

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Programa de Pós-Graduação em Zootecnia



Tese

**Estudos relacionados ao manejo da resistência aos anti-helmínticos e da
osteoartrite na criação de equinos**

Amanda Azambuja da Silva Xavier

Pelotas, 2023

Amanda Azambuja da Silva Xavier

Estudos relacionados ao manejo da resistência aos anti-helmínticos e da osteoartrite na criação de equinos

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Zootecnia da Faculdade de Agronomia Eliseu Maciel da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Victor Fernando Buttow Roll
Coorientador: Prof. Dr. Diego Moscarelli Pinto
Prof^a. Dra. Anelise Hammes Pimentel

Pelotas, 2023

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

X3e Xavier, Amanda Azambuja da Silva

Estudos relacionados ao manejo da resistência aos anti-helmínticos e da osteoartrite na criação de equinos / Amanda Azambuja da Silva Xavier ; Victor Fernando Buttow Roll, orientador ; Anelise Maria Hammes Pimentel, Diego Moscarelli Pinto, coorientadores. — Pelotas, 2023.

89 f. : il.

Tese (Doutorado) — Zootecnia, Faculdade de Agronomia Eliseu Maciel, Universidade Federal de Pelotas, 2023.

1. Cavalo. 2. Eficácia. 3. Helmintos. 4. Meta-análise. 5. Osteoartrite. I. Roll, Victor Fernando Buttow, orient. II. Pimentel, Anelise Maria Hammes, coorient. III. Pinto, Diego Moscarelli, coorient. IV. Título.

CDD : 636.1089672

Elaborada por Ubirajara Buddin Cruz CRB: 10/901

Amanda Azambuja da Silva Xavier

Estudos relacionados ao manejo da resistência aos anti-helmínticos e da osteoartrite na criação de equinos

Tese aprovada, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciência Animal, Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, Faculdade de Agronomia Eliseu Maciel, Universidade Federal de Pelotas.

Data da defesa: 05 de julho de 2023.

Banca Examinadora:

Prof. Victor Fernando Buttow Roll (Presidente) – Dr. (UFPel)

Prof. Felipe Geraldo Pappen – Dr. (UFPel)

Prof. Otoniel Geter Lauz Ferreira – Dr. (UFPel)

Prof. Sandra Mara da Encarnação Fiala Rechsteiner – Dr. (UFPel)

Dr. Rogério Morcelles Dereti – Dr. (Embrapa)

Agradecimentos

Primeiramente à Deus, por tudo, por tanto.

Ao meu esposo, Diogo Xavier, pelo companheirismo e paciência. Por ser meu braço esquerdo (e o direito também), por em muitos momentos acreditar mais na minha capacidade do que eu mesma. Obrigada por, junto com o Bento, vocês serem minha motivação diária! Eu amo demais vocês.

À minha família, pelas tantas vezes que me deram suporte ficando com o Bento para que eu pudesse cumprir meus compromissos, que nunca mediram esforços para me auxiliar.

À CAPES, pelo financiamento da bolsa de estudos de doutorado.

À Universidade Federal de Pelotas, pelo suporte desde a minha graduação até aqui.

Ao Professor e orientador Dr. Victor Fernando Buttow Roll, pelos ensinamentos e confiança em mim depositada.

Aos professores coorientadores, pelo auxílio prestado durante a pesquisa.

Aos meus amigos, pelo companheirismo e apoio.

Resumo

XAVIER, Amanda Azambuja da Silva. **Estudos relacionados ao manejo da resistência aos anti-helmínticos e da osteoartrite na criação de equinos.**

Orientador: Victor Fernando Buttow Roll. 2023. 89 f. Tese (Doutorado em Zootecnia) – Departamento de Zootecnia, Faculdade de Agronomia Eliseu Maciel, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2023.

Na equinocultura a osteoartrite e a resistência aos anti-helmínticos são alguns dos distúrbios mais comuns relacionados com o manejo dessa espécie. Nesse contexto foram realizados estudos de revisão sistemática com meta-análise na busca de conhecer e identificar as alternativas mais efetivas para solucionar estes problemas. No primeiro estudo, foram avaliados três tratamentos amplamente utilizados para reduzir os sinais clínicos de claudicação causada por degeneração articular em equinos. Para isso foi conduzida uma revisão sistemática em quatro bases de dados selecionando artigos com critérios de inclusão e exclusão pré-determinados. A eficácia dos tratamentos foi avaliada pelo método da razão de risco com intervalo de confiança de 95%. Na revisão sistemática, 23 artigos foram incluídos e, destes, 16 na meta-análise, resultando em 724 equinos avaliados. Todos os tratamentos foram eficazes na redução dos sinais clínicos de claudicação causados por osteoartrite em equinos, porém, o hidrogel de poliacrilamida foi considerado superior devido ao seu maior tempo de ação e menor heterogeneidade de resposta. No segundo estudo foram avaliadas através de questionários as escolhas sobre o manejo sanitário e o controle de helmintos de criadores de equinos Crioulos no Rio Grande do Sul, Brasil. Os resultados revelam que a maioria dos proprietários realiza o manejo sanitário de forma inadequada, com doses e intervalos entre aplicações incorretos, além de não realizarem testes de eficácia o que pode ocasionar desenvolvimento de resistência aos anti-helmínticos. No terceiro estudo foi avaliada a eficácia das lactonas macrocíclicas no tratamento de infestações por nematódeos em equinos através de uma meta-análise em rede. Foram utilizadas cinco bases de busca sendo os artigos selecionados com base em critérios pré-estabelecidos. Dos 617 artigos encontrados de acordo com as palavras-chave, 36 foram incluídos na revisão sistemática e 25 na meta-análise totalizando 2.770 equinos avaliados. Os resultados mostram que em média, nenhum protocolo de tratamento alcançou uma eficácia mínima de 95% na redução de helmintos. Os tratamentos que combinaram lactonas macrocíclicas com outros princípios ativos, como pirantel e praziquantel, foram considerados os tratamentos melhores ranqueados para a redução de nematódeos em equinos.

Palavras-chave: Cavalo. Eficácia. Helmintos. Meta-análise. Osteoartrite.

Abstract

XAVIER, Amanda Azambuja da Silva. **Studies related to the management of anti-helminthic resistance and osteoarthritis in horse breeding.** Advisor: Victor Fernando Buttow Roll. 2023. 89 f. Thesis (PhD) – Department of Animal Science, Faculdade de Agronomia Eliseu Maciel, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brazil, 2023.

In horse breeding, osteoarthritis and resistance to anthelmintics are some of the most common disorders related to animal management. In this context, systematic review studies with meta-analysis were conducted to understand and identify the most effective alternatives to solve these problems. The first study evaluated two widely used treatments to reduce clinical signs of lameness caused by joint degeneration in horses. A systematic review was conducted using four databases, selecting articles based on pre-determined inclusion and exclusion criteria. The effectiveness of the treatments was evaluated using the risk ratio method with a 95% confidence interval. The systematic review included 23 articles, and the meta-analysis included 16, resulting in the evaluation of 724 horses. All treatments were effective in reducing clinical signs of lameness caused by osteoarthritis in horses. However, polyacrylamide hydrogel was considered superior due to its longer duration of action and lower heterogeneity of response. In the second study, choices regarding sanitary management and helminth control were assessed through questionnaires administered to Criollo horse breeders in Rio Grande do Sul, Brazil. The results revealed that the majority of owners inadequately perform sanitary management, with incorrect dosages and intervals between applications, and do not conduct efficacy tests, which can lead to the development of resistance to anthelmintics. The third study assessed the effectiveness of macrocyclic lactones in treating nematode infestations in horses through network meta-analysis. Five search databases were utilized, and articles were selected based on pre-established criteria. Out of the 617 articles found using the keywords, 36 were included in the systematic review, and 25 were included in the meta-analysis, totaling 2,770 evaluated horses. The results indicated no treatment protocol achieved a minimum efficacy of 95% in helminth reduction. Treatments combining macrocyclic lactones with other active ingredients, such as pyrantel and praziquantel, were considered the top-ranked treatments for reducing nematodes in horses.

Key words: Effectiveness. Horse. Meta-analysis. Osteoarthritis. Worms.

Lista de Figuras

Figuras Capítulo I

- Fig 1. Diagrama de fluxo seguindo as diretrizes PRISMA (Moher et al., 2009), mostrando o número total de registros identificados e o número de registros triados em cada etapa do processo de seleção para a revisão sistemática e meta-análise de rede 23
- Fig 2. Estrutura da rede formada por ensaios controlados randomizados e estudos observacionais comparando três estratégias para redução da claudicação em equinos com osteoartrite 28
- Fig 3. Risco de viés de estudos individuais incluídos na meta-análise em rede..... 32
- Fig 4. Gráfico de funil para avaliação do viés de publicação na meta-análise de rede da eficácia do ácido hialurônico e do hidrogel de poliacrilamida em cavalos com osteoartrite 33
- Fig 5. Gráfico de barras de risco de viés para a meta-análise de rede da comparação de três estratégias para a redução da claudicação em cavalos com osteoartrite..... 34
- Fig 6. Resultado final do CINEMA para a meta-análise de rede de ácido hialurônico e hidrogel de poliacrilamida na incidência de claudicação em cavalos com osteoartrite..... 35

Figuras Capítulo III

- Fig 1. Diagrama PRISMA-P mostrando o número total de relatórios identificados e o número de relatórios filtrados em cada etapa do processo de seleção do estudo da revisão sistemática sobre a eficácia de lactonas macrocíclicas no tratamento de nematódeos em cavalos 62
- Fig 2. Forest plot da diferença média e intervalo de confiança de 95% para o efeito da ivermectina na redução do OPG em cavalos 65
- Fig 3. Forest plot da diferença média e intervalo de confiança de 95% para o efeito da moxidectina na redução do OPG em cavalos 66
- Fig 4. Forest plot da diferença média e intervalo de confiança de 95% para o efeito da ivermectina associada ao praziquantel na redução do OPG em cavalos..... 67
- Fig 5. Estrutura de rede criada a partir de estudos randomizados controlados que compararam sete estratégias diferentes para reduzir o OPG em cavalos naturalmente infectados com parasitas gastrointestinais..... 68
- Fig 6. Forest plot de 25 resultados de estudos individuais agrupados por comparações de tratamento..... 69

Fig 7. Estimativas pontuais e intervalos de confiança de comparações entre os seis tratamentos de nematoides em equinos e o grupo controle	70
Fig 8. Surface Under the Cumulative Ranking Curve (SUCRA) para os sete tratamentos de nematoides em equinos	71

Lista de Tabelas

Tabelas Capítulo I

Tabela 1. Protocolo de pesquisa utilizado	17
Tabela 2. Principais características dos estudos incluídos na Revisão Sistemática.....	25
Tabela 3. Justificativas de exclusão de artigos da Meta-análise	26
Tabela 4. Tabela de classificação apresentando resultados de metanálise de rede de eficácia de tratamentos para redução da claudicação causada por osteoartrite em equinos	28

Tabelas Capítulo III

Tabela 1. Sequências de termos de busca para população, intervenção, comparação e desfecho usados na revisão sistemática de anti-helmínticos para cavalos infectados por nematódeos gastrointestinais	58
Tabela 2. Descrição do banco de dados de estudos selecionados na revisão sistemática e meta-análise de cavalos naturalmente infectados por nematoides gastrointestinais	56
Tabela 3. Efeitos relativos do tratamento em ordem de classificação para todos os estudos	66

Sumário

1. Introdução	11
2. Objetivo geral	13
2.1. Objetivos Específicos	13
Capítulo I	15
Introdução	15
Materiais e Métodos	17
Resultados e Discussão	22
Principais Limitações	35
Conclusões	37
Referências	37
Capítulo II	45
Introdução	45
Materiais e Métodos	46
Resultados	47
Discussão	50
Conclusão	53
Referências	53
Capítulo III	56
Introdução	56
Métodos	57
Resultados	61
Discussão	72
Conclusão	76
Referências	76
3. Considerações Finais	85
4. Referências	86

1. Introdução

Os sistemas músculo esquelético e digestório estão entre os mais afetados em equinos e podem inclusive resultar em eutanásia dos animais quando não tratados adequadamente (Ireland et al., 2011). Dentro de cada sistema, incluem-se diversas enfermidades, principalmente osteoartrites e infestações gastrointestinais por vermes resistentes, que geram importantes prejuízos econômicos (Silva e Farias, 2017). Entretanto, mesmo com a quantidade de literatura científica disponível a escolha é difícil devido aos resultados contraditórios para um mesmo tratamento (Gingerch et al., 1981; White et al., 1999; Deuparaite et al., 2021; Slocombe et al., 2006). Com isso, pesquisas de revisão sistemática com meta-análise são consideradas importantes no ambiente acadêmico, tanto em estudos em animais (Baiak et al., 2019), como também em humanos (Yong et al., 2019), pois proporcionam respostas mais precisas do objetivo buscado a partir dos resultados publicados (Swingler et al., 2003).

Na área de ortopedia equina, as osteoartrites ganham espaço como a enfermidade que mais preocupa os criadores de cavalos e as possíveis soluções para degeneração articular vêm sendo estudadas e discutidas há anos (Schlueter e Orth, 2004), devido ao bem-estar dos animais e os prejuízos econômicos que geram (Van Weeren e de Grauw, 2010), como por exemplo a aposentadoria dos animais nas competições (Birch e Goodship, 1999). Por ser degenerativa, pesquisas com grupo controle já demonstraram que, quando não tratada, os sinais clínicos aumentam, devido à piora da condição articular (de Grauw et al., 2016).

Ainda, sabe-se que aplicação de medicamentos orais, intravenosos ou intra-musculares para tratamento de osteoartrites é, na maioria das vezes, ineficaz na diminuição da dor, não reduzindo claudicação (Koenig et al., 2014). Além disso, alguns medicamentos foram testados na busca de regeneração articular, e resultados demonstraram que substâncias aplicadas na articulação não regeneram, mas podem se depositar nas áreas afetadas, substituindo a cartilagem degenerada (Shekhter et al., 2013).

A via intra-articular, onde são realizadas aplicações dos medicamentos diretamente dentro das articulações afetadas, foi a que resultou em melhores

índices na diminuição da dor e redução do grau de claudicação em equinos (Tnibar et al., 2015), mas a eleição de qual fármaco aplicar ainda gera dúvidas, visto que existem resultados de eficácia (Gingerich et al., 1981) e ineficácia (White et al., 1999) de um mesmo princípio ativo. Ainda, é importante ressaltar que alguns medicamentos, podem ser detectados nos testes de doping se o período de carência do produto não for respeitado (Moeller et al., 2013), o que poderia provocar eliminação do animal em competições, e, portanto, é um fator que deve ser levado em consideração no momento de escolha de protocolos de tratamento.

Poucos estudos apresentam resultados de pesquisa clínica avaliando ao menos dois produtos, divididos em grupos de tratamento diferentes, num mesmo estudo (Lindholm et al., 2002). Além disso, nenhum artigo de revisão sistemática avaliando medicações utilizadas no tratamento de osteoartrite em equinos havia sido feito até a elaboração do presente trabalho de doutorado (Xavier et al., 2021). Onze meses após o primeiro artigo publicado, novo estudo clínico nessa área foi realizado, comparando dois medicamentos no mesmo trabalho (de Clifford et al., 2021), demonstrando a importância das pesquisas para eleição de fármacos, onde os resultados obtidos interferem diretamente na conduta clínica dos casos.

Estudos científicos, além de valorizar aspectos básicos, devem procurar ser aplicáveis para solucionar problemas fora do meio acadêmico e, sabendo disso, foi também elaborada a segunda etapa deste trabalho de doutorado, onde buscou-se avaliar o uso dos anti-helmínticos em equinos. Sabe-se que a infestação por helmintos é algo grave, extremamente difundida mundialmente e, que se não tratada de forma adequada gera sérios riscos na saúde equina, como síndrome cólica, arterites e inclusive podendo levar o animal à óbito (Godoy e Neto, 2007), gerando fortes prejuízos econômicos e de criação aos proprietários.

Atualmente, existem diversos princípios ativos disponíveis no mercado, sendo o grupo químico das avermectinas um dos mais antigos e o mais difundido globalmente. É possível utilizar fármacos anti-helmínticos isolados ou de forma associada a outros grupos químicos, como pirimidinas ou benzimidazóis, no intuito de amplificar a atuação, visto que, por exemplo, as lactonas macrocíclicas não atuam sobre cestódeos (Almeida e Ayres, 2011).

Com a diversidade de produtos, laboratórios de fabricação, forma de aplicação e ação, preço e literatura científica com amplas indicações disponíveis, torna-se extremamente difícil afirmar qual(is) o(s) melhor(es) medicamento(s) disponível(is) no mercado atualmente, ainda porque, dentro de um mesmo grupo, é possível que um seja eficiente (Deuparaite et al., 2021) enquanto outro não (Slocombe et al., 2006). Além disso, pouco ainda se sabe de como ocorre o manejo sanitário neste setor dentro das propriedades, fator que influencia diretamente no funcionamento das moléculas. Atualmente alguns questionários têm sido produzidos por todas as partes do mundo (Bolwell et al., 2015), gerando resultados que elucidam os motivos de resistência anti-helmíntica hoje presente.

Na busca de resultados claros para eleição de tratamentos das principais enfermidades em equinos, o presente estudo engloba avaliação dos medicamentos mundialmente utilizados para redução de sinais clínicos de claudicação causados por osteoartrite nessa espécie (Capítulo I) e realiza análises do manejo sanitário exercido nas propriedades do Rio Grande do Sul frente ao controle de helmintos na raça Crioula (Capítulo II). Por fim, será também avaliada a eficácia global das lactonas macrocíclicas no tratamento das infestações por nematódeos em equinos (Capítulo III).

2. Objetivo Geral

Avaliar e discutir as condutas para tratamento de osteoartrite e infestações por helmintos em equinos, e determinar qual protocolo de eleição para solução de cada enfermidade.

2.1. Objetivos Específicos

- 2.1.1. Determinar qual princípio ativo apresenta melhores índices globais de redução dos sinais clínicos de claudicação causados por osteoartrite em equinos;
- 2.1.2. Avaliar como ocorre o manejo sanitário no controle de helmintos gastrointestinais em equinos da raça Crioula situados em propriedades na região Sul do Brasil;

- 2.1.3. Avaliar a eficácia mundial das lactonas macrocíclicas frente ao combate de nematódeos em equinos e determinar qual(is) princípio(s) ativo(s) com melhores índices no controle dessa enfermidade.

Capítulo I

Versão em português do artigo publicado na revista Research in Veterinary Science, Vol. 134, p. 42-50, 2021.

Avaliação da eficácia do ácido hialurônico e do hidrogel de poliacrilamida em cavalos com osteoartrite: revisão sistemática e meta-análise de rede

Introdução

A osteoartrite é a doença articular mais comum em equinos e é responsável por antecipar a inatividade atlética, bem como gerar altos custos de tratamento na busca pelo bem-estar animal (Van Weeren e de Grauw, 2010). Durante décadas, muitos pesquisadores e médicos investigaram métodos para tratar a osteoartrite e restaurar a função articular, mas até agora nenhum medicamento foi capaz de regenerar as estruturas articulares afetadas pela doença (Correa e Lietman, 2016).

As terapias disponíveis apenas reduzem a inflamação articular e seus sinais clínicos, como dor e edema. Os tratamentos clássicos para osteoartrite, utilizados há anos pelos médicos veterinários, baseiam-se em infiltrações intra-articulares de ácido hialurônico (HyA) nas articulações afetadas, associadas ou não a outras drogas (HyAC), como os anti-inflamatórios, que visam maior conforto articular (de Grauw e outros, 2016). O primeiro estudo experimental utilizando HyA em cavalos com osteoartrite foi realizado na década de setenta, quando os autores observaram que o ácido hialurônico melhorava a condição dos animais afetados (Rydell et al., 1970). HyA melhora a viscosidade do líquido sinovial, auxiliando em sua função fisiológica como tampão e estabilizador da hidrodinâmica e lubrificação (Teeple et al., 2012). Além disso, a droga tem ação anti-inflamatória, por impedimento estérico e analgésico, devido ao aumento da lubrificação articular, resultando em diminuição da dor em articulações instáveis (Forrester e Balazs, 1980).

Alguns corticosteróides são amplamente utilizados simultaneamente com HyA para auxiliar no efeito anti-inflamatório e, consequentemente, reduzir a dor e a claudicação (Goodrich e Nixon, 2006). Assim, a associação desses medicamentos é recomendada por alguns autores (Rydell e Balazs, 1971; Lindholm et al., 2002; de Grauw, 2016). No entanto, os corticosteróides

também podem ter efeitos indesejados na cartilagem articular e até piorar a doença (Souza 2016).

Recentemente, pesquisadores avaliaram uma nova substância, o hidrogel de poliacrilamida (PHyd), e demonstraram sua eficácia na redução dos sinais clínicos de claudicação e dor, causados pelos processos degenerativos da doença (McClure et al., 2018; de Clifford et al., 2019) . Em estudo experimental com coelhos, foi possível detectar a presença de hidrogel no espaço da cartilagem articular afetada até 60 dias após uma única aplicação, demonstrando a substituibilidade dessa substância (Shekhter et al., 2013).

A semelhança na forma de ação entre HyA e PHyd (já que ambos aumentam a viscosidade do líquido sinovial e auxiliam no amortecimento do impacto) tem gerado dúvidas na hora de escolher entre essas drogas para o tratamento da osteoartrite. Essa questão pode ser justificada porque essas drogas atuam na viscosuplementação do líquido sinovial e na lubrificação articular. O hidrogel é 100% sintético, não solúvel e atua essencialmente como substituto do líquido sinovial, melhorando a função articular (Tnibar et al., 2015). A redução da dor e/ou inflamação é o efeito positivo resultante da melhoria da lubrificação articular (Cabete et al., 2018). Além disso, tratamentos com substâncias como HyA e PHyd são amplamente utilizados sem risco comprovado de doping.

Em 2003, um estudo meta-analítico foi realizado em humanos avaliando o uso de HyA em joelhos com osteoartrite. Observou-se que os resultados podem estar superestimados, indicando que a droga pode não ser tão eficaz no tratamento da degeneração articular (Lo et al., 2003).

Entretanto, mesmo com o uso do HyA há quase 50 anos para o tratamento da osteoartrite em equinos, ainda não foi realizada uma meta-análise de sua eficácia. Da mesma forma, nenhuma pesquisa meta-analítica de PHyd também foi encontrada.

Por esse motivo, o objetivo deste estudo foi avaliar, por meio de uma revisão sistemática e metanálise de rede, a eficácia do HyA (associado ou não a outras drogas) e do PHyd na redução da claudicação em equinos com osteoartrite. A hipótese testada foi que o PHyd seria eficiente para reduzir a claudicação em equinos com osteoartrite, apresentando-se como uma

alternativa mais eficaz do que o HyA isoladamente ou combinado com outras drogas.

