



## **Avaliação da segurança clínica do Maxicam Solução Oral, a base de Meloxicam (0,1%), administrado em cães jovens pela via oral.**

O estudo foi realizado no CENA – Centro Experimental Nowavet Agro – São Venâncio, Zona Rural de Coimbra-MG.

### **Objetivo**

O objetivo deste estudo foi determinar a segurança clínica do produto Maxicam Solução Oral, quando administrado por via oral, na dose de 0,2 mg/kg de peso vivo, no primeiro dia de tratamento, seguida por uma dose de 0,1 mg/kg de peso vivo do 2º ao 7º dia de administração, 1 vez ao dia (a cada 24 horas), em cães jovens.

### **Animais**

Foram utilizados no estudo 20 cães (10 machos e 10 fêmeas) saudáveis com idade entre 2 e 9 meses e peso compatível com a idade. Cada animal foi identificado por meio de colar numerado e a identificação completa (nº do animal, idade, peso e sexo) foi registrada no dia D-7 do estudo. Os animais selecionados não haviam sido expostos a outros produtos com ação anti-inflamatória no mínimo 30 dias antes do estudo.

### **Delineamento experimental**

Este foi um estudo controlado, não cego, randomizado, em que foram selecionados 20 animais alocados em 2 grupos experimentais (Controle e Medicado) de acordo com o sexo, idade e o peso obtido em D-7. Cada grupo foi formado por 10 animais (sendo 5 machos e 5 fêmeas).

O grupo Controle recebeu 0,2 ml/kg no D0 e 0,1 ml/kg do D+1 ao D+6 de solução fisiológica para cada quilo de peso vivo, por via oral.



Os animais do grupo Medicado receberam o produto Maxicam Solução Oral pela via oral, na dose de 0,2 mg/kg de peso vivo, que corresponde a 0,2 ml/kg no primeiro dia de administração (D0), seguida por 0,1 mg/kg de peso vivo, que corresponde a 0,1 ml/kg do D+1 ao D+6), a cada 24 horas.

A administração do medicamento ocorreu sempre no mesmo horário seguindo sempre o horário da administração do 1º dia de medicação (D0), com variação de  $\pm$  30 minutos.

Para cada animal, um frasco de 15 ml e uma seringa de 1 ml (disponibilizada em conjunto com o produto) foi nominalmente identificado para o uso individual ao longo do estudo.

### **Parâmetros Avaliados**

Os cães foram avaliados através de exames clínicos, avaliação de intoxicação sistêmica e exames laboratoriais (hemograma, bioquímico e a pesquisa de sangue oculto nas fezes). As avaliações clínicas e laboratoriais foram realizadas de forma individual.

- Os exames clínicos foram realizados nos momentos D-7 e D-1 (antes do tratamento) D+1, D+3, D+5, D+7, D+11 e D+14, sendo avaliados os seguintes parâmetros: temperatura retal, frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), linfonodos, estado de hidratação, tempo de preenchimento capilar, coloração de mucosa;



- Para a avaliação dos sinais de intoxicação sistêmica, nos momentos D0 a D+6, imediatamente e 2 horas após a aplicação dos tratamentos experimentais, bem como, uma vez ao dia, nos momentos D+7 e D+8, todos os animais foram individualmente avaliados para identificação de sinais de intoxicação sistêmica, como: dor/desconforto abdominal, sialorreia, ataxia, dispneia, poliúria, vômito, diarreia.

-Na avaliação laboratorial foram coletadas amostras de sangue para a realização dos exames hematológicos e bioquímicos de cada animal, cujas análises hematológicas avaliaram o eritrograma (eritrócitos, hematócrito, hemoglobina, VCM, CHCM e HCM) e o leucograma (contagem total e diferencial de leucócitos e contagem de plaquetas). Enquanto as análises bioquímicas avaliaram a função renal (ureia e creatinina), função hepática (FA, ALT,AST,GGT, proteína total, albumina e globulina).

