

## **Efeitos do meloxicam sobre as avaliações hematológica e bioquímica renal de cães adultos saudáveis**

*(Evaluation of hematological and biochemical renal effects of oral administration of meloxicam in dogs)*

CARNEIRO, S.C.M.C.<sup>1</sup>; FONSECA-ALVES, C.E.<sup>2\*</sup>, VICENTE, I.S.T.<sup>2</sup>, MARTINS, A.F.<sup>1</sup>, FIORAVANTI, M.C.S.<sup>3</sup>

1. Hospital Veterinário, Escola de Veterinária e Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia-GO.

2. Departamento de Clínica Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho", UNESP, Botucatu-SP.

3. Docente do Setor de Clínica Veterinária, Departamento de Medicina Veterinária, Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia-GO.

\*Endereço para correspondência principal: Distrito de Rubião Jr. s/n, Departamento de Clínica Veterinária, FMVZ-UNESP, Botucatu. CEP: 18.618-970. Botucatu – São Paulo, Brasil. Email: [carloseduardofa@hotmail.com](mailto:carloseduardofa@hotmail.com)

Artigo enviado em 10/04/2013, aceito para publicação em 23/05/2013.

### **RESUMO**

Os antiinflamatórios não-esteróides (AINES) estão entre os fármacos mais utilizados na Medicina Veterinária. Dentre eles destaca-se o meloxicam, um moderno derivado oxicano que desenvolve uma atividade inibitória seletiva sobre a COX-2 na cascata biossintética das prostaglandinas. Devido a importâncias dessas drogas na rotina clínica, o presente estudo teve por objetivo avaliar as possíveis alterações hematológicas e renais de cães adultos hígidos tratados com diferentes doses do meloxicam por até quinze dias. Foram utilizados quinze animais da espécie canina, entre machos e fêmeas, sem raça definida e adultos, com peso corpóreo médio entre 10 e 20 kg, o delineamento experimental foi inteiramente casualizado, com três tratamentos e cinco repetições. Os quinze animais foram distribuídos em três grupos experimentais: grupo controle (C; n=5), para o qual foi administrado placebo, via oral, uma vez ao dia; grupo tratado um (T 1; n=5) e grupo tratado dois (T 2; n=2) que receberam dosagens orais diárias de 0,2 mg/kg e de 0,4 mg/kg, respectivamente, durante quinze dias. As avaliações laboratoriais incluíram o hemograma, urinálise, avaliação da função renal (quantificação da uréia e creatinina) e proteinograma (proteína total e albumina). Os animais do grupos T1 e T2 apresentaram alteração laboratoriais no parâmetros hematológico e bioquímica renal estatisticamente significativas, no entanto, não houve nenhuma alteração clínica associada as alterações laboratoriais. Pôde-se concluir com o trabalho que o grupo de animais (T2) que recebeu o dobro da dose recomendada e o grupo (T1) que recebeu a dose indicada do meloxicam não apresentaram alterações clínicas indicativas de disfunção renal em 24 h, 48 h, sete dias e quinze dias após o início do experimento.

**Palavras-Chave:** antiinflamatório, canino, nefropatia, terapêutica, toxicidade.

### **ABSTRACT**

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are among the most popular drugs used in veterinary medicine. Meloxicam is a derivative of oxicano developing a selective inhibitory activity on COX-2 in the biosynthetic cascade of prostaglandins. Because the amounts of these drugs in clinical practice, the present study aimed to evaluate the possible hematological and renal changes in healthy adult dogs treated with different doses of meloxicam for fifteen days. Fifteen animals of the canine species, between males and females, and adults without defined breed, with average body weight between 10 and 20 kg were used in the experimental design was completely randomized design with three treatments and five replications. Fifteen animals were divided into three experimental groups: control group (C, n=5), for which a placebo was administered orally once daily; treated group one (T1, n= 5) and group treated two (T2, n=2) received daily oral doses of 0.2 mg/kg and 0.4 mg/kg, respectively, for fifteen days. Laboratory evaluations included complete blood count, urinalysis, renal function assessment (quantification of urea and creatinine) and protein concentrations (total protein and albumin). The animals of groups T1 and T2 showed a statistically significant change in renal biochemistry and hematology parameters, however, there was no change associated with clinical abnormalities. In conclusion the group of animals (T2) received twice the recommended dose and group that received the indicated dose of meloxicam (T1) showed no clinical changes indicative of renal dysfunction in 24h, 48h, seven and fifteen days after the start of the experiment.