Material e Métodos

Protocolo

Primeiramente, foi realizada uma revisão para determinar as principais causas de osteoartrite em cavalos, em que infere-se a patologia como uma forma de artrite proliferativa e anquilosante insidiosa, observada como o principal motivo de claudicação nos membros de cavalos (Escodro et al., 2016).

Com base nessas informações, foi realizada a presente revisão sistemática. Para isso, foram utilizadas quatro plataformas de pesquisa, que incluíram Google Scholar, PubMed, SCOPUS, e Web of Science, onde a pesquisa de artigos ocorreu na língua inglesa, sem estarem restritos por data, conforme protocolo demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1. Protocolo de pesquisa utilizado.

Base	Paciente		Intervenção
	Espécie	Patologia	Medicamento
		AND	AND
	(Horses) OR (Horse)	(Osteoarthritis) OR	(Hyaluronic acid)
	OR (Horse, Domestic)	(Osteoarthritis)	OR (Acid,
	OR (Domestic Horse)	OR (Osteoarthrosis)	Hyaluronic) OR
	OR (Domestic	OR	(Hyaluronan) OR
	Horses) OR (Horses,	(Osteoarthroses)	(Sodium
	Domestic) OR (Equus	OR (Arthritis,	Hyaluronate) OR
	caballus) OR (Horse	Degenerative) OR	(Hyaluronate,
	Diseases) OR	(Arthritis,	Sodium) OR
	(Disease, Horse) OR	Degenerative) OR	(Hyaluronate
	(Diseases, Horse) OR	(Degenerative	Sodium) OR
	(Horse Disease) OR	Arthritis) OR	(polyacrylamide
	(Equine Diseases) OR	(Degenerative	gels) OR
	(Disease, Equine) OR	Arthritis) OR	(poly(acrylamide)
	(Diseases, Equine)	(Osteoarthrosis	grafted
	OR (Equine Disease)	Deformans) OR	substrates) OR
	OR (Mare) OR	(joint diseases) OR	(polyacrylamide
	(Stallion) OR	(Joint Disease) OR	hydrogels) OR
	(Gelding) OR (Foal)	(Arthrosis) OR	(acrylamides) OR
		(Arthropathies) OR	(acrylamide) OR
		(Arthropathy) OR	(SDS-PAGE) OR
		(Arthroses)	(SDS PAGE)
SCOPUS	(TITLE-ABS-KEY ((	AND (TITLE-ABS-	AND (TITLE-

	horses) OR (horse) OR (horse, AND domestic) OR (domestic AND horse) OR (domestic AND horses) OR (horses, AND domestic) OR (equus AND caballus) OR (horse AND diseases) OR (disease, AND horse) OR (diseases, AND horse) OR (horse AND disease) OR (equine AND diseases) OR (disease, AND equine) OR (diseases, AND equine) OR (equine AND disease) OR (mare) OR (stallion) OR (gelding) OR (foal)))	KEY ((osteoarthritis) OR (osteoarthritis) OR (osteoarthrosis) OR (osteoarthroses) OR (arthritis, AND degenerative) OR (arthritides, AND degenerative) OR (degenerative AND arthritides) OR (degenerative AND arthritis) OR (osteoarthrosis AND deformans) OR (joint AND diseases) OR (joint AND disease) OR (arthrosis) OR (arthropathies) OR (arthropathy) OR (arthroses)))	ABS-KEY ((hyaluronic AND acid) OR (acid, AND hyaluronic) OR (hyaluronan) OR (sodium AND hyaluronate) OR (hyaluronate, AND sodium) OR (hyaluronate AND sodium) OR (polyacrylamide AND gels) OR (polyacrylamide AND hydrogels) OR (acrylamides) OR (acrylamide) OR (sds-page) OR (sds AND page)))
Web of Science	TS=(Horses OR Horse OR Horse, Domestic OR Domestic Horse OR Domestic Horses OR Horses, Domestic OR Equus caballus OR Horse Diseases OR Disease, Horse OR Diseases, Horse OR Horse Disease OR Equine Diseases OR Disease, Equine OR Diseases, Equine OR Equine Disease OR Mare OR Stallion OR Gelding OR Foal)	AND TS=(Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthrosis OR Osteoarthroses OR Arthritis, Degenerative OR Arthritides, Degenerative OR Degenerative Arthritides OR Degenerative Arthritis OR Osteoarthrosis Deformans OR joint diseases OR Joint Disease OR Arthrosis OR Arthropathies OR Arthropathy OR Arthroses)	AND TS=(Hyaluronic acid OR Acid, Hyaluronic OR Hyaluronan OR Sodium Hyaluronate OR Hyaluronate, Sodium OR Hyaluronate Sodium OR polyacrylamide gels OR polyacrylamide gel OR polyacrylamide hydrogel OR polyacrylamide hydrogels OR acrylamides OR acrylamide OR SDS PAGE)
Google Scholar	intitle:((horse OR horses OR equine)	AND (osteoarthritis OR joint disease)	AND (hyaluronic acid OR hyaluronan OR

polyacrylamide
gel OR
polyacrylamide
hydrogel))

A busca pelas publicações foi realizada por dois pesquisadores, que independentemente selecionaram os estudos pela primeira vez, por meio do título e resumo. Os resultados obtidos em cada plataforma foram exportados para o programa Mendeley, onde as duplicatas foram excluídas.

Os registros selecionados foram comparados e, após consenso, os artigos apontados foram lidos pelo resumo e posteriormente na íntegra para nova avaliação de inclusão ou exclusão, com extração de dados quantitativos de desempenho para realização da meta-análise em rede.

Critérios de Inclusão

A revisão sistemática foi estruturada seguindo os objetivos determinados pelo “PICOS”, como segue: População: Cavalos com osteoartrite; Intervenções: Tratamentos que usaram HyA (sozinho ou em combinação com outras substâncias) ou PHyd; Comparação: Grau de claudicação antes e depois do tratamento; Resultados: Animais sem sinais de claudicação; Desenho do estudo: Estudos observacionais e/ou experimentais

Critérios de Exclusão

Estudos que avaliaram as mesmas substâncias em outras espécies animais ou trataram outras doenças além da osteoartrite, como artrite séptica, foram excluídos; revisão da literatura ou descrição de relatos de casos e estudos que não relataram dados quantitativos completos dos animais tratados foram removidos da meta-análise em rede.

Análise estatística

Meta-análise

Foi utilizada meta-análise em rede de efeitos aleatórios com comparações diretas e indiretas. O modelo de efeitos aleatórios considera a existência não apenas da variação dentro de cada estudo, mas também da variação entre os estudos, ou seja, considera que os efeitos dos estudos não são os mesmos, mas que estão conectados por meio de uma distribuição de

probabilidade (Sutton et al., 2000; Berman e Parker, 2002; Borenstein et al., 2009). Cada artigo incluído foi considerado como uma amostra aleatória pertencente a uma população maior de artigos (Lean et al., 2009). Assumiu-se que as populações desses estudos eram geralmente semelhantes e poderiam ser elegíveis para qualquer um dos tratamentos considerados aqui com base em suas características.

A meta-análise em rede foi realizada, usando a versão mais recente do CINEMA (Confidence in Network Meta-Analysis), comparando três tratamentos (HyA, ácido hialurônico combinado (HyAC) e PHyd). O CINEMA é um aplicativo da web que considera seis domínios: viés dentro do estudo, viés de relatório, indireção, imprecisão, heterogeneidade e incoerência (Nikolakopoulou et al., 2020). Este programa julga o viés dentro do estudo e a indireção usando uma matriz de contribuição percentual, que mostra quanta informação cada estudo contribui para os resultados do NMA (Papakonstantinou et al. 2020).

Esta análise meta-analítica em rede permite a integração de evidências diretas de ensaios '*head to head*', quando existentes, com evidências indiretas adquiridas a partir de comparações de tratamentos por meio de seu comparador comum, que geralmente é o grupo controle ou placebo (Salanti, 2012). Os resultados para a eficácia dos tratamentos foram apresentados com o gráfico de rede e uma tabela de classificação com tamanhos de efeito usando o método de razão de risco e seus intervalos de confiança de 95%.

Avaliação informada da qualidade da evidência

A avaliação da qualidade da evidência foi baseada em cinco componentes avaliados separadamente, como segue: viés dentro do estudo, viés de relato, caráter indireto, imprecisão, heterogeneidade e incoerência. Em seguida, todos os cinco componentes foram resumidos para obter uma confiança em cada tamanho de efeito (em pares).

Risco de Viés

Cada estudo foi avaliado quanto ao risco de viés de forma independente, usando a ferramenta Cochrane de risco de viés (Review Manager 5.3). O risco de viés foi determinado pelo julgamento dos autores da revisão para os seguintes itens: A) ocultação de alocação; B) mascaramento da avaliação dos

resultados; C) Dados de desfecho incompletos; D) Uso de grupo controle; E) Desenho de estudo prospectivo; F) Descrição clara da intervenção; G) Uso de uma medida de resultado válida. Cada fonte potencial de viés foi classificada como de baixo risco (verde), risco indeterminado (amarelo) ou alto risco de viés (vermelho).

As características de viés dentro do estudo dos ensaios foram adicionadas como covariáveis na meta-análise em rede, de acordo com os julgamentos dos autores: foram atribuídos julgamentos de 'sem preocupações' a estudos randomizados controlados, 'algumas preocupações' a estudos observacionais com um grupo de controle e "principais preocupações" para estudos observacionais sem um grupo de controle.

Viés de publicação: no domínio do viés de publicação, dois níveis de julgamento para viés de relato foram usados na meta-análise de rede: "suspeito" e "não detectado". O viés de publicação afirma que um estudo com tamanhos de efeito altos tem mais probabilidade de ser publicado do que um estudo com tamanho de efeito baixo (Rothstein et al., 2006). Foi detectado aplicando o teste de Egger com o metapacote (R Core Team 2019). O teste de Egger quantifica a assimetria do gráfico de funil e realiza um teste estatístico (Egger et al., 1997) que mostra a presença de possível viés de relato que poderia ser atribuído a estudos com tamanho amostral pequeno e com resultados negativos que não foram publicados (Harrer et al., 2019).

O gráfico de funil mostra a presença de possível viés de publicação que pode ser atribuído a estudos com tamanho de amostra pequeno e possivelmente com resultados negativos não publicados (Harrer, et al., 2019). Este método assume que, na ausência de viés de publicação, os estudos serão distribuídos simetricamente em relação ao tamanho médio do efeito (Chootrakoll et al., 2011). O gráfico de funil foi realizado por meio do software estatístico Review Manager 5.3 (2014).

Indirectidade: são as diferenças entre as populações, tratamentos e resultados nos estudos em comparação com as populações, tratamentos e resultados visados pela meta-análise em rede (Salanti et al., 2014). É semelhante ao viés dentro do estudo e pode ser caracterizado como baixo, moderado e alto indireto (Papakonstantinou et al., 2020).

Análise de consistência: a análise de consistência é frequentemente usada especificamente para se referir à concordância entre evidências diretas e indiretas (Salanti et al., 2014). No entanto, esta análise não foi realizada porque não foram encontradas comparações diretas de dados entre os pacientes tratados nos manuscritos selecionados. Essa análise só pode ser avaliada quando há evidências diretas e indiretas para uma determinada comparação (Lu e Ades, 2006).

Resultados e Discussão

Busca de artigos e extração de dados

Com base na busca avançada nas quatro plataformas de pesquisa, foram obtidas 2.274 referências. Esse número expressivo deve-se principalmente ao banco de dados do Google Scholar, onde foram encontrados muitos trabalhos não relacionados e irrelevantes para os objetivos do presente estudo. Nas plataformas PubMed, Scopus e Web of Science, foram encontrados 130, 199 e 154 estudos, respectivamente. Utilizando o protocolo PRISMA (Figura 1), é possível entender os processos de inclusão e seleção de artigos para obtenção do número final de inclusos na revisão sistemática e, posteriormente, na meta-análise em rede.

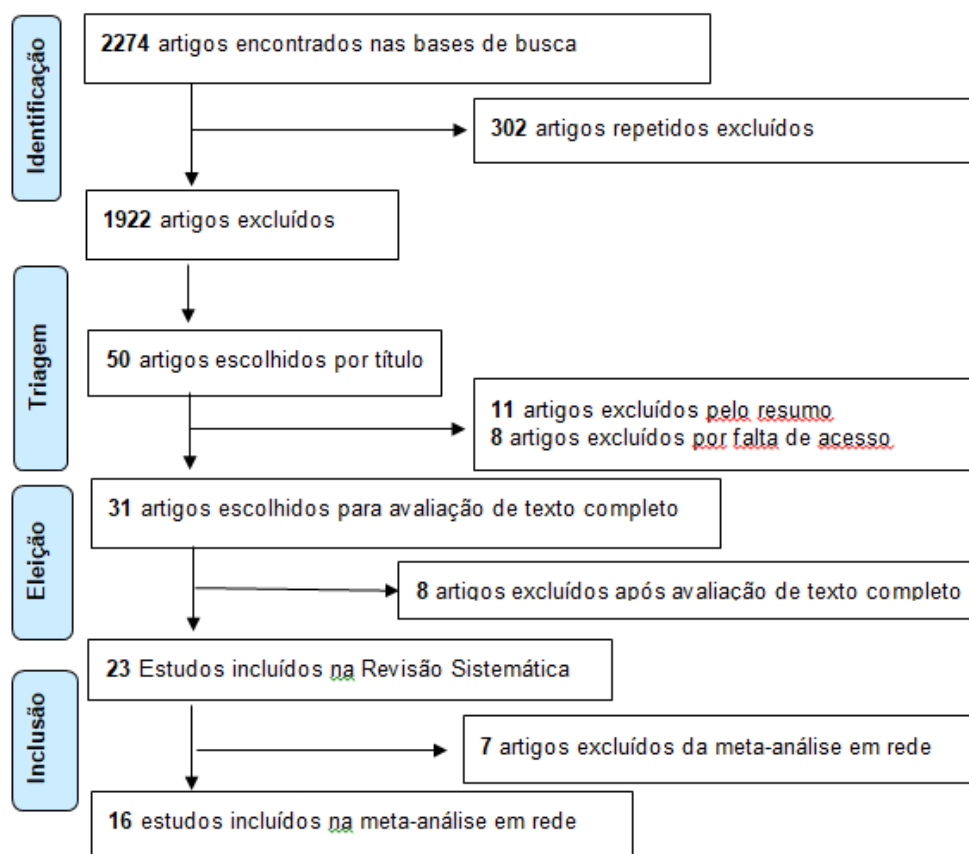


Figura 1. Diagrama de fluxo seguindo as diretrizes PRISMA (Moher et al., 2009), mostrando o número total de registros identificados e o número de registros triados em cada etapa do processo de seleção para a revisão sistemática e meta-análise de rede.

Após a conclusão do protocolo, aplicando os critérios de exclusão, 31 artigos foram avaliados mediante leitura do texto completo. Desses, oito foram excluídos do presente estudo e vinte e três referências foram incluídas na revisão sistemática, onde apenas 16 dessas apresentaram dados para possível inclusão na meta-análise em rede.

Todos os artigos incluídos avaliaram equinos com ao menos uma articulação afetada pela doença degenerativa. A confirmação ocorreu por meio de exames clínicos e complementares, como imagem radiográfica, ou induzida, de acordo com o protocolo individual de cada estudo. Das referências selecionadas para incorporar a revisão sistemática, dois artigos foram publicados na língua alemã (Schwenzer e Gerhards, 1999; Krohn, 2018), enquanto que os outros 21 em língua inglesa.

O período de publicação variou entre os anos de 1971 e 2019. Esse intervalo é explicado devido aos estudos que utilizaram ácido hialurônico datarem de um período anterior aos que avaliaram a eficácia do hidrogel de poliacrilamida. As principais características dos artigos incluídos podem ser observadas na Tabela 2.

Tabela 2. Principais características dos estudos incluídos na Revisão Sistemática

Autor/Ano	Idade	Nº.E.	País	AO	Fármaco	Pretrat.	V.A.	N.A.	Tempo	Reação	G.C.
de Clifford et al., 2019	5 anos	49	Nova Zelândia	Nat	HP	Não	IA	1	6 m.	Não	Não
Tnibar et al., 2015	2 anos ou mais	43	Dinamarca	Nat	HP	Não	IA	1	24 m.	Não	Não
de Grauw et al., 2016	11 anos	70	Holanda	Nat	AH C.	Não	IA	1	3 m.	Sim	Sim
McClure & Wang, 2017	2 anos ou mais	28	EUA	Nat	HP	Não	IA	1	3 m.	Não	Não
Jassen et al., 2012	4 a 14 anos	12	Alemanha	Nat	HP	Sim	IA	1	6 m.	Não	Não
Krohn, 2018	N.I.	28	Alemanha	Nat	HP	Não	IA	1	3 m.	Não	Não
Cannon, 1985	2 a 5 anos	22	EUA	Nat	AH	N.I.	IA	1	4 sem.	Sim	Não
Rose, 1979	2 a 18 anos	16	Austrália	Nat	AH	N.I.	IA	2 +	3 a 12 m.	Sim	Não
Lindholm et al., 2002	3 a 10 anos	169	Suécia	Nat	AH C.	Não	IA	1	3 a 4 sem.	Não	Não
White et al., 1999	3 a 7 anos	16	EUA	Ind	AH	Não	IA e IV	1	16 sem.	Não	Sim
Schwenzer & Gerhards, 1999	10 anos	32	Alemanha	Nat	AH	Não	IA e IV	2 +	6 sem.	Não	Não
Gastaud e Larsen 1995	3 a 4 anos	50	Noruega	Ind	AH	Não	IA	2 +	3 sem.	Não	Sim
Gingerich et al., 1979	3 a 8 anos	19	EUA	Ambos	AH	Não	IA	1	2 sem.	Sim	Não
Rydell & Balazs, 1971	3 a 10 anos	20	EUA	Nat	AH C.	Sim	IA	2	3 m.	Não	Sim
Gingerich et al., 1981	2 a 15 anos	25	EUA	Ind	AH	Não	IA	1	4 sem.	Sim	Sim
McClure et al., 2018	N.I.	28	EUA	Nat	HP	N.I.	IA	2 +	45 d.	Não	Não
Frisbie et al., 2009	2 a 5 anos	16	EUA	Ind	AH	Não	IA	2 +	70 d.	Não	Sim
Frisbie et al., 2016	2 a 5 anos	16	EUA	Ind	AH C.	Não	IV	2 +	70 d.	Sim	Sim
Niemelä et al., 2019	7 anos	8	Finlândia	Ind	AH	Não	IA	1	14 d.	Não	Sim
Koenig et al., 2014	4 a 8 anos	16	Austrália	Ind	AH C.	Não	IV	2 +	70 d.	Não	Sim
Niemelä et al., 2016	4 a 12 anos	14	Finlândia	Nat	AH	Sim	IA	1	3 m.	Não	Sim
Frisbie et al., 2013	2 a 5 anos	16	EUA	Ind	AH C.	Não	IA	2 +	70 d.	Não	Sim
Carmona et al., 2009	8 a 36 meses	11	Espanha	Nat	AH	N.I.	ORAL	2 +	3 m.	Não	Sim

Nº.E.: Número de equinos avaliados; OA: Tipo de osteoartrite; Nat: Natural; Ind: Induzida; HP: Hidrogel de Poliacrilamida; AH: Ácido Hialurônico; AH C.: Ácido Hialurônico combinado; Pretrat: Tratamento prévio; N.I.: Não informado pelo autor; V.A.: Via de aplicação; IA: Intra-articular; IV: Intra-venoso; N.A.: Número de aplicações; Tempo: Período de avaliação pós tratamento (m – meses, sem – semanas, d – dias); Reação: Reação adversas; G.C.: Grupo Controle.

Um total de 724 equinos foram avaliados, onde 43,48% das pesquisas ocorreram nos EUA, 13,04% na Alemanha, 8,69% na Austrália, 8,69% na Finlândia e os outros 26,10% distribuídos entre Nova Zelândia, Dinamarca, Holanda, Suécia, Noruega e Espanha. Na maioria dos estudos (65,22%) a doença articular ocorreu de forma natural e apenas nove pesquisas induziram a patologia, porém todas realizaram testes sobre a eficácia dos tratamentos.

Em média, 87% dos artigos avaliaram os efeitos dos fármacos utilizando como metodologia a via de aplicação intra-articular. Desses, 70% realizaram apenas uma aplicação como tratamento. O restante (13%), avaliaram tratamentos via oral ou intravenosa. Nos casos de terapias intravenosas, 30% dos pacientes receberam mais de uma aplicação.

O tempo de observação dos estudos variou entre quatorze dias e 24 meses, devido aos que administraram ácido hialurônico apresentarem períodos de avaliação menor, possivelmente pelo tempo de duração do efeito do fármaco. Ainda, seis estudos (Gingerich et al., 1979; Rose, 1979; Gingerich et al., 1981; Cannon, 1985; de Grauw et al., 2016; Frisbie et al., 2016) relataram que os pacientes apresentaram reação adversa ao tratamento instituído, todas foram pesquisas avaliando a eficácia do ácido hialurônico, indicando cuidado para uso do mesmo como alternativa de tratamento de osteoartrite.

Sete artigos foram excluídos da meta-análise por não apresentarem dados completos que possibilitassem a inclusão dos mesmos (Tabela 3). Desses, quatro utilizaram apenas ácido hialurônico na metodologia, enquanto que três realizaram experimentos associando esse fármaco à outras substâncias, como N-acetyl-D-glucosamine.

Tabela 3. Justificativas de exclusão de artigos da Meta-análise.

