

MARGARIDA FERREIRA DE MELO

**ESTUDO PROSPETIVO RANDOMIZADO
CONTROLADO CEGO SOBRE O USO DE
ANTIEMÉTICOS EM CÃES**

Orientador: Professor Doutor Lénio Ribeiro

Coorientadora: Mestre Ângela Martins

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2019

MARGARIDA FERREIRA DE MELO

**ESTUDO PROSPETIVO RANDOMIZADO
CONTROLADO CEGO SOBRE O USO DE
ANTIEMÉTICOS EM CÃES**

Dissertação defendida em provas públicas para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias com o Despacho Reitoral nº 324/2019 de 6 de Dezembro 2019 com a seguinte composição de Júri:

Membros do Júri:

Presidente: Professora Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Professora Doutora Margarida Alves

Orientador: Professor Doutor Lénio Ribeira

Coorientadora: Mestre Ângela Martins

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2019

Agradecimentos

À Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, docentes e colaboradores, obrigada por seis anos de transmissão de conhecimentos, experiência e profissionalismo.

À Dr.^a Ângela Martins, minha coorientadora, quero agradecer por me ter aberto as portas do Hospital Veterinário da Arrábida e da sua casa, por todo o conhecimento que me transmitiu e por toda a disponibilidade, dedicação e ajuda que me deu para que conseguisse elaborar esta dissertação. Agradeço também os valores transmitidos quer a nível profissional como pessoal.

Ao Professor Doutor Lénio Ribeiro, meu orientador, por toda a disponibilidade que demonstrou ao longo desta etapa e por toda a ajuda dada para a elaboração desta dissertação.

À Professora Doutora Inês Viegas quero agradecer pelo auxílio dado na execução da componente estatística desta dissertação.

Aos meus pais, irmãos e restante família um enorme agradecimento pelo apoio constante que me deram ao longo do curso e pelo exemplo que são.

Ao Bernardo pelo apoio e força que me deu.

Aos meus colegas e amigos de curso, em especial Mafalda, Beatriz, Inês, Susie, Gonçalo, José, Carlos, Bruno, João por terem tornado este curso tão especial, pelas noites de estudo e momentos divertidos e de amizade que vivemos ao longo do curso.

A toda a equipa do HVA e CRAA por me terem recebido, pela simpatia, disponibilidade e conhecimentos transmitidos.

À Moon e à Puré por serem sempre as minhas companheiras de estudo.

Resumo

O sinal clínico de vômito é muito comum na clínica de pequenos animais podendo estar associado a um vasto leque de etiologias. Devido ao facto do vômito poder conduzir a desequilíbrios eletrolíticos, desidratação, esofagites, pneumonias por aspiração, perda de apetite e peso é importante bloquear este reflexo.

Os fármacos antieméticos que, geralmente, se utilizam como primeira abordagem são os antagonistas dos recetores da neuroquinina 1, Maropitant, embora os antagonistas dos recetores 5HT₃ da serotonina (Ondansetron) comecem também já a ser utilizados na Medicina Veterinária.

Tendo em conta a necessidade de um estudo que comparasse o efeito sinérgico dos últimos dois fármacos referidos, pretendeu-se com a presente dissertação averiguar se, em cães, haveria vantagens na utilização destes dois antieméticos em simultâneo, independentemente da etiologia que os doentes apresentassem.

O presente estudo completou assim uma amostra de 30 cães admitidos no Hospital Veterinário da Arrábida, ao longo de um período de 1 ano, de 1 de Outubro de 2018 a 1 de Outubro de 2019, que se apresentassem na consulta de urgência com história de vômito ou presença deste sinal clínico, sinal clínico de náusea e perda de apetite e ainda que apresentasse uma classificação de presença de Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica (SIRS) positiva.

Os resultados obtidos sugerem, com significância estatística $p=0,035$, que Ondansetron controla melhor o sinal clínico de vômito nas primeiras 12 horas de internamento, não havendo vantagem na associação entre o Maropitant e o Ondansetron. Também no grupo de controlo Ondansetron verificou-se uma significância estatística ($p=0,02$) em que a etiologia de doenças metabólicas apresenta internamentos inferiores ou iguais a 5 dias e as doenças infecciosas internamentos hospitalares superiores a 5 dias.

Desta forma, conclui-se que a escolha do antiemético deve ser direccionada à doença que o doente apresenta, isto é, direccionado ao tipo de neurotransmissores que estão a ser estimulados, periféricos ou centrais.

Palavras – chave: Vômito, Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica (SIRS), Maropitant, Ondansetron, cães.

Abstract

Emesis is very common in small animal's clinic and might be associated with a wide range of etiologies. Due to the fact that emesis could lead to electrolyte disorders, dehydration, esophagitis, aspiration pneumonia, loss of appetite and weight, it is important to block this reflex.

The antiemetics that are usually used in an initial approach are neurokinin 1 receptor antagonists, Maropitant, although serotonin 5HT₃ receptor antagonists, Ondansetron, start to be used in Veterinary Medicine.

Considering the need of a study that could compare the synergistic effect of the two last mentioned drugs, the following dissertation intended to investigate if, in dogs, there could be an advantage on the simultaneous use of Maropitant and Ondansetron, no matter their etiology.

The present study was conducted over one year period, from 1st of October of 2018 to the 1st of October of 2019, in a population of 30 dogs admitted to the Hospital Veterinário da Arrábida with history of emesis or emesis, nausea, loss of appetite and also presenting SIRS positive criteria.

The results of this study suggest that, with the statistical significance of $p=0,035$, Ondansetron controls better the clinical sign of vomit in the first 12 hours of hospitalization and that

its association with Maropitant does not have any improvement when it comes to managing emesis. It is also important to notice that in the control group of Ondansetron the dogs with metabolic diseases stay hospitalized for at most 5 days and the ones with infectious diseases stay for at least 5 days, with the statistical significance ($p=0,02$).

With the present study, it was possible to conclude that the choice of the antiemetic drug should consider the disease that the dog presents, meaning, targeted to the type of neurotransmitters, central or peripheral, being stimulated.

Keywords: Emesis, SIRS, Maropitant, Ondansetron, dogs.

