

BOLETIM TÉCNICO

CERENIA: UM MARCO NO TRATAMENTO DO VÔMITO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Profª Dra. Karina Yazbek

- Doutora pelo Departamento de Cirurgia da FMVZ/USP
- Ambulatório de Dor e Cuidados Paliativos do All Care Vet
- Coordenadora do Comitê de Dor em Medicina Veterinária da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED) (2018-2019)

Prof. Dr. Ricardo Duarte

- Faculdades Metropolitanas Unidas (FMU)
- All Care Vet

O ano de 2007 deve ser considerado um divisor de águas na prevenção e tratamento do vômito e náuseas. Foi nesse ano que o Food and Drug Administration (FDA) aprovou nos Estados Unidos o citrato de maropitant (Cerenia), o primeiro antiemético para uso em cães e gatos. A ocorrência de êmese deve ser um sinal de alerta sempre e ajuda em muitos diagnósticos, porém pode trazer

graves consequências ao paciente clínico ou cirúrgico. Sendo assim, o emprego do citrato de maropitant, o primeiro antiemético registrado pelo FDA para uso em cães e gatos, é de suma importância, devendo ser um dos pilares de todo o arsenal terapêutico não só nos pacientes cirúrgicos, mas de cães e gatos com êmese de diversas etiologias.

Quadro 1: Principais causas de êmese em cães e gatos

CÃES
Gastrite/duodenite/pancreatite
Imprudência alimentar
Azotemia, distúrbios hidroeletrólíticos, cetoacidose
Insuficiência renal e hepática
Medicações (antibióticos, anti-inflamatórios não esteroidais, p.ex)
Intoxicações
Doenças infecciosas
Dor intensa
Neoplasias gástricas e intestinais
Doença inflamatória intestinal

GATOS
Acúmulo de pelos (“bola de pelos”)
Insuficiência renal e hepática
Doença inflamatória intestinal, neoplasias intestinais
Distúrbios hidroeletrólíticos
Medicações (antibióticos, anti-inflamatórios não esteroidais)

O citrato de maropitant (Cerenia) é um potente antagonista do receptor de neurocinina 1 (NK-1), e bloqueia a ligação do seu neurotransmissor, a substância P (SP), ao receptor NK-1. A SP é encontrada em concentração elevada nos quimiorreceptores da zona disparadora do vômito e no centro do vômito, sendo considerada o neurotransmissor-chave na indução da êmese. Cerenia pode prevenir e tratar o vômito de causa central, como o induzido por opioides, ou de etiologia periférica. Os receptores NK-1 também são encontrados no sistema nervoso central e na periferia, sendo envolvidos na transmissão da dor, vasodilatação e modulação da resposta inflamatória, além de ansiedade, estresse e êmese. Desde o lançamento de Cerenia, muitos estudos confirmaram sua eficácia antiemética e atualmente muitos pesquisadores têm focado em demonstrar seu potencial efeito analgésico. A dor também proporciona alterações muito deletérias como sofrimento, taquicardia, hipertensão, anorexia, prostração, apatia, redução de mobilidade ou até mesmo, quando intensa, vômitos. Todas essas intercorrências aumentam o tempo de internação, o risco de complicações e ainda os custos ao tutor. Portanto, o controle adequado da náusea, vômito e da dor é fundamental para a recuperação do paciente e deve ser um dos pilares do tratamento clínico ou cirúrgico.

TRATAMENTO DO VÔMITO E NÁUSEA

O controle neurológico central do vômito envolve duas vias anatômicas e funcionais distintas: o centro do vômito (CV) e os quimiorreceptores da zona disparadora do vômito (ZDV). O CV, que está protegido pela barreira hematoencefálica, recebe