ARTIGOS EXCLUÍDOS DA META-ANÁLISE		
AUTOR/ANO	TÍTULO	RAZÃO
Carmona et al., 2009	Effect of the administration of an oral hyaluronan formulation on clinical and biochemical parameters in young horses with osteochondrosis	Avaliaram apenas parâmetros do líquido sinovial e não avaliaram sinais clínicos relacionados à claudicação
Frisbie et al., 2009	Evaluation of polysulfated glycosaminoglycan or sodium hyaluronan administered intra-articularly for treatment of horses with	Não mostraram nos resultados os dados de quantos cavalos responderam ao

	experimentally induced osteoarthritis	tratamento
Frisbie et al., 2013	Evaluation of intra-articular hyaluronan, sodium chondroitin sulfate and N-acetyl-D-glucosamine combination versus saline (0,9% NaCl) for osteoarthritis using an equine model	Não mostraram nos resultados os dados de quantos cavalos responderam ao tratamento
Koenig et al., 2014	Treatment of experimentally induced osteoarthritis in horses using an intravenous combination of sodium pentosan polysulfate, N-acetyl Glucosamine, and sodium hyaluronan	Não mostraram nos resultados os dados de quantos cavalos responderam ao tratamento
Frisbie et al., 2016	Efficacy of intravenous administration of hyaluronan, sodium chondroitin sulfate, and N-acetyl-D-glucosamine for prevention or treatment of osteoarthritis in horses	Não mostraram nos resultados os dados de quantos cavalos responderam ao tratamento
Niemelä et al., 2016	A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical study on intra-articular hyaluronan treatment in equine lameness originating from the metacarpophalangeal joint	Não mostraram nos resultados os dados de quantos cavalos responderam ao tratamento
Niemelä et al., 2019	Evaluation of the effect of experimentally induced cartilage defect and intra-articular hyaluronan on synovial fluid biomarkers in intercarpal joints of horses	Não mostraram nos resultados os dados de quantos cavalos responderam ao tratamento

Meta-análise em rede

Usando todos os artigos que atenderam aos critérios de inclusão na revisão sistemática, a meta-análise em rede foi realizada comparando diferentes tratamentos de acordo com suas características (HyA, PHyd e HyAC) com o grupo controle como padrão de comparação para investigar a eficácia na redução de claudicação em cavalos com osteoartrite (Figura 2, Tabela 4).

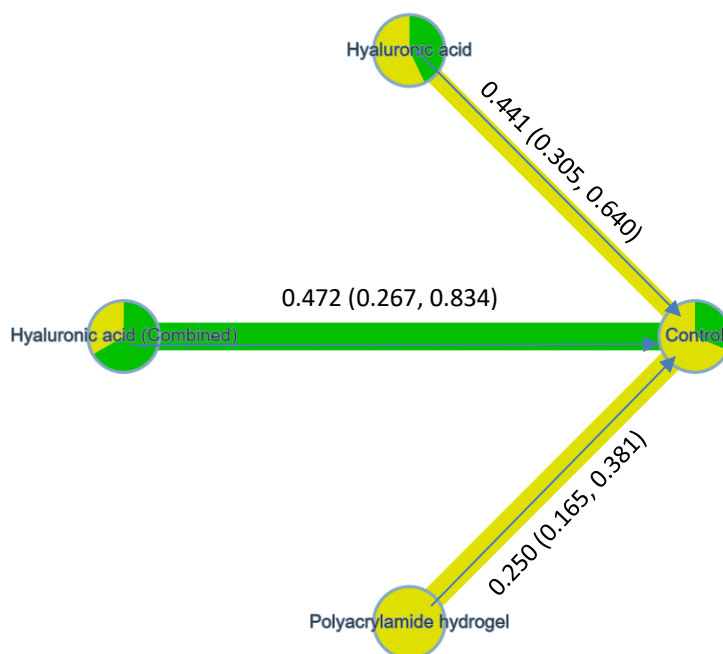


Figura 2. Estrutura da rede formada por ensaios controlados randomizados e estudos observacionais comparando três estratégias para redução da claudicação em equinos com osteoartrite. A largura das arestas é proporcional ao número de cavalos em cada comparação. As cores das bordas e nós referem-se ao risco de viés: baixo (verde), moderado (amarelo) e alto (vermelho). Para cada comparação de pares, as pontas de seta para controlar indicam a taxa de risco de claudicação incidente obtida com o tratamento. A razão de risco resumida e o IC de 95% para comparação são mostrados acima da seta. Nenhuma linha de conexão entre dois nós indica que não houve comparação direta entre os dois tratamentos.

Tabela 4. Tabela de classificação apresentando resultados de metanálise de rede de eficácia de tratamentos para redução da claudicação causada por osteoartrite em equinos

Control			
0.441 (0.305, 0.640)	HyA		
0.472 (0.267, 0.834)	1.069 (0.542, 2.109)	HyAC	
0.250 (0.165, 0.381)	0.567 (0.324, 0.993)	0.531 (0.262, 1.077)	Phyd

The risk ratio and their 95% confidence intervals are in the cell in common between the column-defining treatment and the row-defining treatment. Risk ratios <1 favor the intervention specified in the row. Abbreviations: HyA, Hyaluronic acid; HyAC, Hyaluronic acid (combined); PHy, Polyacrylamide hydrogel.

O ácido hialurônico foi combinado com anti-inflamatórios esteróides, como betametasona e triancinolona (Rydell e Balazs, 1971; Lindholm et al., 2002; de Grauw et al., 2016). Conforme mostrado na Fig. 2 em comparação com o controle, a probabilidade de redução da claudicação foi maior com PHyd (RR 0,250, 95% CI 0,165 a 0,381), seguido por HyA (RR 0,441, 95% CI 0,305 a 0,640) e HyAC (RR 0,472, 95% CI 0,267 a 0,834). Em termos relativos pode-se observar que dentro do subgrupo PHyd, a incidência de claudicação foi reduzida em 75% em relação ao grupo controle. Esta redução da claudicação representa um efeito clinicamente importante.

Dentro do subgrupo HyA, a claudicação foi reduzida em 56%. Essa redução também é importante, embora seja menor em comparação ao grupo PHyd. Neste subgrupo, dois estudos incluídos na meta-análise em rede foram menos eficazes na redução da claudicação (Gastaud e Larsen, 1995; White et al., 1999). Segundo White e colaboradores (1999), cavalos tratados intraarticularmente com HyA respondem ao tratamento, o que não ocorre por via intravenosa. No entanto, nesses dois estudos, foi induzida a degeneração articular, o que pode diminuir a taxa de sucesso. Essa hipótese poderia ser melhor comprovada se outros estudos (Frisbie et al., 2009; Frisbie et al., 2013; Koenig et al., 2014; Frisbie et al., 2016; Niemelä et al., 2019) tivessem sido incluídos na meta-análise em rede. Nesses estudos, a doença articular degenerativa foi induzida e o ácido hialurônico não foi eficaz na redução dos sinais clínicos de claudicação.

O subgrupo HyAC apresentou resposta semelhante ao HyA com uma redução de 56% na claudicação em comparação com o grupo controle. Os resultados da Tabela 4 mostram indiretamente que a razão de risco para claudicação em cavalos com osteoartrite tratados com HyAC não diferiu da HyA (RR 1,069, IC 95% 0,542 a 2,10). Esses resultados indicam que o uso de outras drogas associadas ao ácido hialurônico não produz nenhuma resposta sinérgica.

Na comparação pareada indireta, o hidrogel de poliacrilamida foi associado a uma redução significativa na claudicação em comparação com HyAC ou HyA (RR 0,531, 95% CI 0,262 a 1,077 e RR 0,567, CI 0,324 a 0,993), respectivamente. Esses resultados mostram a superioridade do hidrogel de poliacrilamida sobre o tratamento com ácido hialurônico para reduzir claudicação em cavalos com osteoartrite.

Todos os estudos excluídos da meta-análise em rede (Tabela 4) indicaram que o HyA (associado ou não a outras drogas) não reduziu os sinais clínicos de claudicação gerados pela osteoartrite. Esta informação deve ser levada em consideração, pois os resultados desta meta-análise poderiam ser não significativos caso estes artigos tivessem sido incluídos nestes subgrupos. No entanto, apesar desses estudos mostrarem resultados relevantes, eles tiveram que ser excluídos da meta-análise por não atenderem aos critérios de inclusão.

Lindholm et al. (2002) relataram um resultado favorável para o tratamento em um período de avaliação de três a quatro semanas. No entanto, estudos semelhantes com HyAC, mas avaliando períodos superiores a dois meses, não mostraram sucesso, mesmo que a substância fosse reaplicada. Lindholm et al. (2002) e de Grauw et al. (2016) observaram efeito significativo do tratamento até três semanas após a intervenção. No entanto, após três meses da intervenção não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos tratados e controle. Esses resultados indicam um curto período de ação da medicação e ineficácia a longo prazo.

HyA tem sido usado como um tratamento alternativo para osteoartrite por mais de 50 anos (Rydell e Balazs, 1971; Gingerich et al., 1979; Rose, 1979; Gingerich et al., 1981; Cannon, 1985) e até hoje é considerado um medicamento acessível e de baixo custo na rotina clínica. No entanto, apenas dois estudos (Rose, 1979; White et al., 1999) excederam três meses de avaliação pós-terapia, onde apenas um teve sucesso no tratamento (Rose, 1979). No entanto, neste estudo, utilizou-se mais de uma dose, favorecendo o sucesso, mas aumentando os custos.

A aplicação de placebo (NaCl 0,9%) ou o não tratamento da articulação resulta em anquiloses articulares, desfavorecendo o prognóstico clínico do paciente. Comprovando essa afirmação, em estudos que utilizaram grupo

controle com aplicação de solução salina, nenhum equino apresentou melhora dos sinais clínicos (Gingerich et al., 1981; White et al., 1999; Frisbie et al., 2009; Frisbie et al., 2013; Frisbie et al., 2016; Niemelä et al., 2016). Assim, é possível determinar se um medicamento funciona ou não, mesmo sem a presença de um grupo controle, pois sabe-se que nunca haverá melhora espontânea. Sabendo disso, tratar os animais é uma forma de promover o bem-estar animal, auxiliando na diminuição da dor e claudicação, possibilitando o retorno às atividades a que foram submetidos.

No subgrupo de PHyd não houve reação adversa indicando que este tratamento é mais seguro do que HyA. A eficácia do PHyd pode ser explicada possivelmente porque seu peso molecular é três vezes maior que o HyA. Assim, as citocinas inflamatórias presentes no líquido sinovial das articulações no processo degenerativo não podem degradá-lo facilmente (Christensen et al., 2016). Essa situação também justifica os períodos de avaliação mais longos, como seis meses (Jassen et al., 2012; por Clifford et al., 2019) até dois anos (Tnibar et al., 2015), encontrados em estudos com PHyd. Além disso, esses estudos relataram mais de 65% de resposta positiva ao tratamento.

Tanto o PHyd quanto o HyA, quando injetados diretamente na articulação, não necessitam de metabolização para promover efeito, pois atuam como substitutos do líquido sinovial, melhorando a função articular e consequentemente diminuindo a dor e/ou inflamação e não apresentam risco comprovado de doping. Assim, comparar a porcentagem de sucesso entre as drogas é essencial para a escolha do método terapêutico.

Dos 160 cavalos testados com uma única aplicação intra-articular de hidrogel, 75% tiveram alívio da dor e claudicação, obtendo sucesso no tratamento. Enquanto, dos 95 cavalos que receberam apenas uma infiltração articular de HyA, apenas 56% dos animais tiveram sucesso após a terapia. Por outro lado, pode-se afirmar que a via de aplicação intra-articular é mais eficiente que a intravenosa ou oral que apresentaram baixo ou nenhum índice de melhora (Schwenzer e Gerhards, 1999; White et al., 1999; Carmona et al., 2009; Koenig et al., 2014; Frisbie et al., 2016). Além disso, é possível observar na Figura 2 e na Tabela 4 a superioridade do PHyd como alternativa para o tratamento da osteoartrite em equinos em relação ao HyA associado ou não a outras substâncias, como anti-inflamatórios.

Risco de viés individual dos artigos

A Figura 3 mostra o risco de viés em estudos individuais. Itens de alto risco são indicados pela cor vermelha, risco indeterminado pela cor amarela e baixo risco pela cor verde. A maioria dos estudos apresentou alto risco de sigilo de alocação. Apenas dois estudos foram randomizados, mas, aparentemente, os veterinários tinham controle sobre o que estavam aplicando aos pacientes (Gastaud e Larsen, 1995; White et al., 1999), enquanto em outros três não foi possível definir o risco de ocultação (de Grauw et al 1996, Gingerich et al, 1981, Rydell e Balazs, 1971). Na maioria dos estudos não houve possibilidade de cegar veterinários e proprietários para aplicar a droga.

White et al, 1999	Tilbar et al, 2015	Schwenzer and Gerhards, 1999	Rydell and Balazs, 1971	Rose, 1979	McClure et al, 2018	McClure and Wang, 2017	Lindholm et al, 2002	Krohn, 2018	Jassen et al, 2012	Gingerich et al, 1981	Gingerich et al, 1979	Gastaud and Larsen, 1995	de Grauw et al, 2016	de Clifford et al, 2019	Cannon, 1985	
+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Allocation concealment (selection bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Use of a control group
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Prospective study design
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Clear description of the intervention
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Use of a validated outcome measure

Figura 3. Risco de viés de estudos individuais incluídos na meta-análise em rede.

Três estudos descreveram que a avaliação dos resultados ocorreu de forma cega (White et al., 1999; Gastaud e Larsen, 1995, de Grauw et al., 2016), indicando um baixo risco de viés. Todos os estudos incluídos na meta-análise em rede apresentaram uma descrição clara da intervenção, usaram uma medida de resultado validada, foram de desenho de estudo prospectivo e apresentaram claramente os resultados nos casos de animais que deixaram o estudo durante o período de avaliação, então todos obtiveram um baixo risco análise.

Risco de viés de publicações

A inspeção do gráfico de funil não mostrou assimetria significativa para sugerir viés de publicação (Figura 4). O teste de Egger para viés de publicação não foi significativo e não demonstrou efeitos de estudo pequenos. O teste de Egger revelou alguns *outliers*, representados por pontos fora dos gráficos de funil, conforme mostrado na Figura 4. Os *outliers* podem ser devido à heterogeneidade entre os estudos. Embora não tenha sido significativo, parece que faltam estudos com tamanhos de efeito pequenos e erros padrão altos para reduzir a claudicação em cavalos com resposta à osteoartrite.

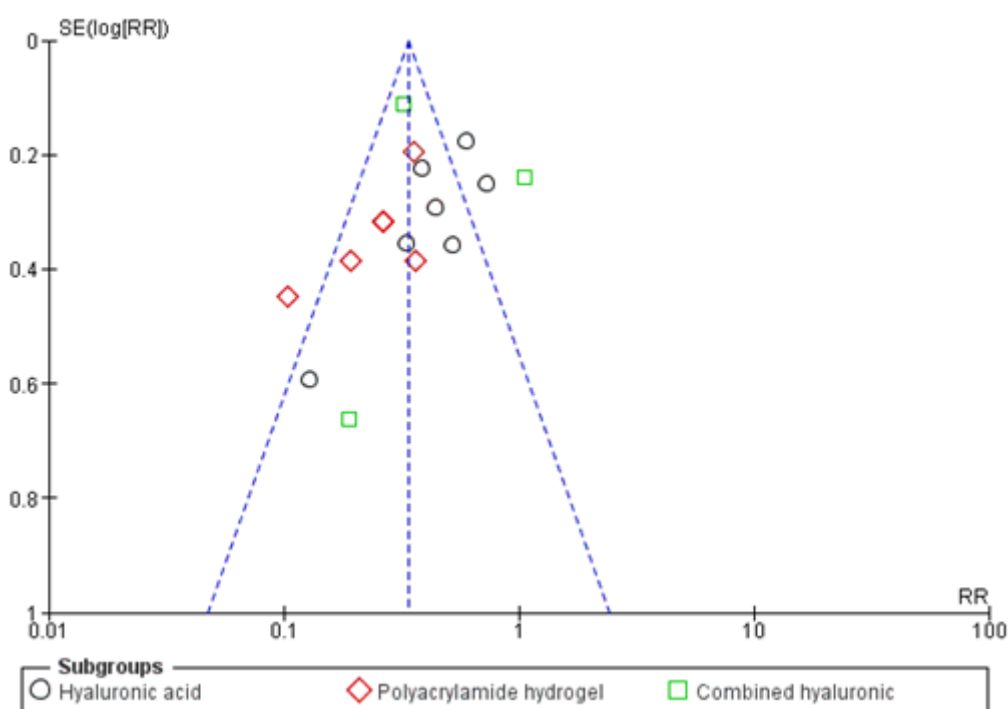


Figura 4. Gráfico de funil para avaliação do viés de publicação na meta-análise de rede da eficácia do ácido hialurônico e do hidrogel de poliácridamida em cavalos com osteoartrite. A taxa de evento logit para resultado (eixo horizontal) é apresentada contra o erro padrão (SE) do log da taxa de evento logit (eixo vertical). SE corresponde inversamente ao tamanho do estudo. A assimetria do gráfico pode indicar viés de publicação. RR, razão de risco. Teste de regressão linear de Egger de assimetria do gráfico de funil: $t = -0,8944$, $df = 14$, $p = 0,3862$.

Risco de viés da meta-análise em rede

Conforme mostrado na Figura 5, o gráfico de barras para o risco de viés para meta-análise em rede mostra que estudos com baixo risco de viés

contribuem com 53% na estimativa de controle vs HyAC, 48% em HyA vs HyAC, 45% em controle vs HyA, 25 % em comparações HyAC vs PHyd e 22% em HyA vs PHyd. Por outro lado, estudos com risco moderado de viés contribuíram com 100% na comparação entre PHyd vs Controle.

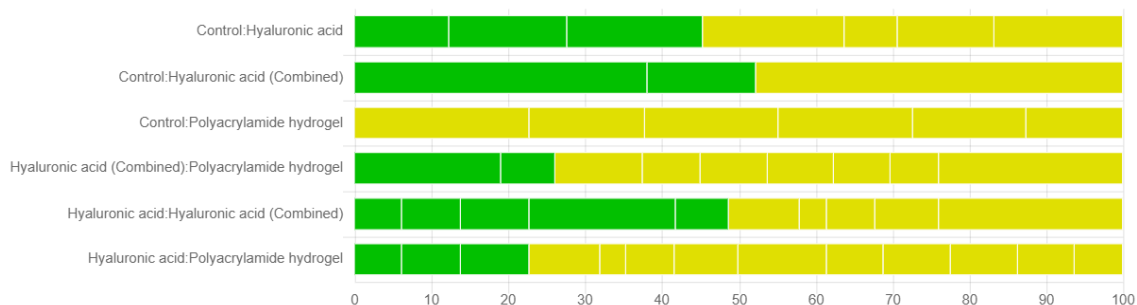


Figura 5. Gráfico de barras de risco de viés para a meta-análise de rede da comparação de três estratégias para a redução da claudicação em cavalos com osteoartrite. Cada barra representa a evidência de um efeito de tratamento relativo. Linhas verticais brancas separam áreas coloridas que se referem à contribuição de cada estudo. As cores representam o risco de viés julgado (verde: baixo, amarelo: moderado, vermelho: alto).

A Figura 6 mostra o resultado final do CINEMA para a rede de HyA e PHyd sobre a incidência de claudicação em cavalos com osteoartrite. A tabela mostra o nível de preocupação para cada um dos seis domínios para cada comparação. Embora haja certa subjetividade na avaliação de alguns critérios, como interpretação da heterogeneidade, indiretividade e definição de um tamanho de efeito clinicamente importante, esta síntese de evidências produzida pelo CINEMA mostra que a incoerência foi a maior preocupação nas comparações realizadas neste NMA.

Comparison	Number of Studies	Within-study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence
Mixed evidence							
Control vs HyA	7	Some concerns	Undetected	No concerns	No concerns	Some concerns	Major concerns
Control vs HyA	3	No concerns	Undetected	No concerns	No concerns	Some concerns	Major concerns
Control vs PHyd	6	Some concerns	Undetected	No concerns	No concerns	No concerns	Major concerns
Indirect evidence							
HyA vs HyAC	--	Some concerns	Undetected	No concerns	Some concerns	Some concerns	Major concerns
HyA vs PHyd	--	Some concerns	Undetected	No concerns	No concerns	Some concerns	Major concerns
HyAC vs PHy	--	Some concerns	Undetected	No concerns	Some concerns	No concerns	Major concerns

Figura 6. Resultado final do CINEMA para a meta-análise de rede de ácido hialurônico e hidrogel de poliacrilamida na incidência de claudicação em cavalos com osteoartrite.

Isso pode ser explicado pela ausência na revisão de estudos comparando HyA e PHyd diretamente no mesmo estudo. A análise de incoerência ou consistência pode ser avaliada apenas quando há evidências diretas e indiretas para uma determinada comparação. Com exceção do grupo controle e da comparação HyA, todos os outros apresentaram algumas preocupações devido ao viés interno dos estudos. Estudos com osteoartrite em cavalos geralmente não podem ser randomizados porque se relacionam a fatores de risco nocivos inerentes que são antiéticos do ponto de vista do bem-estar animal. Algumas preocupações sobre a heterogeneidade também foram relatadas entre os estudos. Essa síntese de evidências garante transparência aos resultados encontrados nesta meta-análise em rede.

Principais Limitações

Até onde sabemos, esta é a primeira meta-análise em rede sobre tratamentos de claudicação para cavalos com osteoartrite.

Embora os ensaios clínicos randomizados forneçam a melhor evidência para a eficácia relativa do tratamento de uma comparação pareada específica, a maioria dos manuscritos encontrados nas bases de pesquisa eram estudos

quase-experimentais. Coletamos todos os dados disponíveis relacionados ao uso de HyA e Phyd para tratar claudicação em cavalos, mas encontramos esse aspecto pouco relatado em muitos estudos. Mas, sabemos que a situação nos estudos incluídos se assemelha ao que acontece na prática clínica da vida real, onde cavalos com doença articular degenerativa devem ser tratados. É improvável encontrar estudos randomizados em cavalos com osteoartrite devido aos fatores de risco inerentes ao bem-estar.

A avaliação da qualidade mostrou que apenas dois dos estudos incluídos (12,5%) apresentavam baixo risco de viés (White et al., 1999; Gastaud e Larsen, 1995). Isso se deve principalmente ao fato de que a maioria dos estudos não utilizou um grupo placebo ou não relatou o método de randomização utilizado, o que pode representar uma limitação do presente estudo.

Embora a meta-análise em rede restrita a ensaios clínicos randomizados seja geralmente preferida, o número de meta-análises publicadas sobre estudos observacionais aumentou substancialmente nas últimas décadas. Além disso, nenhuma comparação direta de dados entre HyA e PHyd foi encontrada nos manuscritos selecionados.

Para obter informações sobre a eficácia relativa de um tratamento sobre outro, tivemos que confiar em comparações indiretas. Embora a análise meta-analítica em rede permita que estimativas indiretas sejam calculadas, elas podem estar sujeitas a possíveis vieses e incertezas. Infelizmente, a consistência não foi testada porque não havia evidência direta comparando HyA e Phyd. Portanto, os resultados dessas comparações indiretas devem ser interpretados com cautela.

Além disso, outros sete estudos não foram incluídos na NMA por diferentes razões apresentadas na Tabela 5. Embora esses estudos tenham sido excluídos da análise, eles foram incluídos na revisão sistemática e seus resultados foram apresentados na discussão dos resultados.

