

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS

CENTRO DE CIÊNCIAS DA VIDA

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

ISABELA MIRANDA AMBROSANO

**UTILIZAÇÃO DO CITRATO DE MAROPITANT COMO
ANALGÉSICO EM CIRURGIAS DE PEQUENOS ANIMAIS**

CAMPINAS 2020

ISABELA MIRANDA AMBROSANO

**UTILIZAÇÃO DO CITRATO DE MAROPITANT COMO
ANALGÉSICO EM CIRURGIAS DE PEQUENOS ANIMAIS**

Trabalho de conclusão de curso,
apresentado como exigência para
obtenção do título de Bacharel em
Medicina Veterinária na Pontifícia
Universidade Católica de Campinas.

Orientadora: Prof. Danielle Cristinne Baccarelli

PUC-CAMPINAS

2020

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Biblioteca da PUC Campinas

Ficha catalográfica elaborada por Fabiana A Bracchi CRB 8/10221
Sistema de Bibliotecas e Informação - SBI - PUC-Campinas

Ambrosano, Isabela Miranda

Utilização de citrato de maropitant como analgésico em cirurgias de pequenos animais /
Isabela Miranda Ambrosano. - Campinas: PUC-Campinas, 2020.

47 f.: il.

Orientador: Danielle Cristinne Bacarelli.

TCC (Bacharelado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária, Centro de
Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, 2020.

1. Citrato de maropitant. 2. NK-1. 3. Analgesia. I. Bacarelli, Danielle Cristinne . II. Pontifícia
Universidade Católica de Campinas. Centro de Ciências da Vida. Faculdade de Medicina
Veterinária. III. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

ISABELA MIRANDA AMBROSANO

UTILIZAÇÃO DO CITRATO DE MAROPITANT COMO ANALGÉSICO EM CIRURGIAS DE PEQUENOS ANIMAIS

Trabalho de Conclusão de Curso
aprovado como requisito para obtenção
do grau de Bacharel no Curso de
Graduação em Medicina Veterinária,
Faculdade de Medicina Veterinária,
Pontifícia Universidade Católica de
Campinas – PUC-Campinas, pela banca
examinadora:

Professor(a)-Orientador(a): _____

Prof. Ms. **Danielle Bacarelli**
Faculdade de Medicina Veterinária
PUC-Campinas

Membro: _____

Prof. Ph.D. **Lívia Bittencourt**
Faculdade de Medicina Veterinária
PUC-Campinas

Membro: _____

Prof. Esp. **Paula Cristina Guimarães**
Faculdade de Medicina Veterinária
PUC-Campinas

Campinas

2020

Dedico este trabalho, primeiramente a Deus, por ser essencial em minha vida, meu guia e meu porto. Às minhas queridas avós, Mariza Nabuco e Liliam Palma e aos meus pais, André Luís Ambrosano e Daniela Miranda Ambrosano que nunca mediram esforços para que, com muito carinho e amor, eu chegasse até essa etapa de minha vida.

Dedico a todos os profissionais da área de saúde veterinária que tanto me ensinaram e dedicaram seu tempo a ensinar e compartilhar seus conhecimentos, em especial ao Dr. Felipe Purcell, Dra. Lais Novaes, Dr. Raphael Libório, Dr. Celso Naviskas e sua equipe da Clínica ICONVET

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer novamente a Deus, que iluminou meu caminho durante essa caminhada, guiando-me e dando forças para seguir a carreira de Médica Veterinária e nunca desistir dos meus sonhos.

Agradeço aos meus pais, por sempre acreditarem em mim e lutarem dia após dia comigo. Obrigada pelo carinho, pela paciência e por me trazerem paz na correria de cada semestre.

À **professora Danielle Baccarelli** pela orientação e por todo incentivo que tornaram possível a conclusão deste trabalho, assim como toda a sua dedicação nas aulas que sempre me motivaram a ser uma profissional melhor.

Agradeço as **professoras Paula Guimarães, Michele Andrade e Diana Nascimento** pelos conselhos, advertências e as aulas cheias de vida, pois isso me ajudou a crescer e a tornar a profissional que sou hoje.

Em especial ao meu querido **professor Paulo Griska** que se tornou um amigo e um espelho de profissionalismo nessa minha jornada. E por último, gostaria de agradecer aos meus professores **Livia Bitencourt e Leandro Biazzo** por tornarem os dias no centro cirúrgico e o último ano tão especial.

Agradeço também a todos os meus professores e ao nosso diretor **João Flavio Panattoni**, que sempre se dedicaram integralmente ao curso, tornando-o referência e formando a primeira turma de Medicina Veterinária da Pontifícia Universidade Católica de Campinas. E a toda equipe do nosso Hospital Veterinário, que foi tão ansiosamente esperado.

E por fim, gostaria de agradecer a todos os meus amigos, que estiveram comigo nessa jornada, nas tristezas e nas alegrias, nas derrotas e nas vitórias, sempre acreditando um no outro e dando forças para continuarmos. Aos meus irmãos e familiares, à minha tia Francine Nabuco e sua família, de cuja proximidade e incentivo fizeram-me crer ainda mais na vida.

“O Senhor é a minha força e o meu escudo; nele o meu coração confia, e dele recebo ajuda. Meu coração exulta de alegria, e com o meu cântico lhe darei graças.”

RESUMO

O organismo deve ser capaz de reagir aos estímulos a fim de conseguir sobreviver ao meio. Sua regulação é realizada pelo sistema nervoso em conjunto com os outros sistemas e órgãos sensoriais. Os estímulos geram impulsos que são registrados, transmitidos, processados e efetuados de forma passiva ou ativa, fazendo com que o animal se adapte e reaja ao meio. O sistema nervoso é composto por dois tipos celulares, os neurônios e a neuroglia, aonde ambos desempenham diversas funções (retire no tecido nervoso), transmitindo as informações através de sinapses. Os neurotransmissores são moléculas quimicamente diversas sintetizadas por neurônios, que interagem com os receptores, cuja principal função é transmitir e traduzir as informações do meio extracelular, ou seja, transformar os estímulos em impulsos nervosos. A neurocinina 1 (NK-1) e a substância P estão envolvidas em diversas ações e respostas celulares, tanto fisiológica como patológica, como na dor. Com isto, diversos estudos são realizados a fim de possibilitar a busca de fármacos com a capacidade de inibir as sensações de dor após a estimulação cirúrgica e melhorar o pós-operatório. Sabe-se hoje, que os analgésicos atuais, como os opióides e AINES podem levar a diversos efeitos colaterais. O Maropitant é um antiemético de ampla ação, que inibe vômitos de ação central e periférica. Atualmente novas pesquisas vêm sendo realizadas para investigar sua utilização como fármaco para anestesia e analgesia durante as cirurgias de pequenos animais, devido as suas propriedades antagonistas de receptor de NK-1

Palavras-chave: Citrato de Maropitant. NK-1. Analgesia.

ABSTRACT

The organism must be able to react to stimulus in order to survive in the environment. Its regulation is carried out by the nervous system in conjunction with the other sensory systems and organs. The stimulus creates impulses that are registered, transmitted, processed and carried out in a passive or active way, making the animal adapt and react to the environment. The nervous system is composed of two cell types, neurons and neuroglia, where both perform different functions in the nervous tissue and transmits information through synapses. Neurotransmitters are chemically diverse molecules synthesized by neurons, that interacts with the receptors, whose main function is to transmit and translate information from the extracellular environment, in other words, they transform stimulus into nerve impulses. Neurokinin 1 (NK-1) and substance P are involved in several cellular actions and responses, both physiological and pathological, as in pain. Thus, several studies are carried out in order to search for drugs with the ability to inhibit pain sensations after surgical stimulation and improve the postoperative period. Today, it is known that current analgesics, such as opioids

and NSAIDs, can lead to several side effects. Maropitant is an antiemetic with big action, that inhibits central and peripheral vomiting. Nowadays, new researches has been carried out to investigate its use as a drug for anesthesia and analgesia during small animal surgeries, due to its antagonistic properties of NK-1 receptor.

Keywords: Maropitant. NK-1. Analgesia.

LISTA DE FIGURAS

1. Velocidades para a ocorrência de efeitos celulares 20
2. Os componentes da dor interagem entre si e com o ambiente que cerca o indivíduo 27
3. Mecanismos bioquímicos na sensibilização dos nociceptores 30
4. Concentrações plasmáticas médias (SD) de maropitant após administração intravenosa e oral de maropitant, na forma de comprimido, a uma dose de 1 mg / kg (n = 4) 36
5. Concentrações plasmáticas mínimas médias (DP) de maropitant do estudo de segurança 36
6. Constantes de ligação para complexos de maropitant-sulfobutiléter- β -ciclodextrina em várias temperaturas..... 38
7. Escores de dor compartimental comparando a dor da injeção após injeção SC de solução salina e Cerenia a 4°C e 25°C..... 38
8. Alterações nos parâmetros fisiológicos em gatos durante a anestesia geral inalatória e infusão contínua de maropitant nas doses de 30 e 100 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{h}$. Dados apresentados como média \pm desvio padrão 41
9. Alterações nos parâmetros fisiológicos em gatos durante a anestesia geral inalatória e infusão contínua de maropitant nas doses de 30 e 100 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{h}$. Dados apresentados como média \pm desvio padrão 41
10. Variáveis fisiológicas (média \pm DP) medidas durante a determinação da CAM de sevoflurano antes (ou seja, linha de base) e após a administração de maropitant em 8 cadelas 43

SIGLAS E ABREVIações

AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
ASA	American Society of Anesthesiologists
CAM	Concentração Alveolar Mínima

Cmáx	Pico de contração
CV	Centro do vômito
EVA	Escala analógica da dor
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência Respiratória
IV	Via intravenosa
MCPS	Escala composta multidimensional da dor
NK-1	Neurocinina 1
NKA	Neurocinina A
NKB	Neurocinina B
OHE	Ovário-histerectomia
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial doppler
PAS	Pressão arterial sistólica
SID	Uma vez por dia
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SNS	Sistema Nervoso Somático
SP	Substância P
Tmáx	Tempo do pico de concentração
ZGQ	Zona de gatilho quimiorreceptora

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA: SISTEMA NERVOSO	13
2.1 SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO	14
2.2 SISTEMA NERVOSO CENTRAL	15
2.3 TRANSMISSÃO SINÁPTICA	16
3 RECEPTORES E NEUROTRANSMISSORES DO SISTEMA NERVOSO	19
3.1. RECEPTORES DE NEUROKININA 1 E A SUBSTANCIA P	23
4 FISIOPATOLOGIA DA DOR	26
4.1. NEUROMODULAÇÃO DA DOR	27
4.2. AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DA DOR	30

5 CITRATO DE MAROPITANT	33
5.1 FARMACOLOGIA DO MAROPITANT	35
6 USO DO MAROPITANT PARA ANALGESIA.....	40
7 CONCLUSÃO	46
8 REFERÊNCIAS.....	48

1 INTRODUÇÃO

O Maropitant é um antiemético utilizado frequentemente em cães e gatos, pois tem uma ampla ação, que pode inibir a êmese de maneira central e periférica, vômitos associados à quimioterapia, doença gastrointestinal, toxinas, nefropatias, cinetose e a estímulos circulantes através da zona deflagradora dos quimiorreceptores. Quando administrado antes da pré-medicação anestésica, ele previne ou diminui significativamente a incidência de vômitos, sinais de náusea e demonstra melhora no retorno no pós-operatório e na ingestão de alimentos dos animais.