impulsos de 4 áreas: da ZDV, do trato gastrointestinal e de outros órgãos da cavidade abdominal, do aparato vestibular (cinetose ou enjoo do movimento) e do córtex cerebral (vômito psicogênico). A ZDV fica fora da barreira hematoencefálica e é responsiva a emetógenos circulantes como fármacos (opioides e xilazina, por exemplo), toxinas urêmicas, distúrbios hidroeletrólíticos, cetoacidose diabética, entre outras etiologias.¹ A ZDV envia sinais ao CV, que controla o esvaziamento, tônus gástrico e esofágico e respiração, ativando respostas autonômicas e motoras associadas ao vômito. Os antagonistas NK-1, como o citrato de maropitant, impedem a ligação da SP aos receptores do CV inibindo o vômito causado pelas vias centrais e periféricas. A náusea também é deflagrada pelo CV e o uso do Cerenia pode abreviar o período de náusea e anorexia, até que o quadro esteja controlado.¹

Além da vantagem de ser administrado uma vez ao dia, Cerenia tem pouca interação com outros fármacos e não tem ação pró-cinética. O efeito colateral mais comumente observado é a dor durante a aplicação subcutânea, que pode ser minimizada se o frasco do medicamento for mantido sob refrigeração. Alguns colegas optam por fazer a administração por via intravenosa. Nesse caso, Cerenia deve ser diluído e administrado lentamente, pois pode causar hipotensão, como todo agente antiemético. Cães que não estão internados podem receber uma injeção na clínica, na dose habitual de 1 mg/kg por via subcutânea (SC) ou intravenosa (IV), e seguir o tratamento em casa, por via oral. A dose

de 2 mg/kg por via oral uma vez ao dia normalmente é suficiente. Cerenia é utilizado por 5 dias consecutivos pois, no sexto dia, a concentração plasmática atingida é suficiente para coibir o vômito. Se houver necessidade, o tratamento não precisa ser descontinuado no sexto dia. Um estudo de farmacocinética recente demonstrou que após administrações consecutivas diárias de Cerenia nas doses de 2 a 8 mg/kg, por via oral em cães, atingiu-se o estado de equilíbrio das concentrações séricas de maropitant.² Tal estudo permitiu a inclusão na bula norte-americana da utilização de Cerenia em cães até que os sintomas fossem controlados, sem a necessidade de interromper o tratamento após 3 a 5 dias de utilização contínua. Casos refratários podem se beneficiar do aumento da dose ou da frequência de administração (e.g. duas vezes ao dia), embora não existam estudos que confirmem essa impressão.

A utilização de Cerenia em gatos tem sido limitada à internação porque o fármaco não ainda foi aprovado para uso em felinos no Brasil. Entretanto, sua eficácia já foi demonstrada em vários estudos e há indicação para a espécie na bula do produto de vários países, incluindo os Estados Unidos. Em felinos saudáveis, o citrato de maropitant, administrado por via SC em doses de 0,5 a 1 mg/kg uma vez ao dia, foi suficiente para controlar o vômito induzido por xilazina e cinetose, sem efeitos colaterais.³ Num estudo clínico envolvendo a administração de Cerenia em gatos com doença renal crônica (estágios II e III da classificação da International Renal Interest Society - IRIS), houve diminuição do vômito, sem efeitos colaterais. O citrato de maropitant foi

administrado na dose de 4 mg/gato (0,6 a 2,9 mg/kg) durante 2 semanas.⁴

Cerenia não tem interações farmacológicas negativas com outros fármacos normalmente usados em pacientes com vômito ou anoréticos. Por exemplo, a ondansetrona não deve ser utilizada em conjunto com a mirtazapina, um orexígeno comumente utilizado na rotina, pois elas competem com pelo mesmo receptor (5-HT₃). Teoricamente, o mesmo efeito antagônico pode ocorrer com quando da administração da ondansetrona com o cloridrato de tramadol.⁵ Essa interação já foi demonstrada em seres humanos, mas ainda não foi testada em cães.

PREVENÇÃO DA NÁUSEA E VÔMITO

Cerenia pode ser usado quando da administração de fármacos que frequentemente causam náusea, como quimioterápicos e antibióticos. Esse uso preventivo também pode ser aplicado em outras situações quando o vômito é um evento indesejado, como em cães portando sondas esofágicas.

A utilização de Cerenia em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, mesmo não relacionados ao trato gastrointestinal, também é indicada.