Abreviaturas, siglas e símbolos

AFAST – Abdominal Focused Assessment with Sonography for Trauma

APPs – Proteínas de Fase Aguda (do inglês, Acute Phase Proteins)

APTT – Tempo de Protrombina Parcial Ativada (do inglês, Activated Partial Thromboplastin Time)

ARDS – Síndrome da Insuficiência Respiratória Aguda (do inglês, Acute Respiratory Distress Syndrome)

BAL – Lavagem Broncoalveolar (do inglês, Bronchoalveolar Lavage)

BHE – Barreira Hematoencefálica

Bpm – batimentos por minuto

CARS – Síndrome da Resposta Anti-inflamatória Compensatória (do inglês, Compensatory Anti inflammatory Response Syndrome)

CID – Coagulação Intravascular Disseminada

CPV-2 – Parvovírus Canino Tipo 2 V (do inglês, Canine Parvovirus type 2)

CRAA – Centro de Reabilitação Animal da Arrábida

CRI – Infusão Contínua (do inglês, Continuous Rate Infusions)

cTnI – Troponina cardíaca I (do inglês, Cardiac Troponin I)

CTZ – Zona de ativação dos recetores, do inglês Chemoreceptor Trigger Zone

D - Recetores Dopaminérgicos

DAMPs – Padrões moleculares associados à lesão

ECG – Electrocardiograma

Et al. – e outros, do latim *et alli*

F_A – Frequência Absoluta

FC – Frequência Cardíaca

FMV-UL – Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa

F_R – Frequência Relativa

FR – Frequência Respiratória

GABA – Neurotransmissor ácido gama-aminobutírico

GM – Grupo Maropitant

GMO – Grupo Maropitant e Ondansetron

GO – Grupo Ondansetron

GPC – Gerador de Padrão Central

H – Recetores Histaminérgicos

HVA – Hospital Veterinário da Arrábida

IFN- γ – Interferão γ

IL – Interleucina

IM - Intramuscular

IV – Intravenoso

Kg – Quilograma

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

LL – Latero-lateral

M – Recetores Muscarínicos

mg – miligrama

mL - mililitro

MODS – Síndrome da Disfunção Multiorgânica

ng - nanograma

NK1 – Neuroquinina 1

NK1-R – Recetores da Neuroquinina 1

PAMPs – Padrões Moleculares associado a Agentes Patogénicos

PCR – Proteína C Reativa

PO – Via de administração oral, da locução latina *per os*

POCUS – Point of Care Ultrasound

PRR – Recetores de Reconhecimento de Padrão (do inglês, Pattern Recognition Receptors)

PT – Tempo de Protrombina (do inglês, Prothrombin Time)

Rpm – Respirações por minuto

SC - Subcutâneo

SIRS – Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (do inglês, Systemic Inflammatory Response Syndrome)

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Periférico

SP – Substância P

SPSS - Statistical Package for the Social Sciences

TC – Tomografia Computarizada

TFAST – Thoracic Focused Assessment with Sonography for Trauma

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

Th – Linfócitos T auxiliares

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral α (do inglês, Tumor Necrosis Factor α)

TRC – Tempo de Repleção Capilar

VD – Ventrodorsal

VPC – Complexos Ventriculares Prematuros

< - inferior, menor;

$\leq$ - inferior ou igual

>- superior, maior;

$\geq$ - superior ou igual

α – alfa

γ – gama

β – beta

μL - microlitro

μg – micrograma

Índice Geral

Índice Geral7

Índice de Tabelas	9
Índice de Figuras	10
Índice de Gráficos.....	11
I – RELATÓRIO DO ESTÁGIO CURRICULAR	12
1. Descrição das atividades	12
2. Casuística	13
2.1. Espécie Animal	13
.....	13
2.2. Área Clínica.....	13
2.2. Exames Complementares de Diagnóstico	17
II – ESTUDO PROSPETIVO RANDOMIZADO CONTROLADO CEGO SOBRE O USO DE ANTIEMÉTICOS EM CÃES	19
1. INTRODUÇÃO	19
1.1. Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica (SIRS).....	19
1.2. Importância Clínica do Vômito e o seu Tratamento	29
1.3. Maropitant	34
1.4. Ondansetron	42
1.5. Objectivos.....	48
2. MATERIAL E MÉTODOS	49
2.1. Desenho do estudo	49
2.2. Monitorização Clínica do Estudo	51
2.3. Recolha de Dados Clínicos	51
2.4. Análise Estatística	52
3. RESULTADOS	54
4. DISCUSSÃO	60
5. CONCLUSÃO	64
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	s65
ANEXOS	I
Anexo I	I
Anexo II	I
Anexo III.....	II

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Distribuição da casuística por área clínica.....	14
Tabela 2 - Distribuição da casuística na área de medicina preventiva	14
Tabela 3 - Distribuição da casuística na área de clínica médica	15
Tabela 4 - Distribuição da casuística na área de clínica cirúrgica.....	15
Tabela 5 - Distribuição da casuística na área de medicina física e reabilitação funcional.....	17
Tabela 6 - Distribuição da casuística relativa aos meios complementares de diagnóstico.....	18
Tabela 7 - Critérios para diagnóstico do SIRS	22
Tabela 8 - Proteínas de fase aguda	23
Tabela 9 - Fármacos anti-eméticos utilizados em cães.....	32
Tabela 10 - Critérios para diagnóstico do SIRS em cães	49

Índice de Figuras

Figura 1 - Gastrotomia para extração de corpo estranho.....	16
Figura 2 - Procedimento de transfusão de concentrado de eritrócitos na Unidade de Cuidados Intensivos.....	16
Figura 3 - Modalidade de electroestimulação em gata.....	17
Figura 4 - ECG: Complexos Ventriculares Prematuros (VPC's).....	18
Figura 5 - Radiografia Torácica ventrodorsal(VD): cardiomegália	18
Figura 6 - Radiografia Torácica latero-lateral (LL): cardiomegália.....	18
Figura 7 - Relação entre a SIRS e o aparecimento de Insuficiência Renal Aguda.....	28
Figura 8 - Vias aferentes que estimulam o centro do vômito, cérebro humano.....	31
Figura 9 - Vias e recetores envolvidos na náusea e vômito no pós-cirúrgico	34
Figura 10 - Diagrama do estudo clínico prospetivo randomizado cego controlado.....	50
Figura 11 - Diagrama da progressão estudo clínico prospetivo randomizado cego controlado e consulta de resultados	55

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Distribuição da casuística por espécie animal.....	13
Gráfico 2 - Distribuição da categoria etiologia nos diferentes grupos	56
Gráfico 3 - Relação entre a categoria etiologia e o número de dias de internamento no GO ..	57
Gráfico 4 - Relação entre a categoria etiologia e a estabilização do vômito no GO	58
Gráfico 5 - Relação entre a categoria vômito e dias de internamento no GO	58

I – RELATÓRIO DO ESTÁGIO CURRICULAR

O presente relatório tem por objetivo a descrição das atividades desenvolvidas durante o período no qual foi realizado o estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. O estágio foi realizado no Hospital Veterinário da Arrábida (HVA) e no Centro de Reabilitação Animal da Arrábida (CRAA) por um período de cinco meses, de 1 de Outubro de 2018 a 1 de Março de 2019, sob orientação da Dr.^a Ângela Martins.

O estágio incidiu, maioritariamente, nas áreas de clínica médica e cirúrgica de animais de companhia, tendo sido essencial para a consolidação e aplicação da matéria lecionada durante o curso, bem como para a aprendizagem de novos conhecimentos, nomeadamente nas áreas de medicina física e reabilitação funcional e de medicina de urgências e cuidados intensivos.

1. Descrição das atividades

Durante o período de estágio foi possível acompanhar consultas de diversas áreas de clínica médica, consultas de medicina preventiva e consultas de referência de medicina física e reabilitação funcional. Foi também possível acompanhar procedimentos de meios de diagnóstico complementar (execução de análises sanguíneas, prática de radiografias e ecografias), procedimentos aplicados no internamento hospitalar (preparação e administração de medicações, monitorização dos doentes e execução de diferentes terapêuticas) e de medicina de urgência (processos de triagem, aplicação de protocolos atuais e contactar com doentes em regime de cuidados intensivos). Todas estas atividades foram realizadas tanto em regime diurno como noturno.