Entende-se hoje que a nocicepção é um processo complexo e que envolve tanto os receptores periféricos como os neurônios e os neurotransmissores. Sendo a Substância P, um neuropeptídeo com afinidade pelos receptores de neurocinina 1, onde ambos estão envolvidos em respostas celulares como transmissão da dor, secreção endócrina e parácrina, vasodilatação e modulação da proliferação celular. Atuam também como um neuromodulador que contribui para a homeostase cerebral e para a sensibilidade neuronal de transmissão associada à depressão, estresse, ansiedade e êmese.

Desta forma, diversos estudos foram realizados a fim de observar os efeitos produzidos por esse antagonista do receptor NK-1 durante procedimentos cirúrgicos e avaliar seu efetivo potencial para se tornar um agente visceral analgésico com poucos efeitos colaterais.

O objetivo deste trabalho é mostrar os estudos realizados que permitiram a sua possível utilização como um fármaco para analgesia e anestesia veterinária, pois este possui uma ação antagonista sobre os receptores de neurocinina, presentes no sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP), diminuindo assim a sua ligação com a substância P.

2 REVISÃO DE LITERATURA: SISTEMA NERVOSO

O organismo deve ser capaz de reagir adequadamente às alterações ambientais para conseguir sobreviver. A regulação dessas reações é realizada pelo sistema nervoso (DYCE, 2010), que em conjunto com o endócrino, imunológico e os órgãos sensoriais recebem estímulos e então coordenam as ações do organismo. Estes estímulos geram impulsos, os quais são registrados, transmitidos, processados e efetuados de forma passiva ou ativa, fazendo com que o mesmo interaja, se adapte e reaja ao meio (KONIG et al, 2016).

O Sistema Nervoso possui duas classificações celulares: os neurônios, que dão origem aos nervos, e a neuroglia, composta por células que mantem os neurônios próximos, onde ambos desempenham diversas funções no tecido nervoso (REECE, 2017).

O Sistema Nervoso é dividido em Sistema Nervoso Central (SNC), composto pelo cérebro, cerebelo, tronco encefálico e medula espinhal, e pelo Sistema Nervoso Periférico (SNP), constituído por gânglios, nervos e receptores sensoriais (REECE, 2017). Em conjunto, estes fazem com que o organismo responda voluntariamente a sinais sensitivos, que são conscientemente percebidos do ambiente externo (GRIMM et al, 2017).

Este sistema pode ser classificado também quanto a sua função, em Sistema Nervoso Somático que inerva as estruturas através do controle consciente e em Sistema Nervoso Autônomo que é involuntário, inervando órgãos internos, vasos sanguíneos e as glândulas, assumindo seu controle e coordenação (KONIG et al, 2016).

2.1. SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

O Sistema Nervoso Periférico liga o SNC com os órgãos (KONIG et al, 2016), e é constituído por nervos espinhais e cranianos que enviam sinais elétricos para o SNC ou a partir deste (KLEIN, 2014).

Este sistema é subdividido em Sistema Nervoso Somático (SNS) e Sistema Nervoso Autônomo (SNA). O SNS é responsável por inervar os músculos esqueléticos, não possuindo gânglios periféricos e suas sinapses ocorrem no interior da medula espinhal; seu controle é de forma voluntária (SPINOSA et al, 2017), no qual é responsável por interligar organismo com o mundo exterior (DYCE, 2010).

Já a parte inconsciente do organismo, que inerva as vísceras, é controlada pelo SNA, sendo sua principal função manter a homeostase corporal (KLEIN, 2014), como a respiração, circulação, digestão, temperatura corporal, metabolismo, sudorese e a secreção de glândulas endócrinas (SPINOSA et al, 2017). Este pode ser subdividido em Sistema Nervoso Simpático e Sistema Nervoso Parassimpático, e recebe também uma terceira subdivisão denominada Sistema Nervoso Entérico, que inerva o trato gastrointestinal (KLEIN, 2014).

2.2. SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O SNC consegue armazenar as informações, criar pensamentos, ambições e gerar reações em resposta a sensações, originadas dos núcleos motores e transmitidas através dos tratos motores do SNC para o SNP (KONIG et al, 2016). É responsável por integrar o organismo com o meio interno e o externo através de estímulos físicos e químicos, gerando respostas musculares e glandulares (SPINOSA et al, 2017).

Sua principal função é coordenar as funções autônomas e voluntárias dos órgãos, permitindo sua sobrevivência no ambiente, e é constituído pela medula espinhal e pelo encéfalo (KONIG et al, 2016).

As células da Glia são responsáveis pela sustentação, proteção e nutrição dos neurônios, isolando um neurônio do outro para que não haja interferência na condução do impulso nervoso. Além disso, as células da glia regulam a composição química intracelular, removem e fagocitam restos celulares (SPINOSA et al, 2017), sendo células com alta capacidade de sofrer divisão (REECE, 2017).

O neurônio é a principal unidade funcional do SNC, composto por dendritos, corpo celular e axônios (KLEIN, 2014). São células responsáveis pelo processamento de informações (REECE, 2017). Os axônios que conduzem potenciais de ação para o SNC são conhecidos como aferentes e os que conduzem do SNC são os eferentes (KLEIN, 2014), formando sinapses com outros neurônios, células musculares ou glândulas. Os prolongamentos neuronais são conhecidos como dendritos, responsáveis pela recepção dos impulsos de outros neurônios. Além de ser constituído por quatro tipos principais de canais iônicos seletivos: os canais de Na⁺, de K⁺, de Ca²⁺ e de Cl⁻ que encontram-se sempre abertos (permeáveis) ou apresentam comportas que podem se abrir ou se fechar em resposta a um determinado estímulo. Os canais que não apresentam comportas desempenham um importante papel na

manutenção das concentrações de íons intracelulares e extracelulares (REECE, 2017).

Os neurônios transmitem impulsos nervosos entre eles, células musculares e glandulares, onde o espaço que ocorre a sinalização nervosa é denominado de sinapse, desempenhando uma função importante na transmissão de impulsos. As sinapses funcionam como inibidoras ou intensificadoras, ou seja, sinapses inibitórias ou excitatórias (KONIG et al, 2016). Desta forma, a transmissão sináptica é a base dos processos complexos, como movimento, percepção sensorial, memória, aprendizado e emoções (RUGGIERO et al, 2011).

2.3. TRANSMISSÃO SINÁPTICA

A comunicação entre órgãos e células ocorre devido a mensageiros ou sinais, aonde os receptores biológicos convertem os sinais em diferentes estímulos, induzindo uma resposta em uma célula ou órgão (GRIMM et al, 2017), no qual a sinapse é o espaço de comunicação entre neurônios (REECE, 2017).

O sistema nervoso transmite as informações através de sinais elétricos ou químicos, onde o primeiro se propaga através da diminuição do potencial de membrana nos neurônios, e o segundo pela liberação de um neurotransmissor na sinapse (KONIG et al, 2016), como a acetilcolina, norepinefrina e epinefrina (GRIMM et al, 2017).

A transferência de sinais de um neurônio para o outro ocorre entre neurônios motores (somáticos e viscerais) e seus tecidos alvos (músculos esqueléticos, cardíacos, liso ou glândulas), devido à liberação de um neurotransmissor do terminal pré-sináptico para o seu receptor no terminal pós-sináptico, assim os receptores abrem os canais iônicos específicos levando a mudanças no potencial dessa membrana (REECE, 2017).

A geração de um impulso elétrico acontece devido ao fato da membrana estar sempre polarizada, com cargas negativas no interior do neurônio em relação ao meio externo. Quando se tem um deslocamento seletivo de Na^+ , K^+ , Cl^- e Ca^+ para fora ou para dentro do neurônio, ocorre à geração de um impulso nervoso (SPINOSA et al, 2017). Cada sítio sináptico gera potenciais graduados que alcançam o cone axônio (ou zona de gatilho) de um neurônio, que gerara os potenciais de ação. Assim quando a soma dos potenciais graduados ultrapassa o limiar, a zona de gatilho deflagra potenciais de ação que se propagam ao longo do axônio. Se a despolarização não

alcançar o limiar, não há geração de potencial de ação, e os potenciais graduados decaem (REECE, 2017).

3 RECEPTORES E NEUROTRANSMISSORES DO SISTEMA NERVOSO

A membrana neuronal é constituída por uma bicamada lipídica, sendo impermeável a moléculas com cargas e polares, como os açúcares e aminoácidos. As proteínas de membrana são os receptores, transportadores e enzimas, no qual a permeabilidade seletiva da membrana neuronal reflete a presença de canais iônicos, que possibilitam a passagem de alguns íons através dela em direção ao gradiente de concentração (REECE, 2017) e que estão ligados a distintas velocidades para a formação da ação celular (SPINOSA et al, 2017), onde o receptor é o componente celular que interage com a substância mensageira sinalizadora, denominada de ligante (GRIMM et al, 2017).

O termo receptor é designado para indicar o componente do organismo com que o agente químico interage, sendo ele, um constituinte celular (SPINOSA et al, 2017). Os receptores, em sua maioria tem a função de transmitir e traduzir as informações do meio extracelular para as células (KLEIN, 2014), no qual os receptores sensoriais especializados agem ao estímulo de acordo com o tipo transformam esses estímulos em impulsos nervosos (REECE, 2017). Sua função está ligada à transmissão de uma mensagem, de forma direta (via canal iônico existente nas membranas plasmáticas), ou indireta (via um segundo mensageiro, que acarretará mudanças bioquímicas em células alvo). Estes mecanismos de transmissão funcionam interligando as informações extracelulares (SPINOSA et al, 2017).