**Key-words:** anti-inflammatory, canine, nephropathy, therapeutical, toxicity.

## INTRODUÇÃO

Os antiinflamatórios não-esteróides (AINES) são compostos que possuem a capacidade inibição, de forma específica ou não, da atividade das ciclooxigenases (JACKSON & HAWKEY, 2000). Os AINES, em sua maioria, atuam sobre as enzimas Ciclooxigenase 1 (COX-1) e Ciclooxigenase 2 (COX-2), em seus canais hidrofóbicos, evitando a formação de prostaglandinas (GAMBATO & PERAZELLA 2003). A eficácia dos AINES é resultado da inibição específica ou não, da atividade das enzimas ciclooxigenases, que resulta no bloqueio da gênese de prostaglandinas e tromboxanos (KAHAN et al., 2002).

O meloxicam é um moderno derivado oxicano que desenvolve uma atividade inibitória seletiva sobre a COX-2 na cascata biossintética das prostaglandinas, ele apresenta-se como um potente antiinflamatório não-esteróide com baixa toxicidade gastrointestinal e renal (ENGEHRDT et al., 1996). Em humanos, apresenta excelente tolerância, ótima ação antiinflamatória, baixa nefrotoxicidade, boa absorção digestiva e ótima biodisponibilidade; assim como longa meia vida de eliminação, o que permite sua administração em dose única diária (FROLICH, 1997).

A ciclooxigenase, principal enzima envolvida na produção de prostaglandinas, apresenta-se sob duas formas, a COX-1 e a COX-2. A COX-1 é uma forma constitutiva desta enzima, que no estômago, é responsável, principalmente pela síntese de prostanóides, substâncias que ajudam na manutenção da integridade da mucosa gástrica por meio de vários processos. Por outro lado, a COX-2 é uma enzima induzida, que estimula a produção de prostanóides envolvidos com a dor e a inflamação (TAVARES, 2000; KNIJFF-DUTMER et al., 2002; WALLACE & SOLDATO, 2002). A COX-2 é indetectável nos tecidos em condições fisiológicas, mas aumenta sua expressão em até 800 vezes durante inflamação ou estímulo mutogênico (ROSÁRIO & RIBEIRO, 2000). Recentemente outras três isoformas foram identificadas e adicionadas à família das enzimas COX. Elas têm

origem no mesmo gene que codifica a enzima COX-1, portanto as enzimas COX-3, COX-1a e COX-1b são consideradas variantes (clones) da COX-1 (Warner & Mitchell, 2002). Há expressão abundante de COX-3 no córtex cerebral de cães e humanos e devido a sua descoberta recente, novos estudos avaliando essas isoformas são necessários para esclarecer seu papel e processos fisiológicos e patológicos (Warner & Mitchell, 2002).

Segundo GAMBATO & PERAZELLA (2003), além de estimular a produção de prostanóides, a COX-2 é importante na fisiologia do sistema renal, responsável pela síntese de prostaglandinas que estão envolvidas no processo de regulação da perfusão e no mecanismo de liberação de renina. Confirmou-se experimentalmente em ratos que a COX-2 é expressa no rim, na mácula densa circundando as células da cortical e na alça de Henle (KAHAN et al., 2002).

A nefrotoxicidade provinda da administração dos AINES não esta totalmente esclarecida (ENGEHRDT et al., 1996). ROCHA & FERNÁNDEZ-ALONSO (2001), relataram um caso de nefrotoxicidade renal por uso de antiinflamatório não-esteróide em ser humano, onde o mesmo apresentou insuficiência renal aguda devido à nefrite tubulointersticial. Indicando que os AINES estão associadas com complicações renais como a hipercalcemia, insuficiência renal e nefrite tubulointersticial. KAHAN et al., (2002) salienta que os AINES tem vários efeitos tóxicos em relação à função renal, sendo que os achados incluem isquemia renal, distúrbios eletrolíticos e necrose renal papilar

A literatura relata as vantagens do meloxicam em relação às outros AINES, dentre elas, agir seletivamente sobre COX 2 (enzima que estimula produção de prostanóides) e ter baixa nefrotoxicidade. Entretanto, são necessários estudos na área de Medicina Veterinária que busquem determinar as particularidades farmacocinéticas e os possíveis efeitos colaterais em cada espécie animal.

