interna e (7) valva portal renal.

### Taxa metabólica de aves – Escala alométrica

Quem possui uma taxa metabólica mais alta, um elefante de 5 toneladas ou um beija-flor de 10 gramas? Sem dúvidas é o beija-flor (SCHMIDT-NIELSEN, 1975), nesse sentido, sabe-se que aves, principalmente passeriformes, possuem taxas metabólicas bastante elevadas, sendo de maneira geral mais elevadas que as de mamíferos; assim, é de se esperar que a excreção de medicamentos em aves também seja mais rápida, diminuindo desta forma a biodisponibilidade de seus princípios ativos e a eficácia terapêutica. Assim, é possível supor que doses a serem administradas a aves devam ser maiores, com intervalo de tempo menor que aquelas preconizadas para mamíferos.

A escala alométrica ou dosagem metabólica foi idealizada para que a dosagem de um determinado medicamento, o qual é empregado em uma espécie específica – com estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos – seja extrapolada para outra espécie animal, tomando-se como base a quantidade de energia gasta diariamente (Kcal) em detrimento do peso corpóreo (DORRESTEIN, 1991).

Por exemplo:

Imaginemos um cão com 10 kg que deve ser tratado a cada 24 horas com um medicamento “x”, na dose de 10 mg/kg. Este animal deverá receber então a dose de 100 mg do medicamento. E um papagaio de 350 g, qual dose deverá ser administrada se formos extrapolar a dose para cães utilizando a escala alométrica?

Empregando-se a fórmula:

$$TMB = K \times P^{0,75}$$

Onde,

TMB = taxa metabólica basal diária (Kcal/dia)

K = Constante metabólica para espécies animais

- K mamíferos = 70

- K aves não-passeriformes = 78

- K aves passeriformes = 128

P = peso do animal

Assim, após o cálculo da TMB do cão, que é de 393,64 kcal/dia e a do papagaio de 35,5 kcal/dia, faremos os seguintes cálculos:

Para estipulação da dose:

$$\text{Dose total}_{\text{cão}} / TMB_{\text{cão}} = 100 / 393,64 = 0,254$$

$$\text{Dose}_{\text{papagaio}} \text{ de } 0,35 \text{ kg de peso corpóreo} = TMB_{\text{papagaio}} \times$$

$$\text{Dose total}_{\text{cão}} / TMB_{\text{cão}} = 8,9 \text{ mg}$$

$$\text{Dose}_{\text{papagaio}} \text{ em mg/kg} = 8,9 / 0,35 =$$

$$\text{Dose}_{\text{papagaio}} / \text{Peso}_{\text{papagaio}} = 25,3 \text{ mg/kg}$$

Para se calcular o intervalo entre as aplicações, emprega-se a seguinte fórmula:

$$t = TMS_{\text{cão}} \times T / TMS_{\text{papagaio}}$$

Onde,

t = Intervalo de tempo para administração no papagaio

TMS = taxa metabólica específica (Kcal/kg/dia), que é igual à TMB/Kg

T = Intervalo de tempo de administração estipulado para o cão

Assim, a TMS do cão é 39,4 Kcal/kg/dia, e para se calcular o intervalo entre aplicações, multiplica-se a TMS do cão pelo intervalo estipulado em bula (a cada

24h) e depois, divide-se pela TMS do papagaio, que é 101,4 Kcal/kg/dia, obtendo o resultado de aproximadamente 9 horas. Ou seja, o papagaio de 350 g de peso corpóreo deverá receber a dose de 25,3 mg/kg a cada 9 horas.

### Vias de administração

Como dito anteriormente, a principal via de administração de medicamentos utilizada é a via oral, e cuidado deve ser tomado quando se escolher a forma do medicamento, ou seja, comprimidos, drágeas, cápsulas etc. Normalmente, quando se pensa em administração por via oral, opta-se em fazê-lo por meio da água de bebida, o que não é uma boa escolha. Primeiro, devido ao fato de anti-inflamatórios se hidrolisarem rapidamente na água; segundo, devido ao fato de não sabermos de fato, qual o montante de água que determinadas espécies de aves ingerem, podendo haver assim uma menor biodisponibilidade do medicamento ou mesmo levar a um quadro de intoxicação medicamentosa e, finalmente, aves acometidas por processos dolorosos ou qualquer outra enfermidade, tendem a ter um menor consumo, tanto de alimentos, como principalmente de água.

É necessário lembrar que a administração de medicamentos por via oral pode sofrer uma diminuição na biodisponibilidade, já que este pode permanecer no papo por até 20 horas, e é por essa razão que deve-se tomar alguns cuidados ao se administrar medicamentos na forma de comprimidos e drágeas.