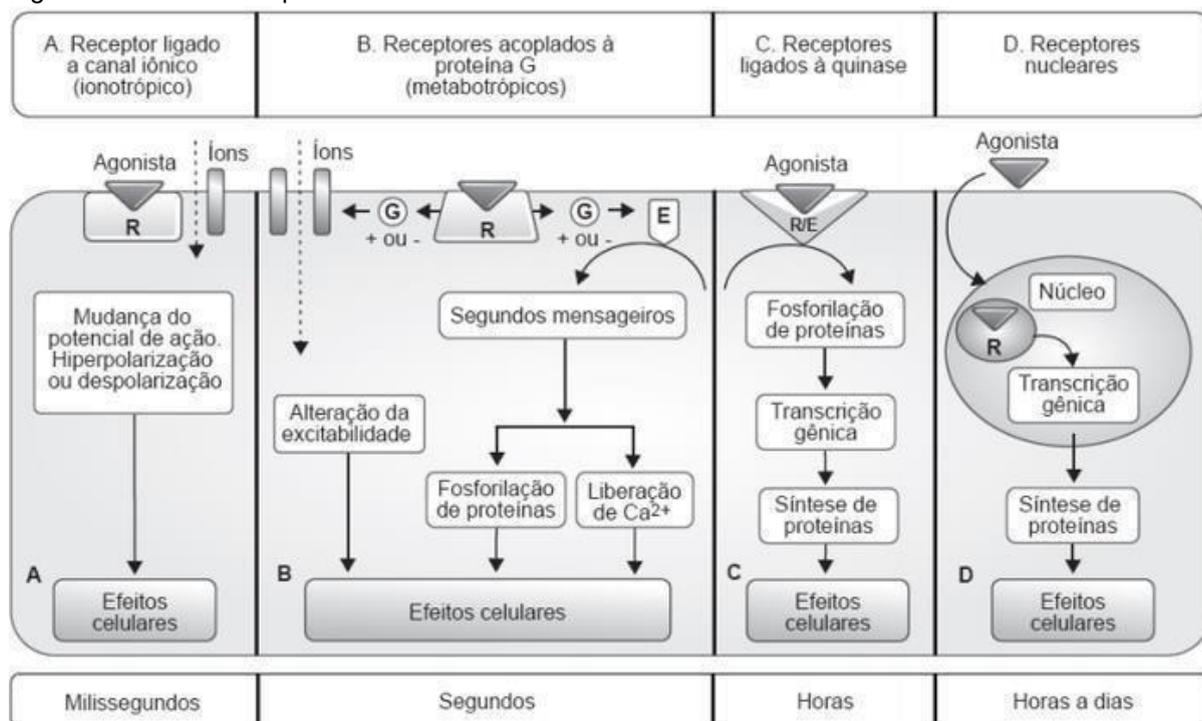
Os principais receptores de neurotransmissores são classificados de acordo com a sua resposta a drogas agonistas ou antagonistas, distribuição entre diversos tecidos e órgãos, e pelo mecanismo de transdução de sinal (KLEIN, 2014). O receptor encontra-se na forma não ativada, necessitando de um ligante agonista para a sua ativação, estabilizando a sua forma ativa. As estruturas dos receptores são

importantes, pois o ligante deve conseguir se associar para ativá-lo (GRIMM et al, 2017).

Os receptores estão ligados a diferentes velocidades (figura 1) para realizarem os efeitos celulares, de forma rápida, como os de neurotransmissor colinérgicos, que estão acoplados a um canal iônico, como os receptores GABA e Glutamatérgico, que provocam um aumento de permeabilidade da membrana celular a íons específicos, levando, a mudanças do potencial elétrico das membranas celulares e da composição iônica intracelular. Os lentos, produzidos pelos hormônios. Os intermediários, como as catecolaminas, que demoram segundos e funcionam de forma mais complexa. Bem como os metabotrópicos que utilizam segundos mensageiros que irão desencadear respostas celulares. Há também sistemas de transmissão multirregulados que envolvem vários segundos mensageiros relacionados a diversas alterações celulares que levam horas e até dias para ocorrerem (REECE, 2017).

Alguns receptores de transmembrana utilizam intermediários como as proteínas G para traduzir sinais extracelulares (GRIMM et al, 2017).

Figura 1 - Velocidades para a ocorrência de efeitos celulares



Fonte: SPINOSA, GÓRNIAC e BERNARDI (2017, p. 62)

Cada tipo de receptor pode apresentar vários subtipos, que desencadeiam efeitos diferentes sobre a ligação a determinado neurotransmissor (REECE, 2017). Os neurotransmissores são moléculas quimicamente diversas sintetizadas por neurônios,

normalmente no terminal do axônio, a partir de precursores ali presentes. As enzimas de síntese destes neurotransmissores são produzidas no corpo celular do neurônio e transportadas para o terminal neuronal onde estes são sintetizados. Desta forma, os neurotransmissores são armazenados em vesículas sinápticas, onde são liberados por exocitose através de impulsos nervosos. A membrana vesicular é recuperada por endocitose, sendo reciclada com o preenchimento de neurotransmissores (SPINOSA et al, 2017).

Os neurotransmissores liberados dos locais pré-sinápticos ligam-se aos receptores na membrana pós-sináptica, que são constituídos por proteínas especiais de reconhecimento de sinais, que quando se ligam modificam a permeabilidade a íons selecionados através de seus canais iônicos, possibilitando a distribuição dos íons através da membrana neuronal, de acordo com seu gradiente eletroquímico (REECE, 2017).

Os neurotransmissores podem ser excitatórios (quando permitem a propagação da informação de um neurônio para outro) ou inibitórios (quando promovem a hiperpolarização da membrana pós-sináptica) ; a função normal do SNC depende do equilíbrio da liberação de neurotransmissores excitatórios e inibitórios (SPINOSA et al, 2017).

Os neurotransmissores presentes no sistema nervoso periférico (SNP) são a acetilcolina (ACh), a norepinefrina e a epinefrina (REECE, 2017). Enquanto que no sistema nervoso central (SNC) são os aminoácidos (inibitórios são o GABA e a glicina, e os aminoácidos excitatórios são o glutamato e o aspartato), as aminas (acetilcolina, histamina, catecolaminas, como a dopamina e norepinefrina, e a serotonina) e os peptídeos (opioides como as encefalinas, endorfinas e dinorfinas, substância P etc.) (SPINOSA et al, 2017).

Os neurotransmissores acetilcolina e glutamato induzem potenciais graduados despolarizantes por meio da abertura dos canais de Na^+ regulados por ligantes, desencadeando um influxo de Na^+ . Já os neurotransmissores como o ácido γ -aminobutírico (GABA) e a glicina ligam-se a canais de Cl^- regulados por ligantes que promovem o influxo de Cl^- (REECE, 2017)

Os receptores GABA são ativados pelo neurotransmissores ácido γ -aminobutírico (GABA), sendo encontrados principalmente no sistema nervoso central, onde os receptores GABA_A são canais aniônicos de resposta rápida e os receptores

GABAB são receptores acoplados á proteína G e de resposta lenta (GRIMM et al, 2017).

O principal neurotransmissor excitatório no SNC é glutamato. A resposta dos neurônios pós-sinápticos ao glutamato varia, sendo dependente dos subtipos de receptores de glutamato presentes no tecido, no qual dois subtipos de receptores de glutamato, o NMDA (N-metil-D-aspartato) e o AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico). Os receptores NMDA representam canais regulados por ligantes, que permitem a passagem de Na^+ , K^+ e Ca^{2+} e os receptores AMPA também são canais catiônicos regulados por ligantes. Sua ligação ao glutamato abre os canais para o influxo de Na^+ , gerando sinapses excitatórias (REECE, 2017).

Os receptores AMPA são inotrópicos e controlados por um ligante, que possibilita a entrada de Na^+ para dentro da célula e o K^+ para fora. Onde a quantidade de glutamato liberada na sinapse irá determinar o grau de despolarização do neurônio pós-sináptico. Já os receptores NMDA são controlados por voltagem e possibilitam a entrada de Na^+ e Ca^+ para dentro da célula e a saída de K^+ . O glutamato e o aspartato são os principais agonistas endógenos do desse receptor (GRIMM et al, 2017).

As taquicininas constituem uma das maiores famílias de peptídeos do mundo, cujos membros estão presentes em todas as espécies animais, desde invertebrados para mamíferos, possuindo uma ampla distribuição no sistema nervoso central e periférico, sendo a principal fonte desses peptídeos. No entanto, as taquicininas também têm, como numerosos outros peptídeos e, como todas as aminas biogênicas, uma quantidade limitada de distribuição dependente da espécie, mas não desprezível, em estruturas não neuronais representadas pelas localizações esparsas nas quais exibem funções conhecidas e desconhecidas. Na primeira localização (células neuronais), os compostos ativos atuam como neurotransmissores e neuromoduladores, no segundo (células não neuronais) como reguladores autócrinos, parácrinos ou endócrinos (SEVERINI et al, 2002).

Os neurotransmissores peptídeos encontram-se em sua maior parte nas áreas cerebrais e tem função moduladora no SNC, porem pode se encontra-los em outros locais do organismo, onde exercem ação especifica (SPINOSA et al, 2017).

Os peptídeos atuam sobre os vasos sanguíneos, indiretamente na liberação de agentes vasodilatadores do endotélio (vasodilatação) ou diretamente no músculo liso vascular, causando constrição geral ou até estimulação potente dos movimentos fásicos em vasos específicos (por exemplo, veia portal do rato). Existem diferenças

acentuadas de espécies na resposta dos vasos para taquicininas, dependendo não apenas dos leitos vasculares, mas também em espécies animais. O tecido nervoso representa de longe a localização mais importante das taquicininas em invertebrados e vertebrados. Uma rede mais ou menos densa de fibras taquicininérgicas, que liberam seu conteúdo com estimulação adequada, permeia todos os tecidos vertebrados próximos a uma população muito rica de receptores diferentes localizados na membrana das células neuronais e não neuronais (SEVERINI et al, 2002).

Atuam como neurotransmissores peptídicos a substância P e peptídeos opióides, como as encefalinas e endorfinas (REECE, 2017). Sendo representadas pelos neuropeptídeos como a substância P (SP), neurocinina A (NKA) e neurocinina B (NKB), que atuam predominantemente nos receptores NK-1, NK-2 e NK-3, no qual estão acoplados à proteína G e que conseguem ativar a fosfolipase C (CARVALHO et al, 1998). Os seus receptores são amplamente expressos em vários sistemas humanos como o nervoso, cardiovascular, geniturinário e imunológico (GARCIARECIO et al, 2015).

A substância P, em particular, favorece a sensação da dor relacionada aos seus aspectos emocionais, enquanto os opióides endógenos inibem a sensação da dor (SPINOSA et al, 2017), ou seja, esta relacionada as vias de dor (REECE, 2017).

Os peptídeos opióides atuam em receptores opióides, pertencentes à superfamília dos receptores acoplados à proteína G, onde a ligação de agonistas nesses receptores leva à inibição da atividade neuronal, sendo altamente expressos no SNC e estando envolvidos nas vias da dor, que regulam as funções de respostas ao estresse, de alimentação, de humor, de aprendizado, de memória e imunes (SPINOSA et al, 2017). O óxido nítrico (NO) sofre difusão livre no neurônio-alvo ligando-se as proteínas intracelulares (REECE, 2017).

3.1. RECEPTORES DE NEUROKININA 1 E A SUBSTÂNCIA P

A família peptídica de taquicicina certamente representa uma das maiores famílias de peptídeos descritas no organismo animal. São encontrados na pele, trato gastrointestinal, SNC, SNP e tecidos. As taquicininas cutâneas nos tecidos de mamíferos são a SP, neurocinina A e neurocinina B, sendo os três principais subtipos de receptores para as taquicininas o NK1, NK2 e NK3. Os efeitos periféricos e centrais das taquicininas variam de acordo com a ativação de diferentes subtipos de receptores. Estas possuem uma grande variedade de taquicininas de efeitos em

condições fisiológicas e patológicas. Atualmente existem evidências que sugerem propriedades neuroprotetoras e neurodegenerativas intrínsecas desses neuropeptídeos (SEVERINI et al, 2002).

