

Alívio da dor aguda e crônica em cães
É bom pra cachorro!

- Alta Eficácia
- Tolerância Comprovada
- Fácil Administração



Cimalgex
Cimicoxib

11 3568.1111
/ vetoquinolbrasil
@ vetoquinolbrasil

My Happy Pet
by vetoquinol
www.myhappypet.com.br

vetoquinol
ACHIEVE MORE TOGETHER

Brochura científica

Cimalgex
Cimicoxib



eficácia

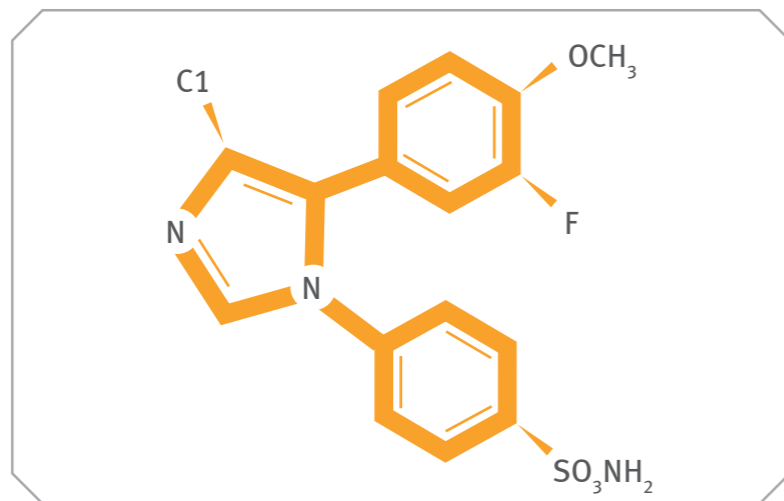
Estudos clínicos
sobre eficácia

vetoquinol
ACHIEVE MORE TOGETHER

vetoquinol.com.br

O que é Cimalgex?

Cimalgex é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE) para cães⁽¹⁾, contendo cimicoxib como princípio ativo. Os AINEs reduzem a dor e a inflamação através do bloqueio das ciclo-oxigenases (COX), enzima da cascata do ácido araquidônico necessária à produção de prostaglandinas⁽²⁾.



Cimalgex pertence a uma nova geração de anti-inflamatórios não esteroidais inibidores da COX-2^(3,7), com efeito poupador significativo sobre a síntese da enzima COX-1^(4,5).

A enzima COX-1 é onipresente no corpo do animal, enquanto a COX-2, encon-

trada nas articulações e músculos, contribui para a dor e a inflamação⁽²⁾.

A expressão de COX-2 é altamente controlada em condições basais, contudo, durante o processo inflamatório, a sua expressão aumenta drasticamente⁽³⁾.

Os AINEs que inibem preferencialmente as enzimas COX-2 são capazes de demonstrar eficácia analgésica e simultaneamente reduzir riscos de toxicidade gastrointestinal, hepática e renal. Isso ocorre devido ao efeito poupador da enzima COX-1 constitutiva^(4,5).

1. SORBERA, L.A.; RAMIS, I. **Prous Science: Cimicoxib**; *Drugs of the Future* 2004, 29(4), p. 325-330.
2. CHOU, R. et al. (2004). **Drug Class Review: Cyclo-oxygenase (COX)-2 Inhibitors and Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)**. [http:// www.ohsu.edu/drugeffectiveness](http://www.ohsu.edu/drugeffectiveness)
3. INNES, J.; O'NEILL, T.; LASCELLES, D. **Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of canine osteoarthritis**. *In Practice*. Vol. 32, April 2010, p. 126-131.
4. RIVIERE; PAPICH. **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. 9. ed. Wiley-Blackwell, 2009.
5. MATHEWS, C. **Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics: Indication and contraindication for pain management in dogs and cats**; *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Vol. 30, n. 4, July 2000, p. 783-804.
6. Summary of Product Characteristics; Vétoquinol SA, Magny-Vernois BP 189, 70204 Lure cedex, France.
7. PENA, J. PK-PD relationship between cimicoxib plasma concentrations and ex vivo COX1/ COX2 activity; data of file n° CIN-341-03.

