

Zoetis

Boletim Técnico

Atualização sobre o Uso Perioperatório de Rimadyl®

Sharon L. Campbell, DVM, MS, DACVIM
Randi Brannan, DVM, FAVD, DAVDC
Dennis Caywood, DVM, MS, DACVS, CCRT
Dennis J. Chmiel Jr., DVM, MBA

David Martin, DVM, DACVAA
Paul Q Mitchell, DVM, DAVDC
Zoetis Inc., 100 Campus Drive, Florham Park, NJ 07932

● Cães

● Gatos

○ Diagnóstico

○ Prevenção

● Tratamento

Zoetis
São Paulo, SP
Brasil

Número 05
Ano 2015

INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Os efeitos dos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE) são exercidos através da inibição das enzimas ciclooxigenases (COX) e a síntese subsequente de prostaglandinas. Como componentes-chave da inflamação, as prostaglandinas contribuem para a geração da dor por meio da interação sinérgica com outros mediadores inflamatórios. Portanto, os efeitos analgésicos dos AINE são mediados através da inibição das enzimas COX e a inibição da síntese subsequente de prostaglandinas.

Rimadyl® (carprofeno) foi o primeiro AINE desenvolvido nos Estados Unidos especificamente para uso em cães. A formulação original em comprimido oral foi aprovada pelo FDA em 1996, seguida da aprovação do comprimido mastigável palatável em 1999. A solução estéril de Rimadyl Injetável foi aprovada em 2003 e é recomendada para injeção por via subcutânea (SC). Ambas as formulações podem ser administradas como dose diária única de 4,4 mg/kg por peso corporal (2 mg/lb) ou 2,2 mg/kg (1 mg/lb) duas vezes ao dia.¹ Ambas as formulações também possuem as mesmas indicações de uso:

1. Alívio da dor e inflamação associadas à osteoartrite;
2. Controle da dor pós-operatória associada aos procedimentos ortopédicos e dos tecidos moles.

Notavelmente, Rimadyl é o único AINE injetável aprovado pelo FDA para controle de dor pós-operatória em cães. Uma vez que a inflamação é um fator impulsionador no desenvolvimento da dor cirúrgica, as propriedades anti-inflamatórias de Rimadyl tornam este medicamento um componente importante de um protocolo de manejo de dor pós-operatória:

- Rimadyl Injetável pode ser administrado por via subcutânea antes da cirurgia como parte de um protocolo de anestesia/analgesia multimodal balanceado. A

PONTOS-CHAVE

- Uma vez que a inflamação é um fator impulsionador no desenvolvimento da dor cirúrgica, as propriedades anti-inflamatórias de Rimadyl (carprofeno) tornam este medicamento um componente importante de um protocolo de manejo de dor pós-operatória.
- Rimadyl é o único AINE canino injetável aprovado pelo FDA para o controle de dor pós-operatória.
- Rimadyl Injetável pode ser administrado por via subcutânea antes da cirurgia como parte de um protocolo de anestesia/analgesia multimodal balanceado, que fornece uma alternativa ao uso de um AINE oral pré-operatório. Após a cirurgia, os pacientes podem mudar facilmente para o Rimadyl oral, uma vez que não há necessidade de um período de wash-out entre o Rimadyl injetável e o oral.
- Os estudos de segurança e farmacocinética clínica confirmam os benefícios da administração pré-operatória de Rimadyl Injetável para controlar a dor pós-operatória em cães.
- A seleção do paciente é a chave para garantir que o uso de AINE para dor pós-operatória possui resultados favoráveis. Em pacientes caninos estáveis, os benefícios da administração pré-operatória de Rimadyl Injetável superam os riscos.
- Rimadyl Injetável pode ser administrado aos cães com apenas 6 semanas de idade. Quando administrado no período pré-operatório na dose de 4,4 mg/kg (2 mg/lb), os efeitos analgésicos são iniciados dentro de 2 horas e duram 24 horas.

formulação injetável de Rimadyl fornece uma alternativa ao uso do AINE oral pré-operatório, especialmente quando o animal está sedado ou sem reação, intratável, ou sob risco de vômito (isto é, devido a um medicamento anestésico), ou em outras situações onde medicações orais não são uma opção.

- Após a cirurgia, os pacientes podem mudar facilmente para o Rimadyl oral, uma vez que não há necessidade de um período de wash-out entre as formulações injetável e oral de Rimadyl. Embora estudos extensos não tenham sido realizados para avaliar o uso consecutivo de AINE diferentes, um período de wash-out é recomendado quando há alteração de um AINE para outro.² Através do uso pré-operatório de Rimadyl Injetável, seguido do Rimadyl oral pós-operatório, a analgesia contínua e ininterrupta pode ser proporcionada ao longo da cirurgia e recuperação, incluindo o período de convalescença após o paciente receber alta do hospital.

Com a seleção adequada do paciente, preparação e monitoramento, os benefícios analgésicos e anti-inflamatórios associados à administração pré-operatória de um AINE tal como Rimadyl Injetável podem superar os riscos potenciais. As evidências do uso de Rimadyl Injetável para o controle da dor pós-operatória, incluindo um resumo breve de dados relevantes de farmacologia, eficácia e segurança, são sumarizados neste Boletim para ajudar os médicos veterinários a tomar decisões bem embasadas sobre quando incluir o Rimadyl Injetável como parte de um protocolo anestésico/analgésico multimodal.

ENZIMAS COX

Por inibir enzimas COX, AINE são anti-inflamatórios, analgésicos, e antipiréticos. As duas enzimas COX primárias são identificadas como COX-1 e COX-2 e as diferenças entre essas enzimas estão sumarizadas abaixo.

COX-1:

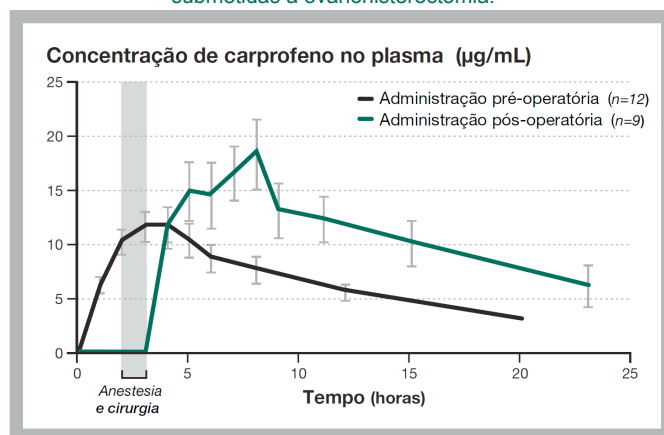
- É expressa constitutivamente (isto é, é detectável em nível relativamente constante durante condições fisiológicas normais) e responsável pela manutenção da homeostase normal em vários sistemas orgânicos, incluindo:
 - Integridade do trato gastrointestinal (GI);³
 - Absorção de água e sódio renal mediada por prostaciclina (PGI₂);⁴
 - Agregação plaquetária.⁵

COX-2:

- É uma enzima induzível (isto é, presente durante condições patológicas tal como inflamação), a qual é regulada de forma ascendente após o ácido araquidônico ser liberado como resultado da lesão celular. A seguir, inicia-se uma cascata de eventos que resulta na síntese de prostaglandinas pró-inflamatórias tais como prostaglandina E₂ (PGE₂) e PGI₂.
- É expressa constitutivamente no rim e, através da produção de PGE₂, regula a absorção de sódio e água.

- É regulada de forma ascendente durante a isquemia renal, levando à síntese de PGE₂ e PGI₂, vasodilatadores potentes que mantêm o fluxo sanguíneo renal da artéria proximal renal para preservar a taxa de filtração glomerular (TFG) nos pacientes hipovolêmicos e hipotensos.⁶⁻⁸
- Pode desempenhar uma função no desenvolvimento renal (camundongos com deficiência de COX-2 mostraram desenvolver displasia renal grave).⁹
- Desempenha uma função citoprotetora no trato GI. Embora não envolvida na manutenção da homeostase do trato GI normal, as enzimas COX-2 são reguladas de forma ascendente na inflamação gástrica e desempenham uma