Neurocininas (ou taquicininas) são peptídeos que modulam uma ampla variedade de respostas fisiológicas humanas através da família de receptores acoplados à proteína da neurocinina G, implicados em diversos processos patológicos (SCHOPPE et al, 2019).

O número de espécies de mamíferos nas quais os peptídeos de taquicicina foram isolados é muito escasso: intestino de cavalo e porquinho da índia, medula espinhal suína e em algumas espécies adicionais (ratos e homem) foram detectadas pré-protaquiquininas (SEVERINI et al, 2002).

A neurocinina 1 (NK-1) é o principal receptor da família de peptídeos da taquicicina e a substância P seu principal ligante e o de maior afinidade, sendo encontrados no sistema nervoso central no sistema periférico. Estão envolvidos em respostas celulares como transmissão da dor, secreção endócrina e parácrina, vasodilatação e modulação da proliferação celular. Atuam também como um neuromodulador que contribui para a homeostase cerebral e para a sensibilidade neuronal de transmissão associada à depressão, estresse, ansiedade e emêse (GARCIA-RECIO et al, 2015).

A Substância P é um neuropeptídeo facilitador de procedimentos inflamatórios (SPINOSA et al, 2017), ativação de células imunes, musculares lisas e secretórias em diversos órgãos (CARVALHO et al, 1998). Além de contribuir na hematopoiese, cicatrização de feridas, permeabilidade à microvasculatura, inflamação neurogênica, tráfego de leucócitos e sobrevivência celular. É considerado um mitogênio, associado à tumorigênese e metástase, além de estar presente nas regiões do cérebro envolvidas no reflexo do vômito (GARCIA-RECIO et al, 2015).

Os receptores NK-1 possuem uma grande afinidade a substância P, um neuropeptídeo facilitador de procedimentos inflamatórios, eméticos, ansiedade e nocicepção (SPINOSA et al, 2017). A Substância P atua principalmente nesses receptores e, assim, está envolvida na dor patológica relacionada à hiperalgisia inflamatória e no qual sua regulação ocorre durante essas condições e elevando também a sua concentração (CARVALHO et al, 1998).

Desta forma, estes receptores são ativados pela substância P e encontram-se por todo o organismo, assim podem favorecer a dor e a hiperalgesia. Sendo encontrados no SNC e no SNP (GRIMM et al, 2017).

4 FISIOPATOLOGIA DA DOR

A dor é uma experiencial multidimensional complexa que envolve tanto os componentes sensoriais quanto os afetivos, sendo exclusivamente individual (GRIMM et al, 2017). A Associação Internacional para o Estudo da Dor definiu a dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano real ou potencial ao tecido, ou descrita em termos de tal dano. Ressalta ainda, em nota que mesmo a incapacidade de comunicação verbal não nega a possibilidade de o indivíduo sentir dor e necessitar de um tratamento adequado para o alívio, sendo ela subjetiva (International Association for the Study of Pain Task force on taxonomy, 1994).

A dor aguda está geralmente associada ao dano tecidual e serve altera o comportamento do animal para evitar ou minimizar o dano, além de tentar aperfeiçoar as condições em que a cura possa ocorrer. A intensidade da dor aguda varia de leve a torturante. Esta costuma estar associada à cirurgia, ao traumatismo e/ou algumas condições clínicas. Já a dor crônica dura períodos mais longos e está associada à doença inflamatória ou condições degenerativas, mas também pode ocorrer após lesão ou dano a um nervo. Também representa a dor que persiste além da evolução esperada de um processo mórbido agudo, e pode ter um impacto considerável sobre a qualidade de vida do indivíduo (GRIMM et al, 2017).

A dor constitui-se de três fatores importantes: um componente sensitivo discriminatório (temporal, espacial, térmico/mecânico), um componente afetivo (subjetivo e emocional, que se descreve como associado a medo, tensão e respostas

autónomas) e um componente avaliador, que descreve a magnitude do tipo de dor (WSAVA, 2020).

4.1. NEUROMODULAÇÃO DA DOR

O sistema nervoso controla as estruturas somáticas e viscerais a fim de manter as funções normais do organismo. A informação é adquirida nas porções terminais das fibras sensoriais craniais e espinhas, que é enviada ao SNC para processá-las (figura 2). Uma parte da informação sensorial é detectável consciente, permitindo que os animais sintam dor, toque, temperatura e distensão da bexiga. Porém, as informações como pressão arterial e níveis de oxigênio não são conscientes (REECE, 2017).

O córtex cerebral constitui o centro da experiência consciente da dor, que controla e consegue modular a sensação dolorosa. A dor central está associada a uma lesão cortical ou sub-cortical de dor grave, que não está associada a nenhuma afecção detectável no corpo do paciente (WSAVA, 2020).

Figura 2 -Os componentes da dor interagem entre si e com o ambiente que cerca o indivíduo



Fonte: Neto et al. (2009)

Os estímulos físicos são reconhecidos por um receptor somatossensorial ou viscerossensorial específico. Os sinais somatossensoriais advêm das áreas cutâneas, dos músculos e das articulações. Estes receptores reagem aos estímulos mecânicos, químicos ou térmicos e são encarregados pelas sensações de toque, pressão,

vibração, dor e calor ou frio. Enquanto os sinais viscerossensoriais decorrem das estruturas internas do corpo, no qual, alguns desses sinais, inclusive estiramento do estômago e da bexiga, são detectáveis conscientemente. Os sinais sensoriais são enviados por vários tratos ascendentes até o tálamo, que então os projeta ao córtex somatossensorial (REECE, 2017).

Assim, a fisiopatologia da dor envolve interações complexas de estruturas periféricas e centrais, oriundas da superfície da pele até o córtex cerebral, onde os estímulos nocivos são transmitidos para o sistema nervoso central (FURST, 1998). A consciência da dor aguda decorre de um estímulo nocivo e é mediada por um sistema nociceptivo sensorial de alto limiar, estando associada a um estímulo potencialmente prejudicial (GRIMM et al, 2017).

A informação sensorial, em condições normais, é captada por estruturas do SNP e enviada para as unidades do SNC, que a decodifica e interpreta. Os mecanismos modulatórios sensibilizam ou suprimem a nocicepção no seu processamento, onde é integrada, em certa parte, nos tecidos e no SNC (TEIXEIRA, 2001). Para que o SNC reconheça os estímulos sensoriais, o estímulo deve ser convertido em atividade neural pelos receptores sensoriais, sendo isto um processo denominado de transdução de estímulo (REECE, 2017).

As fibras aferentes primárias enviam a informação sensorial através de sinapses dos neurotransmissores, do corno dorsal da medula espinhal. As fibras das células “nociceptivas” responsivas da medula espinhal mandam a informação para diversos centros superiores envolvidos na transmissão da dor, tanto ipsilaterais como contralaterais à sua origem. Assim, são ativadas as vias: medula espinhal – tronco cerebral – medula espinhal, simultaneamente, quando ocorre um estímulo algíco, providenciando arcos de *feedback* positivo e negativo disseminados, onde a informação relativa ao estímulo nócico pode ser amplificada ou reduzida (vias inibitórias descendentes) (WSAVA, 2020).

A nocicepção (figura 3) é o processo neural que codifica os estímulos nocivos, sendo um processo fisiológico subjacente à percepção consciente da dor, ou seja, que não requer a consciência e que pode continuar durante a anestesia geral, caso não sejam incluídas as técnicas que interrompam ou inibam a transdução, a transmissão e a modulação dos estímulos nociceptivos (GRIMM et al, 2017). O sistema sensorial nociceptivo é inteiramente plástico, assim quando ocorre uma lesão tecidual ou

inflamação, a sensibilidade local aumenta de forma que os estímulos nódicos e inódicos são percebidos como dolorosos (WSAVA, 2020).

Os receptores sensoriais encontram-se em todos os tecidos do organismo, com exceção no próprio SN. São classificados em dois grupos, de acordo com a morfologia de suas terminações. As terminações nervosas livres são os receptores mais amplamente distribuídos no corpo, que são receptores das sensibilidades somática e visceral à dor e à temperatura (quente, frio) e são classificadas como nociceptores e termorreceptores, respectivamente. Entretanto, certas terminações sensoriais são envolvidas por uma cápsula de tecido conjuntivo, que são denominadas de terminações nervosas encapsuladas e são mielinizadas. São vistas principalmente na derme profunda, nas fáscias, nos mesentérios, nos músculos esqueléticos e em algumas, sendo elas mecanorreceptores (REECE, 2017).

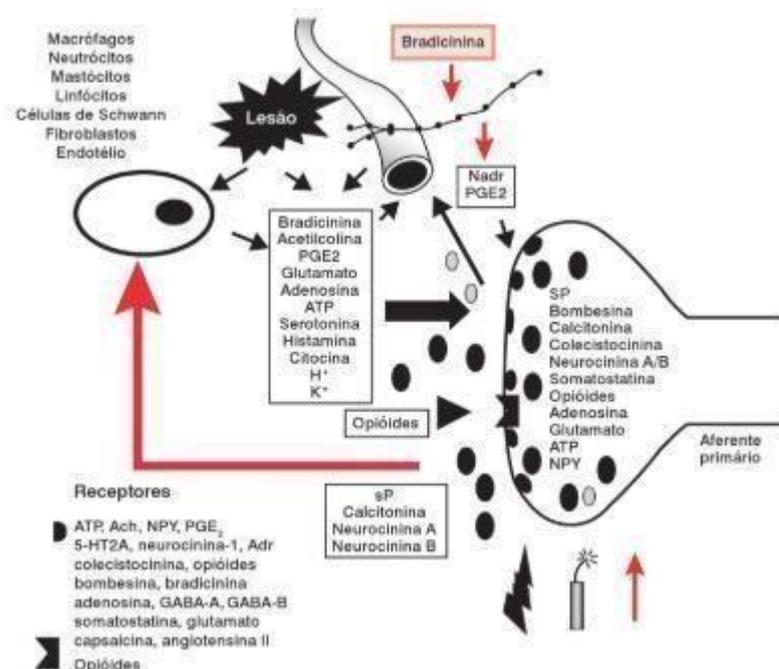
Os nociceptores são os terminais livres de neurônios sensitivos primários, onde os corpos celulares encontram-se nas raízes medulares dorsais e gânglios do trigêmeo. As informações são transportadas a partir das fibras aferentes primárias até a localização central, que possui dois tipos principais: fibras C não mielínicas e fibras A-delta mielínicas. No trauma tecidual ocorrem alterações nas propriedades nociceptores, com as fibras $A\beta$, que estão associadas com a nocicepção e também com a transmissão da “informação dolorosa”. As fibras C não mielínicas são ativadas por estímulos mecânicos, químicos e térmicos intensos. Já as fibras $A\delta$ conduzem impulsos rápidos e estão envolvidas na resposta à dor aguda, como um aviso, de carácter protetor e que resulta no afastamento imediato do estímulo doloroso, enquanto que a demora na retirada conduz à ativação das fibras C, com uma intensidade proporcional à lesão. Além desses, existem os nociceptores conhecidos como “silenciosos”, que podem ser ativados durante a inflamação ou a lesão tecidual (WSAVA, 2020).

