

Veloce 0,5%

Meloxicam



Avaliação da biodisponibilidade do Veloce 0,5% em cães, comparado ao uso de comprimidos à base de meloxicam



biovet
vet para todos

Sumário

1. Introdução	03
2. Anti-inflamatórios Não Esteroidais	04
3. Meloxicam no controle da dor e inflamação.....	06
Avaliação da biodisponibilidade de meloxicam em cães tratados com Veloce 0,5%	
4. Objetivo	07
5. Materiais e métodos.....	07
6. Procedimento experimental	08
6.1 Ensaio 1: Comparação das curvas de concentração plasmáticas de meloxicam, em cães tratados com Veloce 0,5% e comprimidos	09
6.2 Ensaio 2: Avaliação da curva plasmática de meloxicam via Sistema de Absorção Transmucosa (S.A.T.).....	09
7. Resultados e discussão	11
8. Conclusão	12
9. Referências bibliográficas	13
10. Ficha técnica	14

1. Introdução

A inflamação é um processo fisiológico de proteção do organismo contra estímulos físicos, químicos ou biológicos, que se baseia na produção de mediadores capazes de desencadear eventos celulares e vasculares. O processo inflamatório pode ocorrer de forma mais ou menos intensa, a fim de debelar possíveis ameaças a partir da migração de leucócitos e proteínas de defesa ao sítio lesionado.

Diversos mediadores químicos podem estar envolvidos no processo inflamatório, que pode ser tanto de origem tissular quanto plasmática. Dentre os mediadores pró-inflamatórios, os eicosanoides são os mais conhecidos. Na célula íntegra, encontramos fosfolipídios que constituem parte da membrana celular. Qualquer lesão que afete a integridade da célula é capaz de liberar frações de fosfolipídios que são degradados em ácido araquidônico, por meio da ação da enzima fosfolipase A2. Esta enzima está presente em células leucocitárias que são ativadas por substâncias pró-inflamatórias no momento da lesão. Os eicosanoides derivam da cisão do ácido araquidônico, a partir de um outro grupo de enzimas específicas, Ciclo-Oxigenase (COX) e Lipo-Oxygenase (LOX), gerando produtos fundamentais para o desenvolvimento do processo inflamatório (prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanas e leucotrienos).

A liberação de mediadores promove uma fase vascular, que inicia com vasodilatação, conferindo aumento da permeabilidade vascular, rubor e calor no tecido inflamado. Este aumento de permeabilidade permite a passagem de células e água, também aumentando o volume do tecido acometido e, por meio de diapedese, leucócitos se acumulam na região. Após o infiltrado celular, se inicia a fase de reparação, eliminando o agente causal, formação de tecido de granulação e cicatrização. Caso o quadro evolua negativamente, pode haver supuração tecidual por microrganismos que acabam vencendo os mecanismos de defesa, ou cronicização do processo inflamatório. Mediante a extensão deste processo, o órgão pode perder ou diminuir sua função.

A dor causada por inflamação tem seu mecanismo iniciado por bradicinina e histamina, maximizada pelas prostaglandinas, sobretudo pela PGE2, que se ligam a receptores nociceptivos. Isso gera diminuição do limiar de dor no potencial de repouso dos nociceptores (TASAKA, 2011). A ativação dos nociceptores (transdução), terminações nervosas livres, transmitem a informação de dor ao corno dorsal da medula espinhal a partir das fibras A-δ e C. A medula, por sua vez, direciona e modula informações advindas de terminações periféricas aos centros superiores (tálamo, sistema reticular, sistema límbico e córtex). Uma vez no sistema nervoso central, o estímulo da dor é interpretado no córtex cerebral como percepção consciente da dor, vinculado a emoções geradas pelo sistema límbico. É no corno da medula que os neurônios motores podem gerar respostas reflexas. É importante ressaltar que nem sempre o estímulo doloroso chega ao sistema nervoso central, pois a modulação medular para ascensão da informação nociceptiva depende da magnitude do potencial de ação que foi desencadeado, além de processos inibitórios.