Figura 1: Concentrações médias (±SEM) de carprofeno no plasma ao longo do tempo após a administração pré-operatória e pós-operatória de Rimadyl Injetável (4 mg/kg SC) em cadelas submetidas a ovariectomia.¹⁴



função importante nas ulcerações gástricas em cicatrização¹⁰

RAZÕES PARA O USO PERIOPERATÓRIO

A dor associada aos procedimentos cirúrgicos é consequência da inflamação que ocorre como resultado do dano celular. As células danificadas liberam íons e mediadores inflamatórios (tais como prostaglandinas), os quais sensibilizam neurônios sensoriais nociceptores Aδ e C, associados à dor. Nociceptores sensibilizados têm um limite de despolarização reduzido e, portanto, iniciam uma ação potencial aos estímulos inferiores ao limiar. Como resultado, nociceptores sensibilizados se tornam supersensíveis aos estímulos, uma condição referida como sensibilização periférica.¹¹ Em contraste, a sensibilização central ocorre quando o disparo repetitivo de fibras C sensibilizadas causa uma liberação constante de neurotransmissores excitatórios dentro do corno dorsal da medula espinal. O bombardeio constante e a liberação de neurotransmissores levam a um aumento na sensibilidade dos neurônios do corno dorsal.¹² Embora os medicamentos anestésicos em geral tornem o paciente inconsciente, esses medicamentos não proporcionam analgesia, como também não evitam o desenvolvimento de sensibilização periférica ou central. Portanto, analgésicos devem ser utilizados de forma pré-operatória, interoperatória e pós-operatória para

abordar de forma adequada a dor cirúrgica. Em contraste aos medicamentos anestésicos, AINE proporcionam analgesia^{13,14} através da inibição de enzimas COX-2 e prostaglandinas no sítio cirúrgico e no corno dorsal.¹⁵ Estudos clínicos confirmam que os efeitos dos AINE na dor pós-operatória são mediados,

pelo menos parcialmente, pela interferência no desenvolvimento da sensibilização periférica e central.¹⁶ Notavelmente, a administração pré-operatória e pós-operatória do Rimadyl demonstrou ajudar a reduzir a sensibilização periférica e central.¹⁴

Tabela 1 - Dados farmacocinéticos do carprofeno após administração pré-operatória e pós-operatória de Rimadyl Injetável (4 mg/kg SC) em cadelas submetidas à ovariectomia.¹⁴

	T _{max} (horas)	C _{max} (horas)	T _{½ β} (horas)	AUC _{last} (µg•hr/mL)	AUMC _{last} (µg•hr ² /mL)	MRT _{last} (horas)
Pré-operatória						
média	3,00	11,03	16,34	115,07	952,88	8,28
máximo	5,00	22,08	59,57	247,34	2162,64	9,00
mínimo	2,00	7,30	6,08	75,96	602,68	6,77
Pós-operatória						
média	4,00	20,60	22,23	175,01	1414,73	8,11
máximo	8,00	30,22	33,24	416,49	3812,30	9,43
mínimo	1,00	7,60	11,22	65,33	406,60	6,22
Significância estatística (pre vs pós)		*		*	*	

* P < 0,05, teste estatístico de Mann-Whitney

FARMACOLOGIA DO RIMADYL

A farmacocinética de Rimadyl Injetável embasa seu uso para Dor Pós-Operatória

Um estudo realizado sob condições clínicas "reais" avaliou a farmacocinética de Rimadyl Injetável quando administrado a cães anestesiados submetidos a ovariectomia.¹⁴ Rimadyl Injetável foi administrado por via subcutânea na dose de 4 mg/kg* de peso corporal, antes da cirurgia ou logo após a extubação. Além disso, um grupo de cães controle recebeu tratamento placebo para permitir a avaliação da eficácia analgésica de Rimadyl. Os resultados farmacocinéticos sumarizados na Tabela 1 e Figura 1 revelam que o tempo médio para atingir a concentração máxima no plasma (T_{max}; pode prever o início da atividade) e a meia-vida média do medicamento (t_{1/2}; pode prever duração do efeito) foram semelhantes para administração pré-operatória (T_{max} = 3 h; t_{1/2} = 16,43 h) e pós-operatória (T_{max} = 4 h; t_{1/2} = 22,23 h) de

Rimadyl. Estes parâmetros farmacocinéticos correlacionam-se com os resultados dos estudos clínicos, os quais consideraram o início da analgesia como sendo entre 2 a 4 horas após a administração, e a duração da analgesia de até 24 horas.^{14,17,21} Esse estudo farmacocinético utilizando cães anestesiados também comparou a eficácia analgésica da administração pré-operatória vs pós-operatória de Rimadyl Injetável. Os resultados sumarizados na Figura 2 indicam que a administração pré-operatória de Rimadyl forneceu:

- Analgesia significativamente melhor em 2 horas após a operação comparada à administração pós-operatória de Rimadyl;
- Analgesia significativamente melhor em 2, 4 e 8 horas após a operação comparada ao grupo controle.

Em contraste, a administração pós-operatória de Rimadyl proporcionou somente a analgesia significativamente melhor nas 2 horas após a operação vs o grupo controle.

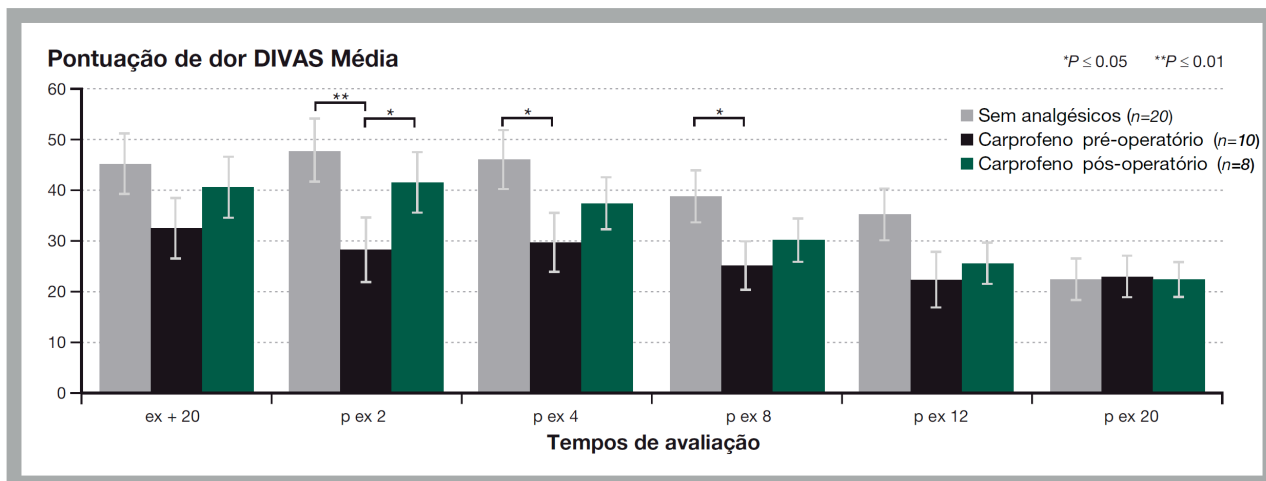


Figura 2 - Pontuações médias (±SEM) da dor (escalas analógicas visuais interativas dinâmicas, ou "DIVAS") para cadelas submetidas a ovariectomia que receberam administração pré-operatória ou pós-operatória de Rimadyl Injetável (4 mg/kg, SC).¹⁴ Legenda - ex + 20: 20 minutos pós-extubação, p ex 2: 2 horas pós-extubação.

É interessante que, apesar das concentrações de pico no plasma (C_{max}) e exposição total do medicamento (área sob a curva, AUC) terem sido significativamente maiores para cães que receberam Rimadyl Injetável pós-operatório, um grau maior de analgesia foi alcançado com a administração pré-operatória. Um motivo para melhoria da analgesia com a administração pré-operatória de Rimadyl pode ser simplesmente devido ao tempo. Uma vez que o início da atividade de Rimadyl é de aproximadamente 2 a 4 horas, o fato de a administração pré-operatória ter proporcionado

Tabela 2 - Dados farmacocinéticos do carprofeno (médias aritméticas) após a administração das formulações oral ou injetável (SC) de Rimadyl na dose de 2,2 mg/kg em cães sem sedação ou anestesia.²⁵

Formulação	Parâmetros farmacocinéticos (±SD)			
	T _{max} (horas)	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg•hr/mL)	t _{1/2} (horas)
Oral	1,05 (±0,76)	16,47 (±3,95)	71,7 (±17,4)	4,95 (±1,32)
Injetável	2,58 (±1,64)	8,08 (±1,46)	64,9 (±9,7)	7,07 (±2,25)

SD=desvio padrão; AUC=área sob a curva de concentração de tempo; C_{max}=concentração máxima no plasma; T_{max}=tempo para atingir a concentração máxima no plasma; t_{1/2}=meia-vida no plasma.