Ao longo deste período passado no HVA e CRAA foi possível adquirir conhecimentos a nível de raciocínio clínico, trabalho de equipa, técnicas de contenção, comunicação com tutores e organização e logística de material hospitalar.

Em relação à clínica cirúrgica, não só houve oportunidade de acompanhar a elaboração de protocolos anestésicos, como também de participar em certos procedimentos cirúrgicos e acompanhar os doentes no pré, intra e pós-cirúrgico.

No que diz respeito à área de medicina física e de reabilitação funcional, para além de acompanhar consultas da especialidade onde foi observada a execução de um exame físico direcionado para a área e a formulação de protocolos terapêuticos adequados a cada caso, foi possível a execução de exercícios de cinesioterapia, treino locomotor (terrestre e aquático) e modalidades terapêuticas de reabilitação.

Foi ainda possível o acompanhamento de alguns casos para realização de Tomografia Computorizada (TC) na Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa (FMV-UL), sob orientação do Professor Dr. António Ferreira.

2.Casuística

Os dados estatísticos serão apresentados em frequência absoluta (F_A), número total de casos observados, e em frequência relativa (F_R), comparação entre os casos assistidos e o universo total, apresentando-se sob a forma de percentagem segundo a seguinte fórmula: $F_R = (F_A/F_{A\text{total}} \times 100)$.

Para facilitar esta análise os dados serão apresentados divididos nas cinco principais áreas de intervenção: medicina preventiva, medicina de urgência, clínica médica, clínica cirúrgica e medicina física e reabilitação funcional.

Os dados contabilizados são referentes ao número de casos observados, o que não corresponde necessariamente ao número total de animais observados pois o mesmo animal pode desenvolver mais do que uma doença em simultâneo e realizar diferentes exames complementares de diagnóstico.

2.1.Espécie Animal

Tal como representado no gráfico 1, a espécie mais observada foi o cão, seguindo-se o gato e, por último, os exóticos com um valor estatístico pouco expressivo.

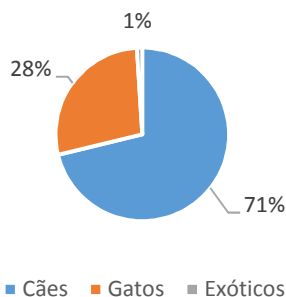


Gráfico 1 - Distribuição da casuística por espécie animal

2.2.Área Clínica

De acordo com a tabela apresentada (tabela 1), a área com maior destaque durante a realização do estágio curricular foi a clínica médica (44,1%), seguindo-se as áreas de medicina de urgência (17,5%), medicina física e de reabilitação funcional (17,4%).

Tabela 1 – Distribuição da casuística por área clínica

Área Clínica	Cães	Gatos	Total	
	F _A	F _A	F _A	F _R
Medicina preventiva	124	71	195	9,1%
Clínica médica	638	305	943	44,1%
Clínica cirúrgica	165	89	254	11,9%
Medicina de urgência	204	169	373	17,5%
Medicina física e reabilitação funcional	325	47	372	17,4%
Total	1456	681	2137	100,0%

2.2.1. Medicina Preventiva

A medicina preventiva apesar de ter menor casuística (tabela 2), quando comparada com as restantes áreas, é uma área fundamental tanto para a saúde pública como para a saúde animal englobando imunoprofilaxia, desparasitação, identificação eletrónica, exame clínico de estado geral e educação dos tutores para cuidados básicos de saúde a ter com um animal de companhia.

Tabela 2 - Distribuição da casuística na área de medicina preventiva

Medicina Preventiva	Cães	Gatos	Total	
	F _A	F _A	F _A	F _R
Desparasitações	71	23	94	48,2%
Vacinações	53	48	101	51,8%
Total	124	71	195	100,0%

2.1.2. Clínica Médica

Em relação à medicina interna, as especialidades que mais se destacaram ao longo do estágio foram oncologia (18,1%), neurologia (18%) e ortopedia e doenças musculoesqueléticas (16,2%). Estes resultados devem-se ao facto do HVA/CRAA ser um centro de referência na área de medicina física e reabilitação funcional e de um grande número de doentes em regime de internamento no CRAA serem geriátricos, o que justifica o destaque das doenças oncológicas. Os casos de dermatologia aparecem também associados a estes

doentes do CRAA devido à imunossupressão e mobilidade reduzida, destacando-se dermatofitoses, piodermatites e lesões cutâneas associadas a decúbito prolongado.

A tabela 3 representa a distribuição casuística das diferentes áreas de clínica médica.

Tabela 3 - Distribuição da casuística na área de clínica médica

Clínica Médica	Cães	Gatos	Total	
	F _A	F _A	F _A	F _R
Cardiologia	17	11	28	3,0%
Dermatologia	45	12	57	6,0%
Doenças infecciosas e parasitárias	36	5	41	4,3%
Endocrinologia	22	9	31	3,3%
Gastroenterologia e glândulas anexas	27	29	56	5,9%
Ginecologia, andrologia e obstetrícia	25	19	44	4,7%
Neurologia	130	40	170	18,0%
Oftalmologia	7	4	11	1,2%
Oncologia	104	67	171	18,1%
Ortopedia e músculo-esquelético	121	32	153	16,2%
Otorrinolaringologia	15	9	24	2,5%
Pneumologia	42	34	76	8,1%
Urologia e nefrologia	18	17	35	3,7%
Toxicologia	29	17	46	4,9%
Total	638	305	943	100,0%

2.1.3. Clínica Cirúrgica

Na área de clínica cirúrgica (tabela 4) as cirurgias de tecidos moles são as mais representativas (88,2%), destacando-se orquiectomias e ovariohisterectomias, laparotomias exploratórias (figura 1), mastectomias e nodulectomias.

A cirurgia plástica e reconstrutiva surge em 7,1% dos casos e a cirurgia ortopédica surge com uma frequência relativa de 4,7%, sendo estas últimas realizadas pelo Dr. Rodrigo Bom ou pelo Dr. António Martinho em regime ambulatorio.

Tabela 4 - Distribuição da casuística na área de clínica cirúrgica

Clínica Cirúrgica	Cães	Gatos	Total	
	F _A	F _A	F _A	F _R
Cirurgia de tecidos moles	143	81	224	88,2%
Cirurgia ortopédica	10	2	12	4,7%
Cirurgia plástica e reconstrutiva	12	6	18	7,1%
Total	165	89	254	100,0%



Figura 1 - Gastrotomia para extração de corpo estranho (Fotografia gentilmente cedida pelo HVA)

2.1.4. Medicina de urgência

As urgências (figura 2) são a segunda maior área de incidência segundo os dados estatísticos, tendo as urgências respiratórias, traumáticas, neurológicas e intoxicações sido as de maior relevância durante o período de estágio curricular.