Alencar et al. (2002) e Alencar et al. (2003) Avaliaram a margem de segurança do meloxicam em cães sem alterações clínicas. Os autores sugeriram que o meloxicam não apresenta seletividade para COX-2 *in vivo*, devido aos efeitos deletérios dose dependente. Concluindo que o meloxicam deve ser utilizado na dose terapêutica, sob risco de ocorrer efeitos colaterais nos paciente que possam receber doses acima do recomendado ou por período maior que o recomendado.

O objetivo do presente estudo foi avaliar as possíveis alterações hematológicas e renais de cães adultos hígdos, através do hemograma, quantificação da ureia, creatinina, relação proteína/creatinina urinária, proteinograma sérico e pesquisa de sangue oculto nas fezes.

### MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados quinze cães, machos ou fêmeas, sem raça definida (SRD), adultos, com peso corpóreo médio entre 10 e 20 Kg. Os animais permaneceram alojados coletivamente no canil da Escola de Veterinária da UFG, no qual foram distribuídos em oito baias e onde receberam ração comercial e água à vontade. Os animais eram provenientes do Centro de Zoonoses de Goiânia, e foram submetidos a avaliações clínicas e laboratoriais, constatando a higidez dos mesmos, não apresentando nenhuma alteração clínica ou laboratorial. Os animais foram submetidos a um período de adaptação de dez dias e receberam medicamentos para controle de ecto e endoparasitas. O delineamento experimental foi inteiramente casualizado, com três tratamentos e cinco repetições. Os quinze animais foram distribuídos em três grupos experimentais: grupo controle (C; n=5), para o qual foi administrado placebo, via oral, uma vez ao dia; grupo tratado um (T 1; n=5) e grupo tratado dois (T 2; n=5) que receberam dosagens orais diárias de 0,2 e de 0,4 mg/Kg respectivamente, durante quinze dias. As condições clínicas dos animais foram avaliadas, por meio de provas semiológicas

empregadas na rotina para verificação de possíveis efeitos colaterais da administração da droga. Os cães foram examinados diariamente por aferição da frequência cardíaca, frequência respiratória, pulso, temperatura, avaliação das mucosas aparentes e presença de sinais e sintomas clínicos.

As avaliações laboratoriais incluíram o hemograma, a urinálise, a avaliação da função renal (quantificação da uréia e creatinina), relação proteína/creatinina urinária, o proteinograma sérico (dosagem de proteína total e albumina) e pesquisa de sangue oculto nas fezes. As amostras foram colhidas no momento zero, com 24 horas, 48 horas, sete dias e quinze dias após o início do fornecimento do medicamento, sendo 4,5 ml de sangue para a realização do hemograma obtidas por punção da veia jugular em tubo Vacutainer® (Becton Dickinson Ind. Cirúrgicas Ltda, Brasil) de 13 mm X 75 mm, descartáveis, de vidro, com tampa e anticoagulante EDTA K3 (ácido etilediaminotetracético, sal dissódico) a 15% em solução aquosa.

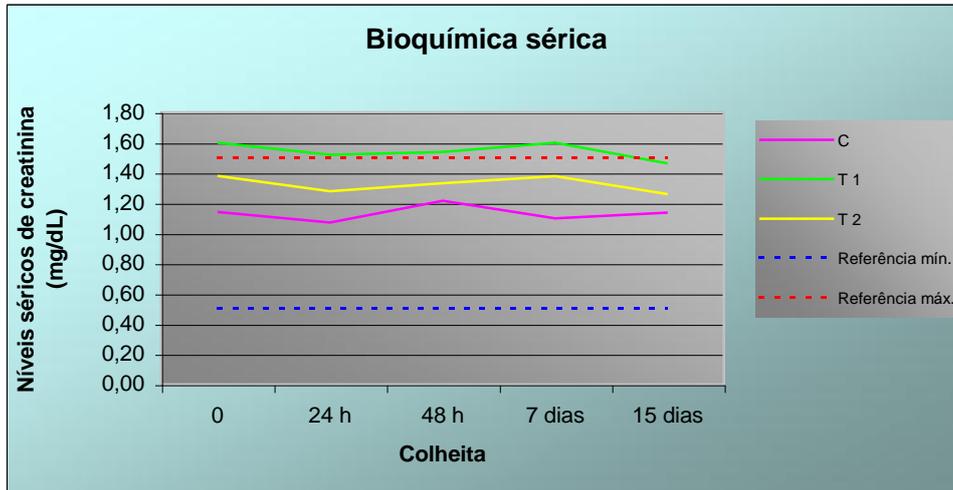
O nível de uréia foi determinado pelo método enzimático colorimétrico, por reação com a urease e a leitura foi realizada utilizando um comprimento de onda de 600 nm. A creatinina sérica foi determinada pelo método de Jaffe modificado, por reação com o picrato alcalino. A leitura foi realizada utilizando comprimento de onda de 520 nm. As proteínas séricas foram determinadas pelo método colorimétrico, por reação com o biureto. A leitura foi feita utilizando um comprimento de onda de 550 nm.