uma analgesia melhor no pós-operatório não é surpreendente. Além disso, inúmeros fatores farmacocinéticos poderiam ajudar a explicar como a administração pré-operatória de Rimadyl Injetável proporcionou uma melhor analgesia pós-operatória. Os pesquisadores sugerem que a concentração média inferior de carprofeno no plasma observada após a administração pré-operatória de Rimadyl pode ser um reflexo da concentração tecidual mais alta, provavelmente relacionada à vasodilatação causada por agentes anestésicos utilizados no estudo (acepromazina, tiopental e halotano). A vasodilatação intraoperatória pode aumentar o volume de distribuição, o qual aumenta a exposição dos tecido ao Rimadyl e, portanto, aumenta a concentração no tecido.¹⁴ Limitar a concentração tecidual elevada de Rimadyl ao sítio cirúrgico seria desejável, já que o mesmo é o alvo para os efeitos anti-inflamatórios e analgésicos. Pelo fato de Rimadyl ser altamente ligado à proteínas (>99%), a passagem limitada do plasma aos tecidos ocorre, com exceção dos exsudatos inflamatórios.^{22,23} Uma vez que a resposta inflamatória gerada pelo trauma cirúrgico causa a infiltração e concentração das proteína plasmáticas no sítio cirúrgico, a concentração de Rimadyl também pode ser elevada no sítio cirúrgico devido à ligação a essas proteínas. Outra consideração é o fato que a regulação ascendente das enzimas COX-2 e a liberação de prostaglandinas ocorrem em 2 a 8 horas após a lesão tecidual.²⁴ Através da administração de Rimadyl Injetável de forma pré-operatória, as concentrações terapêuticas do carprofeno podem coincidir com a regulação ascendente das enzimas COX-2 e a produção de prostaglandina no sítio cirúrgico. Através da inibição da síntese de prostaglandinas no início da resposta inflamatória, a administração pré-operatória de um AINE pode reduzir antecipadamente a inflamação e a dor associadas à cirurgia.²⁴

BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE O RIMADYL ORAL E SUBCUTÂNEO

Outro estudo farmacocinético investigou a bioequivalência das formulações oral e injetável de Rimadyl após a administração de uma dose única de aproximadamente 2,2 mg/kg (1 mg/lb) em cães de laboratório sem sedação ou anestesia.²⁵ Exposições totais semelhantes do medicamento (calculadas como AUC) foram geradas através de uma dose única de qualquer uma das duas formulações de Rimadyl, embora C_{max} tenha sido inferior e o T_{max} tenha sido mais longo para a formulação injetável (Tabela 2).

Os valores semelhantes de AUC gerados pela administração oral e subcutânea de Rimadyl indicaram bioequivalência e sugeriram que as duas formulações podem ser utilizadas de forma intercambiável.^{17,25} Este achado importante confirmou que os cães tratados de forma pré-operatória com Rimadyl Injetável podem sentir a continuidade na analgesia quando tratados subsequentemente com a formulação oral de Rimadyl.

ESTRATÉGIA DE ANALGESIA PREVENTIVA

A analgesia preemptiva é o conceito da administração da medicação para dor antes de um estímulo doloroso no intuito de evitar a hipersensibilidade. A analgesia preventiva, no entanto, amplia a discussão da analgesia pré-incisional para incluir qualquer analgésico que seja administrado durante todo o período perioperatório. A intenção da analgesia preventiva é proporcionar o controle suficiente da dor para evitar o desenvolvimento da sensibilização periférica e central. Os conceitos-chave da analgesia preventiva incluem a iniciação precoce da analgesia, garantindo que o grau de analgesia seja apropriado para abordar a gravidade da dor, e a continuação da analgesia até o apaziguamento da dor e inflamação.²⁶ Pesquisa em pacientes humanos mostrou que a analgesia preventiva é a abordagem preferida para o controle da dor aguda pós-operatória e que a mesma previne o desenvolvimento da dor crônica pós-operatória.²⁷ Uma vez que mediadores inflamatórios desempenham uma função essencial no desenvolvimento da dor através da sensibilização de nociceptores e sensibilização de neurônios do corno dorsal,²⁸ a administração perioperatória de AINE é praticada rotineiramente nas medicinas humana e veterinária.

EFICÁCIA DE RIMADYL INJETÁVEL

Controle da Dor e Inflamação Pós-Operatórias

Múltiplos estudos demonstraram a efetividade de Rimadyl Injetável no controle da dor e inflamação associadas à cirurgia ortopédica e dos tecidos moles em cães (Tabela 3). Em 3 estudos realizados para receber a aprovação pelo FDA para o controle de dor pós-operatória, Rimadyl Injetável foi administrado por via subcutânea na dose de 4,4 mg/kg aproximadamente 2 horas antes da cirurgia, seguido de 4,4 mg/kg por via subcutânea, uma vez ao dia, por 2 dias adicionais para cães que se submeteram à cirurgia dos tecidos moles (ovariohisterectomia e cirurgias auditivas), ou 3 dias adicionais para cirurgias ortopédicas

Tabela 3 - Sumário dos estudos de eficácia de Rimadyl Injetável.

Finalidade	Referência	Situação Clínica	Dosagem & administração	Resultados do Rimadyl
Aprovação do FDA para controle de dor pós-operatória	NADA 2003 ¹⁷	Cirurgias auditivas, ovariectomia ou reparo do ligamento cruzado	Injeção de Rimadyl por via subcutânea 4,4 mg/kg - 2 h pré-operatória; pós-operatória uma vez ao dia por 2 d (cirurgia dos tecidos moles) ou 3 d (cirurgias ortopédicas)	Controle da dor significativamente melhor vs controles
Eficácia clínica	Lascelles BD, et al. <i>Vet Surg</i> 1998 ¹⁴	Ovariectomia	Injeção de Rimadyl por via subcutânea 4 mg/kg, pré-operatória ou pós-operatória na extubação	Administração pré-operatória proporcionou uma analgesia significativamente melhor em 2, 6 e 8 horas vs. controle. Administração pós-operatória proporcionou uma analgesia significativamente melhor em 2 horas vs. controle. Alívio da dor significativamente melhor quando administrado no pré-operatório em comparação ao pós-operatório ou controles.
Eficácia clínica	Bufalari A, et al. <i>Schweizer Archiv Tierheilkunde</i> 2012 ²⁹	Osteotomia de nivelamento do platô tibial (TPLO)	Injeção de Rimadyl por via subcutânea 4 mg/kg, pré-op. vs. controle Sufentanil intraoperatório	Contribuiu para melhoria da qualidade de recuperação, conforto pós-operatório e analgesia
Eficácia vs petidina	Lascelles BD, et al. <i>Vet Rec</i> 1994 ¹⁸	Cirurgia ortopédica	Injeção de Rimadyl por via subcutânea 4 mg/kg, pré-operatória Injeção de petidina por via subcutânea 5 mg/kg, pré-operatória e pós-operatória	Melhorou significativamente a escala de dor vs petidina
Eficácia sozinha e em combinação com petidina	Slingsby LS, et al. <i>Vet Rec</i> 2001 ²⁰	Ovariectomia	Injeção de Rimadyl por via subcutânea 4 mg/kg, pré-operatória Injeção de petidina por via subcutânea 5 mg/kg, pré-operatória. Rimadyl e petidina	Escala de dor significativamente menores e menos analgesia de resgate necessária; possível efeito aditivo ou sinérgico em combinação
Eficácia sozinha e em combinação com buprenorfina	Shih AC, et al. <i>Vet Anaesth Analg</i> 2008 ³⁰	Ovariectomia	Injeção de Rimadyl por via subcutânea 4 mg/kg, pré-operatória Injeção de buprenorfina por via subcutânea 0,02 mg/kg, pré-operatória	Escala de dor significativamente menores e edema da ferida significativamente menor comparado à buprenorfina
Eficácia sozinha e em combinação com morfina	Dzikiti TB, et al. <i>J South Africa Vet Assoc</i> 2006 ³¹	Ovariectomia	Injeção de Rimadyl por via subcutânea 4 mg/kg, pré-operatória Morfina a cada 4-6 horas, pós-operatória	Alívio da dor equivalente à morfina

(reparo do ligamento cruzado).¹⁷ As respostas foram comparadas aos controles placebo que receberam injeções de salina pré e pós-operatórios. Em todos os 3 estudos, os cães tratados com Rimadyl sentiram o controle significativamente melhor da dor que os cães no grupo placebo.

Os cães que receberam Rimadyl para cirurgias auditivas tiveram melhor controle da dor 4, 8 e 12 horas pós-cirurgia e nas primeiras avaliações no dia após a cirurgia. De forma semelhante, os cães que receberam Rimadyl para ovariectomia tiveram um controle da dor significativamente melhor em 4, 8 e 12 horas após a cirurgia e na primeira e segunda avaliação no dia após a cirurgia. Por fim, os cães que receberam Rimadyl para reparo do ligamento cruzado tiveram um controle da dor significativamente melhor em todos os períodos de avaliação no terceiro dia após a cirurgia.

Outros estudos publicados também investigaram a eficácia de

Rimadyl Injetável (Tabela 3). Um estudo de 1998, discutido anteriormente, considerou que a administração de Rimadyl Injetável antes da cirurgia (ovariectomia) proporcionou um controle da dor significativamente melhor que a mesma dose administrada de forma pós-operatória.¹⁴ Além disso, a administração concomitante de Rimadyl no pré-operatório e pós-operatório proporcionou a melhor duração de analgesia e também reduziu os sinais de sensibilização periférica e central. Mais recentemente, um estudo de 2012 considerou que Rimadyl Injetável foi efetivo no controle da dor pós-operatória em cães que se submeteram à osteotomia de nivelamento do platô tibial (TPLO) e mantidos sob isoflurano e infusão contínua de sufentanil intraoperatória.²⁹ Os pesquisadores concluíram que a administração preventiva de Rimadyl Injetável contribuiu para a melhoria da qualidade da recuperação, conforto pós-operatório e analgesia.

