

EFEITOS CARDIOVASCULARES DO USO DE CITRATO DE MAROPITANT EM CÃES

FRANCIELLI AMBROSINI^{1,2*}, GABRIELE COELHO FREITAS^{1,3}, GENTIL FERREIRA GONÇALVES^{1,3} TATIANA CHAMPION^{1,3}

¹Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Realeza; ²Discente do curso de Medicina Veterinária;

³Doutor(a). Docente do curso de Medicina Veterinária.

*Autor para correspondência: Francielli Ambrosini (francielliambrosini@hotmail.com)

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. Desenvolvido para efeito antiemético de ação central para medicina veterinária. Esse receptor também está envolvido com a fisiopatologia da dor e por isso pode ser utilizado como adjuvante anestésico em cães (BOSCAN et al., 2011).

Ensaio clínicos de segurança do fármaco ainda não foram realizados utilizando avaliação cardiovascular específica. Ademais, relata-se possível aumento do intervalo QT_{corrigido} (QTc) em cães, efeito também observado em fármacos da mesma família (BRUNTON, 2006). Este trabalho descreve efeitos pressóricos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos deste fármaco em dez cadelas híginas, em estudo randomizado e cego.

2 Objetivo

Investigar o potencial arritmogênico e distúrbios de repolarização do citrato de maropitant utilizado com a finalidade de reduzir o consumo anestésico em cadelas submetidas à ovariectomia

3 Metodologia

Utilizaram-se vinte cadelas hípidas, não gestantes, não estrais, com 2,4 anos e 6,7 quilogramas em média e escore de condição corporal entre 3,5 e 4,5 (escala de 1 a 9). Os cães foram divididos aleatoriamente em dois grupos (maropitant e controle: NaCl 0,9%) com dez animais, que receberam 1mg/kg SC antes da medicação pré anestésica.

O eletrocardiograma e a pressão arterial sistólica (PAS) não invasiva (Doppler vascular) foram realizados: antes da aplicação, seriadamente a cada 5 minutos até 30, 45, 60 e 150 min após a aplicação do maropitant ($T_{pré}$, T_5 - T_{30} , T_{45} , T_{45} e T_{150}), além de monitoração ininterrupta no transanestésico. Os parâmetros eletrocardiográficos convencionais foram avaliados, além do intervalo QTc, fórmula de Van de Water [$QTc=QT-0.087 \times (RR-1000)$] (OLIVEIRA, 2014). A ecodopplercardiografia foi realizada nos momentos $T_{pré}$, T_{60} e T_{150} . Mediu-se débito cardíaco, fração de ejeção, fração de encurtamento, índice de performance global do miocárdio (*iTei*).

Os valores obtidos foram analisados estatisticamente por meio de software específico, sendo submetidos ao teste de Kolmogorov-Smirnov, teste T não pareado e ANOVA seguido pelo teste de Dunnett, considerando $p < 0,05$.

4 Resultados e discussão

Não foram observadas diferenças de PAS (mmHg), comparando os grupos controle e maropitant. No entanto, o grupo controle avaliado em diferentes momentos, mostrou aumento em T_{150} ($154,2 \pm 31,52$) e diminuição da PAS em T_{45} ($106,7 \pm 13,04$), ambos os momentos comparados ao $T_{pré}$ ($135,5 \pm 19$), conforme tabela 01. Provavelmente relacionado à ausência de analgesia neste grupo, corroborando com as descrições de analgesia visceral, mediada por receptores NK-1 (BOSCAN, 2011). Isso também pode ser evidenciado no transanestésico, por denotar uma maior estabilidade hemodinâmica no grupo maropitant.

Tabela 01. Valores de pressão arterial sistêmica sistólica (mmHg)

Pressão arterial sistólica em diferentes momentos de cadelas submetidas à ovariectomia (N=20), comparando grupo controle (solução fisiológica) com o grupo maropitant durante duas horas e meia de avaliação.

