



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS REALEZA
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

FRANCIELLI AMBROSINI

**EFEITOS CARDIOVASCULARES DO CITRATO DE MAROPITANT EM
CADELAS SUBMETIDAS À OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA.**

**REALEZA
2016**

FRANCIELLI AMBROSINI

**EFEITOS CARDIOVASCULARES DO CITRATO DE MAROPITANT EM
CADELAS SUBMETIDAS À OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA.**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado
como requisito parcial para a obtenção de grau de Bacharel
em Medicina Veterinária da Universidade Federal da
Fronteira Sul

Orientadora: Profa. Dra. Tatiana Champion

**REALEZA
2016**

AMBROSINI, Francielli

EFEITOS CARDIOVASCULARES DO CITRATO DE MAROPITANT
UTILIZADO COMO ADJUVANTE ANESTÉSICO EM CADELAS
SUBMETIDAS À OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA./ Francielli
Ambrosini.

- - 2016.

16 f.

Orientadora: Tatiana Champion.

Trabalho de conclusão de curso (graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de Medicina
Veterinária , Realeza, PR, 2016.

1. Cardiologia Veterinária. 2. Clínica Médica de
Animais de Companhia. I. CHAMPION, Tatiana, orient. II.
Universidade Federal da Fronteira Sul. III. Título.

EFEITOS CARDIOVASCULARES DO CITRATO DE MAROPITANT EM CADELAS SUBMETIDAS À OVARIOSALPINGOHISTERECTOMIA

Francielli Ambrosini*
Gabrielle Coelho Freitas**
Gentil Ferreira Gonçalves**
Tatiana Champion**

RESUMO

O citrato de maropitant é um antiemético veterinário antagonista do receptor NK-1. Objetivou-se investigar alterações cardiovasculares após administração do medicamento e a sua segurança para animais hígidos. Utilizou-se vinte fêmeas caninas hígidas submetidas à ovariosalpingohisterectomia eletiva. Um grupo recebeu citrato de maropitant (1mg/kg) e outro solução fisiológica antes da medicação pré anestésica em dose única pela via subcutânea. Efetuou-se eletrocardiografia, aferição da pressão arterial sistólica não invasiva e ecodopplercardiografia seriadamente antes da administração ($T_{pré}$) e após a cada cinco minutos até 45 para a pressão arterial (T_0 até T_{45}) e até 60 para eletrocardiografia (T_5 até T_{60}). Com 150 minutos todas as análises foram repetidas (T_{150}). Apenas o grupo que recebeu placebo teve aumento da pressão arterial sistólica em T_{150} ($p < 0,001$). Nenhum animal apresentou arritmias patológicas durante o experimento. Verificou-se aumento do intervalo QT e $QT_{corrigido}$ em T_{45} , T_{60} e T_{150} no grupo maropitant comparado ao $T_{pré}$ e do $QT_{corrigido}$ comparado ao placebo. O QRS aumentou em T_{45} comparado ao $T_{pré}$. Constatou-se aumento no tempo de relaxamento isovolumétrico em T_{150} ($60 \pm 9,94ms$) no grupo maropitant. Sugere-se efeito bloqueador de canal de cálcio e potássio e interferência na porção rígida da titina envolvido nos mecanismos. Não visualizou-se outras alterações ecodopplercardiográficas associadas à função miocárdica e hemodinâmica. O citrato de maropitant pode ser utilizado em anestesia geral de cadelas hígidas, sem alterações hemodinâmicas significativas. Deve ser utilizado com cautela em animais que apresentem distúrbios de repolarização miocárdica, com alterações de intervalos QT e QTc ou déficits diastólicos diagnosticados previamente.

Palavras-chave: Antagonista NK1. Eletrocardiografia. Ecodopplercardiografia. Intervalo QT. Pressão arterial.

* Discente do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) *Campus Realeza* – PR.

** Graduação em Medicina Veterinária, Mestrado e Doutorado em Medicina Veterinária. Docente do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), *Campus Realeza* – PR. Avenida Edmundo Gaievski, 1000, Acesso Rodovia PR 182, Km 466, Cx Postal 253, CEP 85770-000. Fone: (046)3543-8300.

1 INTRODUÇÃO

O citrato de maropitant é um antagonista seletivo dos receptores da neurocinina-1 (NK1) que bloqueia a ação da substância P no sistema nervoso central e periférico. Esse receptor desempenha inúmeras funções orgânicas e está envolvido com a fisiopatologia da emese, processos inflamatórios, angiogênese, imunomodulação e dor (HARRISON e GEPPETTI, 2001; BRUNTON, 2006; HALL, 2011).

Este fármaco foi desenvolvido para tratar náuseas e episódios eméticos agudos e induzidos por movimento em cães (PUENTE-REDONDO et al., 2007; SEDLACEK et al., 2008). No entanto, há estudos com uso deste fármaco em outras condições clínicas, nas quais a inibição da substância P mostrou-se benéfica, sobretudo devido à ação deste neurotransmissor nas vias nociceptivas, mediada por receptores NK-1 (BOSCAN, 2011; ALVILLAR et al., 2011). Pesquisas utilizando antagonistas NK-1 pela sua ação nessas vias sugerem efeitos analgésicos viscerais em diversos estudos animais, como ratos (LAIRD et al., 2000), cobaias (RUGGIERI et al., 2000), coelhos (OKANO, et al., 2001), cães (BOSCAN, 2011; ALVILLAR et al., 2011) e gatos (NIYOM et al., 2013). Dessa forma, seu uso em associações anestésicas pode ser uma opção terapêutica por se incluir efeitos antieméticos e analgésicos, especialmente se usado com opioides como morfina.

