

FIROCOXIBE

ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTEROIDAL SELETIVO COX-2

FÓRMULA MOLECULAR

$C_{17}H_{20}O_5S$

PESO MOLECULAR

336,40 g/mol

CAS

189954-96-9

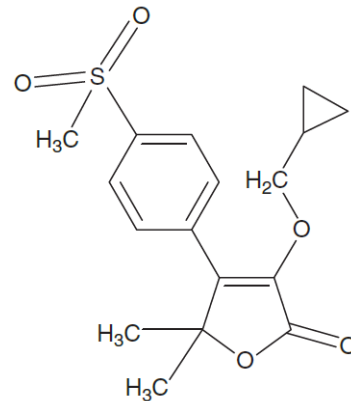
DCB

ND

CLASSE

Anti-inflamatório não esteroidal (AINEs)
altamente seletivo para COX-2

ESTRUTURA QUÍMICA¹



INDICAÇÃO

O firocoxibe é indicado para o manejo da dor, inflamação e febre, principalmente em casos associados à osteoartrite e cirurgias de tecidos moles, traumas, etc. Também é usado para os tratamentos agudo e crônico da dor e da inflamação em cães. Além disso, é indicado para a dor e inflamação perioperatória associada a cirurgias ortopédicas em cães,²⁻⁵ sendo recomendado administrar a primeira dose 2 horas antes da cirurgia.⁶

Em equinos, é indicado para casos de osteoartrite. Em gatos, o firocoxibe demonstrou ser eficaz para atenuar respostas febris agudas, porém, limitado a curto prazo ou longo prazo em baixas doses.^{2,3}

O firocoxibe também pode ter um papel sinérgico com agentes quimioterápicos à base de platina no tratamento de carcinomas de células transicionais da bexiga, além de poder apresentar efeitos antitumorais por si só.⁶

MECANISMO DE AÇÃO

O firocoxibe é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE) da classe dos coxibes, que produz efeitos analgésicos e anti-inflamatórios em cães, gatos e cavalos. Ele age inibindo seletivamente a síntese das prostaglandinas mediadas pela cicloxigenase-2 (COX-2) e poupando a COX-1. Essa ação permite que ele iniba a produção de prostaglandinas que contribuem para a dor e inflamação (COX-2), ao mesmo tempo em que preserva aquelas que mantêm a função gastrointestinal, plaquetária e renal normal (COX-1).²⁻⁴

Além disso, o firocoxibe também demonstrou ter alguma atividade antitumoral e pode desempenhar um papel no tratamento do câncer em animais.⁴

FARMACOCINÉTICA

Absorção: O firocoxibe apresenta diferentes perfis de absorção em cães, gatos e cavalos, sendo altamente ligado a proteínas plasmáticas (96%-98%).²⁻⁴ Em cães, após administração oral na dose recomendada de 5 mg/kg, o firocoxibe é rapidamente absorvido, com tempo de concentração máxima de 1,25 (± 0,85) horas, pico de concentração de 0,52 (± 0,22) µg/ml, e biodisponibilidade oral de 36,9% (± 20,4).^{4,8} Em gatos, a biodisponibilidade oral após a administração de uma suspensão oral foi de cerca de 60%.⁴ Em cavalos, o firocoxibe é bem absorvido com uma biodisponibilidade oral varia de 79%-100%, o tempo para atingir a concentração máxima após a primeira dose é frequentemente prolongado. Os níveis máximos ocorrem 4-12 horas após a administração.^{2-4,8} Animais em jejum apresentam uma absorção maior em comparação com animais alimentados.^{2-4,8}

Distribuição: O volume de distribuição em estado estável é cerca de 2 a 3 L/kg.^{1,4,8}

Penetração no Sistema Nervoso Central (SNC): A capacidade de penetração no SNC não foi estabelecida.