Foi realizado estatística descritiva com determinação da média e desvio padrão. Os testes estatísticos foram realizados pelo programa de sistema para análises estatísticas (UFV/SAEG, 2003), o qual foi desenvolvido pela Universidade Federal de Viçosa. O teste F foi utilizado para comparação entre as médias. Os parâmetros bioquímicos sanguíneos foram analisados em esquema de parcelas subdivididas no tempo. Antes da realização da análise estatística os dados foram avaliados por meio dos testes de Cochran

e Bartlett para verificação da homogeneidade de variância; e por meio do teste de Liliefors para constatação de normalidade. Os resultados desses testes orientaram para a realização de uma análise estatística não-paramétrica, cujo teste foi Kruskal-Wallis.

## RESULTADOS

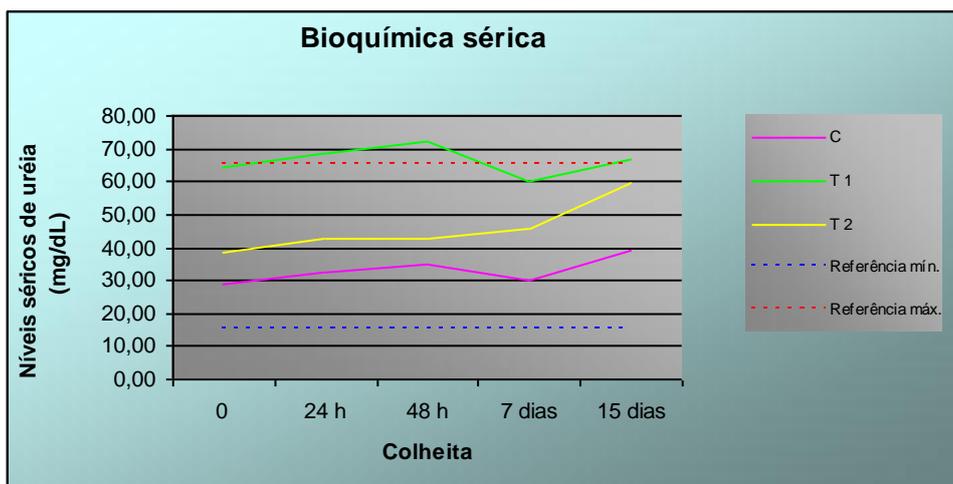
Os níveis de creatinina sérica estavam elevados no grupo T 1 na comparação com C e T 2, sendo maiores, inclusive ao valor de referência, exceto aos quinze dias. Entretanto, não foram constatadas diferenças estatísticas significativas quando se compararam os três grupos e as colheitas de cada grupo (Figura 1).



**Figura 1.** Níveis séricos de creatinina nos animais dos grupos C, T1 e T2 comparados com intervalos de dose máxima e mínima recomendada do meloxicam.

Os valores séricos de uréia foram superiores no grupo T 1 e T2 quando comparados com o controle, no entanto, houve diferença significativa apenas nas avaliações entre os grupos T1 e controle ( $p=0,05$ ). Os

níveis de uréia do grupo T1 estiveram acima dos valores normais às 24 h, 48 h e aos quinze dias (Figura 2). Na comparação entre as colheitas de cada grupo não foram observadas diferenças significativas.



**Figura 2.** Níveis séricos de uréia nos animais dos grupos C, T1 e T2 comparados com intervalos de dose máxima e mínima recomendada do meloxicam.