As amostras de sangue foram coletadas nos tempos D-7 e D-1 (antes do tratamento), D+1, D+3, D+5, D+7, D+11 e D+14.

A avaliação nos dias D+1 a D+7 foram propostas para avaliar a ocorrência de possíveis efeitos adversos relacionados ao efeito cumulativo do produto ao longo do tratamento. Enquanto que as avaliações 11 e 14 dias após o término do tratamento (D+11 e D+14, respectivamente) permitiram a avaliação após um *washout* do fármaco do organismo. Embasando-se no tempo de meia vida de eliminação média do meloxicam que é 24 horas, com intervalo médio de 12 a 36 horas para cães (Plumb, 2008; Spinosa *et al.*,2011).

-Na pesquisa de sangue oculto nas fezes, foram coletadas aproximadamente 5 a 10 g de fezes de cada animal nos dias D-7 (permitindo a seleção dos animais), D-1 (1 dia antes da administração do produto), D+1,



D+3 e D+5, (tempos durante a administração do produto) e D+7, D+11 e D+14 (1, 4 e 7 dias após o término da administração do produto).

A determinação de sangue oculto foi realizada utilizando-se o Kit Sangue oculto EIC da marca Analisa, que é utilizado para detecção qualitativa rápida de sangue oculto em amostras de fezes, através da imunocromatografia. O resultado foi registrado como positivo ou negativo de acordo com a presença ou ausência de sangue nas fezes, respectivamente.

### **Análise estatística**

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o uso do Software SigmaPlot 11. As variáveis quantitativas foram analisadas comparando os grupos controle e medicado e entre os tempos experimentais. Para isso foi utilizado o método estatístico *t student*. Foram consideradas significantes todas as análises com valor  $p < 0,05$ .

### **Resultados**

Em relação aos exames clínicos, os resultados mostraram que a média dos valores obtidos para os parâmetros fisiológicos permaneceram dentro dos valores de referência (Feitosa, 2008) em ambos os grupos e em todos os momentos avaliados.

Não foi detectada em nenhum animal a presença de qualquer sinal de intoxicação sistêmica.

Em relação aos testes laboratoriais, pode-se observar que ambos os grupos (Controle e Medicado) apresentaram valores médios dentro do esperado para todas as variáveis do eritrograma e do leucograma. Assim como pode-se afirmar que os parâmetros bioquímicos apresentaram perfis semelhantes entre os animais do grupo Controle e Medicado, durante todo o período experimental.



Não foi observada presença de sangue oculto nas fezes de nenhum animal tratado com o produto Maxicam Solução Oral, parâmetro importante quando realizado o uso de anti-inflamatórios não esteroidais, como no caso do Meloxicam.

### **Conclusão**

Frente aos resultados obtidos, é possível concluir que o produto Maxicam Solução Oral (composto por Meloxicam 0,1%), demonstrou ser seguro quando utilizado em cães jovens a partir de 2 meses de idade na dose de 0,2 mg de meloxicam/kg de peso vivo, que corresponde a 0,2 ml/kg do produto, no primeiro dia de administração (D0), seguida por uma dose de 0,1 mg de meloxicam/kg de peso vivo, que corresponde a 0,1 ml/kg do produto do D+1 ao D+6 a cada 24 horas.

### **Referências Bibliográficas**

PLUMB, D.C. (2008) Plumb's veterinary drug handbook. Meloxicam.

SPINOSA, H.S.; GÓRNIAK, S.L.; BERNARDI, M.M. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária. 5ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2011.

FEITOSA, F.L.F. Semiologia Veterinária. São Paulo: Ed. Roca, p.76-82, 2008.



## **Avaliação da segurança clínica do Maxicam Solução Oral, a base de Meloxicam (0,1%), administrado em cães adultos pela via oral.**

O estudo foi realizado em um canil experimental do Centro de Tecnologia Animal Ltda. - CTA, localizado no distrito de Paraju, município de Domingos Martins- ES.