As fibras A-δ e C que chegam ao corno dorsal da medula fazem sinapse com neurônios de segunda ordem, que apresentam receptores ionotrópicos NK-1 (neurocinina 1) e AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-i-soxazolpropiónico), que regulam o avanço deste estímulo para estruturas superiores que interpretam a dor. A transmissão da informação dolorosa em neurônios de segunda ordem é mediada pelo glutamato e aspartato, neurotransmissores liberados na fenda sináptica. Estímulos de maior intensidade ou quadros de cronificação da dor, contam com a participação do receptor NMDA (N-metil D aspartato), quem em situações normais, é inativo no processo de neurotransmissão.

2. Anti-inflamatórios Não Esteroidais

As ações dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), podem ser anti-inflamatórias, analgésicas, anti-trombóticas, antiexudativas e antipiréticas, dependendo de quais mediadores inflamatórios são inibidos.

O mecanismo de ação dos AINEs, ocorre na inibição de produtos da cadeia de reações do ácido araquidônico por meio de enzimas específicas, as ciclo-oxigenases e lipo-oxigenases. Existem 3 tipos de COX que determinam diferentes funções fisiológicas no organismo:

COX-1

A quebra do ácido pela COX-1, gera prostaglandinas com efeitos fisiológicos vasculares, renais e gastrointestinais e sobre a agregação plaquetária.

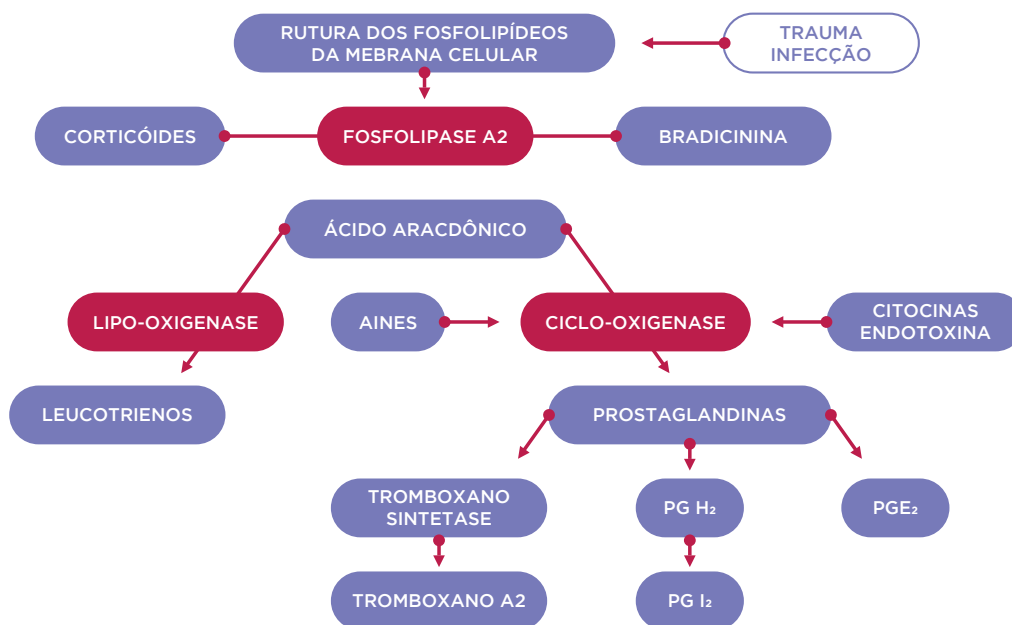
COX-2

Geram prostaglandinas que participam dos processos inflamatórios, alérgicos, térmicos e antitrombóticos em endotélio.

COX-3

COX cerebral está presente apenas neste tecido, apresentando ações relacionadas a dor e a febre.