Em relação à albumina encontrou-se menores concentrações nos grupos T1 e T2 quando comparados ao controle ( $p=0,03$ ). Algumas alterações hematológicas foram estatisticamente significativas, dentre elas encontrou-se anemia nos animais dos grupos tratados com meloxicam quando comparados aos valores normais de referência e ao grupo controle ( $p=0,023$ ), menores concentrações de hemoglobina nos animais tratados quando comparados ao grupo controle ( $p=0,04$ ) e menores valores de monócitos nos grupos T1 e T2 quando comparados com grupo controle ( $p=0,045$ ).

Foram encontrados menores valores de neutrófilos no grupo que recebeu dose duas vezes maior de meloxicam (T2) quando comparados com grupo T1 e controle ( $p=0,01$ ). Encontraram-se menores valores absolutos da contagem de plaquetas no grupo T2 quando comparado com grupo controle e T1 ( $p=0,05$ ). Em relação à urinálise e a relação da proteína/creatinina não foram constatadas diferenças quando comparadas ao grupo controle e ao parâmetros de referência descritos na literatura.

## DISCUSSÃO

Embora os achados clínicos tenham demonstrado elevação de uréia e creatinina nos animais do T1, que receberam doses recomendadas do medicamento, não houve a manifestação clínica ou sintomatologia associada a uma possível disfunção renal. Ramesh et al. (2002) encontraram alterações nos valores séricos de ureia e creatinina em cães tratados com dose máxima diária de diclofenaco de sódio após 96 horas. Em trabalho experimental Allon et al., (1998) não encontraram diferença significativa nos níveis de creatinina em humanos e Gambato & Perazella (2003) encontraram creatinina elevada em pacientes humanos tratados com AINES.

A ureia é um metabólito, produto do catabolismo proteico produzido no fígado e a formação da creatinina está relacionada ao metabolismo da musculatura esquelética e sua excreção é basicamente

renal (ALLON et al., 1998). Barbosa et al. (2010) realizando a mesma avaliação em ratos, não encontrou diferença significativa nos animais dos diferentes grupos nos diferentes momentos. Corroborando com esses achados Steagall et al. (2007) não encontraram alterações significativas nos valores séricos de ureia e creatinina em cães tratados com firocoxib.

Os valores de albumina nos grupos T1 e T2 foram menores quando comparados com o grupo controle e com valores de referência para a espécie (KANEKO et al. 1997). Tilley & Smith (2003) relacionam a diminuição de albumina com perdas por hemorragias gastrointestinais e renais, porém ocorreria concomitante a perda de globulinas. No presente estudo não encontramos perdas de globulinas, nem presença de sangue oculto nas fezes dos animais que apresentaram menores valores de albumina, não podendo assim, relacionar a alteração encontrada com perda de sangue pelas fezes. Barbosa et al. (2010) também encontraram menores valores de albumina em ratos tratados com AINES em relação ao grupo controle. A produção de albumina ocorre exclusivamente pelo fígado e as principais causas de hipoalbuminemia relacionam-se com alterações hepáticas primárias e secundárias ou desnutrição. Os animais passaram exames clínicos diários e recebiam dieta adequada a base de ração comercial. Não foi detectada nenhuma doença nos animais durante e após quatro meses do experimento. A hipoalbuminemia não foi relacionada a nenhuma alteração clínica nos pacientes.

Segundo Andrade e Jericó (2002) alterações hematológicas como leucopenias e agranulocitoses podem ocorrer em animais tratados com AINES, no entanto, relataram que pode ocorrer trombocitopenia pelo uso crônico de AINES. Steagall et al. (2007) em experimento utilizando cães tratados com firocoxib não encontraram alterações no valores das plaquetas. Em experimentos semelhantes realizados em ratos não encontraram alterações nos níveis de leucócitos (Barbosa et al., 2010).

Fonseca-Alves et al. (2014) realizaram o tratamento de um cão com neoplasia nasal associando a quimioterapia com uso crônico de firocoxib. Durante o período de administração do quimioterápico o paciente apresentou alteração hematológicas e renais relacionados ao uso da carboplatina. E após término do protocolo quimioterápico o animal recebeu terapia com o firocoxib por três meses consecutivos (dose diária) sem apresentar alterações hematológicas, renais ou clínicas da administração.