Estudos clínicos sobre eficácia

Modelo farmacocinético/farmacodinâmico para a determinação do esquema posológico do cimicoxib em cães.

Jeunesse E. et al. BMC Vet Res. 2013 Dec 11;9(1):250.

OBJETIVO

Determinar o esquema posológico do cimicoxib em cães, com base no modelo de indução de processo inflamatório por caulim em membro pélvico de cães.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi conduzido com o uso de um modelo de delineamento experimental cruzado (crossover design) 2x2. Foram utilizados 12 cães saudáveis da raça Beagle (6 fêmeas e 6 machos) com idade de $1 \pm 0,25$ anos, pesando $10 \pm 2,5$ kg. Um modelo reversível de indução de processo inflamatório por caulim em membro pélvico de cães foi utilizado para estabelecer a dosagem ideal do cimicoxib.

A indução da inflamação foi realizada através da aplicação asséptica de 1,55 g de uma suspensão de caulim na pele acima do coxim palmoplantar do membro pélvico esquerdo (fase 1) ou do membro pélvico direito (fase 2). Um período de repouso farmacológico de 5 semanas separou as duas fases. Os cães foram aleatoriamente distribuídos para receber o cimicoxib ou o placebo, 26 horas após a indução do processo inflamatório.

Farmacocinética: amostras de sangue heparinizado foram obtidas da veia jugular em 0, 30, 60 e 90 minutos, bem como em 4, 6, 9, 15, 30 e 48 horas, após o tratamento. A concentração plasmática do cimicoxib foi mensurada por um método validado por cromatografia líquida de alto desempenho.

Farmacodinâmica: a eficácia do cimicoxib foi determinada, com base nos parâmetros a seguir:

- **Temperatura corporal retal;**
- **Velocidade de rastejamento** (tempo transcorrido para se rastejar embaixo de um túnel);
- **Força vertical normalizada** (análise da placa de força);
- **Escore global de claudicação clínica.**

Além disso, foi determinado um possível efeito analgésico do cimicoxib, com base no modelo de escape térmico dos membros pélvicos. Também foi estabelecido um possível efeito antipirético, com base nas mudanças da temperatura retal.

As mensurações foram obtidas como base de referência antes da indução e 2, 4, 6, 9, 21, 26 e 30 horas após a administração do placebo ou do cimicoxib.

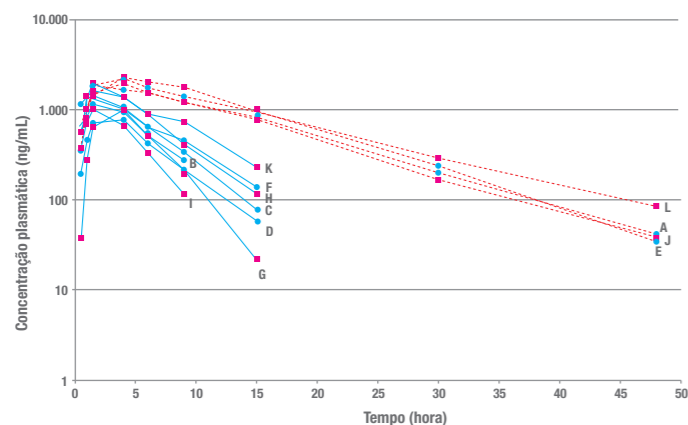
Além disso, 10 cães em jejum das raças Hound Anglo-Francês, Pointer, Cavalier King Charles Spaniel e Montanhês de Berna receberam a dose de 2 mg/kg de cimicoxib por via oral uma única vez. As amostras de sangue heparinizado foram obtidas em 6, 8, 10 e 24 horas após a administração. A determinação da meia-vida de eliminação do cimicoxib foi realizada com o uso do método validado por cromatografia líquida de alto desempenho.

RESULTADOS

- **Farmacocinética do Beagle:**

Foram identificadas duas populações caninas distintas em relação à farmacocinética do cimicoxib (Figura 1), a saber: os metabolizadores extensivos ($n = 8$), com meia-vida curta em média ($2,72h \pm 0,858$) e os metabolizadores lentos ($n = 4$) com meia-vida mais longa ($5,63h \pm 0,727$).