Rimadyl Injetável vs Opioides

Múltiplos estudos avaliaram a eficácia de Rimadyl comparado aos opioides tais como petidina (meperidina), morfina e buprenorfina (Tabela 3). O primeiro estudou comparou o efeito analgésico de Rimadyl vs. petidina em cães que se submeteram a cirurgia ortopédica.¹⁸ As pontuações médias de dor foram significativamente menores para os cães tratados com Rimadyl em cada período de tempo comparados aos cães tratados com petidina.

Em outro estudo, cães que se submeteram a ovariectomia foram tratados, de forma pré-operatória, com Rimadyl Injetável, petidina ou uma combinação de Rimadyl e petidina.²⁰ Comparados aos cães tratados com petidina, os cães tratados com Rimadyl ou Rimadyl + petidina tiveram pontuações de dor pós-operatória menores durante 20 horas. Cães no grupo da petidina precisaram significativamente de mais analgesia de resgate.

Os pesquisadores relataram que os cães do grupo de Rimadyl + petidina mostraram sinais reduzidos de sensibilização central, comparados aos cães dos outros grupos, indicando um possível efeito aditivo ou sinérgico entre o Rimadyl e petidina.

O efeito analgésico de Rimadyl Injetável foi comparado à buprenorfina ou à combinação de ambos os medicamentos administrados de forma pré-operatória a cadelas submetidas a ovariectomia.³⁰ Cães tratados com Rimadyl ou Rimadyl + buprenorfina tiveram pontuações de dor superiores e edema de ferida significativamente reduzido, comparados aos cães tratados somente com buprenorfina. Embora a combinação de Rimadyl + buprenorfina não tenha fornecido analgesia adicional neste estudo, o efeito da buprenorfina ao reduzir a dose de propofol necessária para indução, junto com a analgesia e edema de ferida reduzidos fornecidos pelo Rimadyl, confirmam o uso de Rimadyl e buprenorfina em conjunto em um protocolo de anestesia/analgesia multimodal perioperatória.

Um quarto estudo comparou o efeito analgésico pós-operatório de Rimadyl àquele fornecido pela morfina.³¹ Os cães tratados com Rimadyl sentiram analgesia pós-operatória equivalente ao grupo de morfina e o grupo de Rimadyl + morfina em cada momento de avaliação (1, 2, 4, 6 e 20 horas após a cirurgia). A falha ao mostrar a sinergia entre os dois medicamentos foi inesperada. Os autores sugeriram que os efeitos analgésicos adicionais poderiam ser vistos em um estudo que incluísse grandes grupos de tratamento e/ou em um procedimento cirúrgico que induzisse a um grau de dor maior que aquele vivenciado com uma ovariectomia.

Rimadyl demonstrou proporcionar uma analgesia pós-operatória semelhante à morfina ou superior à petidina ou buprenorfina quando administrado de forma pré-operatória aos cães submetidos a ovariectomia. No entanto, Rimadyl Injetável pode fornecer benefícios adicionais em um ambiente cirúrgico:

- Uma injeção única de Rimadyl por via subcutânea proporciona alívio eficiente da dor por até 24 horas, quando administrado em um dose de 4,4 mg/kg (2 mg/lb). Em contraste, a maioria dos opioides é de ação curta e precisa de administrações múltiplas ou infusões em taxa constante para proporcionar

analgesia contínua durante um período de 24 horas.

- Rimadyl Injetável demonstrou fornecer efeitos anti-inflamatórios e reduziu o edema no sítio cirúrgico.

Rimadyl não é uma substância controlada pela DEA (Drug Enforcement Administration). Por isso, as etapas adicionais de registro exigidas para medicamentos não registrados são eliminadas.

Rimadyl Injetável para Pacientes Odontológicos

Rimadyl é uma escolha excelente para o controle de dor perioperatória associada aos procedimentos dentários em cães. AINE são utilizados frequentemente antes ou após a cirurgia para controle da dor induzida pela cirurgia dos tecidos mole e cirurgias ortopédicas envolvendo a gengiva, ligamento periodontal e osso alveolar. Rimadyl Injetável é adequado para a maioria dos procedimentos dentários em cães, desde a limpeza total dos dentes até a cirurgia oral.

A periodontite é a doença mais prevalente em animais de estimação.³² Esta é uma condição causada pela infecção local de bactérias na placa, resultando em inflamação e dor gengival. Quando ignorada, a periodontite pode levar à destruição da gengiva, ligamento periodontal e osso alveolar. A gengiva inflamada pode sangrar quando tocada com uma sonda ou raspador ultrassônico. Em tais pacientes, presume-se que a manipulação do tecido inflamado durante uma limpeza dentária ativa a via nociceptiva (isto é, é doloroso). Em casos de doença periodontal avançada, a extração de dentes pode ser necessária, e a remoção cirúrgica resultará inevitavelmente em dor e edema.

Rimadyl Injetável trata a inflamação primária e a dor associada à cascata inflamatória. Mesmo quando as extrações de dentes ou de um dente não são realizadas, a administração pré-operatória de Rimadyl Injetável pode oferecer grande benefício. A via de administração injetável proporciona analgesia ao paciente anestesiado em jejum que se submete aos procedimentos dentários, e uma injeção única de Rimadyl por via subcutânea proporciona 24 horas de analgesia. Eliminar a necessidade de dosagem oral adicional por um dia todo minimiza a necessidade de adesão do cliente durante o período pós-operatório imediato, bem como a administração de uma medicação oral a um cão que possa estar sentindo dor oral.

Procedimentos dentários em cães são realizados sob anestesia geral. Uma avaliação pré-anestésica do paciente (incluindo exame físico, painel sanguíneo, gravidade específica da urina, e outros exames diagnósticos) é essencial no auxílio à escolha do regime de medicamento mais adequado para pré-medicação, indução e analgesia pós-operatória. É essencial que o paciente esteja bem hidratado e normovolêmico durante a cirurgia. Uma vez que muitos pacientes estão em jejum antes da cirurgia, o uso judicioso de fluidos intravenosos (IV) deve ser parte de todos os protocolos anestésicos.^{33,34} Como com qualquer evento anestésico, o monitoramento adequado é essencial e deve incluir o monitoramento da pressão sanguínea ao longo do procedimento.

SEGURANÇA DO RIMADYL INJETÁVEL

Embora, geralmente, sejam considerados seguros, todos os AINE de uso veterinário aprovados têm o potencial de causar efeitos adversos, independentemente da seletividade para COX-1 e COX-2 ou via de administração. Portanto, a segurança de Rimadyl Injetável tem sido monitorada e investigada amplamente.

Farmacovigilância de Rimadyl Injetável

A Farmacovigilância refere-se à colheita, avaliação, relato, detecção e prevenção de reações medicamentosas associadas a um produto farmacêutico. Relatórios sobre as reações medicamentosas em animais de estimação são enviados por veterinários e donos de animais. Ao relatar os eventos adversos, a frequência é frequentemente qualificada por termos descritivos tais como comum, não frequente, rara ou muito rara, conforme definido na Tabela 4.³⁵

Tabela 4 - Definições utilizadas para descrever a frequência de reações adversas do medicamento.³⁵

Termo descritivo	Frequência
Muito Comum	> 1/10
Comum (frequente)	> 1/100 porém < 1/10
Não frequente (incomum)	> 1/1000 porém < 1/100
Rara	> 1/10.000 porém < 1/1000
Muito Rara	< 1/10.000

Um sumário desses relatórios envolvendo Rimadyl Injetável de 2003 a 2013 é apresentado na Tabela 5 (dados de 2003 representam um ano parcial, após a aprovação de Rimadyl Injetável em março).³⁶ Um 'caso' representa um evento adverso para um animal, enquanto um 'relato' representa um sintoma único ou sinal clínico (múltiplos sinais clínicos ou relatos poderiam ser incluídos em um único caso). Portanto, o número de relatos é maior que o número de casos relatados, o que é encontrado na parte inferior da coluna para cada ano.

Todos os relatos de eventos adversos para Rimadyl Injetável estão incluídos na Tabela 5, independentemente da causalidade. Em outras palavras, mesmo que as circunstâncias sob as quais os eventos adversos ocorreram indicassem que alguma outra causa

foi mais provável que a administração de Rimadyl Injetável para resultar nos sinais clínicos (tal como uma doença subjacente ou a administração de outro medicamento), o relato ainda foi incluído. Os dados na Tabela 5 indicam que os relatos de eventos adversos para o Rimadyl Injetável foram 'raros' ou 'muito raros', e que as taxas relatadas permaneceram constantes ou diminuíram ao longo do tempo.