### **Objetivo**

O objetivo deste estudo foi determinar a segurança clínica do produto Maxicam Solução Oral, quando administrado por via oral, na dose de 0,2 mg/kg de peso vivo, no primeiro dia de tratamento, seguida por uma dose de 0,1 mg/kg de peso vivo do 2º ao 35º dia de administração, 1 vez ao dia (a cada 24 horas), em cães adultos.

### **Animais**

Foram utilizados no estudo 20 cães (10 machos e 10 fêmeas) saudáveis com idade acima de 12 meses e peso acima de 5 kg. Cada animal foi identificado por meio de um microchip e a identificação completa (sexo, idade, peso, raça e número de registro) foi anotada no dia D-7 do estudo. Os animais selecionados não haviam sido expostos ao ativo meloxicam ou outros medicamentos num período de 15 dias que antecedeu o início do estudo.

### **Delineamento experimental**

No dia -7 do estudo foram avaliados o perfil hematológico e bioquímico de 20 cães, no dia D0 os animais foram distribuídos em delineamento



inteiramente casualizado. O estudo foi composto por 2 grupos experimentais (Controle e Medicado), com base no sexo, peso corporal e idade dos animais, com 10 cães em cada grupo (sendo 5 machos e 5 fêmeas).

O grupo Controle recebeu 0,2 ml/kg no D+1 e 0,1 ml/kg do D+2 ao D+35 de solução fisiológica para cada quilo de peso vivo, por via oral.

Os animais do grupo Medicado receberam o produto Maxicam Solução Oral pela via oral, na dose de 0,2 mg/kg de peso vivo no primeiro dia de administração (D+1), seguida por 0,1 mg/kg de peso vivo do 2º ao 35º dia de administração (D+2 ao D+35), 1 vez ao dia, que correspondeu a 0,2 ml do produto para cada quilo de peso vivo no 1º dia e 0,1 ml do produto para cada quilo de peso vivo do 2º ao 35º dia, 1 vez ao dia.

A administração do medicamento ocorreu sempre no mesmo horário seguindo sempre o horário da administração do 1º dia de medicação (D+1), com variação de  $\pm 30$  minutos.

Para cada animal, um frasco de 15 ml e uma seringa de 1 ml (disponibilizada em conjunto com o produto) foi nominalmente identificado para o uso individual ao longo do estudo.

### **Parâmetros Avaliados**

Os cães foram avaliados através de exames clínicos e exames laboratoriais (hemograma, bioquímico e a pesquisa de sangue oculto nas fezes). As avaliações clínicas e laboratoriais foram realizadas de forma individual.

- Os exames clínicos foram realizados nos momentos D-7, D0, D+3, D+7, D+14, D+21, D+28, D+36, D+39 e D+42, sendo avaliados os seguintes



parâmetros: temperatura retal, frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), tempo de preenchimento capilar, coloração de mucosa, linfonodos, além da verificação de sinais compatíveis com intoxicação: diarreia, anorexia, depressão e outros eventos adversos;

- Na avaliação laboratorial foram coletadas amostras de sangue para a realização dos exames hematológicos e bioquímicos de cada animal, cujas análises hematológicas avaliaram o eritrograma (eritrócitos, hematócrito, hemoglobina, VCM, CHCM e HCM) e o leucograma (contagem total e diferencial de leucócitos e contagem de plaquetas). Enquanto as análises bioquímicas avaliaram a função renal (ureia e creatinina), função hepática (FA, ALT, AST, GGT, proteína total, albumina e globulina).

As amostras de sangue foram coletadas nos dias D-7 (permitindo a seleção dos animais), D0 (1 dia antes da administração do produto), D+3, D+7, D+14, D+21, D+28 (tempos durante a administração do produto) e D+36, D+39 e D+42 (1, 4 e 7 dias após o término da administração do produto).