Figura 1: concentração plasmática individual do cimicoxib (ng/mL) versus tempo (hora) após a administração oral de 2 mg/kg em 12 cães da raça Beagle. Vermelho: metabolizadores lentos (fracos) Azul: metabolizadores extensivos



- **Farmacocinética de outras raças:**

A Tabela 1 mostra a farmacocinética distinta das quatro diferentes raças caninas. Dada a meia-vida terminal relativamente curta dessas outras raças, a subpopulação de metabolizadores extensivos da raça Beagle deve ser considerada para determinar o esquema posológico farmacocinético/farmacodinâmico do cimicoxib.

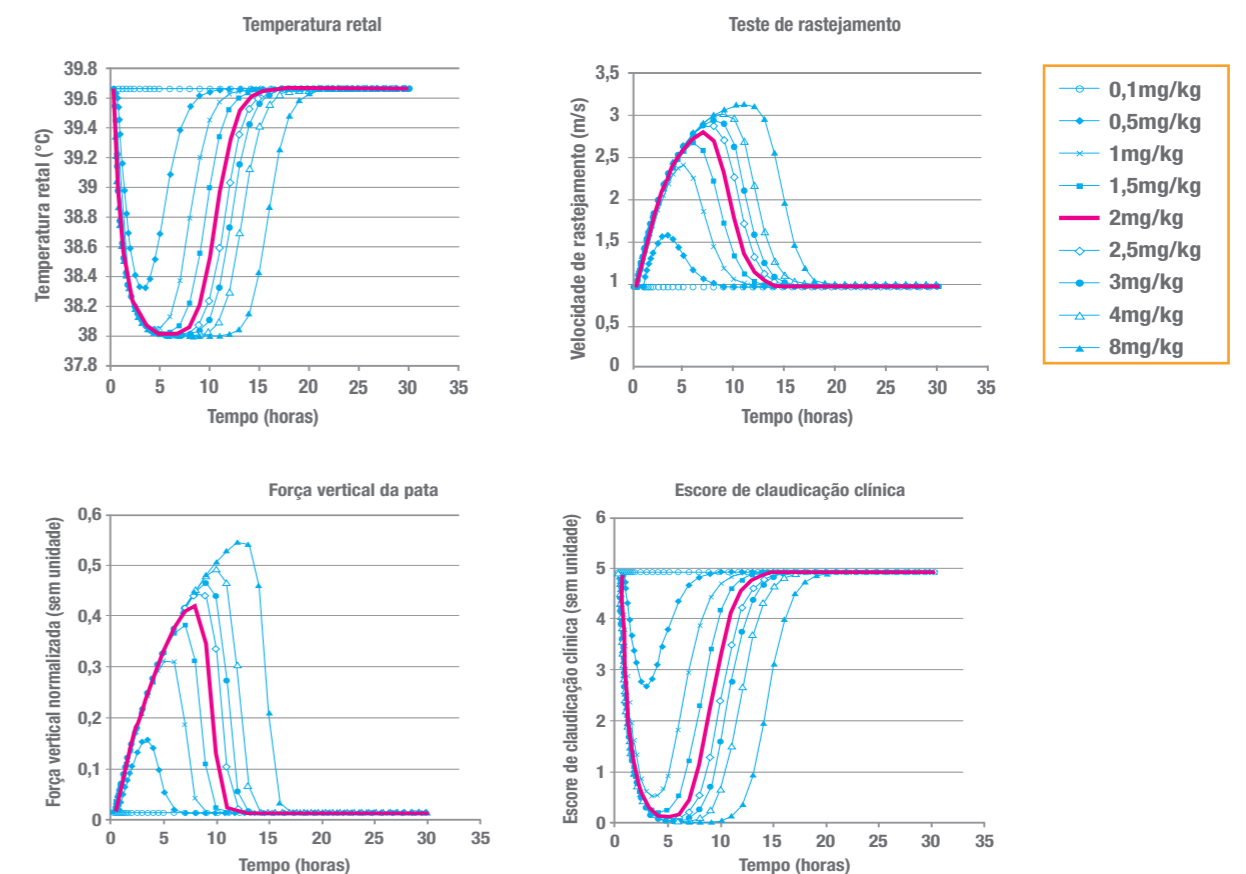
Tabela 1: Meia-vida plasmática média e outras estatísticas descritivas do cimicoxib em 4 raças caninas após uma administração oral única desse anti-inflamatório na dose de 2 mg/kg.