A discussão a seguir revisa os estudos de segurança de Rimadyl, com um resumo breve na Tabela 6.

Segurança Renal de Rimadyl Injetável

Dados de Farmacovigilância indicam que eventos adversos renais de Rimadyl Injetável são relatados muito raramente. Quatro estudos separados confirmaram que a administração pré-operatória de Rimadyl Injetável em cães normovolêmicos e normotensos resultou em nenhuma diferença significativa, quando comparada aos grupos controle tratados com placebo, em vários parâmetros renais incluindo taxa de filtração glomerular (TFG), nitrogênio sérico derivado de ureia (BUN), creatinina sérica, proteína urinária, creatinina urinária, ou a razão GGT urinária/creatinina urinária.³⁰⁻⁷⁰ Outro estudo avaliou os efeitos da administração pré ou pós-operatória de Rimadyl Injetável sobre a função renal em cães com pressão sanguínea baixa (pressão arterial média mantida a 65 mmHg).⁴¹ Nenhuma diferença significativa nos valores hematológicos, bioquímicos séricos, de urinálise, angiotensina II e arginina-vasopressina ou TFG (medida com cintilografia) foi detectada na comparação com os controles tratados com solução salina.

Uma equipe de pesquisa avaliou a depuração de creatinina (DP) em cães 24 horas após a castração.⁴² A DP média foi significativamente menor ($P < 0,01$) para cães tratados com Rimadyl Injetável e cetoprofeno comparada aos animais controle (valores de DP: $2,29 \pm 0,17$ mL/kg/m; $2,07 \pm 0,45$ mL/kg/m; $3,12 \pm 0,85$ mL/kg/m, respectivamente). Embora os valores médios de DP para os grupos de Rimadyl e cetoprofeno tenham sido menores que aqueles dos cães de controle, os valores estavam dentro da variação normal (2-5 mL/kg/m) para cães não-anestesiados e semelhantes a outro estudo avaliando a TFG

Tabela 5 - Relatórios de Farmacovigilância de reações medicamentosas em cães envolvendo Rimadyl Injetável de 2003 a 2013.³⁵

VeDDRA SOC	2003		2004		2005		2006		2007		2008	
	Nº de relatos	Nº por 10.000	Nº de relatos	Nº por 10.000	Nº de relatos	Nº por 10.000	Nº de relatos	Nº por 10.000	Nº de relatos	Nº por 10.000	Nº de relatos	Nº por 10.000
Distúrbios do trato digestivo	28	0,48	107	1,46	122	1,25	184	2,07	170	1,63	120	1,24
Distúrbios hepatobiliares	12	0,21	36	0,49	34	0,35	57	0,64	50	0,48	38	0,39
Distúrbios renais e urinários	13	0,22	22	0,3	31	0,32	55	0,62	71	0,68	46	0,48
Distúrbios neurológicos	3	0,05	38	0,52	38	0,39	48	0,54	38	0,36	45	0,47
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	26	0,45	74	1,01	95	0,98	82	0,92	93	0,89	63	0,65
Óbito (resultado)*	12	0,21	40	0,55	60	0,62	55	0,62	42	0,4	45	0,47
Distúrbios comportamentais	3	0,05	22	0,3	22	0,23	22	0,25	24	0,23	28	0,29
Distúrbios de pele e anexos	12	0,21	41	0,56	69	0,71	58	0,65	34	0,33	27	0,28
Distúrbios do sistema imune	1	0,02	15	0,21	19	0,2	13	0,15	20	0,19	19	0,2
Distúrbios no local de injeção	7	0,12	38	0,52	46	0,47	45	0,51	36	0,34	40	0,41
Total de casos	63	1,08	158	2,16	202	2,07	171	1,93	181	1,73	148	1,46
Nº aprox. de cães tratados	580.856		731.159		973.598		887.871		1.043.902		964.985	
Total de casos / ~nº. cães tratados	0,000108		0,0002161		0,00020748		0,0001926		0,0001926		0,00015337	

* Óbito (inclui eutanásia) como resultado de caso.

Tabela 5- Relatórios de Farmacovigilância de reações medicamentosas em cães envolvendo Rimadyl Injetável de 2003 a 2013.³⁵ (continuação)

VeDDRA SOC	2009		2010		2011		2012		2013	
	Nº de relatos	Nº por 10.000	Nº de relatos	Nº por 10.000	Nº de relatos	Nº por 10.000	Nº de relatos	Nº por 10.000	Nº de relatos	Nº por 10.000
Distúrbios do trato digestivo	130	1,35	109	1,12	115	1,05	117	1,02	68	0,59
Distúrbios hepatobiliares	29	0,3	29	0,3	44	0,4	34	0,3	40	0,35
Distúrbios renais e urinários	33	0,34	40	0,41	33	0,3	44	0,38	30	0,26
Distúrbios neurológicos	52	0,54	22	0,23	47	0,43	33	0,29	31	0,27
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	45	0,47	51	0,52	36	0,33	49	0,43	35	0,31
Óbito (resultado) ^a	39	0,41	28	0,29	32	0,29	24	0,21	18	0,16
Distúrbios comportamentais	18	0,19	10	0,1	17	0,16	13	0,11	17	0,15
Distúrbios de pele e anexos	22	0,23	25	0,26	38	0,35	47	0,41	30	0,26
Distúrbios do sistema imune	10	0,1	8	0,08	10	0,09	9	0,08	7	0,06
Distúrbios no local de injeção	38	0,4	23	0,24	54	0,49	79	0,69	31	0,27
Total de casos	152	1,58	113	1,16	141	1,29	133	1,16	155	1,35
Nº aprox. de cães tratados	960.977		974.348		1.095.689		1.147.106		1.329.902	
Total de casos / ~nº. cães tratados	0,00015817		0,00011597		0,00012869		0,00011594		0,00011655	

^a Óbito (inclui eutanásia) como resultado de caso.

utilizando DP em cães anestesiados.⁴⁰

Um estudo de função renal avaliou 40 cães (10 cães/grupo) tratados com Rimadyl Injetável, cetoprofeno, ou cetorolaco comparados a um grupo controle tratado com morfina.⁴³ Nenhuma diferença foi observada nas enzimas na urina ou na razão ALP: creatinina urinárias. Pesquisadores concluíram que o uso perioperatório de AINE não foi contraindicado e que Rimadyl teve o menor efeito na função e integridade renal.

Dois estudos separados avaliaram os efeitos de Rimadyl oral, ibuprofeno ou etodolaco na função renal, quando administrados sozinhos ou em combinação com furosemida, utilizando a administração de furosemida como um modelo de cães co depleção de volume.^{44,45} Esses estudos mostraram que as mudanças temporárias na função renal ocorrem quando AINE são administrados de forma concomitante com diuréticos, e confirmam precauções prévias em relação ao uso concomitante dessas duas classes de medicamentos.

Em suma, AINE têm pouco efeito na perfusão renal quando o fluxo sanguíneo renal está normal, porém podem interferir na função autorregulatória das prostaglandinas, a qual se torna importante durante a hipotensão ou hipovolemia. A inibição das enzimas COX-2 e prostaglandinas pode interferir na habilidade do organismo de compensar as reduções no fluxo sanguíneo renal, levando potencialmente ao dano renal. Estudos avaliando os efeitos da administração pré-operatória de Rimadyl não encontraram nenhum efeito relevante clinicamente em cães saudáveis que são normotensos ou têm pressão sanguínea baixa.^{37-41,43} Efeitos renais temporários foram identificados em cães que foram 'depletados de volume' artificialmente a partir de 8 dias da administração concomitante com furosemida, porém todos os parâmetros voltaram ao normal após a suspensão do medicamento.^{44,45}

O uso pré-operatório de AINE para o controle da dor pós-operatória é adequado em pacientes saudáveis, normais. Pacientes em risco para toxicidade renal são aqueles que estão desidratados, em terapia diurética concomitante, ou têm disfunção renal, cardiovascular ou hepática. A terapia com AINE deve ser evitada em cães com perfusão renal reduzida devido ao choque,

desidratação e hemorragia. Se a hipotensão ou hipovolemia intra-operatória for um problema, então, a administração de AINE pode ser adiada até a homeostase cardiovascular ter sido restaurada.

Segurança Plaquetária de Rimadyl Injetável

Os efeitos de Rimadyl Injetável na coagulação foram avaliados nos estudos enviados ao FDA para confirmar a indicação para controle da dor e inflamação pós-operatória (Tabela 6).¹⁷ Nenhuma diferença significativa foi observada nos parâmetros de coagulação dos cães tratados com Rimadyl Injetável 2 horas antes da cirurgia, comparados aos cães de controle por placebo. Desde a aprovação, os dados de Farmacovigilância mostram que os eventos adversos de distúrbios sanguíneos relatados para Rimadyl Injetável são raros a muitos raros.