### CONCLUSÕES

A partir dos resultados apresentados pode-se concluir que o meloxicam não altera a função renal de cães saudáveis quando administrado na dose recomendada por quinze dias seguidos. No entanto, causa alterações dos parâmetros hematológicos sem manifestação clínica dos pacientes. O mesmo fato ocorreu com animais que receberam o dobro da dose recomendada do meloxicam. Devido aos avanços na Medicina Veterinária e ao uso mais corriqueiro dos AINES na clínica veterinária, novos estudos são necessários para elucidar as possíveis alterações clínicas do uso crônicos dessas medicações.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLON, M.; LAWSON, L.; ECKMAN, J. R.; DELANEY, V.; BOURKE, E. Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs on Renal Function in Sickle Cell Anemia. **Kidney International**, v. 34, p. 500-506, 1988.
- ANDRADE, S.F.; JERICÓ, M.M. **Antiinflamatórios**. In: Andrade S.F. Manual de Terapêutica Veterinária. 2. ed. São Paulo: Roca, 2002, p.89-113.
- BARBOSA, C.M.; SAKATE, M.; CAMPLESI, A.C.; VAILAT, M.C.F.; MORAES, L.F.; TAKAHIRA, R.K. Avaliações hematológicas e bioquímicas do uso de diclofenaco de sódio, meloxicam e firocoxib em ratos. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.47, n.2, p.118-126, 2010.
- COLES, E.H. **Patologia Clínica Veterinária**. 3ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1984, 556 p.
- ENGEHRDT, G.; BIJGEL, R.; SCHNITZER, C.H.; UTMUNN, R. Meloxicam: Influence on Arachidonic Acid Metabolism. **Biochemical Pharmacology**, v. 51, p. 21-28, 1996.
- FONSECA-ALVES, C.E.; CORREA, A.G.; ELIAS, F.; CALAZANS, S.G. Cyclooxygenase Inhibitor Associated with Carboplatin in Treatment of Metastatic Nasal Carcinoma in Dog. **Case Reports in Veterinary Medicine**, v.2014, p.1-4, 2014.
- FROLICH, J. C. A. Classification of NSAIDs According to the Relative Inhibition of Cyclooxygenase Isoenzymes. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 18, n. 1, p. 30-34, 1997.
- GAMBARO, G.; PERAZELLA, M.A. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. **Journal of Internal Medicine**, v.253, p.643-652, 2003.
- JACKSON, L.M.; HAWKEY, C.J. COX-2 Selective Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Do They Really Offer Any Advantages? **Drugs**, v. 59, n. 6, p.1207-1216, 2000.
- KHAN, K.M.N.; PAULSON, S.K.; VERBURG, K.M.; LEFKOWITH, J.B.; MAZIASZ, T.J. Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibition in the kidney. **Kidney International**, v.61, p.1210-1219, 2002.
- KANECO, J.J. **Serum proteins and the dysproteinemias**. In: KANECO J.J., HARVEY J.W. & BRUSS M. L. Clinical biochemistry of domestic animals. San Diego: Academic Press, p. 423-468, 1997.
- KNIJFF DUTMER, E.A.J.; KALSBECK-BATENBURG, E.M.; KOERTS J.M.; VAN DE LAR, M.A.F.J. Platelet Function is Inhibited by Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs but not by cyclooxygenase-2-selective Inhibitors in Patients With Rheumatoid Arthritis. **Rheumatology**, v.41, p.458-461, 2002.
- MITCHELL, J.A.; AKARASERENONT, P.; THIEMERMANN, C.; FLOWER, R.J.; VANE, J.R. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.90, p.11693-11697, 1994.
- RAMESH, N.; JAYAKUMAR, K.; NARAYANA, H.K.; VIJASARATHI, S.K. A study on toxicity of diclofenac in dogs. **Indian Veterinary Journal**, v.79, p.668-671, 2002.
- ROCHA, J.L.; FERNÁNDEZ-ALONSO, J. Acute tubulointerstitial nephritis associated with the selective COX-2 enzyme inhibitor, rofecoxib. **Lancet**, v.16, n.357, p.1946-1947, 2001.
- STEAGALL, P.V.M.; MANTOVANI, F.B.; FERREIRA, T.H.; SALCEDO, E.S.; MOUTINHO, F.Q.; LUNA S.P. Evaluation of the adverse effects os oral firocoxib in healthy dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.30, p.218-223, 2007.

WALLACE, J.L.; SOLDATO, P.D. The therapeutic potential of NO-NSAIDs. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v.17, p.11–20, 2003.

WHELTON, A. Renal Aspects of Treatment with Conventional Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Versus Cyclooxygenase-2-Specific Inhibitors. **American Journal of Medicine**, v.110, p.33-42, 2001.