	Hound Anglo-Francês	Pointer	Cavalier King Charles Spaniel	Montanhês de Berna
Número de cães	10	10	10	10
Mínimo (hora)	2,0	2,5	1,9	3,2
Máximo (hora)	4,0	5,9	3,5	5,8
Média (hora)	3,2 ^{ab}	3,9 ^{ac}	2,7 ^a	4,4 ^c
Desvio-padrão (hora)	0,7	1	0,6	0,9
Coefficiente de variação (%)	22,7	26,5	21,6	20,1

^{abc}: Os valores indicados pela mesma letra não são significativamente diferentes.

Conforme se observa na figura 2, foram constatados efeitos farmacodinâmicos máximos em diferentes dosagens para diferentes desfechos ou end points (pontos-finais). Os efeitos do cimicoxib versus tempo (hora) foram simulados utilizando o modelo PK/PD correspondente para diferentes doses orais desse anti-inflamatório (de 0,1 a 8 mg/kg) sobre a temperatura retal (°C), a força vertical normalizada de reação do membro no solo, a velocidade de rastejamento (m/s) e o escore global de claudicação clínica. Os parâmetros de PK e PD utilizados para as simulações foram as médias daqueles obtidos nos 8 cães metabolizadores extensivos. Acima da dose de 2 mg/kg, os efeitos não aumentaram ou, então, sofreram um leve aumento: a única consequência do aumento na dose foi aumentar a duração do efeito.

Figura 2: Valores simulados dos efeitos do cimicoxib para diferentes doses orais desse anti-inflamatório para os 4 desfechos ou pontos-finais mencionados, utilizando um modelo de PK/PD nos 8 cães metabolizadores extensivos.



Efeito analgésico:

A dor foi avaliada utilizando um modelo de escape térmico na extremidade dos membros pélvicos em condições de controle (sem inflamação) e após a injeção do caulim nesse membro. Para os cães submetidos ao cimicoxib, o tempo de retirada do membro inflamado foi mais longo do que na condição-controle sem inflamação. Isso sugere que o efeito analgésico do cimicoxib não se deva apenas à sua ação anti-inflamatória, mas também a uma propriedade analgésica intrínseca.

Portanto, com base no modelo matemático de PK/PD, o esquema posológico eficaz do cimicoxib é de 2 mg/kg uma vez ao dia.

CONCLUSÃO

O cimicoxib tem efeito anti-inflamatório e analgésico quando administrado a uma dose de 2 mg/kg por via oral.

Estudos clínicos sobre eficácia

Administração prolongada do cimicoxib versus firocoxib no tratamento de dor causada por osteoartrite em cães.

(Estudo registrado no European Medicines Agency-EMA, dados internos)

OBJETIVO E HIPÓTESE

Comparar a eficácia do cimicoxib com a do firocoxib na dor atribuída à osteoartrite em cães.

Formulou-se a hipótese de que o cimicoxib não é inferior ao firocoxib no tratamento de dor secundária à osteoartrite em cães.

MATERIAIS E MÉTODOS

Um ensaio clínico internacional multicêntrico randomizado cego a campo foi conduzido em 4 diferentes países. Foram inscritos 135 cães diagnosticados com osteoartrite. O diagnóstico de osteoartrite foi feito com base nos sinais clínicos e nas radiografias de menos de 1 mês exibindo evidências desse quadro. Os cães foram aleatoriamente distribuídos para receber o cimicoxib na dose de 2 mg/kg uma vez ao dia (n = 66) ou o firocoxib na dose de 5 mg/kg uma vez ao dia (n =

68) por 3 meses consecutivos. Os cães foram avaliados quanto à eficácia da medicação, com base no escore (descrito na Tabela 1) no momento da inclusão no estudo, bem como em 7, 15, 30 e 90 dias depois dessa inclusão. Um escore baixo foi associado a menor taxa de morbidade. A segurança foi avaliada pelo relato de eventos adversos e pelos exames de sangue (hemograma completo; perfil bioquímico) realizados nos dias 0 (zero), 30 (D30) e 90 (D90).