Os receptores que reagem aos estímulos inódicos são os receptores fisiológicos, como os barorreceptores que respondem às alterações da pressão arterial. Enquanto o quimiorreceptor é sensível às alterações das pressões arteriais de oxigênio (PaO_2) e dióxido de carbono ($PaCO_2$). Estes receptores sensoriais estimulam os reflexos viscerais normais para regular a frequência cardíaca e a respiração. Outros receptores fisiológicos estão localizados na camada da musculatura lisa das vísceras, reagindo ao estiramento ou à tensão. Os sinais sensoriais destes receptores são importantes para a motilidade gastrointestinal, a micção e a evacuação, além da percepção de

integridade de alguns órgãos, como o estômago, intestino grosso e a bexiga (REECE, 2017).

Os neurotransmissores excitatórios liberados na medula espinhal pelos nervos aferentes primários nociceptivos sofrem influência de sistemas neuronais excitatórios e inibitórios nas regiões do SN (TEIXEIRA, 2001).

Figura 3- Mecanismos bioquímicos na sensibilização dos nociceptores



Fonte: Neto et al. (2009, p. 146)

É indiscutível que as taucinininas neuronais desempenham um papel importante na neurotransmissão e neuromodulação, tanto no SNC quanto na periferia. Devido a presença de taucinininas no cérebro e outras estruturas nervosas dos invertebrados mais baixos aos mamíferos. Membros destas famílias são expressas em uma variedade de tecidos com muita frequência. A SP é sintetizada na periferia por "fibras de dor" sensoriais de pequeno diâmetro e, depois, com intensa estimulação periférica liberada no corno dorsal, como um primeiro passo, através da ativação de receptores NK1 de transmissão de informações sobre dor no SNC. Como consequência, há hiperexcitabilidade central e aumento da sensibilidade à dor. No entanto, o SP também está amplamente presente, juntamente com seu receptor NK1, em várias áreas do cérebro. É indiscutível que a SP cerebral contribui para a percepção e elaboração da dor (SEVERINI et al, 2002).

4.2. AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DA DOR

A avaliação da dor em animais precisa ser realizada por escalas de avaliação dependentes da interpretação realizada por observadores (POHL et al, 2011). O seu diagnóstico é baseado nas avaliações subjetiva e objetiva, da observação cautelosa do paciente, a fim de identificar alterações comportamentais, hormonais e metabólicas (ALEIXO et al 2016).

A avaliação da dor deve levar em consideração o tipo, localização anatômica e duração da cirurgia, além do ambiente, variabilidade individual, idade e estatuto sanitário do paciente. A expressão comportamental da dor varia conforme a espécie animal e é influenciada pela idade, raça, temperamento individual e a presença de agentes adicionais de estresse, como a ansiedade e o medo. Em gatos podem ser observadas as expressões faciais e postura, alterações de comportamento e disforia (WSAVA, 2020).

O estresse gerado pela dor permanente pode trazer como consequências a automutilação, incompetência imune e até a morte, por isso, o reconhecimento da dor é importante para a prevenção e para possíveis tratamentos (ALEIXO et al 2016).

Os objetivos dessa avaliação são identificar a sua etiologia e entender a sua experiência sensorial, afetiva, comportamental e cognitiva, de forma a propor e implementar o manejo da dor (NETO et al, 2009).

Os medicamentos, em geral, no organismo animal têm como alvo a ligação com as macromoléculas proteicas com a função de enzimas, transportadores, canais iônicos, receptores de neurotransmissores e ácidos nucleicos (SPINOSA et al, 2017), no qual o efeito do fármaco é equivalente à concentração de moléculas ligantes livres, em função da dose e do método de administração do ligante, como as propriedades físico-químicas e farmacocinéticas. Todavia é comum um período de latência, que é o intervalo do tempo de administração da dose e o início dos efeitos farmacológicos (GRIMM et al, 2017).

Com o uso de analgésicos é possível inibir mecanismos diferentes da dor (ALEIXO et al 2016). Porém, medicamentos analgésicos atuais, como opióides e AINEs podem ter propriedades prejudiciais. Os opióides podem causar constipação, retenção urinária, sedação e indisposição, enquanto os AINEs podem desencadear alterações no trato gastrointestinal, como úlceras e podem levar a lesões renais. O novo antagonista do receptor NK-1, Maropitant, foi desenvolvido por suas propriedades antieméticas em cães. O Maropitant foi utilizado clinicamente em cães sem grandes efeitos adversos relatados, ao nosso conhecimento. Assim, este

antagonista do receptor NK-1 tem potencial para se tornar um agente visceral analgésico com poucos efeitos colaterais (BOSCAN et al, 2011).

5 CITRATO DE MAROPITANT

Os médicos veterinários tratam a emêse com uma variedade de abordagens, incluindo controle dietético, suporte eletrolítico e/ou intervenção farmacológica. Os antieméticos podem ser usados no paciente com vômito, durante e após uma análise diagnóstica, para ajudar a reduzir líquidos, perda de eletrólitos, desequilíbrio e desconforto associados ao vômito, reduzindo assim a taxa de deterioração do paciente e potencialmente apressando a recuperação (RAMSEY et al, 2008).

O Maropitant é um antiemético que atua em cães e gatos (GRIMM et al, 2017), inibindo vômitos de ação central e periférica, além de inibir a emêse associada à quimioterapia, doença gastrointestinal, toxinas, nefropatias, ao estímulo vestibular (cinetose) e a estímulos circulantes através da zona deflagradora dos quimioceptores. Em gatos pode ser utilizado no controle de diversos tipos de emêse, incluindo em casos de cinetose e por agentes emetogênicos (PAPICH, 2012).

Este fármaco foi desenvolvido para tratar e prevenir a emêse em cães por ter uma atividade antagonista nos receptores neurocinina 1. Assim, ele diminui a ligação do neurotransmissor neuropeptídico (substância P), que está ligado aos núcleos do tronco encefálico (GRIMM et al, 2017), bloqueando a ação farmacológica da SP no sistema nervoso central, onde é encontrada em altas concentrações na zona de gatilho quimiorreceptora (ZGQ) e no centro do vômito (CV). Os antagonistas da NK-1 trabalham tanto na ZGQ quanto no CV e, portanto, fornece inibição de emêse de amplo espectro (KRAUS, 2017).

O vômito agudo pode ocorrer devido a uma ampla variedade de doenças, incluindo distúrbios gastrointestinais, doenças endócrinas, falência de órgãos e câncer, e é uma queixa clínica comum em cães apresentado a hospitais veterinários (RAMSEY

et al, 2008). Assim a localização anatômica dos receptores de NK-1 levou ao sucesso de desenvolvimento clínico de antagonistas contra NK-1R no tratamento de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (CINV) (GARCIA-RECIO et al, 2015).

Desta forma, o sucesso no uso do Maropitant como antiemético, em diversas situações se deve ao seu local de ação central na via comum que rege o vômito (GRIMM et al, 2017). Sua administração pode ser feita na noite anterior a um procedimento agendado, que exige sedação ou anestesia, a fim de diminuir a incidência de vômitos (MARTIN-FLORES et al, 2016).

Quando administrado antes da pré-medicação anestésica, ele previne ou diminui significativamente a incidência de vômitos induzidos por opióides e sinais de náusea em cães e gatos, além de demonstrar melhora no retorno pós-operatório e na ingestão de alimentos em cães (KRAUS, 2017).

A administração repetida leva ao acúmulo do medicamento e doses elevadas estão associadas a menor depuração, desse modo, durante o tratamento devem ser realizadas pausas de dois dias, a cada cinco dias, para evitar o acúmulo e para a eliminação do mesmo (PAPICH, 2012).

Sua administração pode ser feita por injeção subcutânea, na dose de 1mg/kg ou por via oral, na forma de comprimido na dose de 2-8mg/kg, dependendo da indicação (BENCHAOUI et al, 2007). A administração via oral deve ser feita uma vez por dia (SID) e não deve ultrapassar cinco dias consecutivos. Em casos de cinetose em cães deve-se administrar 8mg/kg por via oral, SID e por até dois dias. Nos gatos, utiliza-se a dose de 1mg/kg, SID por via oral, intravenosa ou subcutânea, sendo a única dose para todas as causas de vômitos, incluindo a cinetose. É comercializado em solução injetável de 10mg/ml e em comprimidos de 16, 24, 60 ou 160mg (PAPICH, 2012).

Este fármaco, por interagir de maneira central e periférica com seus receptores deve ser administrado por via intravenosa (IV) lenta, onde a pressão arterial e a frequência cardíaca devem ser monitoradas durante e após a administração, pois está associada a uma diminuição transitória na pressão sanguínea em cães acordados e com um aumento concomitante da frequência cardíaca (TING-TING et al, 2020).

Em 2017 realizou-se um estudo cego comparativo entre Maropitant e Metoclopramida para a prevenção de náuseas e vômitos induzidos por morfina em cães. Neste estudo foram inscritos 63 cães adultos de raças mistas, classificação I da ASA, agendados para Orquiectomia ou Ováriohisterectomia como parte de um

programa de controle populacional canino (LORENZUTTI et al, 2017). Outro estudo realizado em 2020 visou avaliar os efeitos do Maropitant intravenoso na pressão arterial em cães saudáveis, com grupos de cães acordados e outro sob anestesia geral, utilizando quatro grupos controle (TING-TING et al, 2020).

No primeiro estudo os cães foram observados quanto a sinais de desconforto após a injeção das soluções de tratamento e a frequência de vômito, que ocorreu com menos frequência com o Maropitant do que nos outros dois grupos (LORENZUTTI et al, 2017).

No segundo estudo notaram-se alterações da pressão arterial e da frequência cardíacas associadas à administração do Maropitant. Este segundo estudo foi o primeiro a avaliar alterações da pressão arterial e da frequência cardíaca devido a administração intravenosa de Maropitant em cães acordados e anestesiados, concluindo que esta administração tem uma resposta dependente da dose na pressão sanguínea, tendo assim uma diminuição transitória da pressão arterial em cães anestesiados (TING-TING et al, 2020).

Devido a alterações na formulação e na forma de armazenamento, a administração subcutânea do Maropitant pode causar irritação e dor discreta no local da aplicação. Esta reação adversa pode ser reduzida se este fármaco for armazenado e preservado a baixas temperaturas, pois é mais estável quando refrigerado. Outros efeitos colaterais observados são a salivação excessiva e tremores musculares (PAPICH, 2012).