A avaliação nos dias D+3 a D+36 foram propostas para avaliar a ocorrência de possíveis efeitos adversos relacionados ao efeito cumulativo do produto ao longo do tratamento. Enquanto que as avaliações 4 e 7 dias após o término do tratamento (D+39 e D+42, respectivamente) permitiram a avaliação após um *washout* parcial do fármaco do organismo. Embasando-se no tempo de meia vida de eliminação média do meloxicam que é 24 horas, com intervalo médio de 12 a 36 horas para cães (Plumb, 2008; Spinosa *et al.*, 2011).

-Na pesquisa de sangue oculto nas fezes, foram coletadas aproximadamente 20 g de fezes de cada animal nos dias D-7 (permitindo a





seleção dos animais), D0 (1 dia antes da administração do produto), D+3, D+7, D+14, D+21, D+28 (tempos durante a administração do produto) e D+36, D+39 e D+42 (1, 4 e 7 dias após o término da administração do produto).

A determinação de sangue oculto foi realizada utilizando-se o Kit Sangue oculto IFOBT da marca Labtest, que é utilizado para detecção qualitativa rápida de sangue oculto em amostras de fezes, através da imunocromatografia. O resultado foi registrado como positivo ou negativo de acordo com a presença ou ausência de sangue nas fezes, respectivamente.

### **Análise estatística**

A análise estatística consistiu de análise descritiva dos dados e dos testes intergrupo e intragrupo para comparação de médias. Para a análise intergrupo (Controle x Medicado) nos diferentes tempos de avaliação foi utilizado o teste de média *t student*. Nessa avaliação foi comparado o tempo D0 com o demais tempos dos grupos Controle e Medicado.

A análise de diferenças estatísticas intragrupo, do grupo Medicado, foi realizada através de análise de variância (ANOVA) com teste post hoc de Dunnett. Para esta avaliação o tempo D0 foi considerado como o controle e os demais tempos utilizados para a comparação da seguinte forma: (D0 x D+3, D0 x D+7, D0 x D+14, D0 x D+21, D0 x D+28, D0 x D+36, D0 x D+39 e D0 x D+42).

Na análise intergrupo e intragrupo, a diferença estatística foi considerada significativa quando o valor de *P* foi menor do que 5% ( $p < 0,05$ ).

Os procedimentos estatísticos foram realizados utilizando o programa estatístico SPSS Statistics, Versão 25.



## **Resultados**

Diante das avaliações clínicas, a análise intragrupo comprovou a inocuidade do produto Maxicam Solução Oral ao demonstrar a semelhança dos valores médios antes e após o uso do produto para todos os parâmetros fisiológicos.

Em relação aos testes laboratoriais, pode-se observar que ambos os grupos (Controle e Medicado) apresentaram valores médios dentro do esperado para todas as variáveis do eritrograma e do leucograma. Assim como pode-se afirmar que a administração do produto não influenciou de forma negativa sobre a função hepática e renal dos cães.

Não foi observada presença de sangue oculto nas fezes de nenhum animal em nenhum dos momentos experimentais avaliados, comprovando desta forma, que o produto Maxicam Solução Oral se mostrou seguro para o sistema gastrointestinal.

## **Conclusão**

Frente aos resultados obtidos, é possível concluir que o produto Maxicam Solução Oral (composto por Meloxicam 0,1%), quando administrado por via oral, na dose de 0,2 mg/kg de peso vivo no primeiro dia de administração, seguida por uma dose de 0,1 mg/kg de peso vivo do 2º ao 35º dia de administração, 1 vez ao dia (a cada 24 horas), em cães adultos, com idade superior a 12 meses, pesando acima de 5 kg e de diferentes raças não ocasionou efeitos clínicos, hepatotóxicos, nefrotóxicos, gastrointestinais ou outros efeitos clinicamente observados e laboratorialmente detectáveis nos cães.



Desta forma, a administração do produto apresentou-se segura para cães adultos quando realizada conforme preconizada no presente estudo.

### **Referências Bibliográficas**

PLUMB, D.C. (2008) Plumb's veterinary drug handbook. Meloxicam.

SPINOSA, H.S.; GÓRNIAK, S.L.; BERNARDI, M.M. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária. 5ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2011.