Momentos:	$T_{pré}$	T_0	T_5	T_{10}	T_{15}	T_{20}	T_{25}	T_{30}	T_{45}	T_{150}
Controle	135,5±19,06‡	130±10,10	120±17,91	128±11,51	130±14,15	135±18,34	136±17,65	140±18,41	106,7±13,04†	154,2±31,52†
Maropitant	146,8±23,75	122±26,80	124±18,60	130±20,04	132±19,52	132±21,50	124±22,11	134±22,44	119,2±15,03	149,6±27,37

† indica diferença entre T_{pré}. T_{pré}: antes da aplicação; T₀: momento da aplicação; T_{5 a 30}: intervalos de cinco minutos após aplicação até trinta minutos; T₄₅ e T₁₅₀: 45 e 150 minutos após aplicação. considerando p<0,05 ao teste T não pareado e ANOVA.

A avaliação eletrocardiográfica não revelou arritmias patológicas ou distúrbios de condução miocárdica em ambos os grupos, conforme observado na tabela 02. Não foram encontradas alterações de ritmo cardíaco, sendo predominante arritmia sinusal respiratória tanto em cadelas acordadas, quanto em cadelas anestesiadas. Houve aumento do QRS – em milissegundos: ms, (p=0,339) em T₄₅ do grupo maropitant (57±8,72) comparado ao controle (54±5,17). O intervalo QT (ms) do grupo maropitant aumentou (p<0,001) em T₁₅₀ (280,13±12,31), T₆₀ (255,5±23,99) e T₄₅(241±21,89) quando comparado ao T_{pré} (210±17,33). O intervalo QTc (ms) aumentou no grupo maropitant (p<0,0001) após 45 (277,97±18,08), 60 (285,79±22,13) e 150 (280,13±12,31) minutos de aplicação comparado ao T_{pré} (255,91±16,85), coincidindo com os momentos de pico plasmático (LESMAN et al, 2012). Comparando-se os grupos maropitant versus controle, em T₁₅₀, T₆₀, e T₄₅ houve aumento do intervalo QTc no grupo maropitant. Assim, sugere-se maior atenção ao uso deste, no que tange ao período de repolarização miocárdica, tanto em animais cardiopatas quanto naqueles com distúrbios eletrolíticos. Vale ressaltar um possível efeito bloqueador de canal de Ca²⁺ fraco, embora em sua maioria fique ligado às proteínas plasmáticas.

Tabela 01. Parâmetros eletrocardiográficos

Mensurações obtidas por meio de eletrocardiograma efetuado em cadelas híginas (N=20) antes e após aplicação do citrato de maropitant ou solução fisiológica durante 150 minutos, obedecendo a intervalos regulares.

MOMENTO	GRUPO	Ritmo	FC (bpm)	P (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTc (ms)
T _{PRÉ}	NaCl	ASR	125,5±25,19	43±5,62	52,5±5,41	200±30,25	245,70±22,70
	Marop	ASR	115,5±22,23*	44±5,53	57±5,30	210±17,33	255,91±16,85
T ₀	NaCl	ASR	134,5±27,45*	44±4,91	57±6,79	200±27,94	246,51±19,17
	Marop	ASR	109±18,32	41,5±7,90	53±6,76	214±17,70	251,30±16,14
T ₅	NaCl	ASR	124,5±30,58	45±5,74	55±7,44	197,5±25,25	244,68±15,90
	Marop	ASR	109,5±18,68	43,5±7,63	53±6,91	218±16,18	253,22±13,93
T ₁₀	NaCl	ASR	116,5±27,02	43±4,77	53±4,09	204,5±24,23	248,63±13,61
	Marop	ASR	108,5±23,23	43±7,10	52,5±6,31	223,5±19,65	264,76±14,30
T ₁₅	NaCl	ASR	107±24,45	41,5±5,98	57,5±6,43	215±20,70	247,74±11,65
	Marop	ASR	99±19,73	43±9,13	53±7,65	220±21,04	260,38±15,00
T ₂₀	NaCl	ASR	43±3,57	43±3,57	57±4,53	207±24,64	247,09V43,89
	Marop	ASR	89±18,70	43±6,27	53±11,32	218±22,34	249,27±16,99