Figura 2 - Procedimento de transfusão de concentrado de eritrócitos na Unidade de Cuidados Intensivos (Fotografia gentilmente cedida pelo HVA)

2.1.5. Medicina Física e de Reabilitação Funcional

Na área de reabilitação funcional (tabela 5 e figura 3) os casos neurológicos têm maior destaque (64,8%), tendo as hérnias Hansen tipo I, comuns em raças condrodistróficas, e tipo II, comuns em raças de médio e grande porte, sido as alterações que se observaram com maior frequência. Em relação à localização das lesões medulares, verificaram-se mais casos de lesões na região toracolombar por ser nesta região que termina o ligamento intercapital.

Relativamente aos casos ortopédicos destacam-se a displasia da anca e osteoartrite sobretudo em animais geriátricos e de raças de médio e grande porte.

Tabela 5 - Distribuição da casuística na área de medicina física e reabilitação funcional

Medicina Física e Reabilitação Funcional	Cães	Gatos	Total	
	F _A	F _A	F _A	F _R
Neurológico	215	26	241	64,8%
Ortopédico/Musculo-esquelético	110	21	131	35,2%
Total	325	47	372	100,0%



Figura 3 - Modalidade de electroestimulação em gata (Fotografia gentilmente cedida pelo CRAA)

2.2.Exames Complementares de Diagnóstico

Durante a realização do estágio curricular foi possível ter contacto com diferentes exames complementares de diagnóstico (figuras 4, 5 e 6) que são essenciais para a obtenção de um diagnóstico definitivo, bem como para a monitorização de doentes internados.

A tabela 6 representa os exames complementares realizados durante o período de estágio destacando-se as análises hematológicas e bioquímicas, uma vez que fazem parte do painel geral básico de uma abordagem clínica mais detalhada ao doente. Ainda assim, o eletrocardiograma (ECG) foi o exame que ganha maior destaque pois faz parte do protocolo de monitorização, sendo realizado duas a três vezes por dia, em animais cardíacos, em cuidados intensivos e em geriátricos, tanto no HVA como no CRAA.

A ecografia aparece com grande destaque (16,1%), uma vez que, para além do acompanhamento de consultas onde a ecografia abdominal é um exame necessário, este exame complementar é utilizado em doentes que entram nas urgências pelas técnicas de Abdominal Focused Assessment with Sonography for Trauma (AFAST), Thoracic Focused Assessment with Sonography for Trauma (TFAST) e Point of Care Ultrasound (POCUS) como um método rápido para aceder ao interior do doente e assim, seguir a terapêutica mais correta. As ecocardiografias foram acompanhadas em consultas de especialidade com o Dr. Pedro Parreira.

Durante o estágio foi possível também assistir a exames de TC, referenciados pelo HVA/CRAA, na FMV-UL, sob orientação do Professor Dr. António Ferreira.

Tabela 6 - Distribuição da casuística relativa aos meios complementares de diagnóstico

Exames Complementares de Diagnóstico	Cães	Gatos	Total	
	F _A	F _A	F _A	F _R
Hemograma	231	71	302	17,3%
Análises bioquímicas	198	66	264	15,1%
Análises endócrinas	59	22	81	4,6%
Ionograma	25	8	33	1,9%
Radiografia	107	39	146	8,4%
Ecocardiografia	23	41	64	3,7%
Ecografia (abdominal, AFAST, TFAST e POCUS)	160	121	281	16,1%
Eletrocardiograma	366	67	433	24,8%
PAAF	8	2	10	0,6%
Tempos de Coagulação: Tempo de Protrombina (PT) e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (APTT)	48	22	70	4,0%
Teste de fluoresceína	30	12	42	2,4%
Tomografia Computorizada	3	0	3	0,2%
Urianálise	8	6	14	0,8%
Total	1266	477	1743	100,0%



Figura 4 - ECG: Complexos Ventriculares Prematuros (VPC's) (Fotografia gentilmente cedida pelo HVA)



Figura 5 - Radiografia Torácica ventrodorsal(VD): cardiomegália (Fotografia gentilmente cedida pelo HVA)



Figura 6 - Radiografia Torácica latero-lateral (LL): cardiomegália (Fotografia gentilmente cedida pelo HVA)

II – ESTUDO PROSPETIVO RANDOMIZADO CONTROLADO CEGO SOBRE O USO DE ANTIEMÉTICOS EM CÃES

1.INTRODUÇÃO

1.1.Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica (SIRS)

1.1.1.O que é a SIRS?

A síndrome de resposta inflamatória sistémica foi originalmente estabelecida de forma a facilitar o prognóstico em situações de urgência e cuidados intensivos e também como diagnóstico precoce de sépsis (Okano *et al.*, 2002). Esta síndrome corresponde à resposta sistémica exagerada que o organismo tem face a um estado de inflamação generalizado e pode ocorrer secundariamente a doenças inflamatórias infecciosas ou não infecciosas (Gebhardt *et al.*, 2009; Gommeren *et al.*, 2017; Torrente *et al.*, 2015).

Casos de trauma, inflamação estéril, como por exemplo pancreatite, queimaduras, síndrome de insuficiência respiratória aguda (ARDS, do inglês Acute Respiratory Distress Syndrome), procedimentos cirúrgicos, isquémia tecidular, híper ou hipotermia, dilatação gástrica/volvo, choque hemorrágico e neoplasia são alguns exemplos de causas de SIRS não infecciosa (de Laforcade, 2014; Gommeren *et al.*, 2017; Randels, 2013; Robertson & Coopersmith, 2006; Torrente *et al.*, 2015). Em relação à SIRS de origem infecciosa, as bactérias gram-negativas, particularmente *Escherichia coli*, são a causa mais comum em cães e gatos (DeClue, 2014).

1.1.2.Fisiopatologia da SIRS

Independentemente da causa, esta síndrome ocorre quando existe uma resposta inflamatória exacerbada a um determinado estímulo, o que resulta num desequilíbrio entre mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios com consequente quebra na homeostasia do organismo (Randels, 2013).

Para que ocorra este processo inflamatório tem de existir uma resposta imunitária por parte das células. A resposta imunitária inata é inespecífica e constitui a primeira linha de

defesa do organismo (Robertson & Coopersmith, 2006), da qual fazem parte macrófagos, monócitos e neutrófilos que têm na sua constituição recetores de reconhecimento de padrões (PRRs, do inglês Pattern Recognition Receptors) que são responsáveis pelo reconhecimento de padrões moleculares associados a agentes patogénicos (PAMPs, do inglês Pathogen-Associated Molecular Patterns) e de padrões moleculares associados a lesão (DAMPs, do inglês Damage-Associated Molecular Patterns), que em caso de lesão ou morte celular são libertados (Goggs & Letendre, 2019).

Quando este reconhecimento se verifica ocorre a ativação de diversos fatores de transcrição, como o fator nuclear kappaB, que tem um papel muito importante na transcrição de genes responsáveis pela produção de mediadores da inflamação como as citocinas, responsáveis por iniciarem, manterem e modelarem as interações inflamatórias. Alguns exemplos de citocinas são: interleucinas (IL) pro-inflamatórias (IL1, IL6 e IL8) e anti-inflamatórias (IL4, IL10, e IL13), fator de necrose tumoral α (TNF- α), leucotrienos, entre outros (Goggs & Lewis, 2014; Prucha *et al.*, 2015; Randels, 2013).