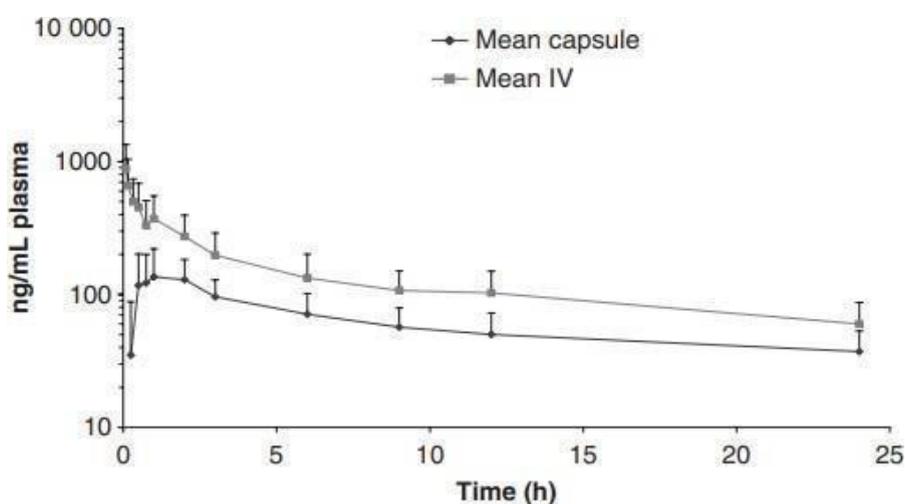
5.1. FARMACOLOGIA DO MAROPITANT

O Maropitant é um antiemético que atua como antagonista do receptor de NK-1, com grande afinidade pelas proteínas e sofre grande metabolismo hepático por enzimas CYP3A. Sua biodisponibilidade oral em cães é de 20%, enquanto que para gatos é de 50% (GRIMM et al, 2017), e quando administrados por via subcutânea sua biodisponibilidade é de 117%. Além de apresentar uma longa duração de ação de 24 horas (HICKMAN et al, 2008).

O seu efeito e a farmacocinética não são afetados por nefropatias e sua associação com outros medicamentos, incluindo anestésicos e antitumorais é considerada segura (PAPICH, 2012). As doses e concentrações plasmáticas recomendadas para o Maropitant têm propriedades antieméticas e na medicina veterinária são 1mg/kg e 90ng/mL, respectivamente (BOSCAN et al, 2011).

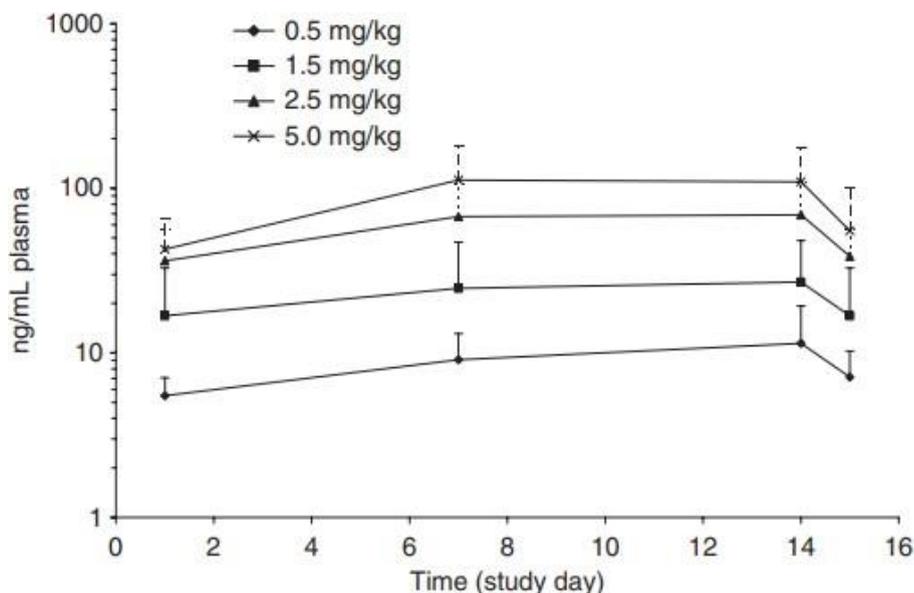
Dois estudos farmacocinéticos foram realizados utilizando o Citrato de Maropitant, administrado na dose de 1 mg/kg por via oral, subcutânea ou intravenosa (figura 4 e 5). Quando administrados oralmente, a biodisponibilidade absoluta foi de 50%, o pico de contração ($C_{m\acute{a}x}$) foi de 156 ng/ml e o tempo do pico de concentração ($T_{m\acute{a}x}$) variou entre duas a três horas. Após a administração subcutânea o $C_{m\acute{a}x}$ foi de 269 ng/ml com valores de $T_{m\acute{a}x}$ entre 0,5 e 2,0h. A média das meias-vidas de tratamentos intravenosos e orais foram 16,5 e 13,1 h, respectivamente. Os estudos indicam consistentemente que a semi-vida terminal do Maropitant é de 13- 17 h, independentemente da via de administração. Sendo esta uma característica clinicamente importante para assegurar uma duração de pelo menos 24 h (HICKMAN et al, 2008).

Figura 4 - Concentrações plasmáticas médias (DP) de maropitant após a administração intravenosa e oral de maropitant, na forma de comprimido, na dose de 1 mg/kg (n = 4).



Fonte: HICKMAN et al. (2008)

Figura 5 - Concentrações plasmáticas mínimas médias (DP) de maropitant do estudo de segurança.



Fonte: HICKMAN et al. (2008)

Boscan et al (2011) observou que a dose 1 mg/kg, de Maropitant manteve a concentração plasmática de 112 ± 52 ng/mL, que não foi significativamente diferente da concentração alvo de 90 ng/mL. Enquanto que para dose de 5 mg/kg Maropitant, conforme o esperado, manteve a concentração plasmática de 676 ± 181 ng/mL (BOSCAN et al, 2011).

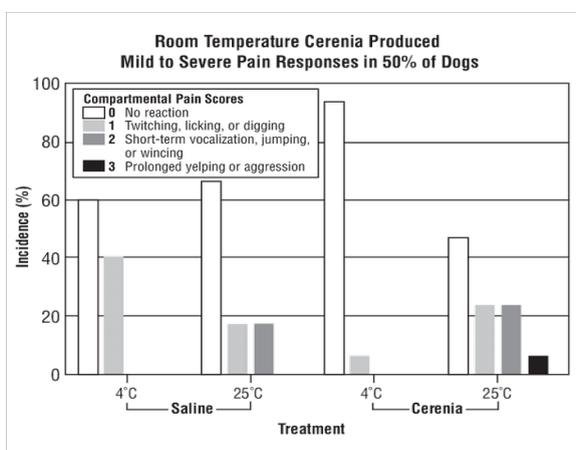
Foi realizado um estudo piloto para definir a dose de bolus, com 12 animais divididos em dois grupos submetidos a ovariectomia. Um grupo recebeu bolus de 1 mg/kg seguida por infusão contínua de $100 \mu\text{g/kg/h}$ e outro grupo recebeu o bolus de 5 mg/kg, seguido de infusão de $100 \mu\text{g/kg/h}$. O bolus foi administrado antes do propofol e infusões foram iniciadas após a indução da anestesia e encerradas no final da cirurgia. O Maropitant foi administrado aos animais de forma contínua com taxa de infusão de 10 ml/kg/h . Esse teste piloto mostrou que uma dose de 1 mg/kg causou uma redução menor na PAD em comparação com uma dose de 5 mg/kg e os

resultados sugeriram também que os animais que receberam bolus maropitant 1 mg/kg com a taxa 100 µg/kg/h experimentaram maior conforto pós-operatório, refletido pela menor necessidade de resgate analgésico (CORRÊA et al 2019).

O efeito adverso mais frequentemente observado e relatado consiste em dor no local da injeção, no qual o Maropitant não ligado as proteínas plasmáticas seja a maior suspeita da dor provocada durante a injeção (figura 7). A preparação comercial formulada com β -ciclodextrina, aumenta a solubilidade, sendo a relação da ligação dependente da temperatura, dessa forma a refrigeração da solução foi investigada como método de reduzir tal efeito (GRIMM et al, 2017).

Um estudo objetivou determinar se a temperatura da Cerenia altera a ligação entre o Maropitant e o sulfobutiloter- β -ciclodextrina e assim, afeta a dor por injeção, onde a diminuição da ligação à medida que a temperatura aumenta torna a injeção de Cerenia dolorida, ou seja, à temperatura mais quente dos medicamentos (figura 6). Estes dados sugerem que a quantidade de Maropitant não ligado aumenta com a temperatura e que a dor por injeção diminui com a temperatura de forma semelhante. Assim, o Maropitant em temperatura ambiente está associado ao maior potencial para causar dor na injeção, indicando dessa forma, realizar a injeção logo após a retirada do refrigerador (NARISHETTY, et al 2009).

Figura 6 - Escores de dor compartimental comparando a dor por injeção após injeção SC de solução salina e Cerenia a 4°C e 25°C



Fonte: Narishetty et al. (2009)

Figura 7- Constantes de ligação para complexos maropitant-sulfobutiléter- β - ciclodextrina em várias temperaturas

TABLE 1. Binding Constants for Maropitant–Sulphobutylether- β -Cyclodextrin Complexes at Various Temperatures

<i>Temperature (°C)</i>	<i>K_a (M⁻¹)</i>
37	1,227.46
22	2,826.20
14	8,102.91
4	11,524.69

K_a = apparent binding constants.

Fonte: O autor (2020) Narishetty et al. (2009)

Ainda que o Maropitant seja usado primariamente como antiemético, ele diminui os anestésicos em caninos de modelo de nocicepção visceral, e a resposta nociva a manipulação ovariana, sugerindo um efeito anestésico (GRIMM et al, 2017).

6 USO DO MAROPITANT PARA ANALGESIA

O Maropitant vem sendo investigado para sua utilização como fármaco para anestesia e analgesia, por possuir uma ação antagonista sobre os receptores de neurocinina, diminuindo assim a sua ligação a substância P. Os supostos locais de ação antinociceptiva do Maropitant são os receptores NK-1 do SNC e SNP, onde foram identificados estes receptores em nervos aferentes sensitivos, na medula espinhal, cérebro e vísceras. Evidências atuais, utilizando modelos nociceptivos viscerais e somáticos, sugerem um potencial como agente analgésico (GRIMM et al, 2017).

Os antagonistas de receptores NK-1 inibem o extravasamento plasmático nos vasos da duramáter, induzido pela estimulação dos neurônios sensoriais. Assim, estes foram desenvolvidos e testados em modelos experimentais de dor e inflamação, objetivando uma futura aplicação terapêutica desses compostos (CARVALHO, 1998).

Assim, a ação antagonista do Maropitant sobre os receptores NK-1 diminui a ligação da substância P (GRIMM et al, 2017).