O citrato de maropitant pode exercer alterações cardiovasculares mediadas pela afinidade aos canais de cálcio e potássio. Fármacos da família das quinuclidinas substituídas, como o maropitant, podem causar distúrbios arritmogênicos, como aumento do intervalo QT e QTc (BRUNTON, 2006; JOHNSON, et al., 2010; SPINELLI et al., 2014). Porém, ensaios clínicos de segurança deste fármaco não foram realizados utilizando monitoração eletrocardiográfica. Após verificação de alterações de intervalos QTc em cães, de acordo com indicações do fabricante, preconizou-se a utilização com cautela em cães cardiopatas ou predispostos a distúrbios cardiovasculares.

Devido à necessidade de investigação científica relacionando os efeitos cardiovasculares do citrato de maropitant em animais acordados e anestesiados, bem como a indicação do fármaco em condições propícias a instabilidades hemodinâmicas, como anestésias gerais, este trabalho descreve os efeitos deste fármaco em estudo randomizado e cego.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Animais. No estudo, foram utilizadas vinte cadelas híbridas, não gestantes, não estrais, com idade média de 2,4 anos, sem raça definida, peso médio de 6,7 quilogramas (4-17kg) e escore de condição corporal entre 3,5 e 4,5 (escala de 1 a 9). Para a inclusão dos animais, descartaram-se morbididades por meio de exame físico minucioso e exames complementares (hemograma, perfil bioquímico renal e hepático, proteínas e frações, eletrocardiografia, ecodopplercardiografia, ultrassonografia abdominal e pressão arterial não invasiva). Obteve-se anuência dos tutores dos animais sobre o estudo em tela, assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, termo de autorização para internação e/ou tratamento e termo de procedimento cirúrgico e anestésico da Supeintendência Unidade Hospitalar Veterinária Universitária (SUHVU) da UFFS *Campus* Realeza – PR, Brasil. O estudo teve aprovação pela Comissão de Ética no Uso de Animais Institucional, sob protocolo número 23205.003265/2015-53.

Os cães foram divididos aleatoriamente em dois grupos: um grupo que recebeu citrato de maropitant (grupo maropitant: Cerenia[®] Pfizer Animal Health, NY, USA) injetável na concentração de 10mg/mL (1mg/kg) com dez animais e outro grupo (grupo placebo: NaCl 0,9%), que recebeu solução fisiológica em volume equivalente à dose de citrato de maropitant também com dez animais, ambos pela via subcutânea. A administração foi feita 60 minutos antes da medicação pré-anestésica. Esta foi realizada de forma a impedir a identificação das substâncias.

Eletrocardiografia. As avaliações de eletrocardiografia foram realizadas antes da inclusão dos animais na pesquisa. Durante o estudo, nos animais acordados em ambos os grupos em diferentes momentos: pré-administração das substâncias ($T_{pré}$), após administração a cada 5 minutos até 30 minutos ($T_5 - T_{30}$), após 45 minutos (T_{45}), após 60 minutos (T_{60}) e após 150 minutos de administração (T_{150}). Ressalta-se que as avaliações foram realizadas em local calmo, semi-escuro e com mínimo de interferências ambientais. Para o registro eletrocardiográfico, os animais foram colocados em decúbito lateral direito e os eletrodos posicionados nos membros torácicos acima do olécrano e dos membros pélvicos acima dos ligamentos patelares. Utilizou-se eletrocardiógrafo computadorizado (ECGPC-TEB[®]), nas derivações DI, DII, DIII, aVL, aVR, aVF e avaliados frequência e ritmo cardíacos, duração da onda P, intervalo PR, complexo QRS, intervalo QT. Ainda, obteve-se cálculo do intervalo QT corrigido (QT_c), a partir da aplicação da fórmula de Van de Water

$[QT_c = QT - 0.087 \times (RR - 1000)]$ (WATER, 1989; LESMAN et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2014).

Ecodopplercardiografia. A ecodopplercardiografia foi realizada antes da inclusão do animal ao experimento para descartar-se alterações cardíacas. Procedeu-se o mesmo exame nos momentos: antes da administração ($T_{pré}$); 60 minutos após ($T_{pós}$) e 150 minutos após a administração do fármaco ou placebo (T_{150}). Utilizou-se para as mensurações o aparelho Sonosite M-turbo[®] e transdutor setorial cardiológico, de 4 a 8 mHz. O exame foi realizado em janelas paraesternais direitas e esquerdas, sendo as medidas obtidas em modo B, M, com Doppler espectral e em cores, realizadas conforme descrito por Boon, Wingfield e Miller (1983). Foram obtidos parâmetros de rotina, como mensurações de tamanho de câmara ventricular esquerda em sístole e diástole, fluxos transvalvares, índices volumétricos e pressóricos. Foram descritos índices de função sistólica como fração de encurtamento e fração de ejeção do ventrículo esquerdo, função diastólica do ventrículo esquerdo, como tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) e relação entre as ondas E/A [enchimento ventricular passivo (onda E) e contração atrial (onda A)], índices globais de função e hemodinâmica como índice de performance miocárdica (*iTei*) e débito cardíaco calculado à partir do volume sistólico aórtico (LOPES et al., 2010).