A maioria dos anti-inflamatórios tem ação sobre a COX-1 e COX-2, variando apenas o quão cada uma delas é inibida. Entretanto, é mais interessante que os AINEs sejam mais seletivos para a COX-2, já que a produção desta enzima aumenta em 20 vezes, ou mais, durante os processos inflamatórios sendo, portanto, mais relacionada a possíveis reações adversas (KUMMER & COELHO, 2002). É preciso ressaltar que a COX-2 apresenta funções homeostáticas importantes no organismo, além dos efeitos negativos relacionados a sua indução inflamatória. A título de exemplo, a COX-2 tem papel fisiológico nos rins, pois auxilia na manutenção dos níveis de reabsorção de água e sódio, já no sistema nervoso central, promove funções cerebrais durante a sinapse e consolidação da memória. Da COX-1 podem estar atrelados a mais efeitos adversos (gastroenterite, lesão renal, erosão gástrica, desequilíbrio sódio e potássio), uma vez que a COX-1 apresenta ações fisiológicas importantes por meio das PGE₂ e PGI₂, associadas a vasodilatação nos rins e liberação de renina, bem como a transferência de eletrólitos; a inibição destas funções leva a diminuição do fluxo renal e filtração glomerular, gerando danos graves ao rim. A mucosa gástrica também sofre com as ações inibitórias da COX-1, pois perde a ação vasodilatadora que proporciona tamponamento pelo bicarbonato que atenua a corrosão causada pelo ácido clorídrico estomacal, neutralizando-o. Ainda vale lembrar que a síntese de COX-1 aumenta apenas 3 vezes nos processos inflamatórios e, por isso, seu papel é menor na indução inflamatória quando comparado à COX-2. Entretanto, a inibição exagerada de COX-2 também pode levar a efeitos colaterais (TASAKA, 2011).



O controle terapêutico de quadros dolorosos dependerá de sua origem e mecanismos fisiológicos envolvidos, bem como as características do paciente quanto a espécie, idade e estado de saúde. Os AINEs são considerados primeira escolha para controle da dor aguda, em combinação ou não com outros fármacos, conforme a intensidade da dor. Cada situação clínica pode exigir um protocolo mais ou menos incrementado, com abordagem multimodal.

Quadros crônicos e intensos de dor podem ser intermitentes, persistindo pela vida toda do animal com agudizações periódicas e, por isso, é importante pontuar que o controle e redução parcial pode ser considerado um resultado significativo. Além disso, outras ações de reabilitação devem ser direcionadas como complemento ao tratamento medicamentoso, como a fisioterapia, acupuntura e cuidados paliativos a fim de melhorar cada vez mais a qualidade de vida dos pets.

3. Meloxicam no controle da dor e inflamação

O meloxicam é um AINE pertencente à classe dos oxicans, com efeitos analgésico, antipirético e anti-inflamatório, com potente ação antiexudativa. A atuação do meloxicam no controle da dor, bem como em processos inflamatórios agudos ou crônicos, está bem consolidada na medicina veterinária. Embora sua principal indicação seja relacionada às afecções musculoesqueléticas agudas e crônicas em cães e gatos, como osteoartrite, luxações, traumas, displasia coxofemoral e espondilose, é também indicado no pós-operatório de cirurgias ortopédicas, de tecidos moles, no tratamento da dor oncológica entre outras afecções. A ampla utilização do meloxicam decorre da alta eficiência na inibição da COX-2 em comparação com a COX-1, poupando, portanto, funções homeostáticas importantes (KAY-MUGFORD et al., 2000; PAPICH, 2016).

Estudos realizados para o controle da osteoartrite crônica com meloxicam, apontam resultados muito satisfatórios quanto ao controle da dor e melhora clínica em cães, reduzindo os sinais da degeneração. Villanova Junior e colaboradores (2015) corroboram resultados de eficácia do meloxicam após cirurgias ortopédicas em cães.

Além das indicações em ortopedia veterinária, o meloxicam também já foi descrito no controle da doença periodontal, em conjunto com antibioticoterapia. De acordo com Goldhaber (1973), a gengiva inflamada acometida pela doença periodontal, é capaz de produzir grandes quantidades de prostaglandinas. Bezerra et al. (2000) avaliaram o uso do meloxicam na inibição da reabsorção do osso alveolar em animais acometidos pela doença periodontal. Animais não tratados apresentaram grande reabsorção óssea, infiltrado celular mononuclear grave, bem como aumento de osteoclastos. Portanto, a utilização do meloxicam como coadjuvante no tratamento da doença periodontal pode ser extremamente benéfica ao paciente (COSTA, 2017).