T ₂₅	NaCl	ASR	122±33,75	43±4,09	57±5,81	210±25,53	252,98±14,08
	Marop	ASR	57±7,71	43±5,53	57±7,71	217±23,23	256,49±14,04
T ₃₀	NaCl	ASR	108±32,49	42±5,53	57±4,39	220±22,08	257,94±16,84
	Marop	ASR	91±24,81	43±6,70	53±8,94	212±18,19	252,92±14,96
T ₄₅	NaCl	ASR	113,5±21,38	47±4,16	54±5,17	223,5±20,96	270,28±19,74
	Marop	ASR	118,5±23,46	51,5±6,69	57±8,72*	241±21,89†	277,97±18,08*†
T ₆₀	NaCl	ASR	106±24,29	48±2,13	55±3,71	235±32,33	268,67±25,82
	Marop	ASR	87,5±9,10	51±5,97	59±14,33	255,5±23,99†	285,79±22,13*†
T ₁₅₀	NaCl	ASR	124,5±32,95	47±5,87	56±6,64	237±19,60	275,81±17,91
	Marop	ASR	103±20,83	47±9,76	60±10,64	280,13±12,31†	280,13±12,31*†

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 controle no tempo indicado. † indica diferença comparado ao T_{pré}. * indica diferença comparado ao controle. Considerando $p < 0,05$ ao teste ANOVA ou teste T não pareado. T_{pré}: antes da aplicação; T₀: momento da aplicação; T₅₋₃₀: intervalos de cinco minutos após aplicação até trinta minutos; T₄₅ e T₁₅₀: 45 e 150 minutos após aplicação.

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) - em milissegundos, constatado após a aplicação do maropitant em T₁₅₀ (60±9,94), em relação ao T_{pré} (42,5±8,76), visto na tabela 03. Uma possível explicação seria a interferência na forma rígida da titina (N2B) relacionada com o relaxamento miocárdico (BORBELY et al., 2009).

Tabela 02. Medidas ecodopplercardiográficas

Avaliação ecocardiográfica de cadelas híginas (N=20) efetuadas antes, uma hora e duas horas e meia após administração de 1mg/Kg de citrato de maropitant ou solução fisiológica pela via subcutânea.

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

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 $T_{pré}$. $T_{pré}$: antes da aplicação do fármaco; $T_{pós}$: uma hora após a aplicação; T_{150} : duas horas e meia após aplicação.

5 Conclusões

Conclui-se que o citrato de maropitant não provoca arritmias ou distúrbios de condução miocárdica na dose de 1mg/kg usado como adjuvante anestésico. Todavia, pode ocasionar alterações eletrocardiográficas nos parâmetros QT e QTc. Esse aumento é relevante, sobretudo em pacientes predispostos à arritmias cardíacas ou distúrbios envolvendo despolarização e repolarização miocárdica. O citrato de maropitant promoveu aumento do tempo de relaxamento isovolumétrico, mas não provocou alterações pressóricas, mantendo parâmetros de frequência cardíaca, débito cardíaco, performance miocárdica e função sistólica estáveis.

Palavras – chave: antagonista NK1; antiemético; cães; eletrocardiografia.

6 Referências

BOSCAN, P. et al. 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. American Veterinary Medical Association (AVMA). DOI: 10.2460/ajvr.72.12.1576.

BRUNTON, L. L. **Goodman Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. United States: Mc Graw Hill, 11ª ed. 2006.

LESMAN, S. P. et al. The pharmacokinetics of maropitant citrate dosed orally to dogs at 2 mg/kg and 8 mg/kg once daily for 14 days consecutive days. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, [s.l.], v. 36, n.5, p.462-470, 2012. Wiley-Blackwell. Disponível em: <<http://api.wiley.com/onlinelibrary/tdm/v1/articles/10.1111/jvp.12027>>. Acesso em: 17 dez. 2015.

OLIVEIRA, M.S. et al. 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, 2014.



BORBELY, A. et al. Hypophosphorylation of the Stiff N2B Titin Isoform Raises Cardiomyocyte Resting Tension in Failing Human Myocardium. **Circulation Research**, [s.l.], v. 104, n. 6, p.780-786, 29 jan. 2009. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). DOI: 10.1161/circresaha.108.193326.

Dados adicionais

EDITAL 281/UFFS/2015