Os estudos encontrados na literatura com PHyd são muito mais contemporâneos do que os estudos com HyA. Tal viés é impossível de eliminar sem um ensaio clínico randomizado bem desenhado. O presente estudo relatou, no subgrupo HyA, apenas avaliações de curto prazo e estudos

adicionais com dados de longo prazo são necessários para avaliar a eficácia desse tratamento.

É importante considerar que esta meta-análise em rede pode ser limitada pelo número de ensaios disponíveis na base de evidências atual. Assim, todas as limitações acima mencionadas deste estudo devem ser consideradas ao interpretar os presentes achados.

Finalmente, nossa pesquisa fornece um quadro útil e completo do uso de ácido hialurônico e hidrogel de poliacrilamida nos casos de claudicação em cavalos por osteoartrite. Este estudo incorpora comparações indiretas, que ainda não foram comparadas diretamente em estudos experimentais.

Conclusões

Este estudo produziu evidências de que a aplicação de hidrogel de poliacrilamida e ácido hialurônico é eficaz na redução da claudicação causada pela osteoartrite em equinos.

O hidrogel de poliacrilamida possui longo período de ação e alto índice de sucesso na redução da claudicação em cavalos com osteoartrite, permitindo continuidade nas atividades físicas e aumentando o bem-estar dos cavalos tratados.

Não há evidências científicas de que o ácido hialurônico combinado ou não com anti-inflamatórios seja eficaz a longo prazo.

Não há evidências científicas de que a estratégia de uso de ácido hialurônico associado a anti-inflamatórios seja mais eficaz na redução da claudicação do que o uso de ácido hialurônico isoladamente.

Estudos futuros devem ser desenhados para comparar diretamente os protocolos de ácido hialurônico e hidrogel de poliacrilamida no tratamento de claudicação em cavalos com osteoartrite.

Referências

Berman, N.G., Parker, R.A., 2002. Meta-analysis: neither quick nor easy. BMC Med. Res. Methodol. 2:10, 1-9.

Borenstein M., Hedges L.V., Higgins J.P.T., Rothstein H.R., 2009. Introduction to meta-analysis. First ed. John Wiley & Sons, New York.

Cabete, A.C.S., 2018. Osteoartrite Equina: Revisão Bibliográfica e Terapias Atuais. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade do Porto. Porto, p. 51.

Cannon, J.H.; 1985. Clinical evaluation of intra-articular sodium hyaluronate in the through bred racehorses. *Equine Vet. Scienc* 5:3, 147-148.

Carmona, J.U., Argüelles, D., Deulofeu, R., Martínez-Puig, D., Prades, M., 2009. Effect of the administration of an oral hyaluronan formulation on clinical and biochemical parameters in young horses with osteochondrosis. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 6, 455-459.

Caron, J.P., 2005. Intra-Articular Injections for Joint Disease in Horses. *Vet. Clin. Equine* 21, 559–573.

Chootrakool, H., Shi, J. Q., and Yue, R. 2011. Meta-analysis and sensitivity analysis for multi-arm trials with selection bias. *Stat med*, 30, 1183-1198.

Christensen, L., Camitz, L., Illigen, K. E., Hansen, M., Sarvaa, R., and Conaghan, P. G. 2016. Synovial incorporation of polyacrylamide hydrogel after injection into normal and osteoarthritic animal joints. *Osteoarthritis and cartilage*, 24, 1999-2002.

Contino, E.K., 2018. Management and Rehabilitation of Joint Disease in Sport Horses. *Vet. Clin. Equine*.

Correa, D., Lietman, S.A., 2016. Articular cartilage repair: Current needs, methods and research directions. *Semin in Cell & Dev Biol* 62, 67-77.

De Clifford, L.T., Lowe, J.N., McKellar, C.D., Bolwell, C., David, F., 2019. Use Of A 2.5% Cross-Linked Polyacrylamide Hydrogel In The Management Of Joint Lameness In A Population Of Flat Racing Thoroughbreds: A Pilot Study. *J. Equine Vet. Scienc* 77,57-62.

De Grauw, J.C., Visser-Meijer, M.C., Lashley, F., Meeus, P., Van Weeren, P.R., 2016. Intra-articular treatment with triamcinolone compared with triamcinolone with hyaluronate: A randomised open-label multicentre clinical trial in 80 lame horses. *Equine Vet. J.* 48:2, 152–158.

Engström-Laurent, A., 1997. Hyaluronan in joint disease. *J. Intern. Med.* 242, 57-60.

Escodro, P.B., Silva, J.D.L., Nascimento, T.G., Notomi, M.K., Mariz, T.M.A., Tonholo, J., 2016. Tenectomia cuneana associada a infiltração perineural neurolítica no tratamento de osteoartrite társica de equino- Relato de caso. *Rev. Bras. Med. Vet.* 38:3, 238-242.

Fortier, L.A., 2005. Systemic Therapies for Joint Disease in Horses. *Vet Clin Equine* 21, 547–557.

Frisbie, D.D., Kawcak, C.E., McIlwraith, W., Werpy, N.M., 2009. Evaluation of polysulfated glycosaminoglycan or sodium hyaluronan administered intra-articularly for treatment of horses with experimentally induced osteoarthritis. *Am J Vet Res.* 7:2, 203-209.

Frisbie, D.D., McIlwraith, C.W., Kawcak, C.E., Werpy, N.M., 2013. Evaluation of intra-articular hyaluronan, sodium chondroitin sulfate and N-acetyl-D-glucosamine combination versus saline (0.9% NaCl) for osteoarthritis using an equine model. *The Vet. J.* 197, 824–829.

Frisbie, D.D., McIlwraith, C.W., Kawcak, C.E., Werpy, N.M., 2016. Efficacy of intravenous administration of hyaluronan, sodium chondroitin sulfate, and N-acetyl-d-glucosamine for prevention or treatment of osteoarthritis in horses. *Am J Vet Res.* 77:10, 1064-1070.

Gastaud, G., Larsen, S., 1995. Comparison of polysulphated glycosaminoglycan and sodium hyaluronate with placebo in treatment of traumatic arthritis in horses. *Equine Vet J.* 27:5, 356-62.

Gingerich, D.A., Auer, J.A., Fackelman, G.E., 1979. Force plate studies on the effect of exogenous hyaluronic acid on joint function in equine arthritis. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 2, 291-298.

Gingerich, D.A., Auer, J.A., Fackelman, G.E., 1981. Effect of exogenous hyaluronic acid on joint function in experimentally induced equine osteoarthritis: dosage titration studies. *Res Vet Sci.* 30:2, 192-197.

Goodrich, L.R., Nixon, A.J., 2006. Medical treatment of osteoarthritis in the horse – a review. *Vet. J.* 171, 51-69.

Harrer, M., Cuijpers, P., Furukawa, T.A., & Ebert, D. D. 2019. Doing Meta-Analysis in R: A Hands-on Guide. DOI: 10.5281/zenodo.2551803.

Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, Ioannidis JP, Straus S, Thorlund K, Jansen JP, Mulrow C, Catalá-López F, Gøtzsche PC, Dickersin K, Boutron I, Altman DG, Moher D. 2015. The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and Explanations. *Ann Intern Med.*;162:11, 777-784.

Jassen, I., Koene, M., Lischer, C.J., 2012. Intraarticular applikation of polyacrylamide hydrogel as a treatment of osteoarthritis in the distal interphalangeal joint: Case series with 12 horses. *Pferdeheilkunde* 28:6, 650-656.

Koenig, T.J., Dart, A.J., McIlwraith, C.W., Horadagoda, N., Bell, R.J., Perkins, N., Dart, C., Krockenberger, M., Jeffcott, L.B., Little, C.B., 2014. Treatment of Experimentally Induced Osteoarthritis in Horses Using an Intravenous Combination of Sodium Pentosan Polysulfate, N-Acetyl Glucosamine, and Sodium Hyaluronan. *Vet. Surg.* 43, 612–622.

Krohn, J., 2018. Effektivität von Polyacrylamid-Hydrogel bei Pferden mit Osteoarthritis. *Tierärztliche Praxis Großtier*, 58-59.

Labens, R., Mellor, D.J., Voûte, L.C., 2007. Retrospective study of the effect of intra-articular treatment of osteoarthritis of the distal tarsal joints in 51 horses. *Vet. Rec.* 161, 611-616.

Lean, I.J., Rabiee, A.R., Duffield, T.F., Dohoo, I.R., 2009. Invited review: Use of meta-analysis in animal health and reproduction: methods and applications. *J. Dairy Sci.* 92:8, 3545–3565.

Lindholm, A.C., Swensson, U., De Mitri, N., Collinder, E., 2002. Clinical Effects of Betamethasone and Hyaluronan, and of Defocalized Carbon Dioxide Laser Treatment on Traumatic Arthritis in the Fetlock Joints of Horses. *J. Vet. Med. A.* 49, 189–194.

Lo, G.H., LaValley, M., McAlindon, T., Felson, D.T., 2003. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *J Am Med Assoc.* 290(23):3115–21.

Lu G, Ades AE. 2006. Assessing Evidence Inconsistency in Mixed Treatment Comparisons. *J. Am. Stat. Assoc.* 101:474, 447-59.

McClure, S.R., Wang, C., 2017. A preliminary Field Trial evaluating the efficacy of 4% polyacrylamide hydrogel in horses with osteoarthritis. *J. Equine Vet. Sci.* 54, 98-102.

McClure, S.R., Yaeger, M., Wang, C., 2018. Histological Evaluation and Clinical Trial of Intra-Articular Polyacrylamide Hydrogel in Horses. *AAEP Proceedings* 64, 417-418.

McIlwraith, C.W., 1997. Use of sodium hyaluronate (Hyaluronan) in equine joint disease. *Equine vet Educ.* 9:6, 296-304.

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G., 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *The PRISMA Statement. PLoS Med* 6:7, 1-9.

Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M & Salanti G. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis PLOS Med. 2020, 17 1-19

Niemelä, T.M., Tulamo, R.M., Hielm-Björkman, A.K., 2016. A randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical study on intra-articular hyaluronan treatment in equine lameness originating from the metacarpophalangeal joint. BMC Vet. Res. 12, 60.

Niemelä, T.M., Tulamo, R.M., Carmona, J.U. and López, C., 2019. Evaluation of the effect of experimentally induced cartilage defect and intra-articular hyaluronan on synovial fluid biomarkers in intercarpal joints of horses. Acta Vet Scand. 61:24, 1-9.

Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. (2020) CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS Med 17:4, e1003082.

Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M & Salanti G. (2020)b CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. Campbell Syst. Rev. 16, e1080.

Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

Richardson, D.W. and Loinaz, R., 2007. An Evidence-Based Approach to Selected Joint Therapies in Horses. Vet. Clin. Equine 23, 443–460.

Rose, R.J., 1979. The intra-articular use of sodium hyaluronate for the treatment of osteo-arthritis in the horse. N. Z. Vet. J. 27:2, 5-8.

Rydell, N.W., Butler, J. and Balazs, E.A., 1970. Hyaluronic acid in synovial fluid. VI. Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of arthritis in track horses. Acta uet. Scand. 11, 139-155.

Rydell, N., Balazs, E.A., 1971. Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of osteoarthritis and on granulation tissue formation. *Clin Orthop Relat Res.* 80, 25-32.

Salanti G, Del Giovane C, Chaimani A, Caldwell DM, Higgins JPT (2014) Evaluating the Quality of Evidence from a Network Meta-Analysis. *PLoS ONE* 9(7): e99682.

Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Research Synthesis Methods.* 2012;3(2):80-97.

Schwenzer, K., Gerhards, H., 1999. Intraartikuläre und intravenöse Anwendung von Natrium-Hyaluronat bei Pferden mit chronischer Gelenkerkrankung. *Pferdeheilkunde* 15:3, 21-232.

Shekhter, A.B., Zar, V.V., Voloshin, V.P., Lopatin, V.V., 2013. Tissue and cell reaction of the synovial media to intraarticular injection of polymer viscoprostheses "Noltrex" in experimental conditions. *Almanac Clin Med.* 28, 20

Smith, R.K.W., Dyson, S.J., Schramme, M.C., Head, M.J., Payne, R.J., Platt, D., Walmsley, J., 2005. Osteoarthritis of the talocalcaneal joint in 18 horses. *Equine vet. J.* 37:2, 166-171.

Sutton, A.J., Abrams, K.R., Jones, D.R., Sheldon, T.A., Song, F., 2000. *Methods for meta-analysis in medical research.* First ed. John Wiley & Sons, New York.

Teeple, E., Elsaid, K.A., Jay, G.D., Zhang, L., Badger, G.J., Akelman, M., Fleming, B.C., 2012. Effects of Supplemental Intra-Articular Lubricin and Hyaluronic Acid on the Progression of Post-Traumatic Arthritis in the Anterior Cruciate Ligament Deficient Rat Knee. *Am J Sports Med.* 39:1, 164–172.

Tnibar, A., Schougaard, H., Camitz, L., Rasmussen, J., Koene, M., Jahn, W., Markussen, B., 2015. An international multi-centre prospective study on the

efficacy of an intraarticular polyacrylamide hydrogel in horses with osteoarthritis: a 24 months follow-up. *Acta Vet. Scand* 57:20, 1-8.

Van Weeren, P.R., Grauw, J.C., 2010. Pain in osteoarthritis. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 26, 619–642.

Viechtbauer, W., 2010. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J. Stat. Softw.* 36:3, 1-48.

White, G.W., Stites, T., Hamm, J., Pool, R., 1999. Evaluation of the efficacy of various preparations of sodium hyaluronate in an induced equine carpal model. *Journal of Equine Vet. Scienc* 19:5, 331-337.

Capítulo II

Análise das práticas de controle de parasitas em fazendas de criação de Cavalos Crioulos no Rio Grande do Sul – Brasil

Introdução

A quantidade de anti-helmínticos disponíveis atualmente no mercado com diferentes formas de aplicação (Saumell et al., 2017) e ação, além da grande variação de preço dos mesmos, têm estimulado a realização de estudos não só avaliando a eficácia dos medicamentos (Mayinda et al., 2021) mas também identificando como ocorre o manejo sanitário nas propriedades (Viveiros, 2018). A quantidade de informação que fica disponível para o público em geral, e não só para profissionais, gera muitas vezes confusão para eleição ou não de um mesmo princípio ativo, visto que resultados podem demonstrar tanto eficácia (Slocombe et al., 2006) quanto resistência (Martins et al., 2021) de um mesmo fármaco.

Resistência aos anti-helmínticos tem sido identificada em diversos estudos (Veronesi et al., 2010; Beasley et al., 2015; Lignon et al., 2021) gerando preocupação na criação de equinos, visto que alta infestação por vermes pode causar diversos problemas na saúde equina, inclusive a morte dos animais (Godoy e Neto, 2007). Erros de manejo que podem resultar nos problemas de saúde dos equinos muitas vezes são ocasionados pelos próprios donos dos animais, visto que estudos já demonstraram que na maioria das vezes eles que realizam o manejo sanitário dos cavalos, sem auxílio profissional (Elghryani et al., 2019). Felizmente, alguns proprietários ainda têm a preocupação de avaliar resistência dos anti-helmínticos no seu rebanho (Relf et al., 2012) para então selecionarem o tratamento mais adequado.

Atualmente, o Rio Grande do Sul (RS) está entre os cinco estados com maior população de equinos do Brasil, país que possui mais de 5.700.000 cabeças dessa espécie (IBGE, 2021). Hoje em dia, a raça Crioula conta com cerca de 460 mil equinos registrados na Associação Brasileira de Criadores de Cavalos Crioulos (ABCCC) e a maior parte destes estão concentrados no RS, estado com pouco mais de 500 mil cabeças (IBGE, 2021), evidenciando a importância sócio-econômica da raça Crioula na região sul do Brasil, tanto em

relação à geração de empregos quanto à questão de varejo de insumos, como por exemplo, os fármacos anti-helmínticos.

Estudos para avaliação de eficácia anti-helmíntica em equinos na raça Crioula têm sido desenvolvidos e já se pode observar alguns resultados de baixa sensibilidade aos fármacos avaliados (Lignon et al., 2021). Porém, pouco ainda se sabe de como é feita a eleição dos princípios ativos e manejo sanitário para tratamento de helmintos nessa raça. Desta forma, buscando entender as atuais práticas de controle dos parasitos gastrointestinais em cavalos Crioulos criados no estado do Rio Grande do Sul, Brasil, o objetivo do presente estudo foi de avaliar e descrever a conduta sanitária neste setor.

Material e Métodos

População alvo e método de pesquisa

Criadores de equinos da raça Crioula, com estabelecimentos pertencentes ao estado do Rio Grande do Sul, Brasil, foram objetos do presente estudo. Um questionário online foi criado utilizando a ferramenta Google Forms e enviado através de plataformas digitais de comunicação em grupos relacionados à proprietários de equinos Crioulos (Instagram, Whats App e Facebook), que responderam voluntariamente. Para maior privacidade dos respondentes, as respostas foram obtidas de forma anônima, porém com controle de respostas através do e-mail pessoal de cada participante, não permitindo que a mesma pessoa respondesse mais de uma vez o mesmo questionário. O processo de formulação das perguntas, envio ao público e recebimento das respostas ocorreu no mês de março do ano de 2023.

Estrutura do questionário

O conjunto continha 14 perguntas objetivas de múltipla escolha e três questões complementares que permitiam uma explicação ou opinião caso nenhuma das alternativas fosse considerada a mais adequada. A primeira parte do questionário foi destinada a entender as características das propriedades e dos criadores, tais como: Há quanto tempo o proprietário criava cavalos Crioulos, qual o tamanho do rebanho, como os animais eram criados (soltos ou estabulados), qual principal finalidade da criação e o manejo alimentar dos animais.

O restante das questões foi direcionada ao uso de vermífugos no controle de parasitas gastrointestinais em equinos. Foi questionado se o proprietário realizava ou não protocolo de desvermifugação nos seus cavalos e com que idade os animais recebem o primeiro tratamento, como é feita a escolha do princípio ativo, como é calculada a dosagem do medicamento, em que momento, se é realizado rodízio de princípios ativos, qual intervalo entre dosagens, se são realizados testes de eficácia.

Análise estatística

Os dados foram extraídos diretamente da plataforma Google Forms para uma planilha do programa Microsoft Excel (2010). Foi realizada uma análise descritiva das variáveis coletadas no questionário utilizando o software R (R CORE TEAM 2023).

Resultados

No total, 123 formulários foram recebidos, sendo nove desconsiderados, por não terem no mínimo 50% das questões respondidas, ou por haver outras raças além da raça Crioula na propriedade ou devido a propriedade não estar localizada no Rio Grande do Sul. Não foram incluídas questões obrigatórias visto o grau de desistência de participação quando o respondente não consegue avançar para próxima pergunta, ou não é permitido enviar o questionário, caso alguma questão não seja respondida. Portanto, 114 formulários foram avaliados, sendo que destes 98 foram integralmente respondidos e 16 foram preenchidos de forma parcial, com mais de 50% das questões respondidas.

Caracterização dos criadores e suas propriedades

A maior parte dos proprietários relatou possuir criatório de cavalos Crioulos há mais de dez anos (76,3%), enquanto que 14% têm criação de equinos entre cinco e dez anos e 9,7% têm criação a menos de cinco anos. Foi observado que 40% dos criatórios possuem 21 equinos ou mais na propriedade, aproximadamente 18% possui entre 11 e 20 animais e 42% possuem até dez equinos.

A maior parte dos proprietários (54,9%) afirmou que campo nativo é a principal forma de criação dos animais, seguido por 22,1% que mantêm seus cavalos soltos em campos melhorados com pastagens. Apenas 16,4% dos participantes têm como principal meio de criação manter seus equinos estabulados e enquanto que cerca de 6,6% têm tanto animais soltos quanto estabulados.

Em relação a principal finalidade da criação de equinos, 42,5% dos proprietários indicaram que criam equinos da raça Crioula para participação de provas funcionais, 30,1% os têm como uso primário de trabalho nas propriedades. Ainda, próximos aos 10% afirmaram criar cavalos Crioulos para próprio lazer ou atuação em campeonatos morfológicos e apenas 6,2% participantes selecionaram mais de uma opção, apontando que possuem equinos dessa raça para múltiplas funções, destacando principalmente competições funcionais e trabalho nos estabelecimentos de criação.

Manejo sanitário

Em relação a pergunta se os proprietários aplicavam vermífugo em seus equinos, 99,1% responderam que sim enquanto apenas um (0,9%) afirmou que não utiliza anti-helmínticos em seus animais.

Em relação ao início do protocolo de desvermifugação 47,6% respondentes afirmaram aplicar vermífugo pela primeira vez em potros entre três e seis meses de vida e 32,7% antes dos três meses de idade dos potros. Aproximadamente 20% dos proprietários assinalaram que realizam a dosagem pela primeira vez em seus cavalos a partir de um ano ou mais de vida dos animais.

A principal via de aplicação dos vermífugos utilizada é a oral (92,8%) e 7,2% são injeções intramusculares ou *pour on*. A maioria dos participantes afirmaram que realizam rodízio de princípios ativos, sendo que 73,3% trocam o fármaco a cada aplicação e 26,7% mudam o medicamento a cada ano. Nove por cento dos entrevistados relatou utilizar sempre o mesmo princípio ativo.

Apenas 18% dos criadores realizam testes de eficácia para determinar qual vermífugo utilizar. Também 18% afirmaram que pedem auxílio dos vendedores das lojas agropecuárias para eleger o princípio ativo. Ainda, quase 10% escolhe o anti-helmíntico que vai utilizar pelo preço mais acessível. A

maior parte dos proprietários (56,4%) recebe indicação de um médico veterinário para comprar o medicamento.

Três meses foi o intervalo de dosagens descrito por 44,4% dos respondentes e 41,7% utilizam anti-helmínticos em seus animais apenas duas vezes ao ano. Aproximadamente 5% relataram utilizar até 60 dias de intervalo entre aplicações ou aplicam vermífugos uma vez ao ano ou apenas realizam esse manejo sanitário quando necessário, através de resultados dos testes de eficácia.

Considerando que a criação de equinos poderia ser feita em uma parte com os animais soltos à campo e outra parte com cavalos estabulados, foi questionado se havia diferença nos tratamentos com anti-helmínticos entre essas duas possibilidades de manutenção dos animais. Como resultado, 66,3% responderam que utilizavam tratamentos diferentes. Dentre estes 51% fazem aplicação de vermífugos com mais frequência ou aplicam princípios ativos diferentes (15,3%). Pouco mais de 30% afirmaram que utilizam o mesmo tratamento em ambas situações, não diferenciando princípio ativo nem intervalo entre dosificações.