Corrêa et al (2019) concluiu em um trabalho que o Maropitant na dose de 1 mg/kg em bolus inicial associado a 100 µg/kg/h no trans operatório diminui o número de doses de resgate analgésico necessárias durante as seis horas de avaliação pós-operatória (figura 8 e 9). Os resultados sugeriram também que os gatos apresentaram maior conforto durante o período pós-operatório porque precisavam de doses mais baixas e/ou resgate analgésico e os animais não exibiram salivação ou vômito durante seis horas de avaliação no pós-operatório (CORRÊA et al 2019). A avaliação de nocicepção de analgesia pode ser baseada na variabilidade da frequência cardíaca, refletindo diferentes níveis de dor aguda (LEDOWSKI et al, 2013).

Durante um experimento, que utilizou a morfina (0,5 mg/kg SQ) e o Maropitant (1 mg/kg, SQ) como medicação pré-anestésica antes da OHE, o grupo do Maropitant demonstrou minimizar a resposta da FC e da PAS durante a estimulação cirúrgica e sugeriu que o Maropitant administrado como pré-anestésico pode ser comparável a 0,5 mg/kg de morfina, além de apresentar uma melhor recuperação pós-operatória (MARQUEZ, 2015).

Outro estudo avaliou os seguintes momentos para os grupos durante a cirurgia: M1, antes do início do procedimento cirúrgico; M2, após incisão musculatura abdominal; M3, após fixação do pedículo esquerdo; M4 após a incisão do pedículo direito; M5, depois da ligadura no corpo do útero; M6, após suturar a musculatura abdominal e M7, ao final da cirurgia. Neste estudo, a FC foi significativamente reduzida no grupo que recebeu a alta dose de Maropitant para infusão contínua durante M2 (CORRÊA et al, 2019).

Figura 8 - Alterações nos parâmetros fisiológicos em gatos durante a anestesia geral inalatória e infusão contínua de maropitant nas doses de 30 e 100 µg / kg / h. Dados apresentados como média ± desvio padrão

Variables	Groups	M1	M2
HR (bpm)	CG	131 ± 19.5	162 ± 33.0 ^A
	GM30	142 ± 37.8	130 ± 19.0
	GM100	127 ± 9.0	119 ± 8.1 ^A
DBP (mmHg)	CG	87.1 ± 23.5	105.5 ± 23.2 ^A
	GM30	65.0 ± 16.6	70.5 ± 14.3
	GM100	62.5 ± 12.4	67.7 ± 13.7 ^A
f (mpm)	CG	21.8 ± 5.5	22.5 ± 8.3
	GM30	26.6 ± 9.7	23.7 ± 5.5
	GM100	24.5 ± 11.9	20.5 ± 10.8
SpO ₂ (%)	CG	99.4 ± 0.6	99.5 ± 0.4
	GM30	99.3 ± 0.7	98.6 ± 1.1
	GM100	98.6 ± 1.1	99.1 ± 0.9
Etiso (V%)	CG	1.32 ± 0.1	1.27 ± 0.1
	GM30	1.20 ± 0.2	1.27 ± 0.2
	GM100	1.40 ± 0.3	1.26 ± 0.3
T (°C)	CG	36.8 ± 0.5	36.7 ± 0.4
	GM30	37.5 ± 0.4	37.1 ± 0.2
	GM100	37.3 ± 0.3	36.9 ± 0.4

Fonte: Corrêa et al. (2019)

Figura 9 - Alterações nos parâmetros fisiológicos em gatos durante a anestesia geral inalatória e infusão contínua de maropitant nas doses de 30 e 100 µg / kg / h. Dados apresentados como média ± desvio padrão.

	Moments				
	M3	M4	M5	M6	M7
	180 ± 43.3	188 ± 46.7	175 ± 38.2	163 ± 27.3	163 ± 30.7
	160 ± 23.0	172 ± 29.2	158 ± 23.2	161 ± 21.3	147 ± 17.4
	151 ± 15.2	162 ± 17.2	157 ± 14.7	145 ± 6.0	144 ± 18.6
	121.8 ± 20.0	129.1 ± 25.0	117 ± 14.7	114.6 ± 28.6 ^A	106.1 ± 24.4
	95.5 ± 20.1	101.5 ± 19.8	83.5 ± 12.3	86.7 ± 5.6	90.0 ± 24.0
	104.3 ± 18.9	111.5 ± 24.1	83.0 ± 21.0	82.3 ± 22.9 ^A	78 ± 15.4
	29.7 ± 8.3	28.7 ± 12.6	21.1 ± 9.9	19.1 ± 5.6 ^t	20 ± 5.4
	28.6 ± 12.0	29.7 ± 6.7	32.0 ± 13.0	28.2 ± 10.4	29.5 ± 13.4
	27.3 ± 12.0	25.7 ± 13.2	23.2 ± 12.4	23.7 ± 11.1	21.2 ± 7.9
	99.5 ± 0.4	99.2 ± 0.6	99.4 ± 0.4	99.2 ± 0.6	99.5 ± 0.4
	98.5 ± 1.1	98.6 ± 0.7	98.8 ± 1.1	98.6 ± 1.1	99.0 ± 0.8
	98.2 ± 1.3	98.0 ± 1.6	98.5 ± 1.6	98.6 ± 1.3	98.3 ± 1.1
	1.29 ± 0.2	1.37 ± 0.1	1.37 ± 0.2	1.35 ± 0.1	1.16 ± 0.2
	1.27 ± 0.2	1.32 ± 0.1	1.40 ± 0.2	1.30 ± 0.1	1.13 ± 0.3
	1.27 ± 0.2	1.35 ± 0.1	1.37 ± 0.1	1.37 ± 0.1	1.23 ± 0.2
	36.5 ± 0.5	36.5 ± 0.8	36.2 ± 0.6	36.1 ± 0.6	36.1 ± 0.5
	36.8 ± 0.4	36.6 ± 0.3	36.4 ± 0.3	36.2 ± 0.3	35.9 ± 0.3
	36.7 ± 0.4	36.5 ± 0.3	36.2 ± 0.4	36.1 ± 0.4	35.7 ± 0.5

Fonte: Corrêa et al. (2019)

Durante a estimulação cirúrgica no primeiro trabalho citado acima, de Marquez (2015) o grupo que utilizou morfina mostrou um aumento na FC e na PAS, mas com a FR sem alteração. Já o grupo do Maropitant mostrou um aumento na PAS, mas sem alteração na FC e FR. Sendo o aumento da FC no grupo da morfina foi superior ao aumento da FC no grupo dos maropitantes durante a estimulação cirúrgica (MARQUEZ, 2015).

Ambos os trabalhos, de Marquez (2015) e Corrêa (2019) podem ser explicados, devido ao Maropitant, um receptor NK1 seletivo antagonista, poder causar uma diminuição da PA e FC reduzidos por bloqueando os receptores NK1, conseqüentemente dificultando a ação substância P. Assim, acredita-se que o bloqueio de NK1 receptores por Maropitant pode aumentar o efeito nociceptivo limiar e causar a diminuição da FC e da PA, agindo no cérebro e no sistema nervoso periférico. Apesar de ter uma ligeira alteração no sistema cardiovascular, isso não prejudica o uso desse fármaco, uma vez que seu efeito antinociceptivo justifica o uso (CORRÊA et al, 2019)

A determinação da concentração alveolar mínima (CAM) pode ser usada para testar as diferentes respostas a drogas durante um estímulo doloroso ou nocivo (figura 10). As vantagens da determinação da CAM durante a avaliação da dor são que ela fornece um ambiente controlado e diminui a variabilidade (BOSCAN et al, 2011).

A CAM de Sevoflurano é diminuída em cães e gatos durante anestésias com o Maropitant, indicando um papel potencial como analgésico adjunto, especialmente para dor visceral. Além de fornecer analgesia central semelhante aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), tanto na economia de CAM (mínimos de anestésico inalante alveolar), quanto em vias nociceptivas centrais e também fornece um perfil de efeito colateral mais favorável do que os AINEs (KRAUS, 2017).

O Maropitant diminui significativamente a CAM para sevoflurano durante a estimulação nociva do ovário em cães, o que sugere um papel potencial para o receptor NK-1 antagonistas para controlar a dor ovariana (BOSCAN et al 2011).

Figura 10 - Variáveis fisiológicas (média \pm DP) medidas durante a determinação da MAC do sevoflurano antes (ou seja, basal) e após a administração de maropitant em 8 cadelas

Variable	RR (breath/min)	P _{ETCO₂} (mm Hg)	HR (beats/min)	SAP (mm Hg)	MAP (mm Hg)	DAP (mm Hg)	Temp (°C)	PCV (%)	TP (g/dL)
Baseline	10 \pm 4	31 \pm 3	111 \pm 17	127 \pm 16	90 \pm 16	71 \pm 17	38.2 \pm 0.7	42 \pm 3	5.1 \pm 0.2
Maropitant (1 mg/kg; 30 mg/kg/h)	9 \pm 4	29 \pm 3	99 \pm 14	119 \pm 13	80 \pm 12	60 \pm 13	38.5 \pm 0.2	39 \pm 2.7	5 \pm 0.2
Maropitant (5 mg/kg; 150 mg/kg/h)	8 \pm 2	30 \pm 2	81 \pm 10	125 \pm 15	82 \pm 12	62 \pm 13	38.6 \pm 0.1	39 \pm 3	4.9 \pm 0.2

DAP = Diastolic arterial pressure. P_{ETCO₂} = Partial pressure of end-tidal CO₂. HR = Heart rate. MAP = Mean arterial pressure. RR = Respiratory rate. SAP = Systolic arterial pressure. Temp = Esophageal temperature. TP = Total protein concentration.

Fonte: Boscan et al. (2011)

No estudo comparativo entre a morfina (0,5 mg/kg SQ) e o Maropitant (1 mg/kg, SQ) como medicação pré-anestésica antes da OHE, o grupo do Maropitant demonstrou manter requisitos inferiores de anestesia de isoflurano, quando comparado com cães que recebem morfina como pré-anestésico (MARQUEZ, 2015). A administração de Maropitant (1mg/kg, IV, seguida de 30 µg/ kg /h, IV) diminuiu a CAM do sevoflurano para $1,61 \pm 0,4\%$, tendo uma redução de 24%. Uma dose mais alta de Maropitant (5mg/kg, IV, seguido de 150 µg/kg/h, IV) diminuiu a CAM para $1,48 \pm 0,4\%$ e tem uma redução de 30% (BOSCAN et al, 2011).

Alvillar et al (2012) mostrou que o Maropitant diminui a CAM de sevoflurano em 16% quando administrado por via intravenosa, mas a sua administração epidural não levou a alteração da CAM (ALVILLAR et al, 2012). Outro estudo demonstrou que a concentração de isoflurano expirado aumentou significativamente durante a estimulação cirúrgica em grupos utilizando a Morfina e o Maropitant, porém o isoflurano expirado durante a estimulação cirúrgica foi menor no grupo que utilizou o Maropitant (MARQUEZ, 2015).