A prática de se triturar comprimidos não é a mais adequada, mas em muitas situações é a única alternativa para promover nos animais enfermos alívio rápido da sintomatologia dolorosa (DORRESTEIN, 1992). Assim, triturar comprimidos e drágeas ou mesmo, abrir cápsulas para serem solubilizadas em água, são práticas comuns em clínicas que atendem aves silvestres; haja vista que não existe formulação farmacêutica específica para estes animais. Porém, quando da administração da solução ou da suspensão por via oral, deve-se dar preferência por fazê-lo por gavagem (Figura 3) ou para algumas espécies de aves, como papagaios e araras que aceitam outros tipos de alimentos como frutas ou guloseimas, misturar o medicamento moído diretamente nestes alimentos, como pasta de amendoim ou em pasta de frutas, como a banana. Em tucanos, é comum injetar a solução do medicamento no interior de uvas. Ainda, quando se administrar o medicamento por gavagem, atenção para não haver regurgitamento ou mesmo a aspiração da solução e de preferência, fazer a administração quando do animal em jejum (DORRESTEIN, 1992).

Quando se realiza a administração parenteral, ela geralmente é realizada por via intramuscular, sendo os músculos do peito os de eleição, devendo-se tomar o cuidado para evitar o plexo venoso que existe entre os feixes de musculatura superficial e aqueles mais profundos da musculatura peitoral. Outra precaução deve ser tomada quando da administração repetida de medicamentos, pois é muito comum ocorrer necrose tecidual, miopatias e atrofia muscular (KRONBERGER et al., 1972), sendo necessário então,

aplicar substâncias em locais variados desta musculatura, evitando, de preferência, a musculatura de membros pélvicos, para evitar a excreção precoce do medicamento.

A administração intravenosa deve ser sempre a última opção, empregando-a apenas para casos de emergência ou para administração de medicamentos em dose única, já que em aves é muito comum o desenvolvimento de hematomas no local da injeção.



**Figura 3** – Administração oral de medicamento a uma calopsita, por gavagem, com o uso de uma sonda uretral n<sup>o</sup>. 6 adaptada a uma agulha hipodérmica metálica n<sup>o</sup> 10 (Foto: Estevão Belloni).

## OS PRINCIPAIS ANTI-INFLAMATÓRIOS EMPREGADOS EM AVES SILVESTRES

Ácido acetilsalicílico – Em aves, este composto tem sido bastante empregado devido à sua ação analgésica e anti-inflamatória nas mais diversas situações clínicas. O mecanismo pelo qual o ácido acetilsalicílico promove tais efeitos é decorrente de sua ação inibitória irreversível, sobre ambas as COXs, diminuindo assim a síntese de prostaglandinas e de tromboxanas. A maioria das células cujas COXs foram irreversivelmente inibidas pode sintetizar novas enzimas, no entanto plaquetas de mamíferos, que não são nucleadas, não podem. Porém, estudos realizados em avestruzes também têm evidenciado que o ácido acetilsalicílico possui atividade inibitória na agregação de trombócitos. Devido a esta particularidade, este medicamento não deve ser empregado em períodos pré- e pós-operatório. É também contra-indicado em aves com debilidade hepática, renal e alterações gástricas.

Tem sido preconizado o uso do ácido acetilsalicílico nas doses de 5 a 10 mg/kg, de duas a quatro vezes ao dia, por via oral, por 3 dias (CARPENTER et al., 2001). Ainda, pode-se produzir uma solução contendo 325 mg do ácido acetilsalicílico em 250 mL de água de bebida; porém, para isso deve-se saber a quantidade de água ingerida pela ave e trocar a solução 3 vezes ao dia (PAUL-MURPHY et al., 2001), já que o medicamento sofre hidrólise.

**Carprofeno** – Em mamíferos este medicamento é muito empregado devido às características analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas, sendo na avicultura utilizado principalmente devido à ação analgésica e também anti-inflamatória, sendo tais atividades dependentes da dose administrada. A propriedade terapêutica deste anti-inflamatório está na sua inibição, não só sobre as COXs, mas também sobre a fosfolipase A2.

O carprofeno tem sido muito empregado no tratamento pós-operatório e também em afecções articulares dolorosas de pássaros. Em estudos com frangos de corte, foi observado que a administração de 1,0 mg/kg, por via subcutânea, melhorava a sintomatologia de frangos com alterações articulares induzidas dentro de um período de 90 minutos, sendo esta a dose empregada para promover analgesia. Já a dose com atividade anti-inflamatória é a de 2,0 a 4,0 mg/kg, via oral, a cada 8 a 24 horas (PAUL-MURPHY e LUDDERS, 2001).