Aproximadamente 50% dos participantes determinaram a dose do medicamento de forma subjetiva, apenas olhando para os animais e imaginando qual o peso aproximado dos mesmos. Ainda de forma não objetiva, 27,2% definem a dose de aplicação dos vermífugos de acordo com a categoria dos animais. Apenas 26 proprietários (22,8%) realizam pesagem de seus equinos para realização de uma dose adequada, onde 57,7% destes utiliza fita de peso e 42,3% pesam os cavalos na balança.

Em relação à realização de testes de eficácia, através de contagem de ovos por grama de fezes (OPG), 91,9% dos participantes relataram que não realizam este serviço, sendo que 19,4% desses afirmaram que anteriormente já realizaram OPG em seus animais, porém atualmente não efetuam mais. Apenas 8% dos respondentes fazem o teste de eficácia em seu rebanho.

A última pergunta tinha o objetivo de entender as razões pelas quais os proprietários não realizavam testes de eficácia em seus criatórios. As respostas foram distribuídas em quatro principais justificativas: 29,1% afirmaram não fazer OPG por desconhecimento da existência desse teste; 21,4% relataram não ter logística de coleta e/ou envio das amostras. Por outro lado, 20,3% dos

proprietários relataram não conseguir realizar as coletas e envio das amostras por falta de mão de obra ou porque acham desnecessário a realização de PG. Outras respostas em menor número também foram obtidas nessa questão, onde quatro criadores (3,9%) afirmaram que precisam fazer o teste, mas não realizam por esquecimento. Uma resposta isolada chamou atenção no momento do agrupamento dos resultados, visto que o proprietário relatou que nunca fez exame de eficácia em seus equinos por não ter recebido indicação do veterinário responsável de sua propriedade.

Discussão

Com destaque de criação na região sul do Brasil, a raça Crioula é antiga, visto que, apenas baseando-se na fundação da Associação Brasileira de Criadores de Cavalos Crioulos (ABCCC), já passaram-se mais de 90 anos. Sabendo disso, era esperado que quase 80% dos participantes da presente pesquisa possuem cavalos desta raça há mais de 10 anos. Mesmo extremamente consolidada nessa região, novos proprietários surgem a cada ano, visto que os índices de comercialização destes animais só aumentam (Silva e Farias, 2017) e quase 24% dos respondentes afirmaram ter criação recente.

Apesar deste contínuo crescimento, menos de 50% indicaram possuir 21 animais ou mais, e quase a metade dos participantes assinalou a opção de conter até dez equinos da raça Crioula. Acredita-se que esta redução possa estar relacionada aos custos de manutenção dos animais, somada à forte alta dos valores de insumos no ramo agropecuário (Cepea, 2023), impactando diretamente no tamanho do rebanho, visto que cavalos necessitam de alimentação equilibrada e medicações em dia para manter o máximo de seu desempenho (Cirne, 2013).

Cavalos Crioulos são oriundos, dentre outros locais, do sul do Brasil, e portanto, se adaptam muito bem alimentando-se de campo nativo da região (Cirne, 2013). Assim, manter os animais soltos, assim como a maior parte dos respondentes (54,9%) auxilia inclusive no bem-estar animal, evitando problemas como as estereotípias (Júnior, 2015). Felizmente, nesta pesquisa,

menos de 20% têm como principal forma de criação manter seus animais estabulados.

Mesmo indicando que preferem manter os cavalos soltos, a principal finalidade de criação entre os participantes é a participação de competições funcionais, seguido por uso de trabalho no campo e posteriormente lazer. Sabendo que o Freio de Ouro é a maior competição funcional dos cavalos da raça Crioula e serve como ferramenta de seleção desta raça, animais premiados nesta modalidade e também seus descendentes recebem um alto valor comercial agregado (Gianluppi et al., 2009), justificando a escolha deste propósito de criação. Destaca-se que o uso de cavalos para trabalho continua sendo intenso, visto que, inclusive através do Freio de Ouro, Cavalos Crioulos são selecionados, dentre outras funções, por seu instinto vaqueiro, facilitando o manejo com o gado dentro das propriedades.

Em relação ao manejo sanitário no controle de helmintos, infelizmente não são 100% dos proprietários que têm costume de aplicar vermífugos em seus animais, o que predispõe à altas infestações que, se não tratadas, podem resultar inclusive no óbito dos animais (Godoy e Neto, 2007). O processo de desvermifugação é indicado pela literatura a partir dos 30 dias de vida dos potros (Torres e Jardim, 1987) e quase 50% dos proprietários assinalaram que iniciam a aplicar vermífugos em seus potros entre os três e os seis meses de idade. Menos de 35% dos respondentes realizam protocolo conforme recomendado.

Felizmente, mais de 92% dos participantes utilizam a via oral como a principal forma de aplicação dos anti-helmínticos. Sabe-se que esta é a via de eleição, por apresentar maior eficácia de resultados quando comparada à outras vias, não só em equinos (Camargo, 2020) como também em bovinos (Baiak, 2017). Menos de dez pessoas assinalaram a opção de uso intramuscular ou *pour on*, vias que podem não apresentar a eficácia desejada na redução da infestação dos vermes gastrointestinais, como já demonstrado recentemente por Saumell e colaboradores (2017) e nestes casos, um mau funcionamento do fármaco pode inclusive predispor casos de resistência.

Os principais motivos de resistência aos anti-helmínticos são doses, intervalos de aplicação e/ou princípios ativos inadequados, muitas vezes gerados pelo uso indiscriminado dos medicamentos pelos proprietários e sem

auxílio profissional, como já descrito por Elghryani et al. (2019). No presente estudo, apenas vinte dos 110 participantes responderam que realizam testes de eficácia (OPG) para definir o protocolo sanitário em seus equinos. Ainda, outros vinte escolhem o produto com auxílio do vendedor das lojas agropecuárias e mais de 10% fazem eleição da medicação pelo menor preço.

Mesmo cerca de 56% das pessoas assinalando a opção de que recebem auxílio de um profissional para decisão do manejo sanitário, 44% também marcaram a opção de que realizam intervalos de três meses entre dosificações e aproximadamente 42% aplicam vermífugos em seus equinos apenas duas vezes ao ano. Menos de 5% realizam controle de parasitos gastrointestinais de 60 em 60 dias, prazo indicado pela literatura (Torres e Jardim, 1987).

Sabe-se que manter cavalos estabulados pode aumentar a resistência anti-helmíntica, devido aos ambientes contaminados com ovos de helmintos (Klei, 2016). Desta forma, o manejo de controle parasitário nestes animais estabulados torna-se primordial e, por sorte, mais que a metade dos participantes afirmaram que aplicam vermífugo com mais frequência nestes cavalos do que quando os mesmos estão soltos, aproximando-se do intervalo ideal de aplicações indicado por Torres e Jardim (1987).

Porém, as doses aplicadas nem sempre são as indicadas pelos laboratórios de fabricação dos medicamentos, já que quase 80% decidem a quantidade da medicação a ser aplicada de forma subjetiva, apenas imaginando o possível peso do animal, por seu tamanho ou categoria. Esse dado é de extrema relevância, visto que este manejo realizado diretamente pelos proprietários implica diretamente na eficácia dos fármacos utilizados (Elghryani et al., 2019) e a maior parte dos mesmos elege o protocolo sanitário sem saber se há ou não resistência anti-helmíntica nos cavalos de sua propriedade, visto que mais de 90% não realizam testes de eficácia.

Contagem de ovos por grama de fezes (OPG) é o método de eleição para testar se o fármaco está ou não funcionando na diminuição da infestação de helmintos gastrointestinais em equinos (Viveiros, 2018). Infelizmente, na região sul do Brasil não parece ser uma prática frequente, inclusive por desconhecimento dos proprietários da existência dessa técnica. A indicação, explanação e auxílio para realização desse teste é papel fundamental dos

profissionais capacitados responsáveis e a não realização do mesmo por falta de prescrição, como descrito por um dos participantes, é algo inaceitável.

Conclusão

O manejo sanitário para controle de verminoses em equinos realizado no estado do Rio Grande do Sul, região sul do Brasil, ainda pode ser considerado precário, visto que poucos proprietários fazem testes de eficácia para controle de infestação e eleição de protocolos com anti-helmínticos. Ainda, na maioria das vezes, fármacos são aplicados de forma subjetiva, sem cálculo de dose adequada ou nos intervalos indicados, predispondo resistência anti-helmíntica.

Referências

Baiak, B.H.B., 2017. Estudo da resistência anti-helmíntica de bovinos aos nematódeos gastrintestinais: uma meta-análise. Dissertação (Mestrado), Ponta Grosse, 53f.

Beasley, A., Coleman, G., Kotze, A.C., 2015. Suspected ivermectin resistance in a south-east Queensland *Parascaris equorum* population. Aust. Vet. J., 93, 305–307.

Camargo, S.A., 2020. Utilização de lactonas macrocíclicas sob diferentes doses e vias de administração em equinos. Dissertação (Mestrado), UNESP, 71f.

Cepea, Centro de Estudos Avançados em Economia Aplicada, Esalq/USP, 2023. Disponível em: <<https://www.cepea.esalq.usp.br/br/pib-do-agronegocio-brasileiro.aspx>>.

Cirne, M. Nutrição equilibrada de Norte a Sul. ABCCC, 23 maio 2013. Disponível em: <<http://portal.racacrioula.com.br/site/content/noticias/detalheNoticias.php?id=11253>>.

Elghryani, N., Duggan, V., Relf, V., Waal, T., 2019. Questionnaire survey on helminth control practices in horse farms in Ireland. Parasitol., 146(7), 873-882.

Gianluppi, L.D.F., Bortoli, E.C., Schvarz Sobrinho, R., Falcão, T.F., Silva T.N. 2009. Agregação de valor em eqüinos da raça Crioula: Um estudo de caso. Arch. Zootec. 58 (223), 471-474.

Godoy, R.F., Neto, A.R.T., 2007. Doenças de Ruminantes e Equideos: Cólica em Equinos, 3ª ed, vol.2., cap. 9., Varela, São Paulo, 571-621.

Júnior, A.C. 2015. Influência do tempo de estabulação no comportamento de equinos da raça Crioula. Unoesc & Ciência - ACET Joaçaba, 6, 2, 203-210.

Klei, T. R. 2016. Large Strongyles in Horses. Merck Manual Veterinary Manual, Gastrointestinal Parasites of Horses. Disponível em: <<http://www.merckvetmanual.com/digestive-system/gastrointestinal-parasites-ofhorses/largestrongyles-in-horses>>.

Lignon, J.S., Gonçalves, N.F., Cunha, L.L., Antunes, T.A., Leão, M.S., Camassola, J.L.T., Pellegrin, T.G., Ripoll, P.K., Pappen, F.G., Pinto, D.M., 2021. Anthelmintic resistance in Creole horses in the South of Rio Grande do Sul, Brazil. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec., v.73, n.3, p.598-604.

Mayinda, G.K., Serreau, D., Gesbert, A., Reigner, F., Sutra, J.F., Lespine, A., Sallé, G., 2021. Ivermectin treatment in lactating mares results in suboptimal ivermectin exposure in their suckling foals. Vet. Parasitol., 296, <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2021.109511>.

Martins, N.S., Pinto, D.M., Cunha, L.L., Lignon, J.S., Santos, T.C., Evaristo, T.A., Pappen, F.G., Nizoli, L.Q., 2021. Assessment of the efficacy of commercial anthelmintics in horses naturally infected with gastrointestinal nematodes. Med. Vet. UFRPE. 15, 28-32.

R CORE TEAM (2023). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

Relf, V.E., Morgan, E.R., Hodgkinson, J.E., Matthews, J.B., 2012. A questionnaire study on parasite control practices on UK breeding Thoroughbred studs. Equine Vet. J. 44, 466–471.

Saumell, C., Lifschitz, A., Baroni, R., Fuse, L., Bistoletti, M., Sagddotues, F., Bruno, S., Alvarez, G., Lanusse, C., Alvarez, L., 2017. The route of administration drastically affects ivermectin activity against small strongyles in horses. *Vet. Parasitol.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.01.025>.

Silva, B.P. e Farias, C.V.S. Cadeia de Criação e Comercialização do Cavalo Crioulo no Rio Grande do Sul. *Teoria e Evid Econ.*, 23 (48), 63-91.

Slocombe, J.O.D. e Gannes, R.V.G., 2006. Cyathostomes in horses in Canada resistant to pyrantel salts and effectively removed by moxidectin. *Vet. Parasitol.*, 140, 181–184.

Torres, A.P. e Jardim, W.R. 1987. Criação do cavalo e de outros equinos. 3.ed. São Paulo: Nobel. 654p.

Veronesi, F., Fioretti, D.P., Genchi, C., 2010. Are macrocyclic lactones useful drugs for the treatment of *Parascaris equorum* infections in foals?. *Vet. Parasit.*, 172, 164–167.

Viveiros, K.K.S. 2018. Utilização das técnicas de OPG e coprocultura para auxiliar no controle de verminoses em equinos. Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências Agrárias, Curso de Zootecnia, Fortaleza, 41 f.

Capítulo III

Versão em português do artigo submetido à Revista Livestock Science

Eficácia do uso de anti-helmínticos à base de lactona macrocíclica para tratamento de nematódeos em equinos: revisão sistemática e meta-análise

Introdução

Estudos que avaliam a eficácia do tratamento anti-helmíntico em cavalos são realizados há décadas em todo o mundo, desde o Brasil, na América do Sul (Barbosa et al., 2018; Cutolo et al., 2011; Mercier et al., 2001; Flores et al., 2020; Martins et al., 2021) até a Oceania (Bishop et al., 2014). Com isso, a quantidade de informações científicas disponíveis para a escolha de uma terapia eficaz torna-se desafiadora, pois há estudos que apoiam e outros que se opõem ao uso do mesmo princípio ativo.

O principal princípio ativo utilizado no tratamento de infestações por helmintos em cavalos é a lactona macrocíclica. São compostos químicos com um anel macrocíclico contendo átomos de oxigênio, que possuem atividade anti-helmíntica contra uma grande variedade de parasitas, como por exemplo, nematóides (Almeida e Ayres, 2011). Esses compostos são amplamente utilizados na medicina veterinária para o tratamento de infecções parasitárias em animais de produção como equinos (Barbosa et al., 2018), bovinos (Baiak et al., 2018), ovinos e caprinos (Domke et al., 2011). Exemplos de lactonas macrocíclicas incluem a ivermectina, um composto amplamente utilizado na medicina veterinária para o tratamento de parasitas em animais de produção. Outros exemplos incluem moxidectina, doramectina e abamectina, que também têm atividade contra uma ampla variedade de parasitas.

A eficácia dos tratamentos pode ser afetada pela resistência do parasita, um problema crescente em várias partes do mundo (Mayinda et al., 2021; Martins et al., 2021). Portanto, a avaliação da sensibilidade e resistência do parasita aos anti-helmínticos é essencial para garantir a eficácia do tratamento e evitar a disseminação da resistência, além de outros problemas de saúde animal, como a síndrome cólica equina. Uma das principais causas da síndrome cólica em equinos é a infestação por endoparasitas (White N.A.,

1995), que se não diagnosticada e tratada rapidamente, pode levar à compressão do íleo, arterite e intussuscepção intestinal que, em casos graves, pode levar à morte do paciente (Godoy e Neto, 2007).

As revisões sistemáticas são uma abordagem abrangente e estruturada para resumir e sintetizar todas as evidências disponíveis sobre um determinado tópico ou questão, enquanto a meta-análise é uma técnica estatística usada para combinar os resultados de vários estudos (Owen et al., 2019). Eles são particularmente úteis na identificação de lacunas no conhecimento, destacando inconsistências nos resultados entre os estudos e informando a prática clínica e a tomada de decisões.

Apesar da importância desse tema, não encontramos nenhuma revisão sistemática ou meta-análise que abordasse a eficácia de compostos anti-helmínticos recentemente utilizados em equinos. Portanto, o objetivo deste estudo foi reunir sistematicamente artigos científicos que avaliassem a eficácia do uso de lactonas macrocíclicas isoladamente ou associadas a outras drogas no tratamento de nematódeos em equinos, visando verificar a eficácia, resistência ou sensibilidade de diferentes anti-helmínticos distribuídos mundialmente.

Métodos

Questão de pesquisa, definições e protocolo

Esta revisão sistemática e meta-análise teve como objetivo fornecer uma compreensão abrangente da eficácia comparativa de vários anti-helmínticos em cavalos. A revisão seguiu as diretrizes recomendadas por Moher et al. (2009) e PRISMA-NMA (Hutton et al., 2015), e utilizou quatro bancos de dados de pesquisa (Web of Science, Scielo, Academic Search Premier, PubMed e Google Scholar) para pesquisar artigos publicados revisados por pares.

As intervenções de interesse foram lactonas macrocíclicas publicadas em revistas especializadas. Os grupos de comparação eram animais não tratados ou animais tratados com lactonas macrocíclicas em combinação com outros anti-helmínticos como pirimidinas ou pirazinoisoquinolonas.

Os resultados foram relacionados a parasitas gastrointestinais de importância econômica, com diagnóstico parasitário baseado na contagem de

ovos por grama de fezes (OPG) antes e após a administração do composto anti-helmíntico. A resistência anti-helmíntica ao princípio ativo foi considerada se a redução percentual no EPG fosse inferior a 95% (Areskog et al., 2013).

Os termos de busca foram organizados de acordo com a sigla "PICO" (População, Intervenção, Comparação e Resultados), e para os fins deste estudo, a busca de artigos incluiu a população, as intervenções desejadas e os resultados, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Sequências de termos de busca para população, intervenção, comparação e desfecho usados na revisão sistemática de anti-helmínticos para cavalos infectados por nematódeos gastrointestinais.

	Web Of Science / Scielo / Academic Search Premier / PubMed	Google Acadêmico
Paciente	ALL=(equine OR horse OR horses OR foal OR foals)	equine OR horse
Intervenção	ALL=(macrocyclic OR lactone OR "macrocyclic lactone" OR "macrocyclic lactones" OR ivermectin OR moxidectin OR avermectin OR doramectin OR abamectin)	macrocyclic lactone OR macrocyclic lactones
Comparação	ALL=(nematode OR nematodes OR nematoda OR parasite OR parasites OR "gastrointestinal parasite" OR "gastrointestinal parasites" OR worm OR helminth OR helminthes OR Strongyle OR Strongylus OR "Strongylus vulgaris" OR Parascaris OR "Parascaris equorum" OR "Parascaris univalens" OR cyathostomin OR cyathostomins)	nematode OR nematoda OR parasite OR worm
Resultados	ALL=(efficiency OR effect OR effectiveness OR competence OR resistance OR efficacy)	resistance OR efficacy

A busca das publicações foi realizada em 2022, com intervalo pré-determinado de artigos publicados entre 2001 e 2022, por dois pesquisadores que fizeram a triagem independente dos estudos com base inicialmente no título e no resumo. Os resultados obtidos em cada plataforma foram exportados para o programa Zotero, onde as duplicatas foram removidas.

Os registros triados foram então comparados e, após consenso, os artigos selecionados foram lidos no resumo e após os textos completos, para determinar sua elegibilidade para inclusão ou exclusão. Em seguida, os dados foram extraídos para realizar a meta-análise. As primeiras variáveis foram relacionadas aos dados bibliográficos (autores, ano, país), seguidas das informações sobre os animais (número de animais, dias após aplicação de anti-

helmínticos para recontagem de EPG, modo de aplicação – oral, injetável ou derramado). sobre –, tratamentos, compostos químicos e dosagem).

Crítérios de Inclusão

Para serem incluídos, os artigos deveriam ser estudos clínicos em cavalos infectados com nematódeos e tratados com lactona macrocíclica preferencialmente isolada (sem associação de outras drogas). Os pacientes não poderiam ter recebido tratamento anti-helmíntico menos de quatro semanas antes do período da pesquisa. Os artigos precisavam especificar o princípio ativo, se era usado associado a outro anti-helmíntico, se havia grupo controle e se eram informadas as concentrações do medicamento. Apenas os tratamentos administrados por via oral foram considerados. Os resultados tinham que relatar a contagem inicial e final de OPG e o tamanho da amostra tratada. O intervalo entre a aplicação do anti-helmíntico e a avaliação da eficácia deveria ser entre quatorze e 21 dias. O período de busca foi de 2001 a 2022, para encontrar os artigos mais recentes.

Crítérios de Exclusão

A população de estudo foi restrita à espécie equina, com exclusão de outras espécies. Estudos que avaliaram a eficácia por meio de necropsia ou em cavalos infectados artificialmente foram excluídos. Também foram excluídos artigos com valores iniciais e finais de OPG apresentados apenas em gráficos ou figuras, ou quando o número de amostras em cada grupo tratado não foi determinado objetivamente. Foram excluídos estudos que utilizaram tratamentos por outras vias de administração, como pour-on ou intramuscular, ou tratamentos homeopáticos. Também foram excluídos revisões de literatura e artigos em que os animais foram tratados apenas com outras drogas que não sejam lactonas macrocíclicas.

Análise estatística

Inicialmente, a análise teve como objetivo avaliar separadamente a eficácia de cada tratamento anti-helmíntico na redução das contagens de OPG ao longo do tempo. Essa análise foi realizada em planilha do Microsoft Excel seguindo os métodos descritos por Neyeloff et al. (2012) e Baiak et al. (2018). O resultado da metanálise foi determinado considerando o tamanho da amostra

e o número de eventos. O tamanho da amostra refere-se ao número total de cavalos que receberam tratamento anti-helmíntico, enquanto os eventos correspondem ao número de amostras com eficácia percentual superior a 95%. Segundo Areskog et al. (2013), um medicamento é considerado eficaz quando a redução percentual no OPG é igual ou superior a 95% após quatorze a 21 dias após a aplicação do medicamento.

Forest plots foram usados para exibir os resultados de cada estudo, com linhas horizontais representando os intervalos de confiança de 95% para o tamanho do efeito. A linha vertical central representa a eficácia de 95% das intervenções, separando os estudos com resistência a compostos químicos (lado esquerdo) daqueles sem resistência (com eficácia acima de 95% na redução da contagem de OPG) (Conder e Campbell, 1995).

Em seguida, uma meta-análise de rede de efeitos aleatórios (NMA) foi realizada usando comparações diretas de tratamentos. O modelo de efeitos aleatórios considera não apenas a variabilidade dentro de cada estudo, mas também a variabilidade entre os estudos, reconhecendo que os efeitos dos estudos não são os mesmos, mas estão conectados por meio de uma distribuição de probabilidade (Berman e Parker, 2002). Cada artigo incluído na NMA foi considerado uma amostra aleatória pertencente a uma população maior de artigos (Lean et al., 2009).