Dois escalas foram utilizadas em um ensaio clínico para avaliar a dor pós-operatória em gatos: um exame visual, a escala analógica da dor (EVA) e escala composta multidimensional da dor da UNESP-Botucatu (MCPS), durante a 1 h (P1), 2 h (P2), 3 h (P3), 4 h (P4) e 6 h (P5) após a extubação. Durante as seis horas de avaliação pós-operatória, os animais foram monitorados quanto à salivação e/ou vômito. Este estudo sugeriu que o Maropitant em bolus e taxas elevadas em infusão contínua possui uma ação antinociceptiva em gatos (CORRÊA et al, 2019).

Assim, ainda que o Maropitant seja usado primariamente como antiemético, este diminui os anestésicos em caninos de modelo de nocicepção visceral, e a resposta nociva à manipulação ovariana, sugerindo um efeito anestésico (TRANQUILLI et al, 2007). Marquez (2015) concluiu que a qualidade inicial de recuperação foi melhor, e os cães conseguiram comer nas três horas seguintes da recuperação no grupo Maropitant. Enquanto Corrêa et al (2019) demonstrou que o uso de Maropitant em procedimentos cirúrgicos em gatos contribui para o conforto pósoperatório (CORRÊA et al, 2019).

7 CONCLUSÃO

Com este trabalho foi possível concluir que:

- O Maropitant pode ser utilizado como um fármaco adjuvante para analgesia em procedimentos cirúrgicos, pois demonstrou uma melhora clínica no conforto e na qualidade dos animais durante o transoperatório e pós-operatório.
- Nos estudos foi possível observar uma diminuição do resgate de analgésicos e uma recuperação inicial mais rápida, permitindo aos animais se alimentarem nas três horas seguintes.
- Durante os procedimentos cirúrgicos observou-se também que as respostas da FC, FR e PA foram menores durante a estimulação cirúrgica. Além da diminuição da CAM e da utilização de anestésicos inalatórios, como o Sevoflurano.
- Foi possível verificar também que a dose indicada para a sua utilização em procedimentos cirúrgicos, como analgésico, é de 1mg/kg IV, realizado em bolus lento, a fim de evitar a diminuição da pressão arterial, e seguida de uma taxa de infusão contínua de 100 µg/kg/h, para que a concentração plasmática atinja 90ng/mL.
- E por fim, pode-se concluir que a conservação do fármaco deve ser feita em temperatura mais baixa, evitando-se a sua utilização em temperatura ambiente, como de forma não provocar a dor no momento da aplicação da medicação.



8 REFERÊNCIAS

ALEIXO, Gas et al. **Tratamento da dor em pequenos animais: fisiopatologia e reconhecimento da dor (revisão de literatura: parte I):** [Pain treatment in small animal: physiopathology and recognition of pain (literature review: part I)]. **Medicina Veterinária (UFRPE)**. Recife. Disponível em: <http://www.journals.ufrpe.br/index.php/medicinaveterinaria/article/view/1344>. Acesso em: 29 nov. 2020.

ALVILLAR, Brittany M et al. **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**. Colorado, 2012. Disponível em: <file:///C:/Users/USER/Documents/alvillar2011.pdf>. Acesso em: 29 nov. 2020.

BENCHAOUI, H. A et al. **The pharmacokinetics of maropitant, a novel neurokinin type-1 receptor antagonist, in dogs.** **PubMed**. Connecticut, CT, USA, 2007. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2885.2007.00877.x>. Acesso em: 29 nov. 2020.

BOSCAN, Pedro et al. **Effect of maropitant, a neurokinin 1 receptor antagonist, on anesthetic requirements during noxious visceral stimulation of the ovary in dogs.** **PubMed**. Colorado, 2011. Disponível em: <file:///C:/Users/USER/Documents/boscan2011.pdf>. Acesso em: 29 nov. 2020.

CARVALHO, Wilson Andrade ; LEMÔNICA, Lino . **Mecanismos Centrais de Transmissão e de Modulação da Dor. Atualização Terapêutica** : - Central Mechanisms of Transmission and Pain Modulation. A Therapeutic Review. **Brazilian Journal of Anesthesiology**. Salvador, BA, 1998. Disponível em: <https://www.bjan-sba.org/article/5e498c0b0aec5119028b4902/pdf/rba-48-3-221.pdf>. Acesso em: 29 nov. 2020.

CHI, Ting-Ting ; HAY KRAUS, Bonnie L. . **The effect of intravenous maropitant on blood pressure in healthy awake and anesthetized dogs.** **PLOS ONE**. Iowa, United States of America, 2020. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0229736>. Acesso em: 29 nov. 2020.

CORRÊA, Janaína M. X. et al. **Evaluation of the Antinociceptive Effect of Maropitant, a Neurokinin-1 Receptor Antagonist, in Cats Undergoing**

Ovariohysterectomy. Hindawi Veterinary Medicine Internationa. Ilhéus, Bahia, 2019. Disponível em: <http://downloads.hindawi.com/journals/vmi/2019/9352528.pdf>. Acesso em: 29 nov. 2020.

DYCE, K.M; SACK, W.O; WENSING, C.J.G. **TRATADO DE ANATOMIA VETERINÁRIA.** Tradução Renata Scavone de Oliveira et al. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier,, 2010. Tradução de: Textbook of veterinary anatomy, 4th ed.

GARCIA-RECIO, Susana ; GASCÓN, Pedro . **Biological and Pharmacological Aspects of the NK1-Receptor. Hindawi.** Barcelona, 2015. Disponível em: <http://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2015/495704.pdf>. Acesso em: 29 nov. 2020.

GRIMM, Kurt A. et al. **Lumb & Jones: Anestesiologia e analgesia em veterinária.** Tradução Idilia Vanzellotti, Patricia Lydie Voeux, Roberto Thiesen. 5. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017 . Tradução de: Veterinary Anesthesia and Analgesia: Lumb and Jones.

HICKMAN, M.A et al. **Safety, pharmacokinetics and use of the novel NK-1 receptor antagonist maropitant (Cerenia™) for the prevention of emesis and motion sickness . National Library of Medicine (NIH).** Kalamazoo, MI, 2008. Disponível em: <file:///C:/Users/USER/Documents/hickman2008.pdf>. Acesso em: 29 nov. 2020.

KLEIN, Bradley G. **Cunningham tratado de fisiologia veterinária.** Tradução Mitika Kuribayashi Hagiwara. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. Tradução de: Cunningham's textbook of veterinary physiology, 5th.

KONIG, Horst E; LIEBICH, Hans-Georg. **Anatomia dos animais domésticos:** texto e atlas colorido. Tradução Régis Pizzato. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016. Tradução de: Veterinary Anatomy of Domestic Mammals.

KRAUS, Bonnie L Hay. **Spotlight on the perioperative use of maropitant citrate. Dovepress.** IA, USA. Disponível em: <https://www.dovepress.com/spotlight-on-the-perioperative-use-of-maropitant-citrate-peer-reviewed-article-VMRR..> Acesso em: 29 nov. 2020.

LEDOWSKI, T. et al. **Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. British Journal of Anaesthesia .** Australia, 2013. Disponível em: <https://academic.oup.com/bja/article/111/4/627/239659>. Acesso em: 29 nov. 2020.

LORENZUTTI, Augusto M. et al. **A comparison between Maropitant and metoclopramide for the prevention of morphine-induced nausea and vomiting in dogs.. NCBI.** EUA, 2017. Disponível em:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5157735/pdf/cvj_01_35.pdf. Acesso em: 29 nov. 2020.

MARQUEZ, Megan et al. **Comparison of NK-1 Receptor Antagonist (Maropitant) to Morphine as a Pre-Anaesthetic Agent for Canine Ovariohysterectomy** . NCBI. Colorado,USA, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4626099/>. Acesso em: 29 nov. 2020.

MARTIN-FLORES, Manuel et al. **Evaluation of oral maropitant as an antiemetic in cats receiving morphine and dexmedetomidine**. PubMed. EUA , 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26534944/>. Acesso em: 29 nov. 2020.

NARISHETTY, Sunil Thomas et al. **Effect of Refrigeration of the Antiemetic Cerenia (Maropitant) on Pain on Injection**. ResearchGate. Kalamazoo, MI, 2009. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/40804934_Effect_of_Refrigeration_of_the_Antiemetic_Cerenia_Maropitant_on_Pain_on_Injection. Acesso em: 29 nov. 2020.

NETO, Onofre Alve et al. **Dor: Princípios e Prática**. Tradução Fátima Murad; Gabriela Langeloh. Porto Alegre: Artmed, 2009.

PAPICH, Mark G. **Manual Saunders: Terapia Veterinária de Pequenos e Grandes animais..** 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

POHLI , Virgínia Heinze et al. **Correlação entre as escalas visual analógica, de Melbourne e filamentos de Von Frey na avaliação da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia..** Scielo . 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/cr/v41n1/a824cr3277.pdf>. Acesso em: 29 nov. 2020.

RAMSEY , D.S et al. **Safety and efficacy of injectable and oral maropitant, a selective neurokinin1 receptor antagonist, in a randomized clinical trial for treatment of vomiting in dogs**. National Library of Medicine (NIH). EUA, 2008. Disponível em: . Acesso em: 29 nov. 2020.

REECE, William et al. **Dukes** : Fisiologia dos Animais Domésticos. Tradução Carlos henrique Cosendey e Patricia Lydie Voeux. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. Tradução de: Dukes' physiology of domestic animals.

RUGGIERO, Rafael N. et al. Neurotransmissão glutamatérgica e plasticidade sináptica: aspectos moleculares, clínicos e filogenéticos : Glutamatergic neurotransmission and synaptic plasticity: molecular, clinical, and phylogenetic aspects. **Revistas Usp**, Ribeirão Preto, 20 mai 2011. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/47348/51085>. Acesso em: 29 nov. 2020.
SCHÖPPE, Jendrik et al. **Crystal structures of the human neurokinin 1 receptor in complex with clinically used antagonists**. Nature Communications. 2019.

Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-018-07939-8>. Acesso em: 29 nov. 2020.

SEVERINI, Cinzia et al. **The Tachykinin Peptide Family**. ASPET. USA, 2002. Disponível em: <file:///C:/Users/USER/Documents/severini2002.pdf>. Acesso em: 29 nov. 2020.

SPINOSA , Helenice de Souza; GÓRNIK, Silvana Lima; BERNARDI, Maria Martha. **Farmacologia** : aplicada à medicina veterinária. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

TEIXEIRA, Manoel Jacobsen . Fisiopatologia da Nocicepção e da Supressão da Dor: Physiopathology of Nociception and Pain Suppression. **Jornal Brasileiro de Oclusão, ATM e Dor Orofacial**. Curitiba, 2001. Disponível em: <https://www.dtscience.com/wp-content/uploads/2015/10/Fisiopatologia-da-Nocicep%C3%A7%C3%A3o-e-da-Supress%C3%A3o-da-Dor.pdf>. Acesso em: 29 nov. 2020.

WSAVA: GLOBAL VETERINARY COMMUNITY. **DIRECTIVAS PARA O RECONHECIMENTO, AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DA DOR**. 2020. Disponível em: <https://wsava.org/wp-content/uploads/2020/01/Pain-Guidelines-Portuguese.pdf>. Acesso em: 29 nov. 2020.