Estudos adicionais foram realizados após a aprovação de Rimadyl Injetável (Tabela 6). Um estudo avaliou os efeitos hemostáticos de Rimadyl Injetável administrado 1 hora antes da cirurgia ortopédica, ou logo após a extubação, seguido de Rimadyl oral uma vez ao dia por 4 dias.³⁷ Os impactos na hemostasia foram considerados como induzidos por trauma e não foram significativos clinicamente em nenhum momento durante o estudo. A maioria dos valores voltou ao normal durante o período pós-operatório de 4 dias. Outros estudos avaliando os efeitos em curto prazo da formulação oral de Rimadyl sobre a hemostasia apresentaram resultados variáveis no teste de função de plaquetas; os tempos de sangramento foram normais e nenhum efeito clínico sobre a coagulação foi observado.^{46,47}

Em suma, os estudos avaliando os efeitos hemostáticos das formulações oral ou injetável de Rimadyl por até 7 dias não encontraram nenhum impacto clinicamente relevante sobre a função de plaquetas ou coagulação. No entanto, uma vez que todos os AINE exercem algum grau de inibição à COX-1, a função das plaquetas e os parâmetros de coagulação devem ser avaliados antes do uso de AINE perioperatório, sempre que os fatores de risco para sangramento estiverem presentes. O uso de AINE em cães com deficiências conhecidas de plaquetas ou defeitos de coagulação não é recomendado.

Finalidade	Referência	Situação Clínica	Dosagem & administração	Resultados do Rimadyl
Segurança renal	Bergman HM, et al. <i>Am J Vet Res</i> 2005 ³⁷ Freundin JHM, et al. <i>Am J Vet Res</i> 2006 ³⁸ Crandell DE, et al. <i>Am J Vet Res</i> 2004 ³⁹ Boscan P, et al. <i>Am J Vet Res</i> 2010 ⁴⁰	Cães normovolêmicos e normotensos	Injeção pré-operatória de Rimadyl	Nenhuma diferença significativa em todos os parâmetros renais comparado aos controles
Segurança renal	Bostram IM, et al. <i>Am J Vet Res</i> 2002 ⁴¹	Pressão sanguínea baixa	Injeção de Rimadyl por via intravenosa 4 mg/kg, pré-operatória ou pós-operatória	Nenhuma diferença significativa nos parâmetros renais
Depuração de creatinina vs Cetoprofeno e controles	Forsyth SF, et al. <i>J Sm Anim Pract</i> 2000 ⁴²	Castração	Injeção de Rimadyl por via subcutânea 4 mg/kg, injeção de cetoprofeno por via subcutânea 2 mg/kg	Depuração de creatinina significativamente inferior comparada aos controles; resultados semelhantes ao cetoprofeno, depuração de creatinina dentro dos limites normais.
Estudo de função renal comparando ao cetoprofeno, cetorolaco e morfina	Lobetti RG, et al. <i>Am J Vet Res</i> 2000 ⁴³		Injeção de Rimadyl por via subcutânea 4 mg/kg, injeção de cetoprofeno por via subcutânea 1 mg/kg, injeção de cetorolaco por via subcutânea 0,5 morfina/kg, injeção de morfina por via subcutânea 0,1 mg/kg	Menor efeito sobre a integridade e função renal.
Segurança renal dos AINE sozinhos ou em combinação com furosemida	Surdyk KK, et al. <i>Intern J Appl Vet Med</i> 2011 ⁴⁴ Surdyk KK, et al. <i>Am J Vet Res</i> 2012 ⁴⁵	Cães depletados de volume	Rymadil, ibuprofeno ou etodolaco Furosemida	Mudanças temporárias na função renal quando administrado em combinação com diuréticos
Segurança para plaquetas	NADA 2003 ¹⁷		Injeção de Rimadyl por via subcutânea 4,4 mg/kg 2 horas, pré-operatória	Nenhuma diferença significativa na coagulação comparada aos controles
Hemostasia	Bergman HM, et al. <i>Am J Vet Res</i> 2005 ³⁷		Injeção de Rimadyl por via subcutânea 4 mg/kg 1 hora, pré-operatória, e diária oral por 4 dias pós-operatório	Nenhuma diferença significativa nos parâmetros hemostáticos vs controles
Hemostasia	Blois SL, et al. <i>Am J Vet Res</i> 2010 ⁴⁶		Rimadyl 4,4 mg/kg uma vez ao dia, 7 d	Nenhuma diferença significativa comparada aos valores basais
Hemostasia	Mullin KB, et al. <i>Vet Anaesth Analg</i> 2012 ⁴⁷		Rimadyl 2,2 mg/kg duas vezes ao dia, 7 d Rimadyl 4,4 mg/kg uma vez ao dia, 7 d	Função prolongada das plaquetas a partir dos valores basais; no entanto, não correlacionada a deficiências de coagulação
Segurança GI	Reimer ME, et al. <i>J Vet Intern Med</i> 1999 ⁵¹	Cães saudáveis	Rimadyl oral 2,2 mg/kg a cada 12 h por 28 d Aspirina tamponada oral 16,5 mg/kg a cada 12 h Etodolaco oral 12,8 mg/kg a cada 24 h	Desenvolvimento da lesão gastroduodenal significativamente menor que a aspirina tamponada; nenhuma diferença significativa vs. etodolaco ou controles
Segurança GI	Luna SPL, et al. <i>Am J Vet Res</i> 2007 ⁵²		Rimadyl oral 4 mg/kg Etodolaco oral 15 mg/kg, meloxicam 0,1 mg/kg, cetoprofeno 2 mg/kg e 1 mg/kg, flunixin 1 mg/kg	Induziu a frequência mais baixa dos efeitos adversos gastrointestinais
Segurança GI	NADA 2003 ¹⁷		Injeção de Rimadyl por via subcutânea 4,4 mg/kg 2 horas, pré-operatória	Baixa incidência de efeitos adversos GI, comparável aos controles
Consolidação óssea	Ochi H, et al. <i>Am J Vet Res</i> 2011 ⁵⁶	Osteotomia de reparo médio-diafisário da tibia com pino intramedular	Rimadyl oral 2,2 mg/kg a cada 12 h por 120 d	Evidência de consolidação tardia; no entanto, os resultados não extrapolaram as situações clínicas; cuidado recomendado se os cães tiverem condições que atrasam a consolidação óssea

Segurança GI de Rimadyl Injetável

Dados de Farmacovigilância indicam que eventos adversos GI de Rimadyl Injetável são relatados raramente ou muito raramente. Rimadyl é considerado como poupador de COX-1, e a importância de um AINE poupador de COX-1 aprovado para cães foi ilustrada em um estudo onde cães receberam Rimadyl, etodolaco ou aspirina, seguidos de avaliação endoscópica e histopatológica da mucosa gástrica e duodenal (Tabela 6).⁵¹ Todos os cães tratados com aspirina tamponada tiveram erosões gástricas e lesões hemorrágicas de submucosa significativamente maiores comparados aos outros grupos. Somente lesões menores da mucosa gástrica foram observadas em cães tratados com

Rimadyl ou etodolaco, e essas mudanças foram semelhantes às mudanças observadas no grupo de controle por placebo.

Um estudo clínico avaliou os efeitos adversos do uso em longo prazo de um grupo de AINE.⁵² Os medicamentos que eram mais poupadores de COX-1 (tais como Rimadyl e meloxicam) geraram menos efeitos adversos que os medicamentos com efeitos inibitórios maiores em COX-1 (incluindo etodolaco, flunixin meglumine e cetoprofeno). Outros estudos comparando os efeitos GI de vários AINE para cães aprovados pelo FDA não encontraram nenhum impacto significativo nos resultados clínicos (baseados na avaliação GI histopatológica e endoscópica).⁵³⁻⁵⁵ Embora AINE sejam bem tolerados na vasta maioria dos cães, os

sinais GI são os eventos adversos mais comuns associados a essa classe de medicamentos.^{17,48-50} Em estudos clínicos, a frequência de efeitos adversos GI após a injeção única perioperatória de Rimadyl foi baixa e comparável à taxa de incidência nos controles por placebo,¹⁷ e eventos adversos relatados são raros a muito raros.³⁶ Uma vez que muitos cães continuam o tratamento pós-operatório com Rimadyl oral por muitos dias ou mais tempo, seguido da injeção perioperatória, os clientes devem ser aconselhados sobre o potencial para os efeitos GI colaterais e monitorar seus cães de acordo.

A seleção adequada do paciente é importante, incluindo evitar o uso de AINE em cães com um histórico de intolerância ao AINE, doença GI pré-existente ou disfunção renal ou hepática. AINE não devem ser administrados de forma concomitante com glicocorticoides ou outros AINE, e o veterinário deve estar ciente de todas as medicações administradas concomitantemente, incluindo medicamentos de venda livre, aspirina e medicações tóxicas que contêm glicocorticoides.