O primeiro estudo realizado com o uso do maropitant como agente antiemético no período pré-anestésico em cães submetidos a cirurgia ortopédica demonstrou sua eficácia de 100% na dose de 1 mg/kg quando aplicado por via SC uma hora antes da realização do opioide hidromorfona.⁶ Outro estudo com cadelas

submetidas a ovário-salpingo-histerectomia (OSH) mostrou que o maropitant, quando administrado 30 minutos antes da aplicação de 0,5 mg/kg de morfina, reduziu significativamente a incidência do vômito; somente 15% dos cães que receberam maropitant vomitaram diante de 50% do grupo placebo.⁷

O risco de pneumonia aspirativa, o desconforto abdominal, além do não retorno à alimentação espontânea podem aumentar ainda mais a mortalidade e morbidade do paciente. Mostrou-se que, além de distúrbios esofágicos, laríngeos e neurológicos, a pneumonia aspirativa também está associada ao vômito e anestesia, podendo causar 33% de mortalidade.⁸ Em outro estudo, mostrou-se que 22% dos cães submetidos a laparotomia desenvolveram complicações pulmonares no pós-operatório, sendo que 75% tinham apresentado vômito ou regurgitação no perioperatório, levando

a 12% de mortalidade. Além de servir para evitar essas alterações, a prevenção e tratamento do vômito e da náusea devem ser considerados questão de bem-estar animal.⁹ Pacientes humanos relatam a náusea e vômitos como as principais causas de insatisfação e desconforto no pós-operatório.¹⁰

Em adição às condições citadas acima, o tratamento com Cerenia é indicado antes da realização de endoscopia de cães com vômito bilioso. A bile causa lesões no estômago que, durante a análise histopatológica das biópsias, podem ser confundidas com a lesão primária. A interrupção do vômito também é importante antes da realização de radiografias contrastadas do esôfago, pois cães com vômito bilioso podem apresentar dilatação na região da transição gastroesofágica que pode ser confundida com hérnia de hiato.

UTILIZAÇÃO DE CERENIA COMO ADJUVANTE ANALGÉSICO

Os receptores NK-1 podem ser encontrados em várias áreas das vias de dor, como nos neurônios aferentes sensoriais, projeções ascendentes da medula espinhal e em centros cerebrais envolvidos na percepção da dor. Esses receptores foram encontrados na medula de gatos e em vísceras de ratos, tais como esôfago, colón e bexiga.¹¹ Oitenta por cento dos aferentes viscerais e 21% dos somáticos continham substância P, sugerindo maior eficácia analgésica na antinocicepção visceral do que somática.¹²

Foi demonstrado, em modelo validado de dor visceral (estimulação de pedículo ovariano por laparoscopia em cadelas), que o maropitant, na dose de 1 mg/kg IV seguida de 30 µg/kg/h IV, reduziu em 24% a concentração alveolar mínima (CAM) de sevofluorano; na dose de 5 mg/kg IV seguido de 150 µg/kg/h, o maropitant reduziu a CAM em 30%.¹¹ Resultado similar em felinos foi encontrado com o uso de maropitant na dose de 1 mg/kg IV, com redução de 15% da CAM em modelo de estimulação do ligamento ovariano.¹²

Diante dos resultados acima expostos, uma sugestão de uso do maropitant em ambiente hospitalar, como adjuvante analgésico de cães com dor refratária ao tratamento convencional, seria a infusão na dose de 1 mg/kg IV lento em 5 minutos, seguida da infusão contínua de 30 µg/kg/h inicialmente, com aumento progressivo (titulação) de acordo com a avaliação da dor. A dose máxima de infusão contínua poderia chegar à dose máxima já testada em estudo publicado, ou seja, 150 µg/kg/h.¹¹ Vale ressaltar que o maropitant não deve ser usado como agente único analgésico, já que atua em apenas uma das vias de dor. Opioides, dipirona, anti-inflamatórios, anestesia locorregional e outros analgésicos adjuvantes devem ser associados para o tratamento multifarmacológico da dor.