FIROCOXIBE

ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTEROIDAL SELETIVO COX-2

Metabolismo: A biotransformação ocorre predominantemente via desalquilação e glucuronidação no fígado; a eliminação é principalmente na bile e fezes. ^{4,8}

Meia-vida: O firocoxibe tem meia-vida de 6-8 horas em cães, 9-12 horas em gatos, 11 horas em potros, 30-40 horas em cavalos adultos. ¹⁻⁴ Devido à meia-vida mais curta, as concentrações são mais baixas em potros em comparação com cavalos adultos. ^{2,3}

Em cavalos, devido à longa meia-vida do firocoxibe, pode levar vários dias para alcançar concentrações estáveis e eficácia máxima. Para contornar esse desafio, foi recomendada uma dose de carga de 0,3 mg/kg, permitindo atingir concentrações médias estáveis do medicamento dentro de 24 horas. Após a administração da dose de carga, as doses de manutenção de 0,1 mg/kg, ajudam a manter uma concentração média do medicamento relativamente constante, resultando em menor variabilidade no início da ação e na eficácia. ⁸

EFEITOS ADVERSOS

Sinais gastrointestinais, como vômito, diarreia, náusea, úlceras e erosões no trato gastrointestinal, e anorexia, podem ocorrer em todos os animais após a administração de AINEs. Outros efeitos incluem aumento da ureia, creatinina, fosfatase alcalina e ALT, depressão/letargia e ataxia. ^{2-4,6,7} Interrompa a terapia se isso persistir por mais de 1-2 dias. Interrompa imediatamente a terapia se houver suspeita de sangramento gastrointestinal. Doença hepática pode prolongar o metabolismo do firocoxibe, levando ao potencial de overdose com doses repetidas. ⁶

Em estudos realizados em cães saudáveis, quando administrado a uma dose diária cinco vezes maior do que a recomendada por 3 meses, os sinais tóxicos incluíram falta de apetite, vômitos, úlceras no duodeno, acúmulo de lipídeos no fígado e vacuolização no cérebro. No entanto, vômitos e úlceras no duodeno não ocorreram quando administrado a uma dose três vezes maior do que a recomendada, diariamente, por 6 meses. Em estudos com cães jovens, a administração de firocoxibe foi associada a alterações hepáticas com acúmulo de gordura em alguns animais. Toxicidade renal, especialmente em animais desidratados ou com doença renal pré-existente, foi observada com alguns AINEs. ¹⁻³

Em estudos realizados em cavalos tratados por 14 dias, a ocorrência de diarreia/fezes moles foram observadas em cerca de 2%. Excitação foi raramente (<1%) detectada. Em estudos de segurança, lesões/úlceras orais foram observadas em alguns cavalos após administração de doses de 1-5 vezes a dose recomendada. ⁴

Em cavalos, os efeitos adversos incluíram úlceras orais, necrose papilar renal e efeitos gastrointestinais após 42 dias de tratamento, mas a recuperação da mucosa após isquemia intestinal foi menor do que em outros AINEs não seletivos. Em cavalos, problemas gastrointestinais (diarreia, fezes moles) foram relatados em ensaios de campo, mas são raros nas doses aprovadas. Doses acima das recomendadas ou tratamentos prolongados em cavalos levaram a úlceras, azotemia, lesão renal, erosões na pele e mucosa oral, e tempos de sangramento prolongados. ²⁻³

CONTRAINDICAÇÕES

O firocoxibe não deve ser usado em animais com hipersensibilidade a AINEs, exigindo cuidado em casos de disfunção renal, hepática, cardiovascular, desidratação ou terapia diurética. Monitorização contínua é essencial em pacientes geriátricos. Devido ao potencial de toxicidade gastrointestinal, é relativamente contraindicado em cães com úlceras gastrointestinais e em casos de distúrbios de sangramento. Não administrar em simultâneo com corticosteroides ou AINEs. Estudos revelaram alterações hepáticas em filhotes, sendo doses mais elevadas associadas a taxas aumentadas de alterações gordurosas, inclusive casos graves. Não administrar à animais com menos de 10 semanas de idade ou menos de 3 Kg de peso corporal. Sua segurança em cavalos com menos de um ano não foi estabelecida. ^{2-4,6,7}

FIROCOXIBE

ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTEROIDAL SELETIVO COX-2

Para trocar entre AINEs em cães, recomenda-se um período de descontinuação de 24 horas entre agentes seletivos para a COX-2. Em gestantes, lactantes ou reprodutores, a segurança não está estabelecida, com estudos indicando efeitos adversos em coelhas grávidas.⁴