Avaliação da biodisponibilidade de meloxicam em cães tratados com Veloce 0,5%

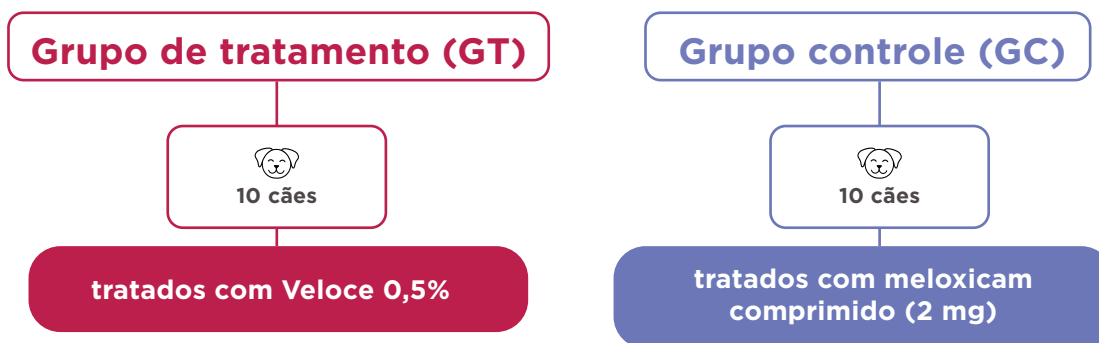
4. Objetivo

A avaliação da biodisponibilidade do Veloce 0,5% foi realizada a fim de determinar parâmetros farmacológicos importantes, tais como concentração plasmática máxima, em relação ao tempo, comparado à forma farmacêutica convencional de meloxicam, disponível no mercado em comprimidos.

5. Materiais e métodos

No experimento, foram selecionados 20 cães, machos e fêmeas em igual proporção. Os cães incluídos no estudo deveriam estar saudáveis e sem a utilização de qualquer medicamento nos últimos 30 dias ao início do tratamento. Todos os cães foram submetidos a uma avaliação clínica e laboratorial uma semana antes da execução do estudo com meloxicam, garantindo o estado de saúde de todos os animais. A avaliação inicial compreendeu escore corporal, exame físico (frequência cardíaca, respiratória, temperatura retal, palpação de linfonodos, grau de hidratação, coloração de mucosas e tempo de preenchimento capilar), além da observação do comportamento (consumo de água e alimento, postura, locomoção, nível de consciência) e exames laboratoriais (eritrograma, leucograma e perfis bioquímicos da função renal e hepática).

Uma vez considerados saudáveis, os cães foram pesados e divididos em dois grupos randomizados, conforme o quadro a seguir:



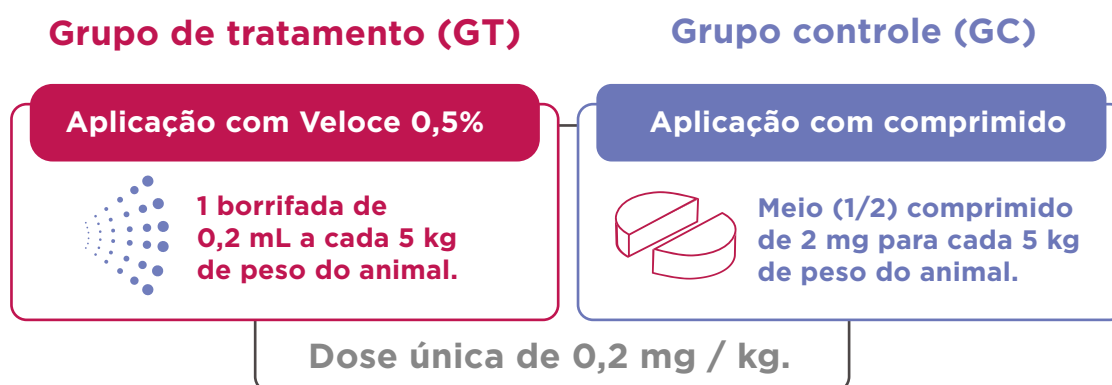
6. Procedimento experimental

Após a pesagem dos cães e formação dos grupos GT e GC, o cálculo de dose de meloxicam foi realizado para cada produto, iniciando a execução do protocolo de tratamento dos animais avaliados (momento T0). Tanto o Veloce, quanto o produto em comprimidos, foram administrados por via oral para os grupos experimentais. No caso do grupo GT, a avaliação da biodisponibilidade ocorreu em dois ensaios clínicos diferentes, visto que, sua apresentação em spray, possibilita uma absorção transmucosa oral.

6.1 Ensaio 1: Comparação das curvas de concentração plasmáticas de meloxicam, em cães tratados com Veloce 0,5% e comprimidos

A avaliação deste ensaio se refere a comparação entre a forma farmacêutica em spray do Veloce, em relação ao meloxicam em comprimidos, ambos por via oral.

Antes de iniciar a administração em ambos os grupos, GT e GC, foi realizada uma coleta de sangue, em tubo EDTA, com venopunção em veia cefálica ou jugular, para demonstrar a ausência de meloxicam nesses animais (momento T0). Após o momento de coleta descrito em T0, foi realizado o tratamento com meloxicam em ambos os grupos avaliados e, em sequência, foram coletadas mais nove amostras de sangue nos momentos determinados na figura 1, para construção da curva de biodisponibilidade.



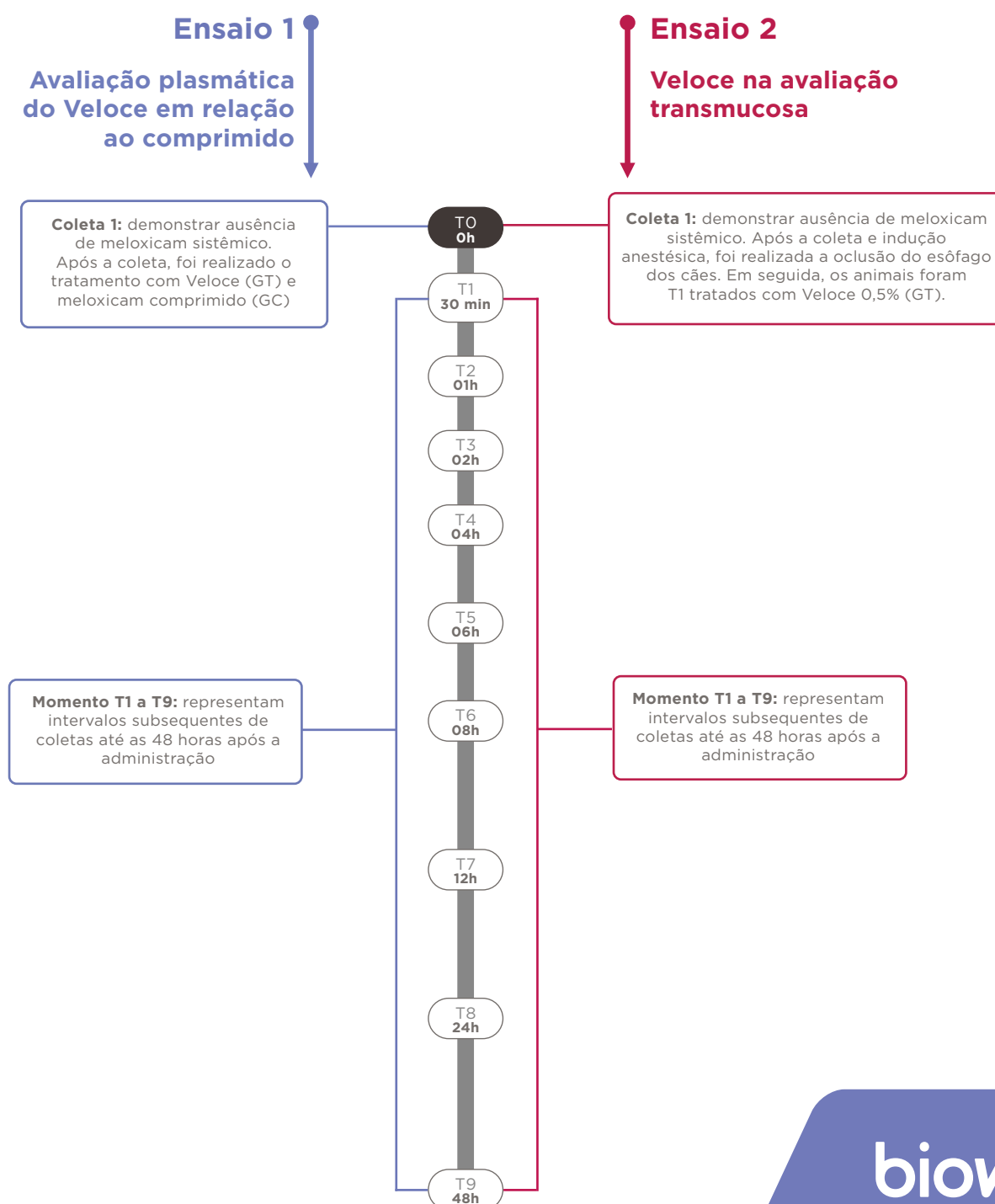
6.2 Ensaio 2: Avaliação da curva plasmática de meloxicam via Sistema de Absorção Transmucosa (S.A.T.)