Anestesia. As dez cadelas receberam o mesmo protocolo anestésico, aplicando-se citrato de maropitant ou solução fisiológica, a depender do grupo, antes da medicação pré-anestésica. Esta última, constituiu-se por cloridrato de tramadol (TRAMAL[®] 50mg/mL; Pfizer Animal Health, NY, USA) na dose de 5mg/kg e midazolam (DORMONID[®] 5mg/mL; Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.) na dose de 0,5mg/kg. Após intervalo de quinze minutos, seguiu-se com a indução anestésica com propofol 1% (DIPRIVAN[®] AstraZeneca, Wilmington, DE) na dose de 4mg/kg IV. Para manutenção, utilizou-se isoflurano (VETFLURANO[®] 1mg/mL VIRBAC do Brasil Indústria e Comércio LTDA) diluído em oxigênio 100% (1L/min) que foi ajustada de acordo com a pressão arterial média, mantendo-a entre 70 e 80 mmHg. Realizou-se fluidoterapia com solução Ringer com Lactato a 5mL/kg/hora. Os procedimentos cirúrgicos duraram aproximadamente 25 minutos (mínimo 23 e máximo 30 minutos). Utilizou-se a técnica das três pinças de ovariosalpingohisterectomia, pelo acesso abdominal préretroumbilical de acordo com Fossum (2008), respeitando-se os princípios de Halsted. Padronizou-se a equipe cirúrgica e os momentos de pinçamento e incisão dos ligamentos ovarianos e uterino.

Nos animais anestesiados, além dos parâmetros rotineiramente mensurados (frequência, tipo e profundidade respiratória, pulso periférico, SaO_2 , $ETCO_2$), foram

analisados parâmetros indicativos de disfunção cardiovascular, como monitoração eletrocardiográfica ininterrupta, frequência cardíaca e pressão arterial sistólica, bem como análise do consumo de isoflurano.

Pressão arterial. A pressão arterial sistólica não invasiva foi obtida pelo método sonográfico com auxílio de Doppler vascular portátil (Microem[®] DV10) e manguitos insulfláveis para cães. Estes, de diâmetro equivalente a 40% da circunferência do membro do animal e colocados ao redor no terço proximal da região radioulnar. Obteve-se a média de cinco aferições para cada momento de avaliação e sempre pelo mesmo avaliador.

Análises estatísticas. Os valores obtidos foram analisados estatisticamente por meio de software específico (Graphpadprism versão 5.0[®] para Windows – *Graphad software*, San Diego, CA.), sendo submetidos ao teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. Posteriormente, dados paramétricos foram descritos e média \pm desvio padrão, analisados por teste T não pareado para comparações entre os grupos placebo e maropitant ou Análise de Variância e Dunnett para os diferentes momentos em relação ao T_{pré} (previamente ao uso do medicamento) e dados não paramétricos, descritos em mediana (mínimo-máximo), analisados por teste de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis e Dunn, considerando significativo $p < 0,05$.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ainda há carência de estudos relacionando o citrato de maropitant a distúrbios cardiovasculares, tanto em animais hígidos quanto em cardiopatas. O presente artigo ressalta quanto ao uso de citrato de maropitant em condições diferentes às propriedades antieméticas para as quais usualmente é utilizado, mas como adjuvante anestésico devido às suas propriedades analgésicas comprovadas (LAIRD et al., 2000; RUGGIERI et al., 2000; OKANO, et al., 2001; BOSCAN, 2011; ALVILLAR et al., 2011; NIYOM et al., 2013).

Não foram observadas diferenças de pressão arterial sistólica comparando o grupo placebo e maropitant, conforme evidenciado na Tabela 01. Todavia, o grupo placebo avaliado em diferentes momentos, mostrou aumento da pressão arterial sistólica ($p < 0,001$) em T₁₅₀ ($154 \pm 31,52$ mmHg) e diminuição da mesma em T₄₅ ($107 \pm 13,04$ mmHg), ambos os momentos comparados ao T_{pré} (136 ± 19 mmHg). Nenhum animal do grupo Maropitant apresentou valores de pressão arterial abaixo de 90mmHg.

Tabela 1 – Valores de média \pm desvio padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) em diferentes momentos de cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia (N=20), comparando grupo placebo com o grupo maropitant em diferentes momentos de avaliação.

Momentos	Placebo	Maropitant
T _{Pré}	136 \pm 19,06	147 \pm 23,75
T ₀	130 \pm 10,10	122 \pm 26,80
T ₅	120 \pm 17,91	124 \pm 18,60
T ₁₀	128 \pm 11,51	130 \pm 20,04
T ₁₅	130 \pm 14,15	132 \pm 19,52
T ₂₀	135 \pm 18,34	132 \pm 21,50
T ₂₅	136 \pm 17,65	124 \pm 22,11
T ₃₀	140 \pm 18,41	134 \pm 22,44
T ₄₅	107 \pm 13,04 [†]	119 \pm 15,03
T ₁₅₀	154 \pm 31,52 [†]	149 \pm 27,37

Fonte: Elaborado pelo autor.

[†] indica diferença comparada à T_{Pré}. T_{Pré}: antes da administração; T₀: momento da administração; T_{5 a 30}: intervalos de cinco minutos após administração até trinta minutos; T₄₅ e T₁₅₀: 45 e 150 minutos após administração. Considerando $p < 0,05$ ao teste T não pareado e ANOVA.

Há descrições de hipotensão arterial sistêmica após administração intravenosa de citrato de maropitant (BOSCAN et al., 2011; ALVILLAR et al., 2011). No entanto, não foram evidenciadas alterações pressóricas significativas. O aumento da pressão em animais do grupo placebo em T₁₅₀ está provavelmente relacionado à analgesia insuficiente neste grupo, corroborando com as descrições de analgesia visceral, mediada por receptores NK-1 (LAIRD et al., 2000; BOSCAN, 2011; ALVILLAR et al., 2011). Isso pode ocorrer, devido aos receptores NK-1 serem capazes de transduzir o sinal da dor por meio das fibras C nos neurônios aferentes periféricos e induzir a liberação de endorfinas (ZHANG et al., 2007).