Em equinos, não exceder a duração recomendada para o tratamento. Em estudos de segurança animal com equinos, a toxicidade foi observada quando as doses excederam 30 dias além da recomendação estipulada.^{2,3}

Todos os AINEs devem ser administrados com cautela no período perioperatório, pois podem afetar adversamente a perfusão renal durante períodos de hipotensão.⁶

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações medicamentosas a seguir foram relatadas em humanos, e podem ser relevantes em pacientes veterinários que recebem firocoxibe:⁴

- ✓ **Inibidores da ECA** (por exemplo, enalapril, benazepril): Alguns AINEs podem reduzir os efeitos sobre a pressão sanguínea.²⁻⁴
- ✓ **Aspirina**: Pode aumentar o risco de toxicidade gastrointestinal (úlceras, sangramento, vômitos, diarreia).⁴
- ✓ **Corticosteroides**: Pode aumentar o risco de toxicidade gastrointestinal (úlceras, sangramento, vômitos, diarreia).^{2-4,6}
- ✓ **Digoxina**: AINEs podem aumentar os níveis séricos.⁴
- ✓ **Fluconazol**: A administração aumentou os níveis plasmáticos do celecoxib em humanos e potencialmente poderia afetar os níveis de firocoxibe em cães.⁴
- ✓ **Furosemida**: AINEs podem reduzir os efeitos saluréticos e diuréticos.²⁻⁴
- ✓ **Medicamentos altamente ligados a proteínas** (fenitoína, ácido valproico, anticoagulantes orais, outros agentes antiinflamatórios, salicilatos, sulfonamidas, agentes antidiabéticos sulfonilureia): Como o firocoxibe é altamente ligado a proteínas plasmáticas (96-98%), ele pode deslocar outros medicamentos altamente ligados a proteínas ou esses agentes podem deslocar o firocoxibe. Isso poderia resultar em aumento dos níveis séricos, duração de ação e toxicidade.⁴
- ✓ **Metotrexato**: Gravidade da toxicidade ocorreu quando AINEs foram usados concomitantemente com metotrexato; use com extrema cautela juntos.⁴
- ✓ **Medicamentos Nefrotóxicos** (por exemplo, furosemida, aminoglicosídeos, anfotericina B, etc.): Podem aumentar o risco de desenvolvimento de nefrotoxicidade.^{4,6}

DOSES

CÃES: 5 mg/kg, via oral, 1 vez ao dia.²⁻⁷

GATOS: 1,5 mg/kg, via oral, 1 vez ao dia.^{2,3,5}

A segurança a longo prazo em gatos não foi determinada.

EQUINOS: 0,1 mg/kg, via oral, 1 vez ao dia, durante 14 dias.²⁻⁴

⚠ Atenção: Produto considerado DOPING segundo lista da Federação Equestre Internacional.

FARMACOTÉCNICA

Sugestão de excipientes:

Cápsula: Estearato de magnésio 0,5%, Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) 10%, Celulose microcristalina qsp.

Biscoito: Biscovet®

FIROCOXIBE

ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTEROIDAL SELETIVO COX-2

MODO DE CONSERVAÇÃO

Conservar em temperatura ambiente de 15 a 30°C, ao abrigo da luz direta e da umidade. Manter fora do alcance de crianças e animais domésticos.

REVISÃO DE LITERATURA

BRANDI et al., 2022⁹

Os tumores das glândulas mamárias são mais frequentes em cadelas não castradas e representam um modelo interessante para compreender a biologia tumoral do câncer de mama humano. A ciclooxigenase-2 (COX-2) é uma enzima associada ao processo inflamatório, e diversos estudos sugeriram a associação da expressão da COX-2 com o prognóstico do paciente. Este estudo investigou os efeitos pró-apoptóticos do AINE firocoxibe em células de câncer mamário canino (CMT), tanto *in vitro* quanto *in vivo*. As linhas celulares tratadas com firocoxibe mostraram indução significativa da apoptose. Em um estudo em cadelas com CMT, o tratamento com firocoxibe antes da mastectomia resultou em um aumento de células apoptóticas positivas para COX-2. Os resultados sugerem que o firocoxibe pode induzir apoptose em células de CMT, podendo ser considerado como um tratamento neoadjuvante potencial para o câncer mamário em cães.