Rimadyl e Consolidação óssea

Um estudo do tipo cohort recente e meta-análises de estudos clínicos humanos não encontraram nenhuma correlação entre o uso de AINE e a ocorrência de não uniões após o reparo cirúrgico de fraturas. Estudos avaliando os efeitos de AINE na consolidação óssea em roedores e coelhos descobriram que o tratamento por 14 dias não afeta a consolidação óssea, e o atraso na consolidação óssea, observado com o tratamento de longo prazo, foi reversível. Estudos clínicos em larga escala avaliando os efeitos de AINE na consolidação óssea em cães não foram realizados. Embora o efeito de AINE na consolidação óssea em cães não tenha sido avaliado em ensaios clínicos de larga escala, os efeitos de Rimadyl na consolidação óssea foram avaliados em um estudo em laboratório, onde uma osteotomia tibial transversal médio-diafisiária foi reparada com um pino intramedular.⁵⁶ Rimadyl (oral) foi administrado em 6 dos cães por 120 dias. Quando comparados aos 6 cães controle, os 6 cães tratados com Rimadyl tiveram consolidação tardia. Os resultados mostraram evidências de consolidação tardia no grupo de Rimadyl comparado ao grupo de controle. No entanto, os autores não concluíram que o AINE foi uma escolha analgésica inadequada nas cirurgias ortopédicas, porém recomendaram cuidado ao tratar fraturas que tiveram atrasos na consolidação ou em cães com doenças que predispõem a atrasos na consolidação óssea. O uso judicioso de AINE após o reparo de fratura é uma prática comum em pacientes veterinários, e é recomendado por inúmeros dias após o tratamento de fraturas ósseas ou outra cirurgia ortopédica.⁵⁷ Embora o uso de AINE no controle da dor pós-operatória associada às fraturas seja uma prática comum, a taxa de não união de fraturas relatadas para cães é de 3,4%,⁵⁸ e os fatores que influenciam a não união após o reparo da fratura incluem a localização da fratura, (fratura radial e ulna), imobilização inadequada, redução inadequada, enfraquecimento do fluxo sanguíneo devido ao trauma (original ou cirúrgico), infecção e perda do osso ou fragmentos ósseos.⁵⁸⁻⁶⁰ Outros fatores gerais

tais como idade, terapia com alta dose de corticosteroide ou alteração metabólica da atividade osteoblástica também podem afetar a taxa de consolidação óssea, porém são fatores incomuns que contribuem para a união tardia ou não união de fraturas. Os benefícios de AINE em proporcionar analgesia e, assim, alcançar a mobilização precoce, suporte de peso, e retorno à função, devem ser ponderados contra o risco de consolidação óssea tardia.

FLEXIBILIDADE DE DOSAGEM E CONTINUIDADE DA ANALGESIA

Rimadyl foi o primeiro AINE disponível em ambas as formulações, sendo ambas indicadas para o controle da dor e inflamação, nos pós-operatórios associados às cirurgias ortopédicas e dos tecidos moles para cães, e aprovado para uso em filhotes a partir de 6 semanas de idade.¹ Ambas as formulações podem ser administradas como dose diária única de 4,4 mg/kg por peso corporal (2 mg/lb) ou 2,2 mg/kg (1 mg/lb), a cada 12 horas.

Rimadyl Injetável é aprovado para administração através de injeção por via subcutânea, um método conveniente de administração que não necessita de acesso intravenoso. Os perfis farmacocinéticos das formulações oral e injetável de Rimadyl são semelhantes e a exposição total do medicamento é considerada bioequivalente. Dessa maneira, ambas as formas farmacêuticas podem ser utilizadas de modo intercambiável.^{17,25}

A disponibilidade de Rimadyl em ambas as formas, injetável e oral, permite que os veterinários proporcionem continuidade de analgesia através do uso da mesma medicação durante todo o período perioperatório. O uso pré-operatório de Rimadyl Injetável na dose de 4,4 mg/kg fornece 24 horas de manejo da dor. A formulação oral pode ser utilizada para continuar o manejo da dor pós-operatória depois que o paciente volta para casa. Além disso, com a tendência da realização de esterilização e castração em filhotes muito novos, Rimadyl oferece uma opção adequada aos médicos veterinários para proporcionar o alívio da dor em cães a partir de 6 semanas de idade.

Ambas as formas de Rimadyl, oral e injetável, são aprovadas para administração pré-operatória para controle da dor pós-operatória. No entanto, o uso da formulação injetável pode proporcionar alguns benefícios adicionais. Muitas pré-medicações anestésicas podem causar vômito e podem eliminar potencialmente um medicamento administrado por via oral antes de sua total absorção. Além disso, o estresse vivenciado durante o período perioperatório e o efeito dos medicamentos anestésicos na motilidade GI podem interferir na absorção normal de um AINE administrado por via oral, resultando em uma analgesia pós-operatória pouco otimizada. Utilizar o Rimadyl Injetável no pré-operatório elimina as variações na absorção dos medicamentos administrados por via oral que possam ocorrer durante o período perioperatório e proporciona um nível previsível do manejo da dor durante e após o procedimento, por até 24 horas.

CONCLUSÕES

Estudos clínicos e farmacocinéticos confirmam os benefícios da administração de Rimadyl Injetável pré-operatório para controlar a dor pós-operatória em cães, já que os cães que receberam Rimadyl antes da cirurgia tiveram uma analgesia pós-operatória melhor que os cães que receberam Rimadyl após a cirurgia. Motivos para melhoria do manejo da dor com a administração pré-operatória vs. administração pós-operatória podem ser atribuídos a muitos fatores, incluindo:

- 1) As propriedades farmacocinéticas de Rimadyl;
- 2) Os efeitos de medicamentos anestésicos nas concentrações teciduais;
- 3) Uso da analgesia preventiva.

O manejo preventivo da dor, seguido da analgesia intraoperatória e pós-operatória adequada, pode contornar a sensibilização central e evitar o início da dor crônica intratável. Rimadyl Injetável não proporciona somente analgesia, mas também diminui o edema no sítio cirúrgico, outra vantagem dos anti-inflamatórios que não é fornecida por outras classes de analgésicos.³⁰

O mecanismo de ação que permite que os AINE proporcionem analgesia eficiente também pode ser responsável pelas reações adversas em alguns pacientes. Os AINE para cães aprovados pelo FDA oferecem um perfil de segurança melhor que a aspirina e outros AINE não veterinários. O risco de um

paciente vivenciar uma reação adversa a qualquer um dos AINE aprovados para cães depende de seu estado médico e tolerância ao AINE específico. O tempo de administração de Rimadyl Injetável deve levar em consideração o estado de saúde do paciente. Em caso de preocupações com a perfusão renal ou hemostasia antes ou durante a cirurgia, deve-se considerar outra classe de medicamentos analgésicos. No entanto, em pacientes caninos estáveis, os benefícios da administração de Rimadyl Injetável de forma pré-operatória superam os riscos e fornecem até 24 horas de analgesia.

A seleção do paciente também é importante para garantir que os benefícios do AINE superem o risco de efeitos adversos. O uso de AINEs deve ser evitado em pacientes com doença hepática, renal ou GI subjacente. Evite também o uso concomitante de AINE com corticosteroides, incluindo formulações orais, tópicas ou injetáveis, ou outros AINE.

Os proprietários devem ser instruídos a guardar de forma segura os AINE orais prescritos em uma área inacessível ao animal de estimação para evitar a ingestão acidental. Em todos os casos, os proprietários devem estar cientes de todos os riscos potenciais associados a essa classe de medicamentos. Eles também devem ser aconselhados a reconhecer os sinais clínicos associados à toxicidade do AINE, e devem ser aconselhados a descontinuar a administração do AINE e buscar atendimento veterinário, caso esses sinais ocorram.