Pesquisas demonstraram que o maropitant pode ser usado como adjuvante anestésico em cães, pela capacidade de reduzir o consumo de anestésico devido ao seu efeito analgésico (BOSCAN et al., 2011; ALVILLAR et al., 2011; MARQUEZ et al., 2015; LAIRD et al., 2000; RUGGIERI et al., 2000). Pode-se pressupor que, diante da ausência de fármacos que promovam analgesia visceral, o grupo de cadelas que recebeu citrato de maropitant apresentou maior estabilidade hemodinâmica e evidências de controle analgésico.

As mensurações eletrocardiográficas podem ser visualizadas na Tabela 2. Não foram observadas arritmias patológicas ou distúrbios de condução miocárdica em ambos os grupos sendo predominante arritmia sinusal respiratória tanto em cadelas acordadas, quanto em

cadelas anestesiadas. Houve aumento da duração do complexo QRS ($p=0,0339$) em T_{45} do grupo maropitant ($57\pm 8,72\text{ms}$) comparado ao placebo ($54\pm 5,17\text{ms}$). O intervalo QT do grupo maropitant aumentou ($p<0,001$) em T_{45} ($241\pm 21,89\text{ms}$), T_{60} ($255,5\pm 23,99\text{ms}$) e T_{150} ($280,13\pm 12,31\text{ms}$) quando comparados ao $T_{\text{pré}}$ ($210\pm 17,33\text{ms}$).

Tabela 2 - Valores de média \pm desvio padrão de mensurações obtidas por meio de eletrocardiografia efetuado em cadelas hípidas antes e após administração do citrato de maropitant ou solução fisiológica, obedecendo a intervalos regulares.

Momento	Grupo	Ritmo	FC (bpm)	P (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTc (ms)
$T_{\text{PRÉ}}$	NaCl	ASR	125,5 \pm 25,19	43 \pm 5,62	52,5 \pm 5,41	200 \pm 30,25	245,70 \pm 22,70
	Marop	ASR	115,5 \pm 22,23*	44 \pm 5,53	57 \pm 5,30	210 \pm 17,33	255,91 \pm 16,85
T_0	NaCl	ASR	134,5 \pm 27,45*	44 \pm 4,91	57 \pm 6,79	200 \pm 27,94	246,51 \pm 19,17
	Marop	ASR	109 \pm 18,32	41,5 \pm 7,90	53 \pm 6,76	214 \pm 17,70	251,30 \pm 16,14
T_5	NaCl	ASR	124,5 \pm 30,58	45 \pm 5,74	55 \pm 7,44	197,5 \pm 25,25	244,68 \pm 15,90
	Marop	ASR	109,5 \pm 18,68	43,5 \pm 7,63	53 \pm 6,91	218 \pm 16,18	253,22 \pm 13,93
T_{10}	NaCl	ASR	116,5 \pm 27,02	43 \pm 4,77	53 \pm 4,09	204,5 \pm 24,23	248,63 \pm 13,61
	Marop	ASR	108,5 \pm 23,23	43 \pm 7,10	52,5 \pm 6,31	223,5 \pm 19,65	264,76 \pm 14,30
T_{15}	NaCl	ASR	107 \pm 24,45	41,5 \pm 5,98	57,5 \pm 6,43	215 \pm 20,70	247,74 \pm 11,65
	Marop	ASR	99 \pm 19,73	43 \pm 9,13	53 \pm 7,65	220 \pm 21,04	260,38 \pm 15,00
T_{20}	NaCl	ASR	43 \pm 3,57	43 \pm 3,57	57 \pm 4,53	207 \pm 24,64	247,09 \pm 43,89
	Marop	ASR	89 \pm 18,70	43 \pm 6,27	53 \pm 11,32	218 \pm 22,34	249,27 \pm 16,99
T_{25}	NaCl	ASR	122 \pm 33,75	43 \pm 4,09	57 \pm 5,81	210 \pm 25,53	252,98 \pm 14,08
	Marop	ASR	57 \pm 7,71	43 \pm 5,53	57 \pm 7,71	217 \pm 23,23	256,49 \pm 14,04
T_{30}	NaCl	ASR	108 \pm 32,49	42 \pm 5,53	57 \pm 4,39	220 \pm 22,08	257,94 \pm 16,84
	Marop	ASR	91 \pm 24,81	43 \pm 6,70	53 \pm 8,94	212 \pm 18,19	252,92 \pm 14,96
T_{45}	NaCl	ASR	113,5 \pm 21,38	47 \pm 4,16	54 \pm 5,17	223,5 \pm 20,96	270,28 \pm 19,74
	Marop	ASR	118,5 \pm 23,46	51,5 \pm 6,69	57 \pm 8,72*	241 \pm 21,89 [†]	277,97 \pm 18,08** [†]
T_{60}	NaCl	ASR	106 \pm 24,29	48 \pm 2,13	55 \pm 3,71	235 \pm 32,33	268,67 \pm 25,82
	Marop	ASR	87,5 \pm 9,10	51 \pm 5,97	59 \pm 14,33	255,5 \pm 23,99 [†]	285,79 \pm 22,13** [†]
T_{150}	NaCl	ASR	124,5 \pm 32,95	47 \pm 5,87	56 \pm 6,64	237 \pm 19,60	275,81 \pm 17,91
	Marop	ASR	103 \pm 20,83	47 \pm 9,76	60 \pm 10,64	280,13 \pm 12,31 [†]	280,13 \pm 12,31** [†]

Fonte: Elaborado pelo autor.