GOSSETT et al., 2016¹⁰

O objetivo deste estudo foi determinar a disposição do firocoxibe para cavalos, quando administrado na dose de carga recomendada de 0,3 mg/kg em diferentes formulações, solução intravenosa, pasta oral ou comprimidos mastigáveis caninos; comparar a biodisponibilidade absoluta dos dois produtos orais; e comparar a resposta terapêutica com os níveis plasmáticos de firocoxibe. Oito cavalos em cada grupo receberam uma dose única de firocoxibe (0,3 mg/kg) via pasta oral, *chews*, ou intravenosa em um estudo cruzado triplo randomizado. O firocoxibe foi quantificado por cromatografia líquida de alta eficiência, e os dados foram analisados de maneira não compartimental. Este estudo confirmou que, apesar das diferentes formulações disponíveis para o firocoxibe, uma vez administradas na mesma dose em mg/kg, elas são bioequivalentes e, com base nas amostras clínicas coletadas, são capazes de controlar tanto a dor em tecidos moles quanto a ortopédica.

MIRA, 2010¹¹

Avaliou o efeito do firocoxibe, dose única de 5 mg/kg, no tratamento da síndrome da resposta inflamatória sistêmica em cadelas em sepse devido à piometra. Firocoxibe mostrou-se bastante seguro e eficaz auxiliando na estabilização dos animais em sepse e no controle da síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

KNAPP et al., 2013¹²

Este estudo investigou a eficácia da combinação de cisplatina e firocoxibe no tratamento de Carcinoma de Células de Transição (CCT) da bexiga em cães. Quarenta e quatro cães foram randomizados para receber cisplatina (60 mg/m² EV a cada 21 dias), firocoxibe (5 mg/kg VO a cada 24 horas) ou a combinação dos dois. A remissão com a combinação foi significativamente maior (57%) do que com cisplatina isolada (13%). Embora toxicidades fossem comuns com cisplatina, não houve diferenças significativas entre os grupos. O firocoxibe melhorou significativamente a atividade antitumoral da cisplatina, resultando em remissão parcial em mais da metade dos casos. No entanto, as toxicidades inerentes à cisplatina foram observadas em cães que receberam essa combinação. O firocoxibe teve efeitos antitumorais como agente único e pode ser considerado um tratamento paliativo para cães com CCT.

FIROCOXIBE

ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTEROIDAL SELETIVO COX-2

HANSON et al., 2006¹³

Realizaram estudo multicêntrico onde 249 cães com osteoartrite foram medicados com firocoxibe (5mg/kg/dia) ou etodolac (10- 15mg/kg/dia) por 30 dias. O grupo tratado com firocoxibe demonstrou melhora significativa da claudicação ao trote, claudicação ao andar, dor à manipulação e amplitude do movimento.

POLLMEIER et al., 2006¹⁴

Em estudo prospectivo empregando 218 cães com osteoartrite, concluiu-se que após 30 dias de tratamento, o firocoxibe (5mg/kg/dia/VO) foi mais seletivo na redução da claudicação que o carprofeno (4mg/kg/dia/VO).

RYAN et al., 2006¹⁵

Avaliaram a efetividade clínica e segurança do firocoxibe em 1002 cães com osteoartrite tratados por um período de 40 dias. Mais de 90% dos animais apresentaram melhora e não foram constatados efeitos adversos graves.

STEAGALL et al., 2007¹⁶

Este estudo avaliou os efeitos adversos do firocoxibe oral em seis cães, administrando doses por 28 dias em um estudo cruzado randomizado. Os parâmetros hematológicos, bioquímicos e endoscópicos foram monitorados. Não foram observados efeitos adversos clínicos, alterações significativas nos parâmetros analisados, nem diferenças entre o grupo tratado com firocoxibe e o grupo controle. A administração do firocoxibe parece ter sido bem tolerada pelos cães, não causando efeitos adversos significativos no trato gastrointestinal ou em variáveis hematológicas e bioquímicas.