A NMA foi realizada usando a versão mais recente do MetaInsight (Owen et al., 2019), comparando sete intervenções de interesse (Controle, ivermectina, moxidectina, doramectina, abamectina, ivermectina combinada com praziquantel e ivermectina combinada com pirantel). A meta-análise de rede permite a integração de evidências diretas de estudos comparativos, quando disponíveis, com evidências indiretas adquiridas de comparações de tratamentos por meio de seu comparador comum, geralmente o grupo controle ou placebo (Salanti, 2012).

A eficácia dos tratamentos foi apresentada por meio de um gráfico de rede e uma tabela de classificação com tamanhos de efeito, calculados pelo método da diferença média, e seus intervalos de confiança de 95%. Para interpretar os resultados, utilizamos métodos de classificação que focam especificamente na curva Surface Under the Cumulative Ranking (SUCRA). A superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA) fornece uma única

medida numérica que representa a classificação geral dos tratamentos. Os valores de SUCRA variam de 0 a 100%. Um valor de SUCRA mais alto, próximo a 100%, indica maior probabilidade de uma terapia ser classificada entre as principais escolhas. Por outro lado, um valor SUCRA mais baixo, próximo de zero, sugere uma maior probabilidade de ser classificado entre as escolhas mais baixas (Mbuagbaw et al., 2017).

Resultados

Pesquisa de literatura e extração de dados

Um total de 617 artigos foram encontrados usando termos de pesquisa com operadores booleanos. Usando o fluxograma PRISMA (Page et al., 2021) como base para a análise sistemática dos artigos, 328 foram excluídos com base no título e 136 como duplicados (o mesmo artigo encontrado em mais de uma base de pesquisa). Inicialmente, foram selecionados 153 artigos para leitura dos resumos. Posteriormente, 90 artigos foram excluídos após a leitura do resumo e outros 27 foram descartados após a leitura completa do artigo por não atenderem aos critérios de inclusão (Figura 1).

Após leitura cuidadosa e detalhada, 36 artigos foram incluídos na revisão sistemática devido à sua qualidade e relevância, 32 foram utilizados na meta-análise pareada convencional e 25 artigos foram incluídos na meta-análise em rede, totalizando 3.679 cavalos avaliados nesta revisão sistemática e destes, 2.771 foram incluídos em meta-análise. Fazendo uma distribuição por tratamento, 2.170 cavalos foram tratados com ivermectina, 1.023 com moxidectina, 400 não receberam nenhum tratamento (grupos controle), 69 receberam tratamento combinado de lactonas macrocíclicas com pirazinoisoquinolonas (ivermectina e praziquantel) e, finalmente, apenas 10 animais receberam abamectina, cinco doramectina e dois receberam tratamento combinado de lactonas macrocíclicas com pirimidinas (ivermectina e pirantel).

As principais características consideradas dos estudos estão descritas na Tabela 2 e incluem autor, ano, continente, país, número de animais e tratamentos. Todos os estudos utilizaram a mesma dosagem de medicamentos, homogeneizando a amostra. Os estudos incluídos na revisão

sistemática foram realizados na África (n=1), Ásia (n=2), Oceania (n=3), América do Norte (n=6), América do Sul (n=9) e Europa (n=16). As classes de drogas anti-helmínticas investigadas incluíram as lactonas macrocíclicas isoladamente ivermectina (n=33), doramectina (n=1) e moxidectina (n=13), abamectina (n=1) ou lactonas macrocíclicas associadas a pirimidinas (n=1) ou pirazinoisoquinolonas (n=4).

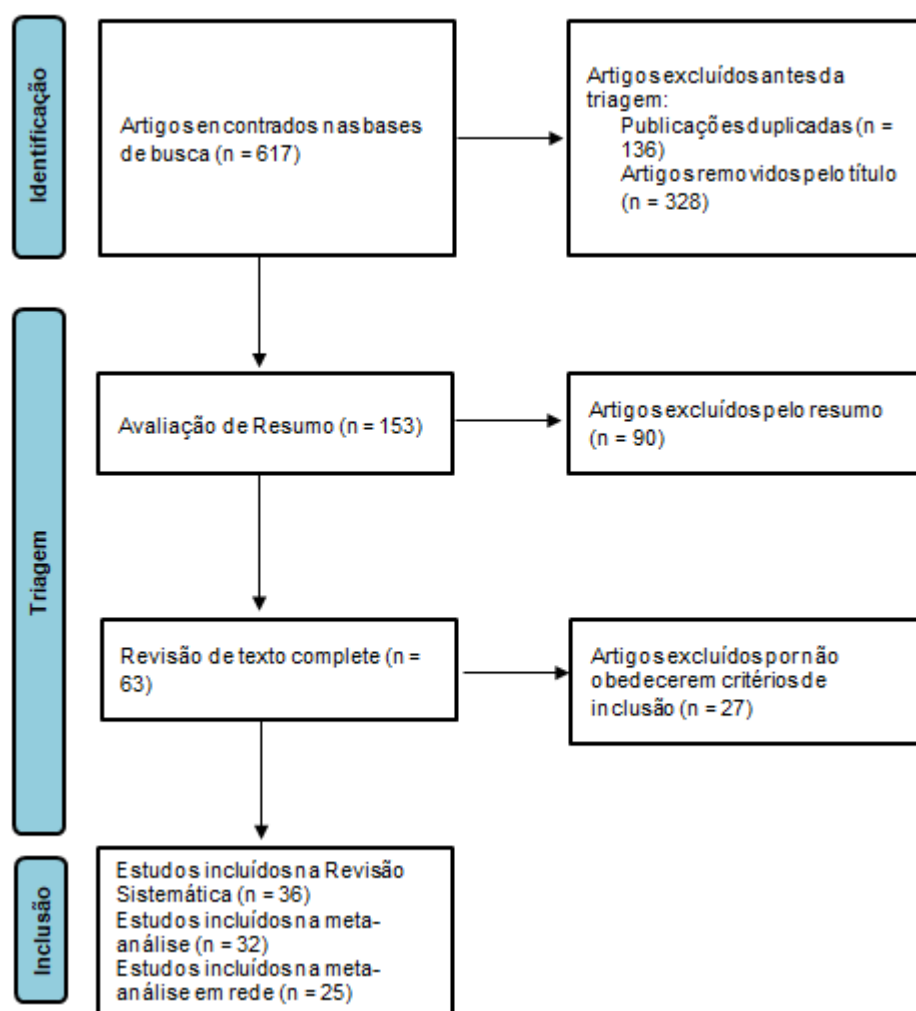


Figura 1. Diagrama PRISMA-P mostrando o número total de relatórios identificados e o número de relatórios filtrados em cada etapa do processo de seleção do estudo da revisão sistemática sobre a eficácia de lactonas macrocíclicas no tratamento de nematódeos em cavalos.

Tabela 2. Descrição do banco de dados de estudos selecionados na revisão sistemática e meta-análise de cavalos naturalmente infectados por nematoides gastrointestinais.

Autor/Ano	Continente	País	Cavalos (n)	Tratamentos
Barbosa et al., 2018	América do	Brasil	24	Ivermectina e

Cutolo et al., 2011	Sul América do Sul	Brasil	20	Controle Ivermectina e Controle
Deuparaite et al., 2021	Europa	Lituânia	406	Ivermectina e Controle
Francisco et al., 2011	Europa	Espanha	24	Ivermectina and Controle
Kyvsgaard et al., 2011	América do Norte	Nicaragua	69	Ivermectina e Controle
Lyons et al., 2008	América do Norte	EUA	96	Ivermectina e Controle
Mayinda et al., 2021	Europa	França	28	Ivermectina e Controle
Mercier et al., 2001	América do Sul e Oceania	Brasil e Austrália	80	Ivermectin, Control, Moxidectina e Ivermectina com Praziquantel
Rubilar et al., 2001	América do Sul	Chile	15	Ivermectina, Controle e Moxidectina
Saumell et al., 2017	América do Sul	Argentina	30	Ivermectina e Controle
Seyoum et al., 2017	África	Etiópia	30	Ivermectina e Controle
Slocombe et al., 2007	América do Norte	Canadá	77	Ivermectina, Controle e Moxidectina
Veronesi et al., 2009	Europa	Itália	44	Ivermectina e Controle
Veronesi et al., 2010	Europa	Itália	70	Ivermectina, Controle e Moxidectina
Bishop et al., 2014	Oceania	Nova Zelândia	39	Ivermectina e Ivermectina com Praziquantel
Bodecek and Vavrouchova, 2013	Europa	República Tcheca	171	Ivermectina
Buzatu et al., 2015	Europa	Romênia	108	Ivermectina
Cernea et al., 2015	Europa	Romênia	81	Ivermectina
Cooper et al., 2020	América do Sul	Argentina	24	Ivermectina e Moxidectina
Flores et al., 2020	América do Sul	Brasil	100	Ivermectina, Moxidectina, Abamectina e Ivermectina com Praziquantel
Gokbulut et al., 2016	Ásia	Turquia	5	Ivermectina
Kaplan et al., 2004	América do Norte	EUA	229	Ivermectina

Laugier et al., 2012	Europa	França	36	Ivermectina
Lind e Christensson, 2009	Europa	Suécia	44	Ivermectina e Ivermectina com Pirantel
Martinez-Valladares et al., 2015	Europa	Espanha	119	Ivermectina e Moxidectina Moxidectina e Ivermectina com Praziquantel
Martins et al., 2021	América do Sul	Brasil	80	Moxidectina
Slocombe e Gannes, 2006	América do Norte	Canadá	9	Ivermectina e Moxidectina
Stratford et al., 2013	Europe	Scotland	842	Ivermectina e Moxidectina
Traversa et al., 2007	Europe	Italy	138	Ivermectina e Moxidectina
Beasley et al., 2015	Oceania	Australia	9	Ivermectina e Praziquantel
Cirak et al., 2007	Asia	Turkey	20	Ivermectina e Doramectina
Ionita et al., 2010	North America	EUA	10	Ivermectina e Controle
Lozina et al., 2018	South America	Argentina	33	Ivermectina e Controle
Relf et al., 2014	Europa	Reino Unido	322	Ivermectina e Moxidectina
van Doorn et al., 2012	Europa	Holanda	43	Ivermectina
Tzelos et al., 2017	Europa	Reino Unido	261	Moxidectina

Meta-análise convencional

O objetivo primário desta meta-análise inicial foi avaliar a eficácia de cada tratamento anti-helmíntico na redução das contagens de EPG ao longo do tempo. Para conseguir isso, três forest plots foram gerados para representar os grupos de tratamento que receberam ivermectina, moxidectina e ivermectina em combinação com praziquantel. Os demais grupos foram excluídos da análise devido à quantidade limitada de dados disponíveis na literatura para realização dessa avaliação isolada.

O forest plot apresentado na Figura 2 destaca a variabilidade observada entre os 32 estudos selecionados que avaliaram a eficácia da ivermectina. Entre eles, nove estudos (Mayinda et al. (2021), Slocombe et al. (2007), Veronesi et al. (2009), Veronesi et al. (2010), Bishop et al. (2014), Cooper et al. (2020), Kaplan e outros (2004), Laugier e outros (2012) e Lind e Christensson

(2009)) relataram baixa eficácia da ivermectina na redução do OPG após o tratamento, o que sugere resistência dos parasitas a esse composto químico.

No entanto, os 23 estudos restantes não relataram resistência. O valor resumido do tamanho do efeito geral do tratamento na redução da contagem média de OPG, exibido na parte inferior do gráfico, indica que não há evidência significativa de resistência global ao composto químico ivermectina ($p>0,05$), nem eficácia total de isto.

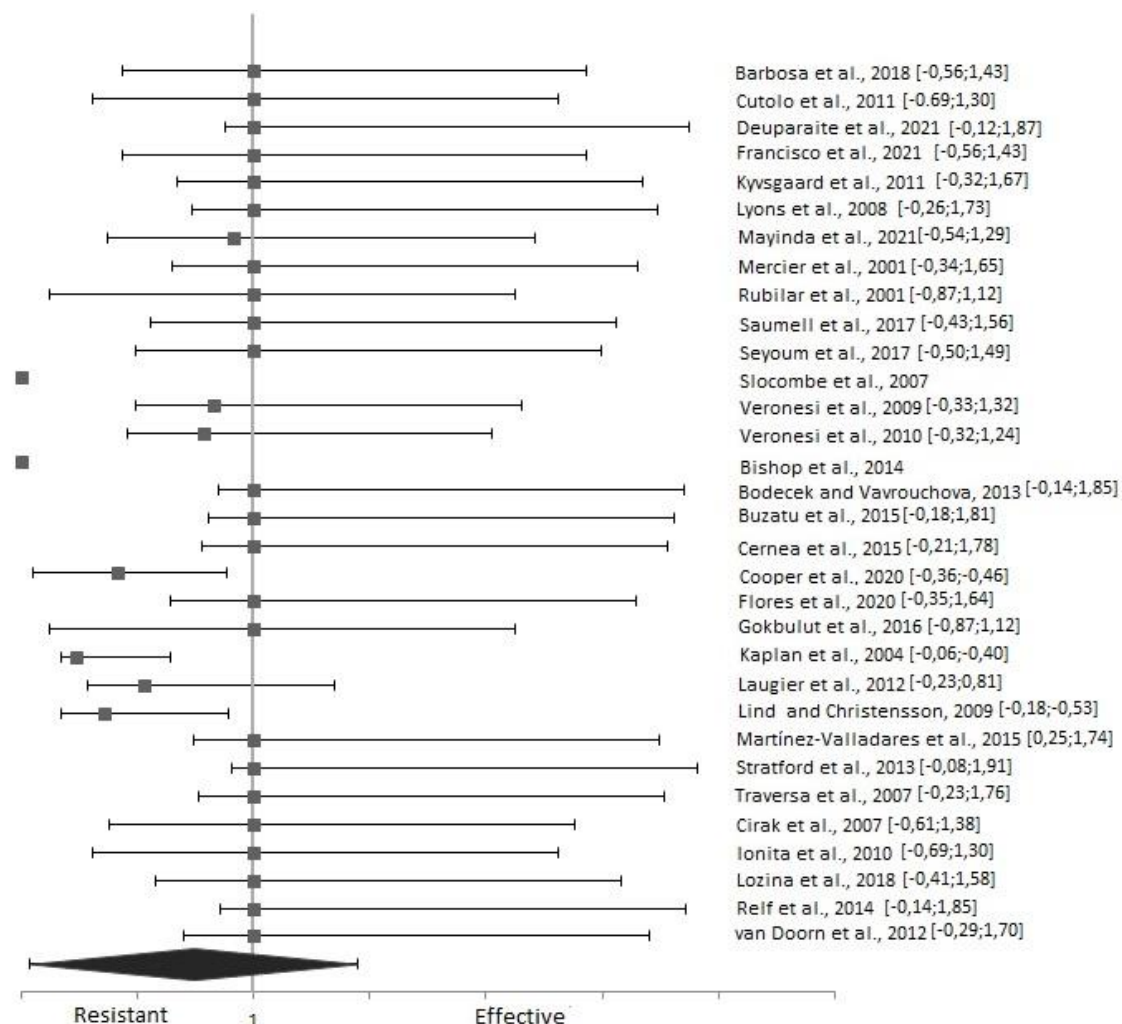


Figura 2. Forest plot da diferença média e intervalo de confiança de 95% para o efeito da ivermectina na redução do OPG em cavalos.

A linha cinza vertical sólida representa o ponto sem efeito, onde se espera uma eficácia de 95% na redução do OPG. Os pontos à esquerda da linha sólida indicam que a redução do OPG foi inferior a 95%, sugerindo resistência ao tratamento. Por outro lado, os pontos à direita da linha indicam redução de OPG superior a 95%, indicando que o tratamento foi eficaz. As linhas horizontais que vão além da linha central indicam que não houve diferença estatística.

O forest plot mostrado na Figura 3 demonstra a variabilidade entre os treze estudos selecionados avaliando a eficácia da moxidectina. Entre os estudos selecionados, cinco estudos (Slocombe et al., 2007, Veronesi et al., 2010, Cooper et al., 2020, Flores et al., 2020 e Martins et al., 2021) relataram ineficácia da moxidectina na redução do OPG após o tratamento, indicando resistência do parasita ao composto químico, enquanto os oito estudos restantes não relataram resistência. A última linha do gráfico representa o valor resumido do tamanho do efeito geral do tratamento com moxidectina na redução da contagem média de OPG, sugerindo que não há evidência significativa de resistência global ao composto químico moxidectina ($p>0,05$), nem eficácia total dele.

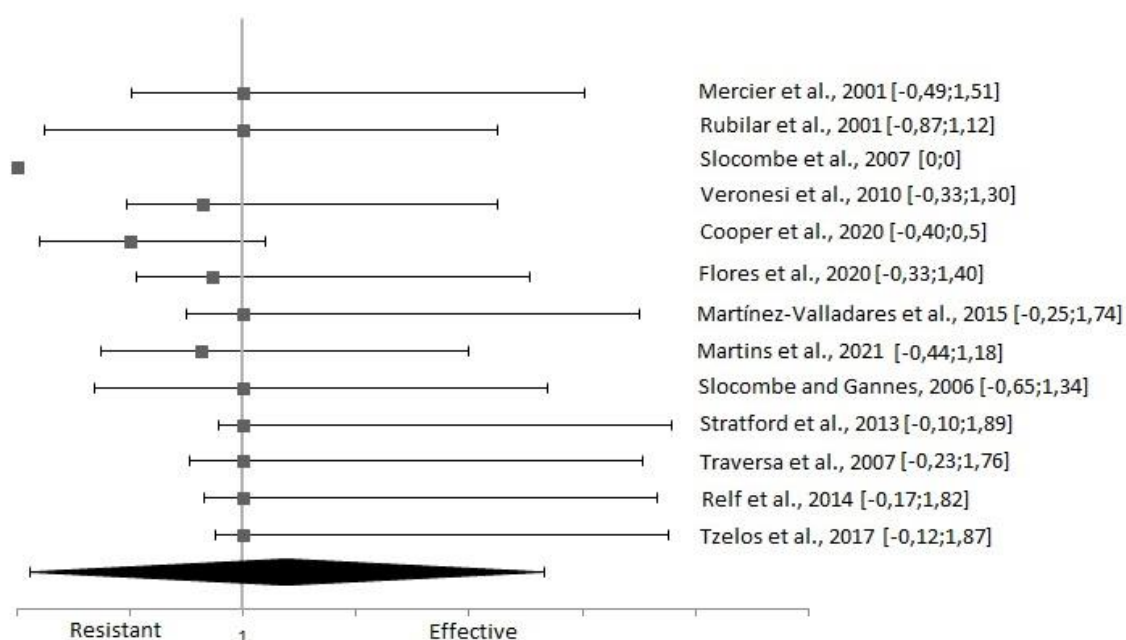


Figura 3. Forest plot da diferença média e intervalo de confiança de 95% para o efeito da moxidectina na redução do OPG em cavalos.

A linha cinza vertical sólida representa o ponto sem efeito, onde se espera uma eficácia de 95% na redução do OPG. Os pontos à esquerda da linha sólida indicam que a redução do OPG foi inferior a 95%, sugerindo resistência ao tratamento. Por outro lado, os pontos à direita da linha indicam redução de OPG superior a 95%, indicando que o tratamento foi eficaz. As linhas horizontais que vão além da linha central indicam que não houve diferença estatística.

O forest plot apresentado na Figura 4 mostra a variação entre os cinco estudos selecionados que avaliaram a eficácia do tratamento combinado de ivermectina e praziquantel. Três estudos (Bishop et al. 2014, Martins et al. 2021

e Beasley et al. 2015) relataram alguma ineficácia do tratamento em reduzir as contagens de OPG após a administração, indicando resistência do parasita ao composto químico, enquanto os dois estudos restantes não relataram resistência. A última linha do gráfico exibe o valor resumido do tamanho do efeito geral do tratamento na redução da contagem média de OPG, indicando que não há evidência significativa de resistência ao composto químico do tratamento combinado de ivermectina e praziquantel ($p>0,05$), nem plena eficácia do mesmo.

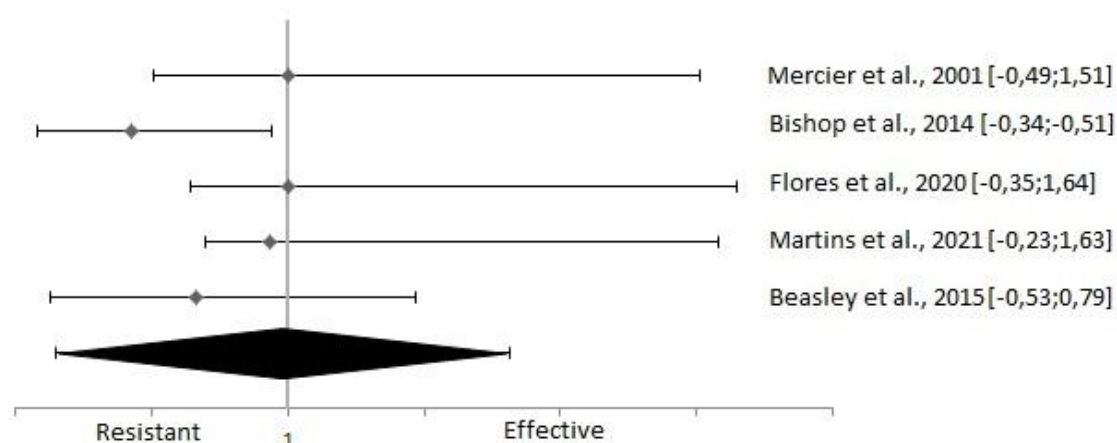


Figura 4. Forest plot da diferença média e intervalo de confiança de 95% para o efeito da ivermectina associada ao praziquantel na redução do OPG em cavalos.

A linha cinza vertical sólida representa o ponto sem efeito, onde se espera uma eficácia de 95% na redução do OPG. Os pontos à esquerda da linha sólida indicam que a redução do OPG foi inferior a 95%, sugerindo resistência ao tratamento. Por outro lado, os pontos à direita da linha indicam redução de OPG superior a 95%, indicando que o tratamento foi eficaz. As linhas horizontais que vão além da linha central indicam que não houve diferença estatística.

Meta-análise em rede

Um total de 25 dos 36 artigos inicialmente selecionados na revisão sistemática foram incluídos na meta-análise em rede. Isso porque nem todos os estudos tinham um grupo controle ou um tratamento padrão-ouro para comparação. Bodecek et al. (2013), Buzatu et al. (2015), Cernea et al. (2015), Cirak et al. (2007), Gokbulut et al. (2016), Kaplan et al. (2004), Laugier et al. (2012) e Van Doorn et al. (2012) tiveram apenas um grupo de tratamento com ivermectina em seus artigos. Slocombe et al. (2006) e Tzelos et al. (2017)

usaram apenas moxidectina, e Beasley et al. (2015) analisaram um grupo tratado com uma combinação de ivermectina com praziquantel.