As citocinas promovem, nas células endoteliais vasculares, a migração de neutrófilos da microcirculação para o foco inflamatório, os quais são responsáveis pela eliminação de agentes patogénicos através da fagocitose e de armadilhas extracelulares neutrofílicas (DeClue, 2014; Goggs & Lewis, 2014). Por outro lado, a adesão dos neutrófilos às células endoteliais induz a expressão do fator tecidual, que é responsável pela ativação de uma resposta pró-coagulante que tem como consequência trombose local (Jacobi, 2002). Como resposta à inflamação aguda, as células endoteliais alteram o tónus e permeabilidade vascular com o objetivo de aumentar o aporte de oxigénio e nutrientes aos tecidos (King *et al.*, 2014).

Como consequência da produção local de citocinas geram-se impulsos nervosos aferentes que conduzem à libertação de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias na circulação sistémica, o que faz com que o que começou por ser um foco de infeção/inflamação se torne num estado de inflamação generalizada. Estas citocinas são responsáveis pela ocorrência de diversos efeitos sistémicos que correspondem a uma resposta celular imunitária sistémica, a resposta de fase aguda (DeClue, 2014; Weledji, 2014). Esta resposta de fase aguda inclui pirexia, leucocitose, produção de hormonas de stress e síntese de proteínas de fase aguda (APPs, do inglês Acute Phase Proteins) (Céron *et al.*, 2005; Weledji, 2014).

Numa tentativa de se limitarem os efeitos causados pela SIRS o organismo desenvolve uma resposta anti-inflamatória, a síndrome de resposta anti-inflamatória compensatória (CARS, do inglês Compensatory Anti inflammatory Response Syndrome), que corresponde a uma paralisia imunológica ou ausência de resposta à infecção. No entanto, quando estes mecanismos não são capazes de reestabelecer a homeostasia, a libertação de mediadores pró-inflamatórios continua a aumentar e instala-se uma resposta inflamatória sistêmica exuberante, que tem consequências a nível sistémico que conduzem a uma deterioração progressiva do estado clínico dos doentes devido à hiperatividade vascular, diminuição da tonicidade dos vasos e consequente hipotensão provocada pela vasodilatação vascular e aumento da permeabilidade endotelial que tem como consequência hemoconcentração, aparecimento de edemas, estados de hipercoaguabilidade e, numa fase mais adiantada, choque, falha multiorgânica e morte (DeClue, 2014; Randels, 2013; Torrente *et al.*, 2015).

Para além da ocorrência desta resposta imunitária inata, o organismo possui ainda um sistema imune adquirido cuja resposta também está envolvida no processo da SIRS (DeClue, 2014). As células que constituem este sistema, para além da capacidade de detetarem agentes patogénicos, conseguem estabelecer uma memória imunológica que permite a eliminação do agente de forma mais eficiente, caso ele volte a aparecer no organismo (Aziz *et al.*, 2013). A fagocitose do agente patogénico tem como consequência a ativação de uma resposta imune adquirida onde ocorre a proliferação de linfócitos T naive e células efectoras (DeClue, 2014). Os linfócitos T naive diferenciam-se em linfócitos T auxiliares 1 (Th1), 17 (Th17) e 2 (Th2). Os Th1 e Th17 produzem citocinas com função pró-inflamatória como IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, FNT- α e interferão gama (IFN- γ). Os Th2 levam à produção de citocinas anti-inflamatórias como IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13 (DeClue, 2014; Randels, 2013).

1.1.3. Manifestações clínicas de SIRS

As manifestações clínicas de SIRS dependem da doença subjacente e da fase em que se apresentam sendo diferentes em cães e gatos, uma vez que, nos gatos a fase hiperdinâmica não é clinicamente observada (DeClue, 2014). O aparecimento de sinais clínicos não específicos como perda de apetite, diarreia, vômito e depressão surgem com grande frequência (Randels, 2013).

Nos cães, a fase hiperdinâmica está associada a taquicardia, membranas mucosas congestivas com diminuição de tempo de repleção capilar (TRC), pirexia e pulso forte. Na fase hipodinâmica verifica-se hipotensão, membranas mucosas pálidas e hipotermia, estando esta fase associada a risco de vida. São também observados sinais gastrointestinais e respiratórios. Nos gatos, ocorre com mais frequência bradicardia relativa ou absoluta, hipotermia e dor abdominal. O desenvolvimento de choque séptico é mais comum em gatos do que em cães. (DeClue, 2014). Em qualquer gato com fraqueza ou colapso devemos suspeitar de SIRS, mesmo que os exames complementares estejam dentro da normalidade. “*Um gato que aparenta estar mais doente do que no papel devemos suspeitar de SIRS*” (Randels, 2015).

O diagnóstico clínico desta síndrome é feito através de parâmetros clínicos que incluem temperatura corporal, frequência respiratória (FR) e cardíaca (FC) e parâmetros hematológicos, número de leucócitos e presença de desvio à esquerda (Gommeren *et al.*, 2017; Hamacher *et al.*, 2015) (Tabela 7). Quando se verifica presença de pelo menos dois dos critérios acima descritos para o cão e três para o gato, considera-se que o doente está em SIRS (Okano *et al.*, 2002; Randels, 2013).

Tabela 7 - Critérios para diagnóstico do SIRS (adaptado de Gommeren *et al.*, 2017; De Laforcade, 2014)

	Cães	Gatos
FC (bpm)	>120	<140 ou >225
FR (rpm)	<20	>40
Temperatura (°C)	<38 ou >39	<37,7 ou >40
Contagem de leucócitos (células/ μ L)	>16000 ou <5000	>19000 ou <5000
Neutrófilos em banda (%)	>3	>5

Contudo, estes critérios são considerados muito sensíveis e pouco específicos, o que significa que doentes com um diagnóstico clínico de SIRS podem não estar em SIRS e doentes em SIRS podem não ser detetados com base nestes mesmos critérios (Gommeren *et al.* 2017). Desta forma, para ajudar num diagnóstico mais fidedigno e como valor de prognóstico, alguns estudos foram realizados para avaliar alguns biomarcadores da SIRS (Frasson *et al.*, 2007; Gebhart *et al.*, 2009; Gommeren *et al.* 2017; Hamacher *et al.*, 2015; Mazzafero *et al.*, 2002; Torrente *et al.*, 2015).

1.1.4.Utilização de Biomarcadores na avaliação clínica da SIRS

A progressão da SIRS é caracterizada pelo aparecimento de sinais clínicos não específicos e alterações nas concentrações das APPs (Torrente *et al.*, 2015). Estas são, maioritariamente, glicoproteínas sintetizadas pelos hepatócitos como resposta à proliferação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α . As APPs dividem-se em positivas ou negativas (tabela 8), dependendo do aumento da sua concentração face à inflamação, e atuam para regular a resposta imune, controlar a inflamação e estimular a proteção e reparação dos tecidos (Gommeren *et al.*, 2017).