Referências: 1 - Rimadyl product label, NADA 141-199, 2010 2 - Kukanich B, Bidgood T, Kneisl O. Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2012; 39:69-90. 3 - Miller TA. Protective effects of prostaglandins against gastric mucosal damage: current knowledge and proposed mechanism. *Am J Physiology* 1983; 245:G601-623. 4 - Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999; 106:135-235. 5 - Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38:97-120. 6 - Jackson EK, Gerken SJF, Brash AR, et al. Acute renal artery constriction increases prostaglandin I₂ biosynthesis and renin release in conscious dogs. *J Pharm Exp Ther* 1982; 222:410-413. 7 - Hartner A, Goppelt-Strube M, Hilgers KF. Coordinate expression of cyclooxygenase-2 and renin in the rat kidney in renovascular hypertension. *Hypertension* 1998; 31:201-205. 8 - Miller SB. Prostaglandins in health and disease: an overview. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36:37-49. 9 - Dinchuk JE, Car BD, Focht RJ, et al. Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking COX-2. *Nature* 1995; 378(6555):406-409. 10 - Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, et al. Classic NSAID and selective cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 inhibitors in healing of chronic gastric ulcers. *Microscopy Res Tech* 2001; 53:343-353. 11 - Woolf C. Somatic pain: pathogenesis and prevention. *Brit J Anesthesia* 1995; 75:169-175. 12 - Woolf C J, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288:1765-1768. 13 - Vardeh D, Wang D, Costigan M, et al. COX2 in CNS neural cells mediates inflammatory mechanical pain hypersensitivity in mice. *J Clin Invest* 2009; 119:287-294. 14 - Lascelles BD, Cripps PJ, Jones A, et al. Efficacy and kinetics of carprofen, administered pre-operatively or post-operatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet Surg* 1998; 27:568-582. 15 - Malmgren AB, Geisslinger G. Hyperalgesia mediated spinal glutamate or Substance P receptor blocked by cyclooxygenase inhibitors. *Science* 1992; 257:1276-1279. 16 - Burian M, Geisslinger G. Cox-dependent mechanisms involved in antinociceptive actions of NSAIDs at central and peripheral sites. *Pharm Therap* 2005; 107:139-154. 17 - Rimadyl Injectable (carprofen) Freedom of Information summary, NADA 141-199, March 3, 2003, April 2 2003. 18 - Lascelles BD, Butterworth SJ, Waterman-Pearson AE. Post-operative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs. *Vet Rec* 1994; 134(8):187-191. 19 - Welsh EM, Nolan AM, Reid J. The steady-state pharmacokinetics and bioequivalence of carprofen administered orally and subcutaneously in dogs. *J Vet Pharm Therap* 2003; 26:187-192. 20 - Slingsby LS, Waterman-Pearson AE. Analgesic effects in dogs of carprofen and pethidine together compared with the effects of either drug alone. *Vet Rec* 2001; 148:441-444. 21 - Laredo FG, Belda E, Murciano J, et al. Comparison of the analgesic effects of meloxicam and carprofen administered pre-operatively to dogs undergoing orthopaedic surgery. *Vet Rec* 2004; 155:667-671. 22 - McKellar QA, Delatour P, Lees P. Stereospecific pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the dog. *J Vet Pharm Therap* 1994; 17:447-454. 23 - Riviere JE, Papich MG. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 9th ed, Wiley Blackwell, 2009. 24 - Ochroch EA, Mardini IA, Gottschalk A. What is the role of NSAIDs in pre-emptive analgesia? *Drugs* 2003; 63:2709-2723. 25 - Clark TP, Chieffo C, Huhn JC, et al. The steady-state pharmacokinetics and bioequivalence of carprofen administered orally and subcutaneously in dogs. *J Vet Pharm Therap* 2003; 26:187-192. 26 - Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. From preemptive to preventive analgesia. *Current Opin Anaesth* 2006; 19:551-555. 27 - Katz J, McCartney CJL. Current status of pre-emptive analgesia. *Current Opin Anaesth* 2002; 15:435-441. 28 - Radi ZA. Pathophysiology of cyclooxygenase inhibition in animal models. *Toxicol Pathol* 2009; 37:34-46. 29 - Bufalari A, Maggio C, Cerasoli I, et al. Preemptive carprofen for perioperative analgesia in dogs undergoing tibial plateau leveling osteotomy (TPLO): a prospective, randomized blinded, placebo controlled clinical trial. *Schweizer Archiv Tierheilkunde* 2012; 154:105-111. 30 - Shih AC, Robertson S, Isaza N, et al. Comparison between analgesic effects of buprenorphine, carprofen, and buprenorphine with carprofen for canine ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 2008; 35:69-79. 31 - Dziki TB, Joubert KE, Venter LJ, et al. Comparison of morphine and carprofen alone or in combination for analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *J South Africa Vet Assoc* 2006; 77:120-126. 32 - Lund EM, Armstrong PJ, Kirk CA, et al. Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 214:1336-1341. 33 - Bednarski R, Grimm K, Harvey R, et al. AAHA Anesthesia Guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2001; 47:377-385. 34 - Davis H, Jensen T, Johnson A, et al. AAH Fluid Therapy Guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2013; 49:149-159. 35 - World Health Organization. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/definitions.pdf Accessed 18 Sep 2014. 36 - Rimadyl Injectable Pharmacovigilance Report, 2003-2013, data on file, Zoetis, Inc. 37 - Bergman HM, Nolte UJ, Kramer S. Effect of peri-operative administration of carprofen on renal function and hemostasis in dogs undergoing surgery for fracture repair. *Am J Vet Res* 2005; 66:1356-1363. 38 - Frennd JHM, Bostrom IM, Kampa N, et al. Effect of carprofen on renal function during medetomidine-propofol-isoflurane anesthesia in dogs. *Am J Vet Res* 2006; 67:1967-1973. 39 - Crandell DE, Mathews KA, Dyson DH. Effect of meloxicam and carprofen on renal function when administered to healthy dogs prior to anesthesia and painful stimulation. *Am J Vet Res* 2004; 65:1384-1390. 40 - Boscan P, Popyendop BH, Saio KT, et al. Fluid balance, glomerular filtration rate and urine output in dogs anesthetized for an orthopedic procedures. *Am J Vet Res* 2010; 71:501-507. 41 - Bostrom IM, Nyman GC, Lord PE, et al. Effects of carprofen on renal function and results of serum biochemical and hematological analysis in anesthetized dogs that had low blood pressure during anesthesia. *Am J Vet Res* 2002; 63:712-721. 42 - Forsyth SF, Guilford WG, Pfeiffer DU. Effect of NSAID administration on creatinine clearance in healthy dogs undergoing anaesthesia and surgery. *J Sm Anim Pract* 2000; 41:547-550. 43 - Lobetti RG, Joubert KE. Effect of administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs before surgery on renal function in clinical normal dogs. *Am J Vet Res* 2000; 61:1501-1506. 44 - Surdyk KK, Sloan DL, Brown SA. Evaluation of the renal effects of ibuprofen and carprofen in euolemic and volume-depleted dogs. *Intern J Appl Res Vet Med* 2011; 9:129-136. 45 - Surdyk KK, Sloan DL, Brown SA. Renal effects of carprofen and etodolac in euolemic and volume-depleted dogs. *Am J Vet Res* 2012; 73:1485-1490. 46 - Blois SL, Allen DG, Wood RD, et al. Effects of aspirin, carprofen, deracoxib and meloxicam on platelet function and systemic prostaglandin concentration in healthy dogs. *Am J Vet Res* 2010; 71:349-358. 47 - Mullin KB, Thomason JM, Lunsford KV, et al. Effects of carprofen, meloxicam and deracoxib on platelet function in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2012; 39:206-217. 48 - Deramax Freedom of Information summary, NADA 141-203, 2011. 49 - Previcox Freedom of Information summary, NADA 141-230, 2010. 50 - Metacam Freedom of Information summary, 141-213, 2010. 51 - Reimer ME, Johnston SA, Leib MS, et al. The gastrointestinal effects of buffered aspirin, carprofen and etodolac in healthy dogs. *J Vet Intern Med* 1999; 13:472-477. 52 - Luna SPL, Basilio AC, Steagall PV, et al. Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen and meloxicam in dogs. *Am J Vet Res* 2007; 68:258-264. 53 - Dowers KL, Uhrig SR, Mama KR, et al. Effect of short-term sequential administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the stomach and proximal portion of the duodenum in healthy dogs. *Am J Vet Res* 2006; 67:1794-1801. 54 - Wooten JG, Blikslager AT, Ryan KA, et al. Cyclooxygenase expression and prostanooids production in pyloric and duodenal mucosae in dogs after administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Vet Res* 2008; 69:457-464. 55 - Wooten JG, Blikslager AT, Marks SL, et al. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with varied cyclooxygenase-2 selectivity on cyclooxygenase protein and prostanooids concentrations in pyloric and duodenal mucosa of dogs. *Am J Vet Res* 2009; 70:1243-1249. 56 - Ochi H, Hara Y, Asou Y, et al. Effects of long-term administration of carprofen on healing of a tibial osteotomy in dog. *Am J Vet Res* 2011; 72:634-41. 57 - Johnson AL. Fundamentals in orthopedic surgery and fracture management. In: *Small Animal Surgery*, 4th edition, Fossum TW et al. eds, Elsevier, Canada. 2013; 1033-1105. 58 - Attilola M, Sumner SG. Nonunion fractures in dogs. *J Vet Orthop* 1984; 3:21-24. 59 - Hunt JM, Aitken ML, Denny HR, et al. The complications of diaphyseal fractures in dogs: a review of 100 cases. *J Small Anim Pract* 1980; 21:103-119. 60 - Piermattei DL, Flo GL, DeCamp CE. Delayed union and nonunion. In: *Handbook of Small Animal Orthopedics and Fracture Repair*, 4th edition, Piermattei DL, Flo GL, DeCamp CE, eds. Philadelphia, Saunders. 2006; 168-175.