Precauções devem ser tomadas quando do tratamento de aves idosas, pois estas podem apresentar insuficiência hepática ou algum comprometimento renal que pode ser agravado pelo tratamento prolongado com carprofeno.

**Celecoxibe** – É um anti-inflamatório com atividade inibitória específica para a COX2. Em humanos é muito empregado para tratamento crônico de osteoartrites e artrites reumatóides, sendo empiricamente utilizado em medicina veterinária para o tratamento de degenerações osteoarticulares. O celecoxibe também tem sido usado com sucesso em psitacídeos com Síndrome de Dilatação Proventricular, com melhora nas funções gastrointestinais e nas condições corporais em tratamentos prolongados de mais de 24 semanas (10 mg/kg) (GIRLING, 2004).

Deve-se ter atenção ao se administrar o celecoxibe para aves com alterações hepáticas, já que a biotransformação deste anti-inflamatório ocorre no fígado e também naquelas aves com alterações gastrointestinais. Ainda, não empregar este medicamento com outros AINEs ou mesmo com glicocorticóides. A dose recomendada do celecoxibe é de 10 mg/kg a cada 24 horas, por via oral, conforme a necessidade.

Apesar dos efeitos altamente desejados da ação seletiva dos coxibes, a Câmara Técnica de Medicamentos (CATEME), em sua 28ª reunião ordinária, fez uma série de recomendações à Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) acerca da necessidade de restringir o uso deste tipo de medicamento a alguns pacientes. Recomendações e advertências relacionadas aos riscos cardiovasculares e outros possíveis efeitos adversos em humanos, como pode ser acessado no site: <http://www.anvisa.gov.br>

**Cetoprofeno**: É um AINE com acentuada ação anti-inflamatória, sendo em aves bastante empregado devido à sua potente ação analgésica. O mecanismo de ação deste medicamento está na sua inibição tanto na via das COXs quanto das lipoxigenases.

Tem sido preconizado o uso do cetoprofeno para vários níveis de processos dolorosos, da dor aguda à

dor crônica; porém, ao se administrar este anti-inflamatório deve-se evitar fazê-lo se o animal estiver com presença de alimento no TGI, pois diminui acentuadamente a absorção do medicamento. Em mamíferos, cães e gatos, tem sido relatado que o cetoprofeno promove lesões ulcerativas no TGI; porém, estudos realizados em patos que receberam a dose única de 5 mg/kg (MACHIN et al., 2001), os níveis de tromboxanas diminuíram acentuadamente em quatro horas e voltaram à normalidade após 12 horas, no entanto, na necropsia destes animais nenhum indício de lesão ulcerativa foi encontrado. No entanto, deve-se considerar que, uma única dose talvez não seja o suficiente para promover tais alterações gástricas, devendo-se assim, ser precavido quanto ao uso deste AINE por um período de tempo prolongado.

A dose recomendada do cetoprofeno em aves varia de 1,0 a 5,0 mg/kg, por via intramuscular, intravenosa e via oral, a cada 8 ou 24 horas.

**Dexametasona** – É um anti-inflamatório esteroide, um dos principais glicocorticóides empregados, tanto em medicina veterinária quanto em humanos.

A dexametasona é 30X mais potente que a hidrocortisona e não possui o efeito mineralocorticóide que esta última pode promover. Outra vantagem está na administração de dexametasona fosfato sódico injetável, a qual não sofre biotransformação hepática, podendo ser empregada em aves hepatopatas.

Aves são muito sensíveis aos efeitos imunossupressores dos glicocorticóides, devendo ser empregados com cautela e nunca por tempo prolongado; assim, a dexametasona é muito utilizada em casos de trauma agudo de cabeça, devido ao seu potente efeito anti-inflamatório e redução da pressão intracraniana decorrente do edema que o trauma pode resultar. A dexametasona também é utilizada em caso de choque e choque séptico por bactérias gram-negativas, prevenindo, desta forma, a vasodilatação sistêmica e a restauração da perfusão adequada de órgãos nobres.

Há relatos de que o uso da dexametasona na peritonite decorrente da presença do ovo na cavidade abdominal promove resultados bastante satisfatórios e, ainda, vem sendo empregada no tratamento de bócio em periquitos australianos, já que um dos efeitos metabólicos dos glicocorticóides é o de diminuir a liberação de TSH e de T3 e T4, levando à involução da hiperplasia glandular. Outro emprego da dexametasona está no tratamento de lesões necróticas das patas de papagaios e periquitos, quando associada aos antibióticos.