Tabela 8 - Proteínas de fase aguda (adaptado de Torrente *et al.*, 2015)

Proteínas de fase aguda	
Positivas (concentração aumenta em caso de inflamação)	Negativas (concentração diminui em caso de inflamação)
• Proteína C reativa (PCR) • Haptoglobina • Ceruloplasmina • Amilóide sérico A • Fibrinogénio	• Albumina • Transferrina

O estudo das alterações nas concentrações de APPs é importante, uma vez que, estas ajudam no diagnóstico e caracterização do processo inflamatório (Torrente *et al.*, 2015).

A PCR, uma proteína de fase aguda positiva, é a principal APP nos cães e tem como funções facilitar a fagocitose das bactérias, promover a libertação de citocinas dos monócitos e possui efeitos inibitórios na quimiotaxia e modulação da função dos neutrófilos (Torrente *et al.*, 2015). É sintetizada pelo fígado como resultado da estimulação dos hepatócitos por citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1,6) durante a resposta de fase aguda (Gebhardt *et al.*, 2009) e sua concentração sanguínea aumenta rapidamente como resposta a um estímulo inflamatório de valores de menos 9,5 nmol/L para valores superiores a 952 nmol/L. Como tal, cães que se apresentam na urgência com presença de SIRS (pelo menos dois parâmetros de diagnóstico positivo) têm, ou rapidamente irão ter, as concentrações de PCR aumentadas. A sua concentração sanguínea não obedece a um ciclo circadiano, não é influenciada pela administração de glucocorticoides nem é afetada pelo sexo ou idade. Por possuir todas estas

características, esta proteína pode ser utilizada para avaliar a gravidade e progressão da inflamação bem como a resposta ao tratamento médico (Gommeren *et al.*, 2017).

Contudo, a dimensão do aumento da concentração de PCR está relacionado com diversos fatores, nomeadamente, causa e gravidade da doença e extensão do tecido lesado. Por outro lado, o tempo necessário para se atingir a concentração máxima também depende da causa (Cerón *et al.*, 2005).

A concentração plasmática de albuminas, APPs negativas, tem uma relação inversamente proporcional à gravidade da inflamação e é um marcador útil, fácil e pouco dispendioso para detetar presença de inflamação (Torrente *et al.* 2015). As suas concentrações baixas em doentes com SIRS estão associadas à diminuição da produção hepática, degradação da albumina ligada a toxinas, desnaturação das albuminas nos locais de inflamação e fuga de albuminas do compartimento intravascular (Mazaferro *et al.*, 2002).

Um aumento da concentração do TNF- α está associado, em humanos, a aumento da morbidade e mortalidade. No entanto, um estudo concluiu que a concentração do TNF- α não está relacionada com a presença de SIRS (Fransson *et al.*, 2007). Isto é explicado pelo facto de as concentrações de TNF- α atingirem o seu pico duas horas após o estímulo inflamatório mas passadas seis horas não têm expressão e, passadas vinte e quatro horas, na maioria dos casos, já não é detetada. A sua concentração diminui rapidamente devido aos efeitos inibitórios da IL-6 na produção do TNF- α . Por outro lado, quando a inflamação é localizada o aumento da concentração deste fator pode ser mínimo ou nulo (Gommeren *et al.*, 2017).

As concentrações sanguíneas de IL-6 estão aumentadas em doentes com SIRS, o que as torna uteis para o diagnóstico e monitorização (Goggs & Letendre, 2019). Contudo, as concentrações de IL-6 não têm valor de prognóstico (Gommeren *et al.*, 2017).

A concentração de Troponina Cardíaca I (cTnI, do inglês Cardiac Troponin I), proteína que se encontra apenas nos músculos cardíacos, pode ser útil como valor de prognóstico em cães com inflamação sistémica. As troponinas são proteínas fisiológicas reguladoras, pertencem ao aparelho contrátil do tecido muscular esquelético e cardíaco, e são essenciais para a contração cardíaca mediada pelo cálcio. O complexo troponina é composto por três proteínas: I, T e C, cada uma com funções específicas. Um aumento das concentrações de cTnI em cães com SIRS está associado a um pior prognóstico (Hamacher *et al.*, 2015).

A complicação mais frequente da SIRS é o desenvolvimento de síndrome da disfunção multiorgânica (MODS, do inglês, Multiple Organ Dysfunction Syndrome) que corresponde à perda de função de dois ou mais órgãos (Sharp, 2019).

Uma outra complicação é o desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada (CID), uma vez que, este estado de inflamação sistêmica afeta a função dos anticoagulantes naturais, como a proteína C, proteína S e antitrombina, fazendo com que estes sejam consumidos o que tem como consequência a formação de tromбина e coagulação intravascular que contribui para isquemia e MODS (Bauer & Moritz, 2013; Jacobi, 2002).

1.1.5. Doenças comuns na clínica associadas à SIRS

1.1.5.1. Parvovirose

A enterite parvovirótica é uma doença viral, causada pelo parvovírus canino tipo 2 (CPV-2, do inglês Canine Parvovirus Type 2), que afeta, maioritariamente, cães não vacinados com idade inferior a seis meses (Yalcin & Keser, 2017) e é altamente contagiosa (Venn *et al.*, 2017). Raças como Rotweiller, Doberman Pincher, American Bull Terrier, Labrador Retriever e Pastor Alemão apresentam maior susceptibilidade para o desenvolvimento desta doença (Yalcin & Keser, 2017). Esta maior predisposição para o desenvolvimento da parvovirose, uma doença associada à sepsis, pode ser explicada pelo facto destas raças, particularmente Doberman Pincher e Rotweiller, estarem associadas a maior produção de TNF- α , mediador precoce da cascata pro-inflamatória produzido na resposta inflamatória. A sua atividade está associada a maiores taxas de mortalidade em cães com parvovirose (Nemzek *et al.*, 2007).

Esta doença é uma das principais em cães não vacinados e tem 90% de taxa de mortalidade quando os doentes não recebem intervenção médica (Sullivan *et al.*, 2018). No entanto, em doentes com tratamento adequado a taxa de mortalidade baixa para 9% (Venn *et al.*, 2017).

O CPV-2 ataca, principalmente, células em divisão no trato gastrointestinal, células epiteliais das criptas intestinais (Mylonakis *et al.*, 2016), medula óssea (Yalcin & Keser, 2017), timo e nódulos linfáticos. Como consequência, ocorre rutura da barreira mucosa intestinal que potencia endotoxemia, bacteriemia e, consequente, resposta inflamatória sistêmica com produção de TNF- α , atrofia das vilosidades intestinais, má absorção e

leucopenia grave (principalmente neutropenia e/ou linfopenia) (Mylonakis *et al.*, 2016; Nemzek *et al.*, 2007).

Os doentes começam por apresentar sinais clínicos como anorexia, letargia e febre que, passados um a dois dias progridem para vômito, que pode ser tão grave que mimetiza obstrução por corpo estranho e pode causar esofagites, e diarreia (amarelada, mucoide ou hemorrágica) (Yalcin & Keser, 2017). O vômito e diarreia têm como consequência desidratação, alterações eletrolíticas e ocorrência de choque hipovolémico (Sullivan *et al.*, 2018; Yalcin & Keser, 2017). Pode ainda ocorrer translocação bacteriana, com consequente septicémia e endotoxémia, SIRS, estado de hipercoaguabilidade e disfunção multiorgânica e, tudo isto, pode ter como consequência final a morte (Mylonakis *et al.*, 2016).