BARBOSA et al., 2008¹⁷

Avaliaram os parâmetros hematológicos e bioquímicos de ratos Wistar após o uso de firocoxibe 5mg/kg e 25mg/kg a cada 24h por 5 dias, via oral. Não foram observadas alterações significativas nos parâmetros analisados com o uso de firocoxibe.

REFERÊNCIAS

1. RIVIERE, J. E.; PAPICH, M. G. **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. 10. ed. Hoboken: Wiley Blackwell, 2018. 1552 p.
2. PAPICH, M. G. **Papich Handbook of Veterinary Medicine**. 5. ed. St. Louis: Elsevier, 2020. 1026 p.
3. PAPICH, M. G. **Manual Saunders Terapia Veterinária - Pequenos e Grandes Animais**. Tradução: Sílvia M. Spada et. al. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 858 p.
4. PLUMB, D. C. **Veterinary Drug Handbook**. 7ª ed. Stockholm: Pharma Vet., 2011. 4053 p.
5. ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária: consulta rápida**. 1 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. 569 p.
6. ALLERTON, F. **BSAVA Small Animal Formulary, Part A: Canine and Feline**. 10. ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2020. 498 p.
7. VIANA, F. A. B. **Guia Terapêutico Veterinário**. 4 ed. Lagoa Santa: CEM, 2019. 528 p.
8. REED, S. M.; BAYLY, W. M.; SELLON, D. C. **Equine Internal Medicine**. 4. ed. St. Louis: Elsevier, 2018. 1566 p.
9. BRANDI, A. et al. Firocoxib as a Potential Neoadjuvant Treatment in Canine Patients with Triple-Negative Mammary Gland Tumors. **Animals**, v. 13, n. 1, p. 60, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ani13010060>>. Acesso em: 7 nov. 2023.

FIROCOXIBE

ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTEROIDAL SELETIVO COX-2

10. GOSSETT, H. D. et al. Clinical Application of Firocoxib Canine Chews in Equine Practice. **International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v. 14, n. 2, 2016. Disponível em: <<https://www.jarvm.com/articles/Vol14Iss2/Vol14%20Iss2%20Gossett.pdf>>. Acesso em: 7 nov. 2023.
11. MIRA, A. **Firocoxib (Previcox®) no tratamento da síndrome da resposta inflamatória sistêmica em cadelas com piometra**. 2010. 134 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias), Universidade Federal do Paraná, Curitiba. 2010. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/1884/25374>>. Acesso em: 7 nov. 2023.
12. KNAPP, D. W. et al. Randomized trial of cisplatin versus firocoxib versus cisplatin/firocoxib in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 1, p. 126-133, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/jvim.12013>>. Acesso em: 7 nov. 2023.
13. HANSON, P. D. et al. Efficacy and safety of firocoxib in the management of canine osteoarthritis under field conditions. **Veterinary Therapeutics**, v. 7, n. 2, p. 127, 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16871495/>>. Acesso em: 7 nov. 2023.
14. POLLMEIER, M. et al. Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis. **Veterinary Record**, v. 159, n. 17, p. 547-551, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/vr.159.17.547>>. Acesso em: 7 nov. 2023.
15. RYAN, W. G.; MOLDAVE, K.; CARITHERS, D. Clinical effectiveness and safety of a new NSAID, firocoxib: a 1,000 dog study. **Veterinary Therapeutics**, v. 7, n. 2, p. 119, 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16871494/>>. Acesso em: 7 nov. 2023.
16. STEAGALL, P. V. M. et al. Evaluation of the adverse effects of oral firocoxib in healthy dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 30, n. 3, p. 218-223, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2007.00842.x>>. Acesso em: 7 nov. 2023.
17. BARBOSA, C. M. **Avaliações hematológicas e bioquímicas do uso de diclofenaco de sódio, meloxicam e firocoxibe em ratos wistar**. 2008. 124 p. Dissertação (Mestrado), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu. 2008. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/89275>>. Acesso em: 7 nov. 2023.