FC: Frequência cardíaca em batimentos por minuto (bpm); P: duração da onda P em milissegundos (ms); QRS: duração do complexo QRS em ms; QT: duração do intervalo QT em ms; QTc: intervalo QT corrigido pela fórmula de Van de Water em ms. (*) Indica diferença estatística ($p<0,05$) entre os grupos maropitant versus placebo no tempo indicado. [†] indica diferença comparado ao $T_{\text{pré}}$. Considerando $p<0,05$ ao teste ANOVA ou teste T não pareado. $T_{\text{pré}}$: antes da administração; T_0 : momento da administração; T_{5-30} : intervalos de cinco minutos após administração até trinta minutos; T_{45} , T_{60} e T_{150} : 45, 60 e 150 minutos após administração.

Sabe-se que a frequência cardíaca é inversamente proporcional ao intervalo QT e para tanto sugere-se corrigir esse parâmetro. A fórmula de correção do intervalo QT mais indicada para cães é a de Van de Water [$QTc=QT-0.087\times(RR-1000)$] (WATER, 1989; LESMAN et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2014). O QTc aumentou no grupo maropitant

($p < 0,0001$) após 45 ($277,97 \pm 18,08$ ms), 60 ($285,79 \pm 22,13$ ms) e 150 ($280,13 \pm 12,31$ ms) minutos de administração comparado ao $T_{pré}$ ($255,91 \pm 16,85$ ms). Além disso, ao comparar-se os dois grupos (maropitant versus placebo), houve aumento no grupo maropitant em T_{45} , T_{60} , e T_{150} .

Muitos estudos de tolerância não consideraram alterações eletrocardiográficas relacionadas à administração de citrato de maropitant. A síndrome do QT prolongado é um distúrbio caracterizado por um retardo na repolarização do músculo ventricular. Um animal com o intervalo QT longo tem maior suscetibilidade a desenvolver arritmias ventriculares (*torsades de pointes*), taquicardias e até fibrilação ventricular (HAVERKAMP et al., 2000; HALL, 2011). Em contrapartida, nas cadelas hígdas do presente relato, não foram constatadas arritmias patológicas relacionadas ao uso de maropitant. Não há descrições na literatura sobre alterações eletrocardiográficas na dose antiemética e analgésica visceral de 1mg/kg, pela via subcutânea comumente utilizada terapeuticamente (PUENTE-REDONDO, 2007) como à utilizada nas cadelas deste estudo.

Com relação ao efeito de outros medicamentos sobre o intervalo QT, demonstrou-se em humanos que o tramadol aumentou o QTc (KELLER et al., 2016) efeito não observado para o midazolam (SAARNIVAARA et al., 1990.). A literatura demonstrando a influência do midazolam ou tramadol sobre o intervalo QT em cães é escassa.

Considerando que a farmacocinética do fármaco indica uma maior concentração plasmática após 45, 60 e 150 minutos (LESMAN et al., 2012) o que coincide com os momentos que verificou-se aumento do intervalo QT e QT corrigido, deve ser utilizado com cautela em pacientes com arritmias ou alterações eletrocardiográficas diagnosticadas previamente. Durante o período do estudo, não foram acrescentadas medicações que pudessem influenciar em quaisquer parâmetros cardiovasculares, tais como analgésicos, anti-inflamatórios e antimicrobianos.

Alterações eletrocardiográficas no intervalo QT podem refletir efeito pró-arrítmico (HAVERKAMP et al., 2000, PONTI, 2002). As alterações em intervalos QT e QTc sugerem maior atenção ao uso deste fármaco no que tange ao período de repolarização miocárdica (HAVERKAMP et al., 2000, PONTI, 2002), não somente em animais cardiopatas, mas em animais com distúrbios eletrolíticos que também podem apresentar alterações nesse parâmetro (SÁ e PEREZ, 2004).

Os receptores das taquicininas, dos quais fazem parte os receptores NK1 são pertencentes à superfamília dos receptores acoplados a proteína G (GPCR). Uma vez ativados participam de uma intrincada rede de amplificação de sinais intracelulares que culminam com

diferentes respostas celulares. Atualmente em humanos, já se conhece duas isoformas desse receptor que quando se ligam com antagonistas em um de seus domínios transmembrana implica na interação com proteínas G dos tipos Gs, Gq, Gi, Go e Gk e os efeitos celulares variam com o tecido, os quais ainda não foram totalmente elucidados (HARRISON & GEPPETTI, 2001; O'CONNOR et al., 2004). Sendo assim, um dos efeitos finais que justificaria o aumento do intervalo QT e QTc poderia ser um bloqueio em canais de potássio, por meio do receptor acoplado a proteína Gk, aumentando o tempo de repolarização.

Por sua vez, os valores obtidos pela avaliação ecodopplercardiográfica podem ser observados na Tabela 3. Não houve evidência de alterações hemodinâmicas e funcionais miocárdicas, demonstradas pela ausência de alterações no débito cardíaco, índice de performance miocárdica, índices sistólicos (fração de ejeção e fração de encurtamento) e diastólicos (E/A), exceto o aumento do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) constatado após a administração do maropitant ($p=0,0141$) em T_{150} ($60\pm 9,94\text{ms}$), em relação ao $T_{\text{pré}}$ ($42,5\pm 8,76\text{ms}$).

Tabela 3 - Valores de média \pm desvio padrão da avaliação ecodopplercardiográfica de cadelas híginas (N=20) efetuadas antes, uma hora e duas horas e meia após administração de 1mg/Kg de citrato de maropitant ou placebo pela via subcutânea.