O diagnóstico de parvovirose é feito através da presença de sinais clínicos, de alterações nas análises hematológicas (por exemplo, anemia, leucopenia, trombocitose) e bioquímicas (hipoalbuminemia, hiperglicemia, hiponatremia) e de teste serológico para deteção de anticorpos anti-CPV-2 (Mylonakis *et al.*, 2016).

O protocolo de tratamento da enterite parvovirótica inclui administração endovenosa de fluidos cristaloides isotónicos (Lactato de Ringer) suplementados com cloreto de potássio, e se necessário, com glucose, para restabelecer o volume intravascular e hidratação, suporte nutricional com alimentação gastrointestinal, administração de antibióticos (ampicilina combinada com enrofloxacina), devido ao risco de septicémia por translocação bacteriana, e administração de antieméticos por via parenteral como o Maropitant e Ondansetron. Analgesia pode ser necessária devido à presença de dor abdominal e, esta pode ser feita recorrendo a opioides (Mylonakis *et al.*, 2016; Sullivan *et al.*, 2018).

1.1.5.2. Pancreatite Aguda

A pancreatite aguda é uma doença inflamatória do pâncreas exócrino que ocorre no cão e no gato, que é frequente na prática clínica, estando associada ao desenvolvimento de SIRS devido à atividade conjunta de citocinas pró-inflamatórias e stress oxidativo (Gori *et al.*, 2019; Tsukamoto *et al.*, 2017).

Esta doença desenvolve-se, provavelmente, devido a uma desregulação na ativação das enzimas pancreáticas, como a amilase e a lipase, o que provoca danos a nível das células pancreáticas acinares e nos tecidos envolventes e, consequente, resposta inflamatória abdominal (Tsukamoto *et al.*, 2018) devido ao recrutamento de células inflamatórias e

secreção de citocinas inflamatórias (Tsukamoto *et al.*, 2017). Em casos mais graves, a inflamação sistêmica conduz ao desenvolvimento de CID seguida de MODS (Tsukamoto *et al.*, 2018), sendo esta a causa de morte em casos de pancreatite aguda (Tsukamoto *et al.*, 2017) que, nos cães, representa 27-58% dos casos (Mansfield & Beths, 2015). Em casos crônicos outras doenças como a diabetes podem desenvolver-se secundariamente (Tsukamoto *et al.*, 2017).

Em casos de pancreatite aguda as concentrações de amilase, lipase e IL-6 no sangue apresentam-se aumentadas e o tecido pancreático apresenta-se com alterações histopatológicas (edema difuso, infiltração de células inflamatórias, vacuolização e necrose acinar do pâncreas) (Mansfield & Beths, 2015; Tsukamoto *et al.*, 2017).

Os principais sinais clínicos observados são vômito, dor abdominal, diarreia, fraqueza e anorexia (Chartier *et al.*, 2014; Gori *et al.*, 2019; Watson, 2015).

O diagnóstico desta doença, quando não há histopatologia, é feito por observação da história e sinais clínicos, ecografia abdominal e teste da lipase pancreática canina (Chartier *et al.*, 2014; Gori *et al.*, 2019).

O tratamento varia dependendo da gravidade, mas normalmente inclui fluidoterapia endovenosa (de preferência com Lactato de Ringer), uma vez que um dos sinais clínicos é vômito e consequente desidratação, administração de antieméticos, como o Maropitant quer pelo efeito antiemético como também por reduzir a dor visceral e redução da lesão pulmonar, pois a substância P (SP) contribui para o aparecimento de dor visceral e aumento da permeabilidade capilar. O uso de antibióticos está indicado quando se suspeita de translocação bacteriana, sendo a amoxiciclina com ácido clavulânico a primeira escolha. Está também aconselhado o uso de proteção gástrica, geralmente com Omeprazol, e a utilização de analgésicos cujas combinações variam dependendo da intensidade da dor, tal como indicado no anexo I (Mansfield & Beths, 2015).

Em relação à terapia corticosteroide, esta só é utilizada nalguns casos. Em casos de doença aguda, a função adrenal pode estar alterada devido a estados pró-inflamatórios graves e prolongados, sendo denominada por insuficiência corticosteroide relacionada com doença crítica. Associado a esta insuficiência ocorre hipotensão e baixa resposta à terapia de fluidos, pelo que, nesta altura é aconselhado adicionar ao tratamento uma dose baixa de hidrocortisona. (Mansfield & Beths, 2015).

1.1.5.3. Insuficiência Renal Aguda

A insuficiência renal corresponde a uma rápida diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), o que provoca retenção de resíduos urêmicos, alterações hidroeletrólíticas e desequilíbrios ácido-base e, está associado a elevadas taxas de morbidade e mortalidade. O seu diagnóstico é realizado com base na história clínica, parâmetros bioquímicos (presença de azotemia), ecografia abdominal, para avaliar alterações renais, e output urinário, presença de oligúria e anúria (Gori *et al.*, 2019; Palm, 2019).

Esta condição, nos cães, está associada a uma taxa de mortalidade de 50 a 56% (Gori *et al.*, 2019).

A insuficiência renal aguda pode ocorrer secundariamente a diversas etiologias, nomeadamente a pancreatite, devido a hipovolemia, stress oxidativo, isquemia induzida por citocinas e inflamação. Os doentes que desenvolvem insuficiência renal têm pior prognóstico do que aqueles onde esta não ocorre (Gori *et al.*, 2019).

A SIRS está associada, muitas vezes, ao aparecimento de insuficiência renal aguda (figura 7), uma vez que a ativação excessiva de processos inflamatórios e de coagulação que ocorrem nesta síndrome pode resultar em disfunção multiorgânica e os rins são, normalmente, o primeiro órgão a ser afetado (Jansen *et al.*, 2018).