A meta-análise em rede comparou sete intervenções, envolvendo um total de 2.771 cavalos avaliados, resultando em um total de 44 comparações diretas pareadas entre os tratamentos (Figura 5).

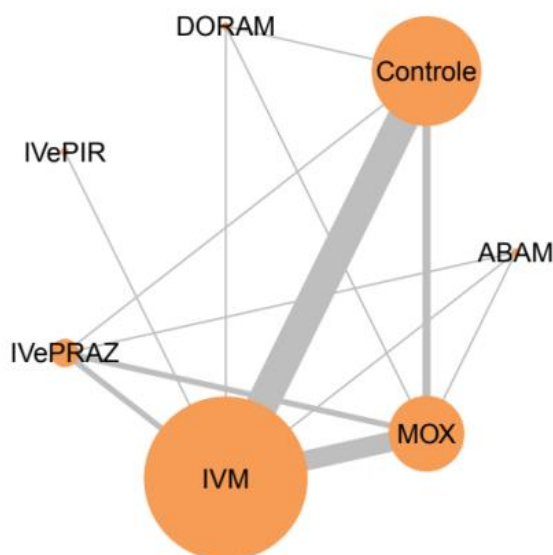


Figura 5. Estrutura de rede criada a partir de estudos randomizados controlados que compararam sete estratégias diferentes para reduzir o OPG em cavalos naturalmente infectados com parasitas gastrointestinais. A espessura das linhas e o tamanho dos nós refletem o número de cavalos em cada comparação. O tamanho dos nós e a espessura das bordas dependem do número de animais e do número de tentativas realizadas, respectivamente.

Controle, IVM= Ivermectina, MOX= Moxidectina, DORAM= Doramectina, ABAM= Abamectina, IVEPIR= combinação de Ivermectina com Pirantel, IVEPRAZ= combinação de Ivermectina com Praziquantel.

A Figura 6 apresenta uma visão abrangente de todos os estudos incluídos na meta-análise de rede (NMA) com base nos dados extraídos. O gráfico da floresta nos permitiu examinar as evidências disponíveis para cada comparação e avaliar a heterogeneidade entre os estudos. Com mais de 2.500 cavalos incluídos e quarenta e quatro comparações feitas, observou-se que não houve diferença estatística entre os princípios ativos.

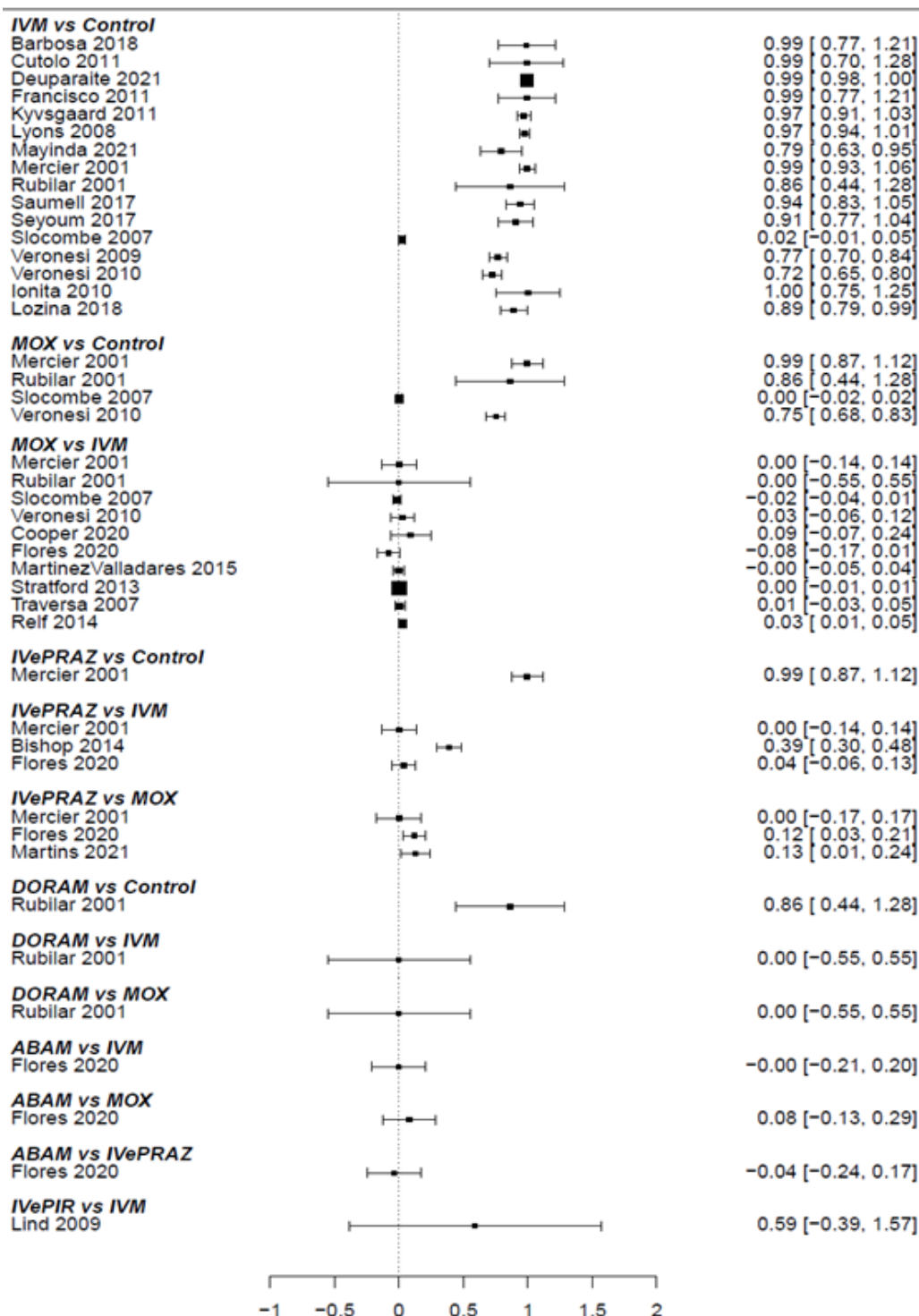


Figura 6. Forest plot de 25 resultados de estudos individuais agrupados por comparações de tratamento. O gráfico foi baseado no modelo de efeitos aleatórios para meta-análise de rede. A medida do efeito é a diferença média com intervalos de confiança de 95% correspondentes.

Controle, IVM= Ivermectina, MOX= Moxidectina, DORAM= Doramectina, ABAM= Abamectina, IVEPIR= combinação de Ivermectina com Pirantel, IVEPRAZ= combinação de Ivermectina com Praziquantel.

A Figura 7 ilustra o Forest Plot correspondente, apresentando as estimativas de efeito agrupadas e intervalos de confiança de 95% para todas as intervenções em comparação com o tratamento de referência, que neste caso é o grupo de controle.

As estimativas pontuais indicam que todos os tratamentos superam o grupo de controle. Notavelmente, as diferenças entre ivermectina combinada com pirantel e ivermectina combinada com praziquantel parecem ser consideravelmente maiores, enquanto as disparidades entre ivermectina, moxidectina, doramectina e abamectina e o grupo de controle devem ser relativamente pequenas.

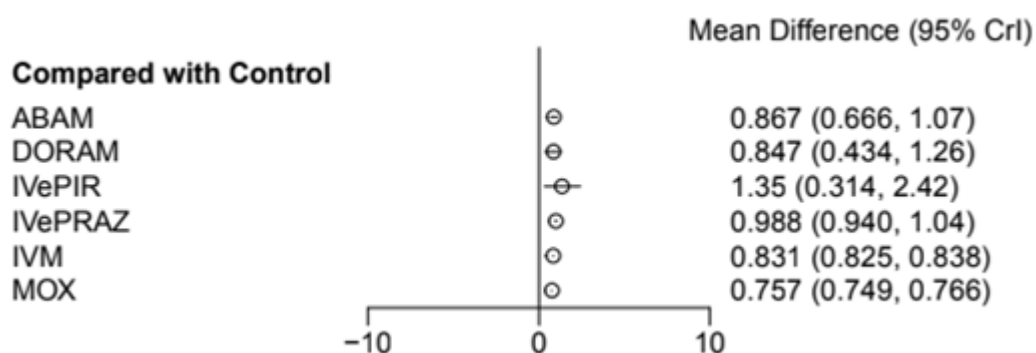


Figura 7. Estimativas pontuais e intervalos de confiança de comparações entre os seis tratamentos de nematoides em equinos e o grupo controle.

Controle, IVM= Ivermectina, MOX= Moxidectina, DORAM= Doramectina, ABAM= Abamectina, IVePIR= combinação de Ivermectina com Pirantel, IVePRAZ= combinação de Ivermectina com Praziquantel.

A Figura 8 mostra a classificação desses sete tratamentos para mostrar quais princípios ativos seriam os mais eficazes para o controle de nematódeos em cavalos.

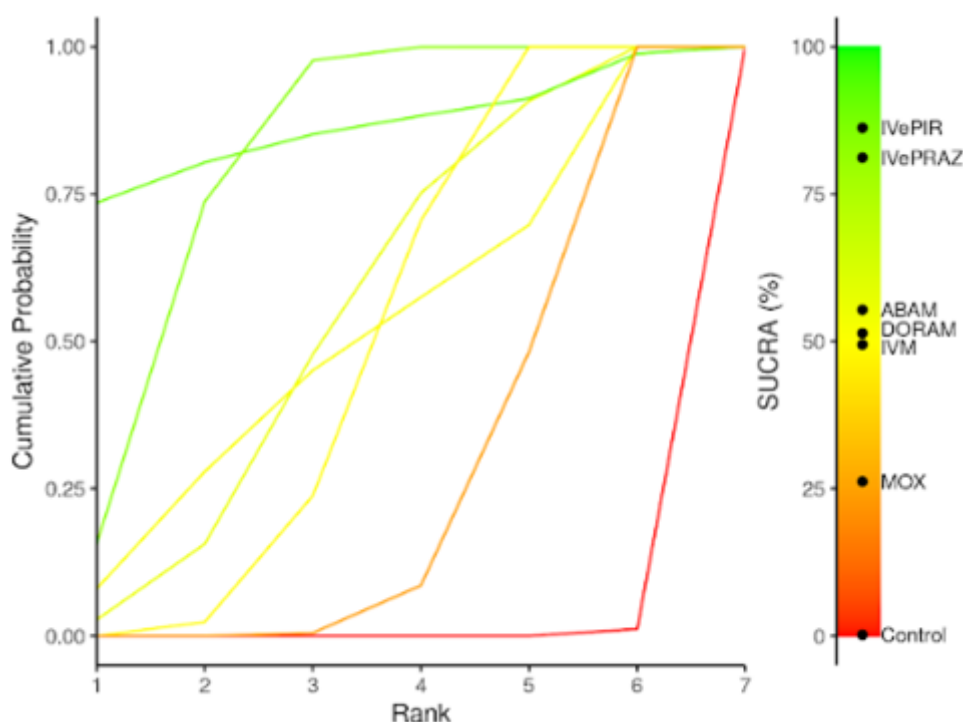


Figura 8. Surface Under the Cumulative Ranking Curve (SUCRA) para os sete tratamentos de nematoides em equinos.

Controle, IVM= Ivermectina, MOX= Moxidectina, DORAM= Doramectina, ABAM= Abamectina, IVePIR= combinação de Ivermectina com Pirantel, IVePRAZ= combinação de Ivermectina com Praziquantel.

Pela Figura 8, podemos ver que a combinação de Ivermectina com Pirantel tem a maior probabilidade de ser classificada em primeiro lugar (87%), seguida pela combinação de Ivermectina com Praziquantel (82%). Os resultados sugerem que nematódeos são mais sensíveis a drogas com composição associada. A abamectina, a doramectina e a ivermectina têm maior probabilidade de estar entre as classificações médias (50%) e a moxidectina provavelmente está entre as classificações inferiores (27%).

A Tabela 3 mostra os resultados do SUCRA derivados desses dados. Os rankings SUCRA validam que a combinação de Ivermectina com Pirantel é a mais provável de produzir os melhores resultados no controle de nematódeos, seguida pela combinação de Ivermectina com Praziquantel. No entanto, vale ressaltar que Abamectina, Doramectina e Ivermectina são opções visivelmente menos favoráveis (com pontuações SUCRA relativamente semelhantes) em

comparação com as outras alternativas. Grupo controle (sem tratamento) e Moxidectina foram os piores tratamentos.

Tabela 3. Efeitos relativos do tratamento em ordem de classificação para todos os estudos

IVePIR						
0.43 [-0.55; 1.42]	IVePRAZ"					
0.55 [-0.45; 1.55]	0.12 [-0.08; 0.32]	ABAM", "				
0.58 [-0.49; 1.64]	0.14 [-0.27; 0.56]	0.02 [-0.44; 0.48]	DORAM			
0.59 [-0.39; 1.57]	0.16 [0.11; 0.21]	0.04 [-0.16; 0.24]	0.02 [-0.40; 0.43]	IVM		
0.67 [-0.31; 1.65]	0.23 [0.18; 0.28]	0.11 [-0.09; 0.31]	0.09 [-0.32; 0.50]	0.07 [0.07; 0.08]	MOX	
1.42 [0.44; 2.40]	0.99 [0.94; 1.04]	0.87 [0.67; 1.07]	0.85 [0.43; 1.26]	0.83 [0.82; 0.84]	0.76 [0.75; 0.77]	Contro l

Discussão

Esta busca sistemática na literatura revelou que mais de 70% dos estudos são recentes, tornando os resultados obtidos extremamente confiáveis e aplicáveis na criação de equinos. Sobre os estudos incluídos, 42% destes eram muito recentes, publicados entre 2015 e 2021, 36% foram classificados como recentes (2009-2014) e 22% foram categorizados como não tão recentes (2001-2008). O estudo abrange resultados de todos os continentes e 20 países. Cada país possui suas próprias características únicas, tornando difícil fornecer uma descrição abrangente da situação em cada região.

Dentre os países incluídos, o Brasil possui o maior número de estudos, totalizando cinco. Estados Unidos da América (EUA) e Argentina seguem logo atrás com três estudos cada. Os números podem ser explicados pelo tamanho do rebanho equino nesses países, onde os EUA ultrapassam 10 milhões de cavalos e o Brasil tem cerca de 5,5 milhões (Silva, 2017). A inclusão de estudos desses três países reflete a importância desse tema de pesquisa para seus respectivos contextos. Apesar disso, é importante notar que os estudos referenciados também incluem vários outros países onde os cavalos têm um impacto significativo tanto na economia quanto na cultura.

Do total de estudos incluídos na meta-análise, sete tratamentos diferentes foram avaliados (Tabela 2). É notável que a ivermectina seja o anti-

helmíntico mais extensivamente estudado em cavalos. O modo de ação das avermectinas envolve a interrupção do sistema nervoso dos nematóides pela ligação a receptores específicos em suas células nervosas e musculares, o que aumenta a permeabilidade da membrana celular. Esta interrupção leva à paralisia e eventual morte dos nematódeos. Uma vez administradas, as avermectinas são absorvidas na corrente sanguínea e distribuídas por todo o corpo. Tem como alvo vários tipos de nematódeos, incluindo grandes estrongilídeos, pequenos estrongilídeos (ciatostomíneos), oxiúros, ascarídeos (lombrigas) e vermes estomacais (Almeida e Ayres, 2011).

Esta revisão sistemática e NMA demonstraram que, embora todos os tratamentos fossem mais eficazes do que o controle na redução de ovos por grama (OPG). Os helmintos apresentaram maior sensibilidade à ivermectina associada ao pirantel, seguida da combinação de ivermectina com praziquantel. Apesar disso, sabe-se que essas associações são realizadas para combater outros tipos de vermes nos quais as lactonas macrocíclicas não são capazes de reduzir, como as tênias (Almeida e Ayres, 2011), mesmo assim, é possível que a combinação de medicamentos resulta em menor resistência (Molento, 2005).

As pirimidinas são compostos químicos heterocíclicos com uma estrutura cíclica composta por quatro átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio. Eles funcionam principalmente inibindo a síntese de ácido nucleico do parasita, levando à sua morte. Por outro lado, as pirazinoisoquinolonas são compostos químicos heterocíclicos contendo dois anéis fundidos: um anel de pirazina e um anel de isoquinolina. Eles exibem atividade anti-helmíntica contra uma ampla gama de parasitas. Seu principal modo de ação envolve a inibição da enzima fumarato redutase do parasita, que é essencial para a produção de energia. Isso acaba resultando em paralisia e morte do parasita (Almeida e Ayres, 2011). Apesar dos tratamentos apresentarem desempenho consistentemente superior aos grupos controle, principalmente quando combinados, diversos estudos desta revisão sistemática relataram a presença de até 30% de casos de resistência aos princípios ativos.

A resistência anti-helmíntica em cavalos é uma grande preocupação para a indústria equina em todo o mundo. A resistência a essas drogas tem sido relatada em populações de parasitas equinos em todo o mundo, e os

mecanismos de resistência são complexos, envolvendo variação genética dentro das populações de parasitas, pressão de seleção de drogas e uso de dosagens abaixo do ideal (Kaplan, 2002). Estratégias de manejo eficazes para resistência anti-helmíntica em cavalos incluem estratégias de tratamento direcionadas, boas práticas de manejo de pastagens e programas integrados de manejo de parasitas (Nielsen et al., 2007). A implementação dessas estratégias é essencial para retardar o desenvolvimento de resistência e manter o controle parasitário efetivo em equinos. Erros no manejo sanitário podem ocorrer quando realizados diretamente pelos proprietários ou tratadores ao invés de profissionais treinados, situação que foi constatada em mais de 70% das propriedades avaliadas em estudo recente de Elghryani et al. (2019). Consequentemente, esses erros podem impactar na eficácia dos medicamentos, aumentando a probabilidade de ineficácia.

Na presente revisão sistemática, foram escolhidos apenas estudos de pesquisa que utilizaram a administração oral de medicamentos, por ser o método com melhores resultados de eficiência quando comparado, por exemplo, a injeções intramusculares, tanto em equinos (Camargo, 2020) quanto em outras espécies como bovinos (Baiak, 2017). Saumell et al. (2017) também compararam diferentes métodos de administração no tratamento com ivermectina e encontraram resistência ao medicamento quando administrado via intramuscular, enquanto a via oral apresentou sensibilidade, embora tenham biodisponibilidade sistêmica semelhante, avaliada por meio de análise hematológica.

Barbosa et al. (2018) também realizou uma análise hematológica dos cavalos incluídos no estudo, especificamente realizando hemogramas no grupo controle e no grupo tratado com ivermectina para posterior comparação. Os resultados mostraram que os pacientes não tratados apresentavam hematócrito reduzido, indicando anemia. No grupo que recebeu tratamento oral com ivermectina, os animais que inicialmente apresentavam anemia apresentaram melhora nesses parâmetros, indicando a importância do tratamento helmíntico na espécie equina.

Além das informações sobre o metabolismo sanguíneo e a resposta ao uso de anti-helmínticos, um estudo também avaliou a presença de ivermectina no leite de éguas lactantes e seus respectivos potros (Mayinda et al., 2021). É

importante ressaltar a segurança clínica das lactonas macrocíclicas em equinos, pois possuem atividade seletiva e não atravessam a barreira hematoencefálica (Almeida e Ayres, 2011), proporcionando baixa toxicidade e maior segurança de aplicação, mesmo em éguas gestantes. Nesta análise, foi possível determinar os níveis de ivermectina presentes no leite, porém, após a ingestão, houve baixa biodisponibilidade sistêmica nos potros, indicando que a dose não foi suficiente para o controle de endoparasitas gastrointestinais. Este fator pode potencialmente levar à resistência devido à subdosagem se os potros também não forem tratados individualmente.

Os protocolos de vermifugação em equinos devem ser iniciados a partir dos 30 dias de vida (Torres e Jardim, 1981) e conforme mostra a Figura 7, em todos os grupos avaliados, o manejo da vermifugação superou consistentemente o grupo controle, embora tenha obtido índice inferior ao desejado. Todos os grupos tratados apresentaram redução no número de helmintos em relação aos grupos não tratados. Esse achado está de acordo com os resultados relatados por Barbosa et al. (2018), onde os cavalos do grupo controle continuaram a apresentar altos níveis de infestação por nematódeos e anemia, enquanto os cavalos tratados com ivermectina apresentaram uma recuperação nos níveis de glóbulos vermelhos e uma redução de mais de 95% no número de ovos por grama de fezes.

Uma das principais vantagens da meta-análise de rede (NMA) é sua capacidade de avaliar e classificar vários tratamentos simultaneamente, considerando evidências diretas e indiretas. Essa classificação facilita a identificação de tratamentos com maior probabilidade de superar os outros, fornecendo orientações cruciais para médicos e pacientes na tomada de decisões (Nevil et al., 2023).

Na meta-análise de rede, estudos que combinaram medicamentos demonstraram melhores taxas de controle de nematódeos (Mercier et al., 2001; Lind et al., 2009; Bishop et al., 2014; Beasley et al., 2015; Flores et al., 2020; Martins et al., 2021), possivelmente devido à combinação que dificulta a expressão de genes resistentes em nematóides (Molento, 2005). Os estudos que avaliaram o uso isolado de moxidectina apresentaram os menores índices de eficácia, resultado também obtido por Flores et al. (2020), que verificaram

que a ivermectina teve 96,5% de eficácia, enquanto o grupo tratado com moxidectina apresentou resistência, com eficácia abaixo de 90%.

Conclusão

Com a realização de uma revisão sistemática associada à meta-análise em mais de dois mil e setecentos cavalos distribuídos mundialmente, observou-se uma sensibilidade inferior a 95% no tratamento de nematódeos em cavalos de todas as drogas avaliadas neste estudo. No entanto, quando os dados foram aplicados à meta-análise em rede, observou-se que qualquer terapia escolhida para reduzir a infestação de helmintos gastrointestinais em equinos é melhor do que não realizar o tratamento. Além disso, o manejo da saúde usando uma combinação de lactona macrocíclica com pirantel ou praziquantel deve ser recomendado, pois os nematódeos em equinos são mais sensíveis a esse tratamento.

Referências

Almeida, M.A.O. e Ayres, M.C.C., 2011. Farmacologia aplicada à medicina veterinária: Agentes Antinematódeos, 5ª ed, cap. 45, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 517-531.

Areskog M, Ljungström B, Höglund J. Limited efficacy of pour-on anti-helmintic treatment of cattle under Swedish field conditions. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist* 2013; 3: 129-134. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpddr.2013.06.002>. PMID:24533302

Baiak, B.H.B., 2017. Estudo da resistência anti-helmíntica de bovinos aos nematódeos gastrintestinais: uma meta-análise. Dissertação (Mestrado), Ponta Grossa, 53f.