Para avaliação da absorção transmucosa do Veloce 0,5%, um grupo de cães foi tratado com o produto, seguindo o mesmo protocolo terapêutico do ensaio 1 (uma borrifada a cada 5 kg, correspondente a 0,2 mg/kg, dose única).

Inicialmente, seguindo a mesma premissa, foi realizada uma coleta antes do tratamento com o Veloce 0,5% (momento T0), para demonstrar a ausência do meloxicam no plasma.

Após a coleta, os animais foram submetidos à indução anestésica para oclusão completa do esôfago. Esse procedimento foi realizado por um anestesista veterinário experiente, utilizando uma sonda endotraqueal com balonete inflável, a fim de impedir que o produto fosse deglutido, avaliando, portanto, a absorção transmucosa. Novas coletas de sangue foram realizadas (T1 a T9), seguindo o mesmo procedimento experimental adotado no primeiro ensaio.

Figura 1 – Cronologia do procedimento experimental da avaliação de Biodisponibilidade



7. Resultados e discussão

A avaliação de biodisponibilidade buscou demonstrar aspectos farmacocinéticos importantes para comparar o Veloce 0,5% com as apresentações convencionais de meloxicam do mercado veterinário.

De acordo com a Tabela 1, a concentração máxima de meloxicam em cães tratados com Veloce, foi de 726 ng/mL (2,3 horas), enquanto os animais tratados com comprimidos, apresentaram uma concentração de 487 ng/mL (9,7 horas). Esses valores são calculados com base na média dos picos plasmáticos individuais dos cães tratados. Se considerarmos o tempo médio em que cada concentração foi atingida, baseada nesses cálculos, o grupo GT atingiu concentrações plasmáticas muito mais elevadas em um tempo bem reduzido (4 vezes mais rápido). Isso ocorre devido ao Sistema de Absorção Transmucosa (S.A.T.) que proporciona uma rápida absorção, sem os efeitos de primeira passagem da metabolização hepática, garantindo maior concentração plasmática.

Quadro 1 – Comparação dos parâmetros farmacocinéticos da concentração plasmática em cães tratados com Veloce 0,5% e comprimidos a base de meloxicam (Ensaio 1).