A dose preconizada de dexametasona é de 0,3 a 3,0 mg/kg (WESTERHOF, 1996) por via intramuscular ou intravenosa (dexametasona fosfato sódico), 1, 2 ou 3 vezes ao dia.

Quando o uso de dexametasona é prolongado deve-se fazer a retirada paulatina devido à susceptibilidade de aves de apresentarem supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

**Flunixin meglumina**: É um AINE com potente ação anti-inflamatória e antipirética (mamíferos); porém, o uso deste medicamento como analgésico não

tem se mostrado eficaz em aves, pois em estudos experimentais, o emprego da flunixinina não promoveu melhora no quadro doloroso de aves.

O emprego deste medicamento em aves tem sido preconizado particularmente para o tratamento de choque e traumatismo, haja vista, que a flunixinina meglumina promove vários efeitos adversos em diferentes espécies de aves silvestres. Em marrecos foi relatado que o uso da flunixinina promoveu nefrotoxicidade ao diminuir o fluxo glomerular destes animais, tendo acarretado também na morte de psitacídeos e de garças devido a complicações renais, não sendo, portanto, aconselhado usar nestas espécies de aves (CLYDE, V. L.; PAUL-MURPHY, 1999). Doses repetidas por via intramuscular também podem causar miopatias e necrose muscular. Outros efeitos adversos manifestados logo após a administração da flunixinina meglumina é a ocorrência de regurgitamento e tenesmo em periquitos (MANSOUR et al., 1988).

As doses recomendadas de flunixinina meglumina em aves são de 1,0 a 1,5 mg/kg a cada 24 horas, por via intramuscular (3 administrações) e no choque e traumatismo pode-se administrar até 10 mg/kg.

**Meloxicam** – É um anti-inflamatório não-esteroidal com poucos relatos de efeitos adversos e que pode ser empregado por tempo prolongado.

O mecanismo de ação anti-inflamatória deste medicamento está na sua ação inibitória exclusiva à COX2, tendo pouca ação sobre as COXs constitutivas.

O meloxicam possui potente ação anti-inflamatória e analgésica, sendo indicado para o alívio de dores músculo-esqueléticas e também no pós-operatório de diferentes espécies de animais.

Apesar de poucos estudos farmacocinéticos terem sido realizados em aves, a utilização do meloxicam nestes animais, como anti-inflamatório, tem-se mostrado bastante satisfatória, substituindo com vantagens outros AINEs e mesmo os glicocorticóides para o tratamento de aves silvestres.

Como o meloxicam não é solúvel em água, é aconselhável diluí-lo em metilcelulose para administração oral às aves, lembrando que ao administrar, agitar bastante a suspensão. Ainda, este medicamento não deve ser concomitantemente administrado com outros AINEs ou com glicocorticóides.

A dose recomendada do meloxicam com atividade anti-inflamatória e analgésica é de 0,1 mg/kg (PAUL-MURPHY e LUDDERS, 2001), uma ou duas vezes ao dia, por via oral, ou intramuscular.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, animais de estimação estão cada vez mais presentes dentro dos lares brasileiros, não sendo mais apenas cães e gatos os preferidos por alguns proprietários, mas animais exóticos, como ferrets, répteis e principalmente aves exóticas, não apenas aquelas da fauna brasileira, como também aquelas comercializadas legalmente os mais procurados. Outra realidade é a de que os proprietários destes animais vêm buscando cada vez mais a intervenção de um

médico veterinário para tratar seus animais de estimação, e muitas vezes este profissional não está familiarizado com estes animais exóticos.

Desta forma, esta revisão teve como objetivo principal trazer algumas informações que podem auxiliar estes profissionais, chamando a atenção para as particularidades que aves possuem quanto à sua anatomia, fisiologia e metabolismo, além de divulgar algumas doses dos principais medicamentos anti-inflamatórios empregados no mundo e suas contra-indicações.

Não é necessário ressaltar a necessidade da realização de estudos com o objetivo de se avaliar a farmacocinética dos principais medicamentos anti-inflamatórios empregados em medicina veterinária para aves silvestres, mesmo sabendo das dificuldades que tal estudo implica e a amplitude de espécies de aves silvestres existentes no mundo, sendo o Brasil o país com uma das maiores biodiversidades desta espécie animal.

## REFERÊNCIAS

BRENNER, G. M., KLOPP, A. J., DEASON, L. L., STEVENS, C. W. Analgesic potency of alpha adrenergic agents after systemic administration in amphibians. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 270, p. 540-545, 1994.