Baiak, B.H.B., Lehnen, C.R., Rocha, R.A., 2018. Anti-helmintic resistance in cattle: A systematic review and meta-analysis. *Livestock Sci.* 217, 127-135.

Baiak, B.H.B., Lehnen, C.R., Rocha, R.A., 2019. Anti-helminthic resistance of injectable macrocyclic lactones in cattle: A systematic review and meta-analysis. *Braz. Jour. Vet. Parasitol.* 28(1), 59-67.

Barbosa, F.C., Oliveira, W.J., Costa, P.C., Mundim, A.V., 2018. Anthelmintic efficacy of ivermectin in horses: Coproparasitological and hematological exams. *Cienc. Anim. Bras.* 19, 1-12.

Beasley, A., Coleman, G., Kotze, A.C., 2015. Suspected ivermectin resistance in a south-east Queensland *Parascaris equorum* population. *Aust. Vet. J.*, 93, 305–307.

Berman, N.G., Parker, R.A., 2002. Meta-analysis: neither quick nor easy. *BMC Med. Res.*

Bishop, R.M., Scott, I., Gee, E.K., Rogers, C.W., Pomroy, W.E., Mayhew, I.G., 2014. Sub-optimal efficacy of ivermectin against *Parascaris equorum* in foals on three Thoroughbred stud farms in the Manawatu region of New Zealand. *New Zel. Vet. Journ.* 62(2), 91-95.

Bodecek, S. e Vavrouchova, E., 2013. Monitoring of anti-helminthic resistance in small strongyles in the Czech Republic in the years 2006–2009. *ACTA Vet. Brno*, 82, 243-248.

Buzatu, M.C., Mitrea, I.L., Miron, L., Ionita, M., 2015. Efficacy of two Anthelmintic Products on Strongyles in Horses from Stud Farms in Romania. *Agri. and Agri. Sci. Proc.* 6, 293-298.

Camargo, S.A., 2020. Utilização de lactonas macrocíclicas sob diferentes doses e vias de administração em equinos. *Dissertação (Mestrado)*, UNESP, 71f.

Cernea, M., Cristina, R.T., Stefanut, L.C., Carvalho, L.M.M., Taulescu, M.A., Cozma, V., 2015. Screening for anti-helminthic resistance in equid strongyles (Nematoda) in Romania. *Fol. Parasitol.* 62, 023.

Cirak, V.Y., Güleg̃ en, E., Yildirim, F., Durmaz, M., 2007. A field study on the efficacy of doramectin against horse strongyles and determination its egg reappearance period. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 114, 60-62

Conder, G.A. e Campbell, W.C., 1995. Chemotherapy of nematode infections of veterinary importance, with special reference to drug resistance. *Advances in Parasitology*, 35, 1-83.

Cooper, C.G., Caffè, G., Cerutti, J., Nielsen, M.K., Anziani, O.S., 2020. Reduced efficacy of ivermectin and moxidectin against *Parascaris* spp. In foals from Argentina. *Vet. Parasitol: Reg. Stu. and Rep.*, 20, 100388.

Cutolo, A.A., Santos, A.T., Allegretti, S.M., 2011. Field study on the efficacy of an oral 2% ivermectin formulation in horses. *Rev. Bras. Parasitol. Vet.* 20, 171-175.

Deuparaite, E., Kupcinskas, T., von Samson-Himmelstjerna, G., Petkevicius, S., 2021. Anthelmintic resistance of horse strongyle nematodes to ivermectin and pyrantel in Lithuania. 63(5), <https://doi.org/10.1186/s13028-021-00569-z>.

Domke, A.V., Chartier, C., Gjerde, B., Leine, N., Vatn, S., Osterås, O., Stuen, S., 2011. Worm control practice against gastro-intestinal parasites in Norwegian sheep and goat flocks. *Acta Vet. Scand.*, 53(29), 9f.

Elghryani, N., Duggan, V., Relf, V., Waal, T., 2019. Questionnaire survey on helminth control practices in horse farms in Ireland. *Parasitol.*, 146(7), 873-882.

Flores, A.G., Osmari, V., Ramos, F., Marques, C.B., Ramos, D.J., Botton, S.A., Vogel, F.S.F., Sangioni, L.A., 2020. Multiple resistance in equine cyathostomins: a case study from military establishments in Rio Grande do Sul, Brazil. *Braz. Journ. of Vet. Parasitol.* 29(3).

Francisco, I., Sánchez, J.A., Cortiñas, F.J., Francisco, R., Suárez, J., Cazapal, C., Suárez, J.L., Arias, M.S., Morrondo, P., Sánchez-Andrade, R., Paz-Silva, A., 2011. Efficacy of Ivermectin Pour-on Against Nematodes Infecting Foals on

Pasture: Coprological and Biochemical Analysis. *J. of Eq. Vet. Sci.*, 31, 530-535.

Galvão, T.F. e Pansani, T.S.A., 2015. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA*. *Epidemiol. Serv. Saúde*, 24(2).

Godoy, R.F., Neto, A.R.T., 2007. Doenças de Ruminantes e Equideos: Cólica em Equinos, 3ª ed, vol.2., cap. 9., Varela, São Paulo, 571-621.

Gokbulut, C., Ozuicli, M., Aksit, D., Aksoz, E., Korkut, O., Yalcinkaya, M., Cirak, V.Y., 2016. Comparative plasma and milk dispositions, faecal excretion and efficacy of per os ivermectin and pour-on eprinomectin in horses. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* doi: 10.1111/jvp.12308.

Lean, I.J., Rabiee, A.R., Duffield, T.F., Dohoo, I.R., 2009. Invited review: use of meta-analysis in animal health and reproduction: methods and application. *J. Dairy Sci.* 92, 3545–3565.

Ionita, M., Howe, D.K., Lyons, E.T., Tolliver, S.C., Kaplan, R.M., Mitrea, L.L., Yeargan, M., 2010. Use of a reverse line blot assay to survey small strongyle (*Strongylida*: *Cyathostominae*) populations in horses before and after treatment with ivermectin. *Vet. Parasitol.*, 168, 332–337.

Hutton, B., Salanti, G., Caldwell, D.M., Chaimani, A., Schmid, C.H., Cameron, C., Ioannidis, J.P., Straus, S., Thorlund, K., Jansen, J.P., Mulrow, C., Catalá-López, F., Gøtzsche, P.C., Dickersin, K., Boutron, I., Altman, D.G., Moher, D., 2015. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann. Intern. Med.* 162 (11), 777–784.

Kaplan, R. M., & Vidyashankar, A. N., 2012. An inconvenient truth: global worming and anti-helminthic resistance. *Veterinary parasitology*, 186(1-2), 70-78.

Kaplan, R. M., Nielsen, M. K., & Kaplan, M. A., 2012. Efficacy of anti-helminthics. *Veterinary clinics of North America: Equine practice*, 28(1), 45-52.

Kaplan, R.M., Klei, T.R., Lyons, E.T., Lester, G., Courtney, C.H., French, D.D., Tolliver, S.C., Vidyashankar, A.N., Zhao, Y., 2004. Prevalence of anti-helmintic resistant cyathostomes on horse farms. *JAVMA*, 225, 903-910.

Kaplan, R.M., 2002. Anti-helmintic resistance in nematodes of horses. *Vet. Res.*, 33, 491–507.

Kyvsgaard, N.C., Lindbom, J., Andreassen, L.L., Luna-Olivares, L.A., Nielsen, M.K., Monrad, J., 2011. Prevalence of strongyles and efficacy of fenbendazole and ivermectin in working horses in El Sauce, Nicaragua. *Vet. Parasitol.* 181, 248-254.

Laugier, C., Sevin, C., Ménard, S., Maillard, K., 2012. Prevalence of *Parascaris equorum* infection in foals on French stud farms and first report of ivermectin-resistant *P. equorum* populations in France. *Vet. Parasitol.*, 188, 185–189.

Lind, E.O. e Christensson, D., 2009. Anti-helmintic efficacy on *Parascaris equorum* in foals on Swedish studs. *Acta Vet. Scand.*, 51(45), <http://www.actavetscand.com/content/51/1/45>.

Lozina, L., Barbieri, F., Río, F., Bogado, E., Ríos, E., 2018. Desarrollo galénico y eficacia clínica de ivermectina en sistemas semisólidos para uso oral en equinos. *Rev. Vet.* 29(2), 93-97.

Lyons, E.T., Tolliver, S.C., Ionita, M., Lewellen, A., Collins, S.S., 2008. Field studies indicating reduced activity of ivermectin on small strongyles in horses on a farm in Central Kentucky. *Parasitol. Res.*, 103, 209–215.

Martínez-Valladares, M., Geurden, T., Bartram, D.J., Martínez-Perez, J.M., Robles-Pérez, D., Bohórquez, A., Florez, E., Meana, A., Rojo-Vazquez, F.A., 2105. Resistance of gastrointestinal nematodes to the most commonly used anti-helmintics in sheep, cattle and horses in Spain. *Vet. Parasitol.*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.05.024>.

Martins, N.S., Pinto, D.M., Cunha, L.L., Lignon, J.S., Santos, T.C., Evaristo, T.A., Pappen, F.G., Nizoli, L.Q., 2021. Assessment of the efficacy of

commercial anti-helmintics in horses naturally infected with gastrointestinal nematodes. *Med. Vet. UFRPE*. 15, 28-32.

Mayinda, G.K., Serreau, D., Gesbert, A., Reigner, F., Sutra, J.F., Lespine, A., Sallé, G., 2021. Ivermectin treatment in lactating mares results in suboptimal ivermectin exposure in their suckling foals. *Vet. Parasitol.*, 296, <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2021.109511>.

Mercier, P., Chick, B., Alves-Branco, F., White, C.R., 2001. Comparative efficacy, persistent effect and treatment intervals of anti-helmintic pastes in naturally infected horses. *Vet. Parasitol.* 99, 29-39.

Mbuagbaw, L., Rochwerg, B., Jaeschke, R., Heels-Andsell, D., Alhazzani, W., Thabane, L., & Guyatt, G. H. (2017). Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. *Systematic reviews*, 6, 1-5.

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G., 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.*, 6 (7).

Molento, M.B., 2005. Resistência parasitária em helmintos de eqüídeos e propostas de manejo. *Ciênc. Rur.*, 35(6), 1469-1477.

Neyeloff, J.L., Fuchs, S.C., Moreira, L.B., 2012. Meta-analyses and Forest plots using a microsoft excel spreadsheet: Step-by-step guide focusing on descriptive data analysis. *BMC* 5, 52–57.

Nevill, C. R., Cooper, N. J., & Sutton, A. J. (2023). A multifaceted graphical display, including treatment ranking, was developed to aid interpretation of network meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 157, 83-91.

Nielsen, M.K., Kaplan, R.M., Thamsborg, S.M., Monrad, J., Olsen, S.N., 2007. Climatic influences on development and survival of free-living stages of equine strongyles: Implications for worm control strategies and managing anti-helmintic resistance. *The Vet. J.*, 174, 23–32.

Owen, R.K., Bradbury, N., Xin, Y., Cooper, N., Sutton, A., 2019. MetaInsight: An interactive web-based tool for analyzing, interrogating, and visualizing network meta-analyses using R-shiny and netmeta. *Res Syn Meth.* 10, 569-581.

Relf, V.E., Lester, H.E., Morgan, E.R., Hodgkinson, J.E., Matthews, J.B., 2014. Anti-helmintic efficacy on UK Thoroughbred stud farms. *Int. J. Parasitol.*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpara.2014.03.006>.

Rubilar, L., Donoso, S., Díaz, L., Godoy, C., Muñoz, L., Pérez, R., 2001. Eficacia antihelmíntica de tres endectocidas administrados por vía oral en caballos. *Arc. Med. Vet.*, 33(1), 69-75.

Salanti, G., 2012. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Res. Synth. Methods* 3 (2), 80–97.

Santos, C.M.C., Pimenta, C.A.M., Nobre, M.R.C., 2007. A estratégia pico para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Ver. Latino-Am. Enferm.* 15(3), 1-4.

Saumell, C., Lifschitz, A., Baroni, R., Fuse, L., Bistoletti, M., Sagddotues, F., Bruno, S., Alvarez, G., Lanusse, C., Alvarez, L., 2017. The route of administration drastically affects ivermectin activity against small strongyles in horses. *Vet. Parasitol.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.01.025>.

Seyoum, Z., Zewdu, A., Dagnachew, S., Bogale, B., 2017. Anti-helmintic Resistance of Strongyle Nematodes to Ivermectin and Fenbendazole on Cart Horses in Gondar, Northwest Ethiopia. *BioMed Res. Intern.* 2017, ID 5163968, 6pag.

Silva, R.A., 2017. Equídeocultura. Secretaria de Estado da Agricultura e Abastecimento, Depto de Economia Rural., 8f.

Slocombe, J.O.D. e Gannes, R.V.G., 2006. Cyathostomes in horses in Canada resistant to pyrantel salts and effectively removed by moxidectin. *Vet. Parasitol.*, 140, 181–184.

Stratford, C.H., Lester, H.E., Pickles, K.J., McGorum, B.C., Matthews, J.B., 2014. An investigation of anti-helminthic efficacy against strongyles on equine yards in Scotland. *Eq. Vet. J.*, 46, 17–24.

Swingler, G.H., Volmink, J., Ioannidis, J.P.A., 2003. Number of published systematic reviews and global burden of disease: database analysis. *BMJ*. 327, 1083-1084.

Torres, A.D P. and Jardim, W.R., 1981. Criação do cavalo e de outros equinos. 2. ed. Nobel, 393-413p.

Traversa, D., Castagna, G., von Samson-Himmelstjerna, G., Meloni, S., Bartolini, R., Geurden, T., Pearce, M.C., Woringer, E., Besognet, B., Milillo, P., D'Espois, M., 2012. Efficacy of major anti-helminthics against horse cyathostomins in France. *Vet. Parasitol.*, 188, 294–300.

Tzelos, T., Barbeito, J.S.G., Nielsen, M.K., Morgan, E.R., Hodgkinson, J.E., Mathews, J.B., 2017. Strongyle egg reappearance period after moxidectin treatment and its relationship with management factors in UK equine populations. *Vet. Parasitol.*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.02.018>.

Van Doorn, D.C.K., Eysker, M., Kooyman, F.N.J., Wagenaar, J.A., Ploeger, H.W., 2012. Searching for ivermectin resistance in Dutch horses. *Vet. Parasitol.* 185, 355–358.

Veronesi, F., Fioretti, D.P., Genchi, C., 2010. Are macrocyclic lactones useful drugs for the treatment of *Parascaris equorum* infections in foals? *Vet. Parasit.*, 172, 164–167.

Veronesi, F., Moretta, I., Moretti, A., Fioretti, D.P., Genchi, C., 2009. Field effectiveness of pyrantel and failure of *Parascaris equorum* egg count reduction

following ivermectin treatment in Italian horse farms. Vet. Parasitol. 161, 138-141.

White, N.A., 1995. Epidemiology of equine colic. Anais, Ciclo internacional de cólica equina. 2, 1-9.

3. Considerações Finais

Nesta tese, foi possível avaliar, discutir e concluir os tratamentos mais indicados na solução da osteoartrite em equinos. Foi possível concluir que dentre as terapias analisadas, o hidrogel de poliacrilamida é o fármaco de eleição para realização de infiltrações intra-articulares nos casos de osteoartrite em equinos. Ainda, todos os outros fármacos também reduziram sinais clínicos de claudicação, e podem ser utilizados como alternativas de tratamento, apesar de não apresentarem um período tão longo de ação ou respostas similares entre todos os equinos incluídos nos estudos.

Num segundo momento, avaliando manejo sanitário dentro das propriedades situadas na região Sul do Brasil, resultados preocupantes foram obtidos, visto que, mesmo com rebanhos pequenos, de até dez cavalos, muitos proprietários escolhem e usam os princípios ativos de anti-helmínticos de forma subjetiva, além de não realizar testes de eficácia, propiciando casos de resistência. Quantidade de medicamento utilizado por animal, intervalos de aplicação, idade de início de aplicação dos protocolos e escolha dos princípios ativos são alguns dos equívocos descritos.

Este cenário de possível resistência aos anti-helmínticos foi comprovado no terceiro estudo, onde uma revisão sistemática com meta-análise foi realizada e resultou em baixa sensibilidade dos fármacos no controle de nematódeos em equinos, a nível mundial. Qualquer medicação eleita e aplicada é superior ao não tratamento dos animais, porém em média não há a redução de 95% dos helmintos esperada, indicando que tratamentos mais frequentes devem ser utilizados ou troca por outros princípios ativos que não as lactonas macrocíclicas. Por fim, o uso das lactonas macrocíclicas associadas à outros princípios foi superior em todos os casos quando comparados ao tratamento das mesmas de forma isolada.

4. Referências

Almeida, M.A.O. e Ayres, M.C.C., 2011. Farmacologia aplicada à medicina veterinária: Agentes Antinematódeos, 5ª ed, cap. 45, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 517-531.

Baiak, B.H.B., Lehnem, C.R., Rocha, R.A., 2019. Anti-helminthic resistance of injectable macrocyclic lactones in cattle: A systematic review and meta-analysis. *Braz. Jour. Vet. Parasitol.* 28(1), 59-67.

Birch, H.L. and Goodship, A.E. Can appropriate training regimes reduce the incidence of skeletal injury and loss of horses from training? *Equine Veterinary Education*, New Market, v.11, n.6, p. 310-313, 1999.

Bolwell, C.F., Rosanowski, S.M., Scott, I., Sells, P.D., Rogers, C.W. 2015. Questionnaire study on parasite control practices on Thoroughbred and Standardbred breeding farms in New Zealand. *Vet Parasitol*, vol 209, p. 62-69.

de Clifford, L.T., Lowe, J.N., McKellar, C.D., McGowan, C., David, F. 2021. A Double-Blinded Positive Control Study Comparing the Relative Efficacy of 2.5% Polyacrylamide Hydrogel (PAAG) Against Triamcinolone Acetonide (TA) And Sodium Hyaluronate (HA) in the Management of Middle Carpal Joint Lameness in Racing Thoroughbreds. *Journal of Equine Vet Science*, vol 107.

De Grauw, J.C., Visser-Meijer, M.C., Lashley, F., Meeus, P., Van Weeren, P.R., 2016. Intra-articular treatment with triamcinolone compared with triamcinolone with hyaluronate: A randomised open-label multicentre clinical trial in 80 lame horses. *Equine Veterinary Journal* 48:2, 152–158.

Deuparaite, E., Kupcinskas, T., von Samson-Himmelstjerna, G., Petkevicius, S., 2021. Anthelmintic resistance of horse strongyle nematodes to ivermectin and pyrantel in Lithuania. 63(5), <https://doi.org/10.1186/s13028-021-00569-z>.

Gingerich, D.A., Auer, J.A., Fackelman, G.E., 1981. Effect of exogenous hyaluronic acid on joint function in experimentally induced equine osteoarthritis: dosage titration studies. *Res Vet Sci.* 30:2, 192-197.

Godoy, R.F., Neto, A.R.T., 2007. Doenças de Ruminantes e Equídeos: Cólica em Equinos, 3ª ed, vol.2., cap. 9., Varela, São Paulo, 571-621.

Ireland, J. L; Clegg, P.D; McGowan, T.W. et, al. A cross-sectional study of geriatric horses in the United Kingdom. Part 1: demographics and management practices. *Equine Vet J*, 43, p. 30-36, 2011.

Koenig, T.J., Dart, A.J., McIlwraith, C.W., Horadagoda, N., Bell, R.J., Perkins, N., Dart, C., Krockenberger, M., Jeffcott, L.B., Little, C.B., 2014. Treatment of Experimentally Induced Osteoarthritis in Horses Using an Intravenous Combination of Sodium Pentosan Polysulfate, N-Acetyl Glucosamine, and Sodium Hyaluronan. *Veterinary Surgery* 43, 612–622.

Lindholm, A.C., Swensson, U., De Mitri, N., Collinder, E., 2002. Clinical Effects of Betamethasone and Hyaluronan, and of Defocalized Carbon Dioxide Laser Treatment on Traumatic Arthritis in the Fetlock Joints of Horses. *J. Vet. Med. A*. 49, 189–194.

Moeller, B.C.; Sams, R.A.; Guingab-Cagmat, J.D. Szabo, N.J. Colahan, P. Stanley, S.D. Pharmacokinetics of stanozolol in Thoroughbred horses following intramuscular administration. *J Vet Pharmacol Ther* 2013; 36:201-4.

Schlueter, A. E., and Orth, M. W. 2004. Equine osteoarthritis: a brief review of the disease and its causes. *Equine and Comparative Exercise Physiology*, 1(4), 221–231.

Shekhter, A.B., Zar, V.V., Voloshin, V.P., Lopatin, V.V., 2013. Tissue and cell reaction of the synovial media to intraarticular injection of polymer viscoprostheses “Noltrex” in experimental conditions. *Almanac Clin Med*. 28, 20.

Silva, B.P. e Farias, C.V.S. Cadeia de Criação e Comercialização do Cavalo Crioulo no Rio Grande do Sul. *Teoria e Evid Econ.*, 23 (48), 63-91.

Slocombe, J.O.D. e Gannes, R.V.G., 2006. Cyathostomes in horses in Canada resistant to pyrantel salts and effectively removed by moxidectin. *Vet. Parasitol.*, 140, 181–184.

Swingler, G.H., Volmink, J., Ioannidis, J.P.A., 2003. Number of published systematic reviews and global burden of disease: database analysis. *BMJ*. 327, 1083-1084.

Tnibar, A., Schougaard, H., Camitz, L., Rasmussen, J., Koene, M., Jahn, W., Markussen, B., 2015. An international multi-centre prospective study on the efficacy of an intraarticular polyacrylamide hydrogel in horses with osteoarthritis: a 24 months follow-up. *Acta Veterinaria Scandinavica* 57:20, 1-8.

Van Weeren, P.R., Grauw, J.C., 2010. Pain in osteoarthritis. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 26, 619–642.

White, G.W., Stites, T., Hamm, J., Pool, R., 1999. Evaluation of the efficacy of various preparations of sodium hyaluronate in an induced equine carpal model. *Journal of Equine Veterinary Science* 19:5, 331-337.

Xavier, A.A.S., da Rosa, P.P., Mackmill, L.B., Roll, V.F.B. 2021. An assessment of the effectiveness of hyaluronic acid and polyacrylamide hydrogel in horses with osteoarthritis: Systematic review and network meta-analysis. *Research in Vet. Science*. Vol 134, p 42-50.

Yong, J. Y., Yusliza, M.-Y., & Fawehinmi, O. O. 2019. Green human resource management. *Benchmarking: An International Journal*.