RESULTADOS

Sessenta e seis (66) cães foram tratados com o cimicoxib e outros 68 cães receberam o firocoxib. Com base no escore global, nenhuma diferença estatística foi observada entre os dois grupos terapêuticos (p: 0,38). Portanto, o cimicoxib não é inferior no tratamento da dor, em comparação com o firocoxib.

De modo geral, os resultados não revelaram nenhuma diferença na eficácia entre os dois tratamentos em termos de escore global e dos parâmetros individuais: Locomoção, Claudicação (figura 2), Dor (figura 3) e Edema.

Em relação aos efeitos adversos, não houve diferença estatística nas porcentagens desses eventos (p: 0,11). De modo geral, 41,3% dos cães submetidos ao firocoxib e 58,7% daqueles que receberam o cimicoxib não tiveram efeitos adversos relatados. Também não houve diferença na prevalência de vômitos ou diarreia entre os grupos terapêuticos (p: 0,07 e 0,09, respectivamente).

No que diz respeito à patologia clínica, os cães tratados com o firocoxib apresentaram valores significativamente maiores de ALT, AST e fosfatase alcalina, em comparação com aqueles submetidos ao cimicoxib (p: 0,002; p: 0,01; p: 0,04, respectivamente). No grupo de cães que receberam o firocoxib também foi observado o aumento na porcentagem de animais com a ureia acima dos valores de referência.

Tabela 1: Escore global: 2 x claudicação + locomoção + dor + edema

	Locomoção	Claudicação	Dor	Edema
0	Normal	Ausente	Ausente	Ausente
1	Levemente diminuída < 25%	Leve: deambulação anormal intermitente	Leve: induzida apenas durante a extensão ou flexão completas da articulação	Leve: leve distensão palpável
2	Moderadamente diminuída 25-50%	Moderada: deambulação anormal contínua e/ou intermitente sem sustentação do peso	Moderada: induzida por manipulação mínima	Moderado: edema evidente à palpação (flutuante)
3	Gravemente diminuída	Gravemente diminuída	Grave: impossível avaliar a articulação ou reação muito intensa durante a palpação	Edema intenso e pronunciado à palpação (flutuante)

Figura 1: Evolução do escore global ao longo do tempo.

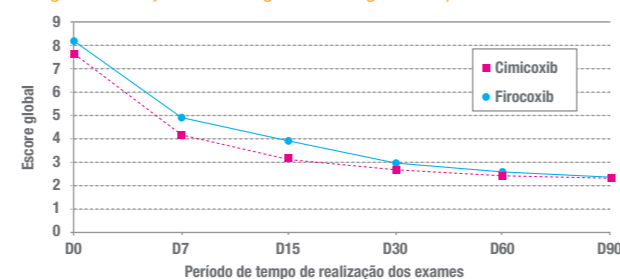


Figura 2: Evolução da claudicação ao longo do tempo.

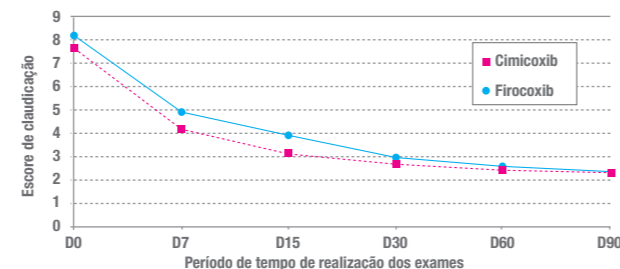
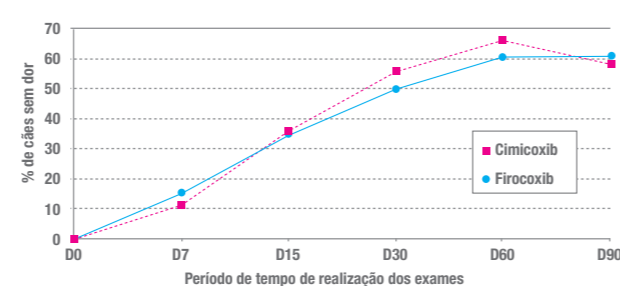