Momentos	Grupo	DC(L/min)	iTei	FEj(%)	FEnc(%)	TRIV (ms)	E/A
$T_{\text{pré}}$	NaCl	2,1 \pm 0,59	25,22 \pm 10,61	77 \pm 8,02	44,1 \pm 7,90	42,5 \pm 5,80	E>A
	Marop	2,1 \pm 0,59	30,28 \pm 8,91	75,5 \pm 10,46	42,65 \pm 9,91	42,5 \pm 8,76	E>A
$T_{\text{pós}}$	NaCl	2 \pm 0,55	30,24 \pm 14,63	76 \pm 6,01	42,6 \pm 5,36	42,5 \pm 8,86	E>A
	Marop	1,9 \pm 0,70	25,24 \pm 8,18	77,5 \pm 14,67	45,8 \pm 13,71	52,5 \pm 11,25	E>A
T_{150}	NaCl	1,75 \pm 0,68	27,81 \pm 13,15	72 \pm 7,84	38,8 \pm 7,05	55 \pm 11,35	E>A
	Marop	2 \pm 1,14	22,83 \pm 8,27	71,5 \pm 10,17	39,3 \pm 8,54	60 \pm 9,94 [†]	E>A

Fonte: elaborado pelo autor.

DC: débito cardíaco; iTei: índice de TEI; FEj: fração de ejeção; FEnc: fração de encurtamento; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; E/A: relação entre enchimento passivo ventricular e contração atrial, considerando $p<0,05$. : [†] significa que houve diferença estatística em relação ao $T_{\text{pré}}$. $T_{\text{pré}}$: antes da administração do fármaco; $T_{\text{pós}}$: uma hora após a administração; T_{150} : duas horas e meia após administração.

O tempo de relaxamento isovolumétrico é um parâmetro de função diastólica. Fármacos que alteram a função diastólica frequentemente interferem na isoforma rígida da titina (isoforma N2B) que está envolvida com a diástole ventricular (CASTRO-FERREIRA et al., 2011; MESQUITA e JORGE, 2012), efeito que precisa ser melhor esclarecido para o medicamento em questão. O aumento do TRIV nos animais deste estudo após 150 minutos de administração do citrato de maropitant comparado previamente à sua administração, pode ser justificado, ainda, por um déficit ou atraso na despolarização miocárdica possivelmente

pela ação antagonista em receptor acoplado a proteína Gs, especialmente por coincidir com momento de maior concentração plasmática. O bloqueio da bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático reduz a remoção de cálcio do citosol e com isso alentecendo o relaxamento ventricular (MONTE et al., 2001).

Considerando a relação das ondas E/A também como índices de função diastólica e que estas não foram alteradas em nenhum dos grupos e momentos, seu uso para os casos de pacientes com disfunção diastólica requer maiores investigações. A ausência de demais alterações ecodopplercardiográficas denota que o fármaco não interfere em parâmetros hemodinâmicos, como débito cardíaco, tampouco em índice de performance miocárdica (LAKOUMENTAS, et al., 2005), e de função sistólica (fração de encurtamento e ejeção) (BOON, WINGFIELD e MILLER, 1983; MADRON, CHETBOUL e BUSSADORI, 2015). Podendo, portanto, ser utilizado em condições de anestesia geral, com segurança em cadelas hígdas.

Por fim, destaca-se a necessidade de maiores esclarecimentos quanto ao efeito analgésico visceral e na dor aguda em cães, bem como os mecanismos de ação em receptores cardiovasculares. Além disso, uma investigação considerando um grupo homogêneo somente para avaliar os efeitos da pressão arterial no transoperatório pode ser relevante para confirmar os efeitos desse fármaco.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que o citrato de maropitant não provocou arritmias ou distúrbios de condução miocárdica na dose de 1mg/kg quando utilizado como adjuvante anestésico pela via subcutânea. No entanto, pode ocasionar alterações eletrocardiográficas nos parâmetros QRS, QT e QTc. O aumento dos intervalos QT e QTc relacionados à administração do fármaco são relevantes, sobretudo em pacientes predispostos às arritmias cardíacas ou distúrbios envolvendo despolarização e repolarização miocárdica. Considerando a estabilidade hemodinâmica, o citrato de maropitant não provocou alterações pressóricas, mantendo parâmetros de frequência cardíaca, débito cardíaco, performance miocárdica e função sistólica estáveis.

EFFECTS OF CARDIOVASCULAR MAROPITANT CITRATE IN BITCHES SUBMITTED TO OVARIOSALPINGOHYSTERECTOMY.

ABSTRACT

Maropitant citrate is a veterinary antiemetic antagonist NK-1 receptor. This objected study is the investigate cardiovascular changes after administration of the drug and its safety for healthy animals. Used Twenty dog female healthy to submit the elective ovariosalpingohysterectomy. One group received maropitant citrate (1mg / kg) and other received saline solution before premedicated single dose subcutaneously. Was executed electrocardiography, measurement of systolic blood pressure noninvasive, echocardiography and serially before administration (Tpre) and after five minutes to 45 for blood pressure (T0 to T45) and up to 60 for electrocardiography (T5 to T60). After 150 minutes all analyzes were repeated (T150). Only the group receiving placebo had an increase in systolic blood pressure in T150 ($p < 0.001$). Do not observed pathological arrhythmias in the animals the experiment. An increase in the QT interval and QTcorrected T45, T60 and T150 in maropitant group compared to Tpre and QTcorrected compared to placebo. The QRS increased compared to T45 Tpre. It found an increase in isovolumetric relaxation time T150 ($60 \pm 9,94\text{ms}$) in maropitant group. It is suggested effect calcium channel blocking of potassium and interference in the rigid portion of titin involved in the mechanisms. Not visualized other changes echodopplercardiography associated with myocardial and hemodynamic function. Maropitant citrate can be used in general anesthesia from healthy dogs without changes hemodynamic significant. It should be used with caution in animals showing myocardial repolarization disorders with changes in QT and QTc or diastolic deficits diagnosed previously.