Produto	Média Cmáx	Média Tmáx
Veloce 0,5%	726ng/mL	<2,3 horas
Meloxicam comprimidos	487 ng/mL	9,7 horas

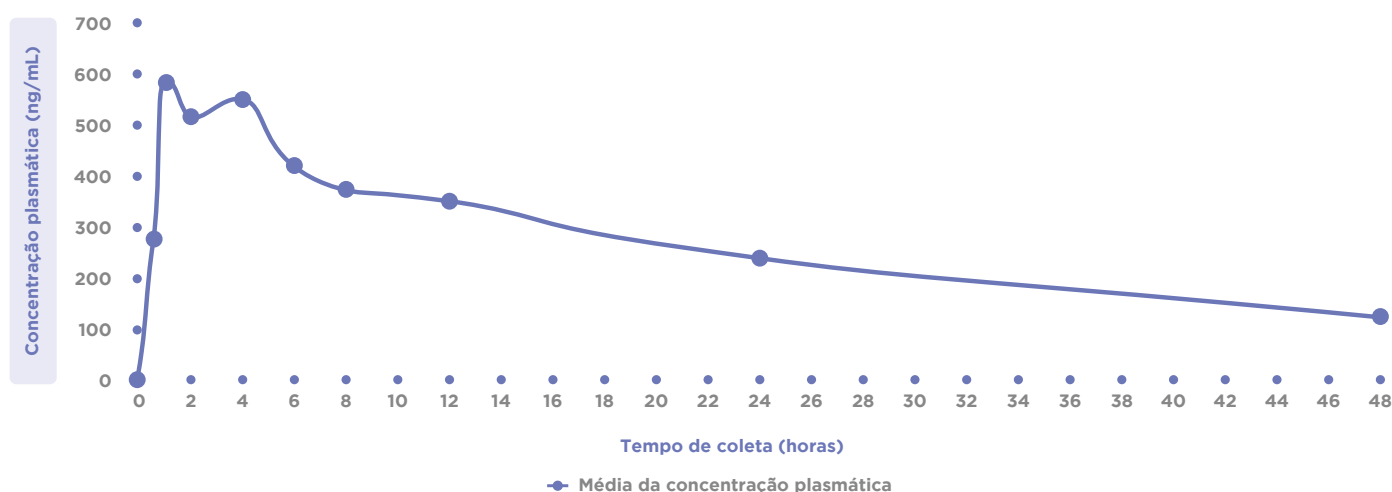
Os resultados demonstram grande vantagem do uso de Veloce no tratamento de quadros inflamatórios e dolorosos. De acordo com o modelo experimental desenvolvido por Jaunesse e colaboradores (2011), os níveis plasmáticos de meloxicam, necessários para o controle da febre é de 210 ng/mL e para o tratamento da dor e inflamação, a partir de 390 ng/mL.

Quadro 2 – Concentração plasmática necessária de meloxicam segundo seu efeito clínico (Jeunesse et al. 2011)

Efeito clínico	Concentração plasmática meloxicam
Controle da febre	210 ng/mL
Controle da dor e inflamação	390 ng/mL

A concentração plasmática do Veloce 0,5% se aproxima dos 600 ng/mL antes de completar 2 horas da aplicação do produto, superando os 390 ng/mL nos primeiros 30 minutos após a aplicação (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Concentração plasmática média de meloxicam em cães tratados com Veloce 0,5%, na avaliação transmucosa (Ensaio 2).



8. Conclusão

As avaliações realizadas com Veloce 0,5%, apresentaram resultados farmacocinéticos inovadores, com rápida absorção devido a tecnologia do Sistema de Absorção Transmucosa (S.A.T.). Isso proporciona uma concentração mais elevada de meloxicam, em menos tempo, quando comparado as apresentações em comprimidos, favorecendo bem-estar aos pets com uma absorção 4 vezes mais rápida, evitando o efeito de primeira passagem da biotransformação hepática, aumentando a biodisponibilidade do meloxicam para que atinja rapidamente o local de ação, proporcionando rápido controle da dor. Veloce é prático na aplicação, com precisão de dose e rapidez na absorção, favorecendo o bem-estar dos pets.