CAMPBELL, W. B., HALUSHKA, P. V. In: HARDMAN, J. G., GILMAN, A. G., LIMBIRD, L. E. **Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics**. 9. Ed. New York: McGraw-Hill, 1996. p.601-616.

CARPENTER, J. W., MASHIMA, T. Y., RUIPIPER, D. J. **Exotic animal formulary**. 2. Ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2001.

CLYDE, V. L., PAUL-MURPHY, J. Avian analgesia. In: FOWLER, M. E.; MILLER, R. E. **Zoo and wild animal medicine: current therapy**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1999. v. 4, p. 309-314.

DORRESTEIN, G. M., VAN MIERT, A. S. Pharmacotherapeutic aspects of medication of birds. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 11, p. 33-44, 1988.

DORRESTEIN, G.M. Pharmacokinetics of avian therapeutics. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 21, p. 1241-1264, 1991.

DORRESTEIN, G. M. Formulation and (bio)availability problems of drug formulations in birds. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 15, p. 143-150, 1992.

DUNN, M. J., HOOD, V. L. Prostaglandins and the kidney. **The American Journal of Physiology**, v. 233, p. 169-184, 1977.

- GIRLING, S. Diseases of the digestive tract of psittacine birds. **In Practice**, v. 26, p. 146–53, 2004.
- KING, A. S. The urogenital system. In: GETTY, R. **Sisson and Grossman's the anatomy of the domestic animals**. 5 ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1975.
- KNUDSEN, P. J., DINARELLO, C. A., STROM, T. B. Glucocorticoids inhibit transcriptional and post-transcriptional expression of interleukin 1 in U937 cells. **Journal of Immunology**, v. 139, p. 4129-4134, 1987.
- KRONBERGER, H., SCHUPPEL, K. –H., RITTENBACH, P. Experimentelle untersuchungen über gewebsreaktionen von wellensittichen auf die intramuskuläre injektion verschiedener medikamente. **Verhandlungsbericht XIV Internatialis symposium erkrankungen der zootiere**, Wroclaw, 1972, p.149-151.
- LIVINGSTON, A. Physiological basis for pain perception in animals. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, v. 21, pp. 73-77, 1994.
- MACHIN, K. L., TELLIER, L. A., LAIR, S., LIVINGSTON, A. Pharmacodynamics of flunixin and ketoprofen in mallard ducks (Anas platyrhynchos). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v. 32, p. 222-229, 2001.
- MANGOLD, E. **Handbuch der ernährung und des stoffwechsels der landwirtschaftlichen nutztiere**, v. 2. Berlin: Springer, 1929. 8p.
- MANSOUR, A., KHACHATURIAN, H., LEWIS, M. E., AKIL, H., WATSON, S. J. Anatomy of CNS opioid receptors. **Trends in Neurosciences**, v. 11, n. 7, p. 308-314, 1988.
- PAUL-MURPHY, J., LUDDERS, J. W. Avian analgesia. **The Veterinary Clinics of North America. Exotic Animal Practice**, v. 4, p. 35–45, 2001.
- POPE, D. G., BAGGOT, J. D. Special considerations in veterinary formulation design. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 14, p. 123-132, 1983.
- REINER, A., DAVIS, B. M., BRECHA, N. C., KARTEN, H. J. The distribution of enkephalinlike immunoreactivity in the telencephalon of the adult and developing domestic chicken. **Journal of Comparative Neurology**, v. 228, p. 245-262, 1984.
- SCHMIDT-NIELSEN, K. **Scaling: why is animal size so important?** Cambridge: Cambridge University Press, 1984.
- STEVENS, C. W. Alternatives do the use of mammals for pain research. **Life Sciences**, v. 50, p. 901-912, 1992.
- TIZARD, I. R. **Veterinary Immunology**. 7.ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000. 10p.
- VERMEULEN, B., DE BACKER, P., REMON, J. P. Drug administration to poultry. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, p. 795-803, 2002.
- WESTERHOF, I. N. A. **Pituitary-adrenocortical function and glucocorticoid administration in pigeons (Columbia livia domestica)**. Utrecht, 1996. Tese (Doutorado) – University of Utrecht.
- WOLFE, M. M., LICHTENSTEIN, D. R., SINGH, G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. **New England Journal of Medicine**, v. 340, p. 1888-1899, 1999.
- ZHAI, X.-Y., ATSUMI, S. Large dorsal horn neurons which receive inputs from numerous substance P-like immunoreactive axon terminals in the laminae I and II of the chicken spinal cord. **Neuroscience Research**, v. 28, p. 147-154, 1997.