Keywords: NK1 antagonist. Electrocardiography. Echodopplercardiography. QT interval. Blood pressure.

REFERÊNCIAS

- ALVILLAR, Brittany M; BOSCAN, Pedro; KHURSHEED, Mama R.; FERREIRA, Tatiana H.; CONGDON, Jonathan; TWEDT, David C. Effect of epidural and intravenous use of the neurokinin-1 (NK-1) receptor antagonist maropitant on the sevoflurane minimum alveolar concentration (MAC) in dogs. **Veterinary Anaesthesia And Analgesia**, [s.l.], v. 39, n. 2, p.201-205, 22 nov. 2011.
- BOON, J.; WINGFIELD, W.E.; MILLER, C.W. Echocardiographic indices in the normal dog. **Veterinary Radiology**, [s.l.], v.24, n.5, p.214-221, 1983.
- BOSCAN, Pedro; MONNET, Eric; MAMA, Khursheed; TWEDT, David C.; CONGDON, Jonathan; STEFFEY, Eugene P. Effect of maropitant, a neurokinin 1 receptor antagonist, on anesthetic requirements during noxious visceral stimulation of the ovary in dogs. **American Journal Of Veterinary Research**, [s.l.], v. 72, n. 12, p.1576-1579, dez. 2011.
- BRUNTON, Laurence L. **Goodman Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics**. United States: Mc Graw Hill, 11^a ed. 2006.
- CASTRO-FERREIRA, Ricardo; FONTES-CARVALHO, Ricardo; FALCÃO-PIRES, Inês; LEITE-MOREIRA, Adelino F. Papel da titina na modulação da função cardíaca e suas implicações fisiopatológicas. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, São Paulo, v. 96, n. 4, p. 332-339, Abr. 2011.
- FOSSUM, Theresa Welch. **Cirurgia de pequenos animais**. Elsevier Editora, 3^a ed. 2008. 1314p.
- HALL, John E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12^a ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2011.
- HARRISON, Selena; GEPPETTI, Pierangelo. Substance P. **The International Journal Of Biochemistry & Cell Biology**, [s.l.], v. 33, n. 6, p.555-576, jun. 2001.
- HAVERKAMP, W; BREITHARDT, G; CAMM, AJ; JANSE, MJ; ROSEN, MR; ANTZELEVITCH, C. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. **European Heart Journal**; v. 21, p.1216–1231. Jan 2000.
- JOHNSON, Brendan M.; LAUREL, M. Adams; ZHANG, Ke; GAINER, Shelby D.; KIRBY, Lyndon C.; BLUM, Robert A.; APSELOFF, Glen; MORRISON, Royce A.; SCHUTZ, Ralph A.; LEBOWITZ, Peter F. Ketoconazole and Rifampin Significantly Affect the Pharmacokinetics, But Not the Safety or QTc Interval, of Casopitant, a Neurokinin-1 Receptor Antagonist. **Journal Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 50, n. 1, p.951-959, jan. 2010.
- KELLER, Guillermo; ETCHEGOYEN, Maria C. V.; FERNANDEZ, Nicolas; GIROLAMO, Guillermi Di. et al. Tramadol Induced QTc-Interval Prolongation: Prevalence, Clinical

Factors and Correlation to Plasma Concentrations. **Current Drug Safety**, [s.l.], v. 11, n. 3, p.206-214, 5 set. 2016.

LAIRD, J. M. A.; OLIVAR, T.; ROZA, C.; FELIPE, C. De; HUNT, S. P.; CERVERO, F.; Deficits in visceral pain and hyperalgesia of mice with a disruption of the tachykinin NK1 receptor gene. **Neuroscience**, [s.l.], v. 98, n. 2, p.345-352, jun. 2000.

LAKOUMENTAS, John A.; PANOU, Fotis K.; KOTSEROGLOU, Vasiliki K.; AGGELI, Konstantina I.; HARBIS, Panagiotis K. The Tei Index of Myocardial Performance: Applications in Cardiology Hellenic. **Journal Of Cardiology**, Greece, v. 1, n. 46, p.52-58, 8 abr. 2004.

LESMAN, S. P.; BOUCHER, J. F.; GROVER, G. S.; COX, S. R.; BIDGOOD, T. L. The pharmacokinetics of maropitant citrate dosed orally to dogs at 2mg/kg and 8mg/kg once daily for 14 days consecutive days. **Journal Of Veterinary Pharmacology And Therapeutics**, [s.l.], v. 36, n. 5, p.462-470, 20 nov. 2012.

LOPES, Patricia Cristina Ferro; SOUZA, Marlos Gonçalves; CAMACHO, Aparecido Antonio; CARARETO, Roberta; NISHIMORI, Celina TD; SANTOS, Paulo SP; NUNES, Newton. RESEARCH PAPER: Comparison between two methods for cardiac output measurement in propofol-anesthetized dogs. **Veterinary Anaesthesia And Analgesia**, [s.l.], v. 37, n. 5, p.401-408, 16 ago. 2010.

MADRON, E.; CHETBOUL, V.; BUSSADORI, C. **Clinical Echocardiography of the Dog and Cat**. 1a . ed. Oxford, Reino Unido: Elsevier Health Science, 2015. 360p.