9. Referências bibliográficas

- TASAKA, A.C. Anti-inflamatórios não esteroidais. In: Spinosa H.S., Gorniak S.L. & Bernadini M.M. 2011. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 5ªed. p245-250.
- KUMMER, C.L.; COELHO, T.C.R.B. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxygenase-2 (COX-2): aspectos atuais. Revista Brasileira de Anestesiologia, v. 52, p. 498-512, 2002.
- JEUNESSE, E. C. et al (2011). Paw inflammation model in dogs for preclinical pharmacokinetic/ pharmacodynamic investigations of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 338(2), 548-558.
- IMAGAWA, Vivianne H. et al. The use of different doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, v. 38, n. 4, p. 385-393, 2011.
- KAY-MUGFORD, P.; BENN, S.J.; LAMARRE, J.; CONLON, P: In vitro effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on cyclooxygenase activity in dogs. American Journal of Veterinary Research, v.61, p.802-810, 2000.
- PAPICH, M. G. Saunders Handbook of Veterinary Drugs – Small and Large Animal. 4th Edition. St. Louis, Missouri, USA. Elsevier. 2016. p488-491.
- VILLANOVA JÚNIOR, J.A. et al. Avaliação do meloxicam para o tratamento da inflamação e da dor associadas a operações ortopédicas em cães. Acta Veterinaria Brasilica, v.9, n.4, p.354-361, 2015.
- BEZERRA, M.M.; de Lima, V.; Alencar, V.B.; Vieira, I.B.; Brito, G.A.; Ribeiro, R.A. et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. J Periodontol 2000; 71:1009-1014.
- GOLDHABER, P., L. RABADJLJA, W.R. BEYER, AND G. KORNHAUSER. Bone Resorption in Tissue Culture and its Relevance to Periodontal Disease, J. Amer. Dent. Assoc. (Special Issue), 87:1027, 1973.
- VILLANOVA JUNIOR, J. A. et al. Utilização do meloxicam como anti-inflamatório e analgésico em gatos. Revista Acadêmica Ciência Animal, [S.l.], v. 14, p. 109 - 117, fev. 2016. ISSN 2596-2868.

**Anti-inflamatório não-esteroidal em solução oral spray para cães****Fórmula**

Cada 100 mL contém:

Veloce 0,5%	
Meloxicam	0,50 g
Veículo q.s.p.	100 mL

Descrição

Veloce 0,5% é um anti-inflamatório não-esteroidal (AINE) à base de meloxicam, que proporciona alívio rápido contra a febre, dor e inflamação. Apresenta atividade inibidora seletiva de COX-2 e, por isso, é muito seguro e eficaz. Apresentado na forma de solução oral spray, acoplado a uma válvula que gira 360 graus, proporciona muita praticidade na aplicação e precisão de dose. Sua rápida absorção, através da mucosa oral, caracterizada pela tecnologia do Sistema de Absorção Transmucosa (S.A.T.), garante altas concentrações plasmáticas em pouco tempo, com absorção até 4 vezes mais rápida do que os comprimidos.

Indicações

Indicado para cães a partir de 10 kg, no tratamento de quadros inflamatórios e dolorosos agudos ou crônicos de diferentes etiologias.

Forma de aplicação e dosagem

Veloce 0,5% é apresentado na forma de solução oral e deve ser administrado exclusivamente via spray, utilizando a válvula que acompanha o produto, a cada 24 horas, de acordo com a tabela abaixo:

Primeiro dia de tratamento	Segundo dia de tratamento em diante
0,2 mg/kg de meloxicam, correspondente a 2 borrifadas para cada 10 kg de peso	0,1 mg/kg de meloxicam, correspondente a 1 borrifada para cada 10 kg



Solução Oral Spray
Inovação e praticidade
na aplicação

faleconosco@biovet.com.br

WhatSac:
(11) 9 9545-5595SAC:
0800 055 6642

Saiba mais
utilizando
o código
ao lado

bioVet
vet para todos

bioVet

vet para todos

faleconosco@biovet.com.br



WhatSac:
(11) 9 9545-5595

biovet.com.br



[biovetpet](https://www.facebook.com/biovetpet)



[@biovetpet](https://www.instagram.com/biovetpet)

TODOS OS ESTUDOS APRESENTADOS FORAM APROVADOS PELO COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS.
TODOS OS ANIMAIS PASSARAM POR AVALIAÇÕES CLÍNICAS DIARIAMENTE POR UM MÉDICO VETERINÁRIO CAPACITADO.