Além disso, a monitoração da pressão arterial deve ser protocolo durante a infusão. O desmame da medicação pode ser realizado e a prescrição do maropitant comprimido pode ser uma opção na tentativa de se manter o controle da dor, porém nenhum estudo foi realizado para embasar essa recomendação. Em felinos a infusão contínua de maropitant ainda deve ser estudada.

Uma possível indicação do maropitant como adjuvante analgésico seria para cães com dor oncológica visceral refratária ao tratamento convencional, na dose de 2-6 mg/kg, por via oral, a cada 24-48 h. Vale ressaltar, contudo, que estudos não foram realizados ainda para sustentar essa indicação.

CONCLUSÃO

A eficácia de Cerenia frente a outros fármacos antieméticos, que atuam apenas na ZDV, o torna ideal para o manejo do vômito de qualquer causa. O vômito e a náusea têm um impacto negativo na qualidade de vida do paciente e são uma preocupação muito importante para os proprietários dos animais. O tratamento eficaz é imperativo para promover o bem-estar do paciente e satisfação do cliente.

O envolvimento da substância P nas vias de dor tem sido abordado recentemente, abrindo espaço para a utilização dos bloqueadores de receptores de NK-1, como Cerenia. Embora ainda faltem muitos estudos para explorar o potencial do Cerenia como agente analgésico, evidências preliminares apontam um papel interessante na sua utilização concomitante a outros analgésicos no contexto do controle multifarmacológico da dor.

O VÔMITO ACABA AQUI
Cerenia
citrato de maropitant



REFERÊNCIAS

1. Elwood C, Devauchelle P, Elliott J. et al. Emesis in dogs: a review. **Journal of Small Animal Practice**, 51(1), 4-22. 2009.
2. Lessman SP, Boucher JF, Grover GS, Cox SR, Bidgood TL. The pharmacokinetics of maropitant citrate dosed orally to dogs at 2mg/kg and 8 mg/kg once daily for 14 days consecutive days. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, 36:462-470, 2012.
3. Hickman MA, Cox SR, Mahabir S, Miskell C, Lin J, Bunker A, McCall RB. Safety, pharmacokinetics and use of the novel NK-1 receptor antagonist maropitant (Cerenia™) for the prevention of emesis and motion sickness in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, 31(3), 220-229. 2008.
4. Quimby JM, Brock WT, Moses K. et al. Chronic use of maropitant for the management of vomiting and inappetence in cats with chronic kidney disease: a blinded, placebo-controlled clinical trial. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, 17(8), 692-697, 2014.
5. Vale C, Oliveira F, Assunção et al. Co-administration of ondansetron decreases the analgesic efficacy of tramadol in humans. **Pharmacology**, 88(3-4), 182-187, 2011.
6. Hay Kraus BL. Efficacy of maropitant in preventing vomiting in dogs premedicated with hydromorphone. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 40(1):28-34, 2013.
7. Lorenzutti AM, Martín-Flores M, Litterio NJ, Himelfarb MA, Zarazaga MP. Evaluation of the antiemetic efficacy of maropitant in dogs medicated with morphine and acepromazine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 43(2):195-198, 2016.
8. Kogan DA, Johnson LR, Sturges BK, Jandrey KE, Pollard RE. Etiology and clinical outcome in dogs with aspiration pneumonia: 88 cases (2004-2006). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 233(11):1748-1755, 2008.
9. Alwood AJ, Brainard BM, LaFond E, et al. Postoperative pulmonary complications in dogs undergoing laparotomy: frequency, characterization and disease-related risk factors. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, 16:176-183, 2006.
10. Lehmann M, Monte K, Barach P, Kindler CH. Postoperative patient complaints: a prospective interview study of 12,276 patients. **Journal of Clinical Anesthesia**, 22:13-21, 2010.
11. Boscan P, Monnet E, Mama K, Twedt DC, Congdon J, Steffey EP. 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**, 72(12):1576-1579, 2011.
12. Niyom S, Boscan P, Twedt DC et al. 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**, 40(4):425-431, 2013.