MARQUEZ, Megan et al. Comparison of NK-1 Receptor Antagonist (Maropitant) to Morphine as a Pre-Anaesthetic Agent for Canine Ovariohysterectomy. **Plos One**, [s.l.], v. 10, n. 10, p.1-10, 29 out. 2015.

MESQUITA, Evandro Tinoco and JORGE, Antonio José Lagoeiro. Entendendo a disfunção diastólica assintomática na prática clínica. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. vol.100, n.1, pp.94-101, Jan. 2012.

MONTE, F. del, WILLIAMS, E., SCHMIDT, Djemal L. U., ROSENZWEIG, A., GWATHMEY, Judith K., LEWANDOWSKI, Douglas. Improvement in Survival and Cardiac Metabolism After Gene Transfer of Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase in a Rat Model of Heart Failure. **Circulation**, [s.l.], v. 104, n. 12, p.1424-1429, 18 set. 2001.

NIYOM, Sirirat; BOSCAN, Pedro; TWEDT, David C.; MONNET, Eric; EICKHOFF, Jens C. Effect of maropitant, a neurokinin-1 receptor antagonist, on the minimum alveolar concentration of sevoflurane during stimulation of the ovarian ligament in cats. **Veterinary Anaesthesia And Analgesia**, [s.l.], v. 40, n. 4, p.425-431, 13 fev. 2013

O'CONNOR, T. M., O'Connell, J., O'Brien, D. I., Goode, T., Bredin, C. P., Shanahan, F. The Role of Substance P in Inflammatory Disease. **Journal of Cellular Physiology**, [s.l.], v.72, n.201, p.167-180, 2004.

OKANO, Shiho; NAGAYA, H.; IKEURA, Y.; NATSUGARI H.; INATOMI, N. Effects of TAK-637, a Novel Neurokinin-1 Receptor Antagonist, on Colonic Function in Vivo. **The**

Journal Of Pharmacology: and Experimental Therapeutics, United States, v. 298, n. 2, p.559-564, 14 abr. 2001.

OLIVEIRA, Maira S.; MUZZI, Ruthnéa A. L.; MUZZI, Leonardo A. L.; CHEREM, Marcos; MANTOVANI, Matheus M. QT interval in healthy dogs: which method of correcting the QT interval in dogs is appropriate for use in small animal clinics. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Lavras, v. 34, n. 5, p.469-472, maio 2014.

PONTI, Fabrizio De; POLUZZI, Elisabetta; ANDREA, Cavalli; RECANATINI, Maurizio; MONTANARO, Nicola. Safety of Non-Antiarrhythmic Drugs that Prolong the QT Interval or Induce Torsade de Pointes. *Drug Safety*, [s.l.], v. 25, n. 4, p.263-286, 2002.

PUENTE-REDONDO, V. A. De La; SIEDEK, E. M.; BENCHAOUI, H.A.; TILT, N.; ROWAN, T. G.; CLEMENCE, R.G. The anti-emetic efficacy of maropitant (Cerenia®) in the treatment of ongoing emesis caused by a wide range of underlying clinical a etiologies in canine patients in Europe. **Journal Small Animal Practice**, [s.l.], v. 48, n. 2, p.93-98, fev. 2007.

RUGGIERI, Michael R.; FILER-MAERTEN, Sharon; HIEBLE, J.; PAUL, Hay; DOUGLAS, W. P. ROLE OF NEUROKININ RECEPTORS IN THE BEHAVIORAL EFFECT OF INTRAVESICAL ANTIGEN INFUSION IN GUINEA PIG BLADDER. **The Journal of Urology**, [s.l.], v. 164, n. 1, p.197-202, jul. 2000.

SÁ, Roberto; PEREZ, Claudia. Dispersão do QT: seu significado clínico. **Revista Brasileira de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 3, p.183-191, jul. 2004.

SAARNIVAARA, L. et al. QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure using propofol, methohexital or midazolam for induction of anaesthesia. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, [s.l.], v. 34, n. 4, p.276-281, maio 1990.

SEDLACEK, H. S.; RAMSEY, D.S.; BOUCHER, J. F.; EAGLESON, J.S.; CONDER, G. A.; CLEMENCE, R. G. Comparative efficacy of maropitant and selected drugs in preventing emesis induced by centrally or peripherally acting emetogens in dogs. **Journal Of Veterinary Pharmacology And Therapeutics**, [s.l.], v. 31, n. 6, p.533-537, dez. 2008.

SPINELLI, Tulla; MORESINO, Cecilia; BAUMANN, Sybille; TIMMER, Wolfgang; SCHULTZ, Armin. Effects of combined netupitant and palonosetron (NEPA), a cancer supportive care antiemetic, on the ECG of healthy subjects: an ICH E14 thorough QT trial. **Springerplus**, [s.l.], v. 3, n. 1, p.389-400, 2014.

WATER, A van de; VERHEYEN, J.; XHONNEUX, R.; RENEMAN, R. S. An improved method to correct the QT interval of the electrocardiogram for changes in heart rate. **Journal Pharmacology Methods**, [s.l.], v. 22, n.1, p.207-217, jan. 1989.

ZHANG, Hua; CANG, Chun-lei; KAWASAKI, Yasuhiko, LIANG, Ling-Li, ZHANG, Yu-Qiu, JI, Ru-Rong, ZHAO, Zhi-Qi. Neurokinin-1 Receptor Enhances TRPV1 Activity in Primary Sensory Neurons via PKC : A Novel Pathway for Heat Hyperalgesia. **Journal Of Neuroscience**, [s.l.], v. 27, n. 44, p.12067-12077, 31 out. 2007.