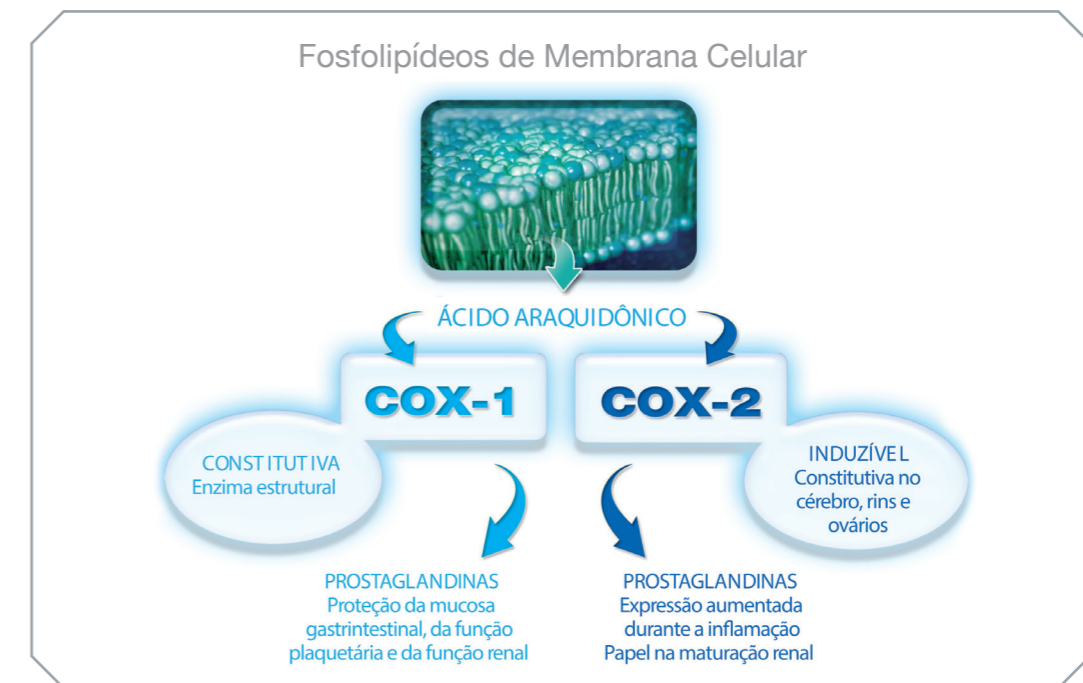
Figura 3: Evolução da dor ao longo do tempo.



CONCLUSÃO

O cimicoxib é tão eficiente e seguro quanto o firocoxib para o tratamento e controle a longo prazo da dor e inflamação em cães com osteoartrite.

Não houve nenhuma diferença estatística nas porcentagens dos eventos adversos.



Cimalgex demonstrou efeito anti-inflamatório, antiedematoso, antipirético e analgésico com ótima eficácia e segurança na dose recomendada⁽⁶⁾.

Cimalgex é indicado para tratamento da dor e inflamação associada a osteoartrite. Manejo da dor perioperatória devido à cirurgia ortopédica ou dos tecidos moles.

Cimalgex é um comprimido palatável mastigável, que pode ser facilmente dividido.

Cimalgex é indicado para cães a partir de 10 semanas de vida e 2 kg de peso vivo.

Cimalgex é indicado para cães a partir de 10 semanas de vida e 2 kg de peso vivo.

Dosagem:

2 mg/kg por via oral uma vez ao dia.

Tratamento da dor perioperatória nas cirurgias ortopédicas ou dos tecidos moles:

Administrar uma única dose de Cimalgex 2 horas antes da cirurgia, seguida de 3 a 7 dias de tratamento.

Tratamento e controle de dor e inflamação secundárias à osteoartrite:

Administrar 2mg/kg por via oral uma vez ao dia por até 6 meses consecutivos.