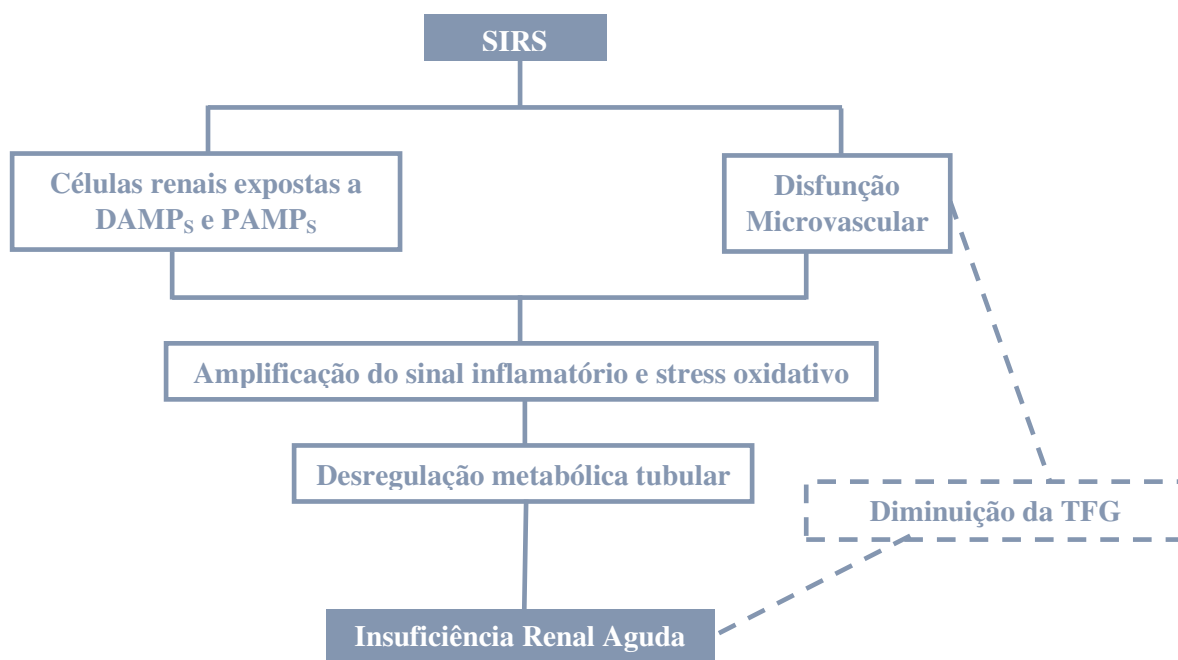


Figura 7 - Relação entre a SIRS e o aparecimento de Insuficiência Renal Aguda (adaptado de Angeli *et al.*, 2015)

1.1.5.4.Intoxicações

A SIRS pode ser uma inflamação de origem não infecciosa causada pela ingestão de substâncias tóxicas (Chalasani *et al.*, 1996).

O envenenamento de animais de companhia com pesticidas, maioritariamente inseticidas e rodenticidas, e plantas, como as cicas, acontece por todo o mundo e representa um motivo de preocupação (Caloni *et al.*, 2016; Clarke & Burney, 2017).

Os sinais clínicos observados no envenenamento por inseticidas depende da gravidade e incluem hipersalivação, vômito, diarreia, disfagia, dispneia, bradicardia ou taquicardia, falha renal, tremores, falha hepática, hemorragias, entre outros (Caloni *et al.*, 2016).

Todas as doenças descritas anteriormente têm como sinal clínico comum o vômito e, na grande maioria dos casos, os doentes precisam de hospitalização na Unidade de Cuidados Intensivos.

1.2.Importância Clínica do Vômito e o seu Tratamento

O vômito é um problema que pode levar a desidratação, hipocalemia, esofagite de refluxo e perda de peso. O tratamento não atempado do vômito pode levar à morte do animal (Elwood *et al.*, 2010).

O vômito é caracterizado por contrações abdominais seguidas de expulsão de conteúdo estomacal, sólido ou líquido, pela boca (Claude *et al.*, 2014; Goineau & Castagné, 2016; Shaikh *et al.*, 2016; Vail *et al.*, 2007). Este sinal clínico é bastante comum em Medicina Veterinária, uma vez que, pode ser causado por um grande leque de etiologias gastrointestinais ou extragastrointestinais descritos no anexo II (Flores & Mandell, 2019).

Os episódios de vômito incluem três fases (Hay Kraus, 2013).

A primeira fase é a náusea, isto é, a sensação desagradável que antecede o vômito e pode ser seguida, ou não, de episódio emético (Shaikh *et al.*, 2016). Os sinais que indicam que os animais podem estar nauseados incluem lamben os lábios, depressão, salivação, deglutir em seco e postura cifótica (Claude *et al.*, 2014; Hay Kraus, 2013). O mecanismo que causa a sensação de náusea ainda não está totalmente compreendido, mas pensa-se que possa estar associado à estimulação de alguns centros cerebrais que desregulam a contração e relaxamento do estômago o que causa, consequentemente, alteração da motilidade

gastrointestinal e das secreções ácidas do estômago, bem como peristaltismo reverso (Hay Kraus, 2014b). De seguida, ocorrem contrações retrogradas do intestino delgado proximal e relaxamento do fundus gástrico (Hay Kraus, 2013).

A segunda fase é o esforço abdominal para vomitar, ou seja, contrações abdominais, diafragmáticas e dos músculos intercostais externos com elevação da laringe e encerramento da glote (Hay Kraus, 2013).

A terceira fase é a expulsão dos conteúdos gástricos pela boca. O que promove a deslocação do conteúdo do estômago para o esófago são a diminuição do tônus do esófago cervical, faringe e esfíncter do esófago, a produção de uma pressão negativa intra-torácica e positiva intra-abdominal e a contração do piloro e antro do estômago. Durante esta última fase, a respiração é inibida e ocorre o encerramento da glote e nasofaringe de forma a evitar pneumonias por aspiração (Hay Kraus, 2013).

Em relação ao controlo neurológico central do vômito, este é feito por duas unidades anatómica e funcionalmente separadas: o centro do vômito e a zona de ativação dos recetores (CTZ, do inglês Chemoreceptor Trigger Zone) (Hay Kraus, 2017). O centro do vômito é composto pelo núcleo do trato solitário e pelo núcleo motor dorsal do nervo vago localizados na medula oblonga (Hay Kraus, 2013; De La Puente-Redondo *et al.*, 2007), está inserido na barreira hematoencefálica (BHE) e é estimulado por cinco vias aferentes (figura 8) que incluem estimulação via CTZ, vias mucosas vagais do sistema gastrointestinal, vias neuronais do sistema vestibular (vômito associado a enjoos ou distúrbios vestibulares), vias reflexas aferentes do córtex cerebral (vômito psicogénico) e vias aferentes do mesencéfalo (De La Puente-Redondo *et al.*, 2007; Flores & Mandell, 2019; Hay Kraus, 2017; MacDougall & Sharma, 2019; Shaikh *et al.*, 2016).

A CTZ para o vômito está localizada na área postrema, na superfície dorsal da medula oblonga, adjacente ao quarto ventrículo no cérebro sendo, por isso, uma região fora da BHE e em contacto com o líquido cefalorraquidiano (LCR), o que permite uma interação entre as substâncias presentes no sangue e o LCR, pelo que é responsiva à circulação de substâncias eméticas como alguns fármacos, toxinas urémicas, eletrólitos, distúrbios ácido-base (Flores & Mandell, 2019; Hay Kraus, 2017; Shaikh *et al.*, 2016). Os recetores que detetam estas mesmas substâncias incluem os recetores muscarínicos (M), Kappa, dopaminérgicos (D), da neuroquinina 1 (NK1-R), da serotonina (5HT₃), histaminérgicos (H) e encefálicos (MacDougall & Sharma, 2019).

Todos estes sinais são conduzidos até ao núcleo do trato solitário que está conectado com o gerador de padrão central do vômito (GPC), que é responsável pela organização das diferentes respostas motoras, somáticas e viscerais que culminam no ato de vomitar (Hay Kraus, 2017; MacDougall & Sharma, 2019; Shaikh *et al.*, 2016). Os estímulos eferentes que saem do centro do vômito são conduzidos pelos nervos glossofaríngeo (IX), hipoglosso (XII), trigémio (V), acessório (XI) e segmento espinhal (Shaikh *et al.*, 2016).

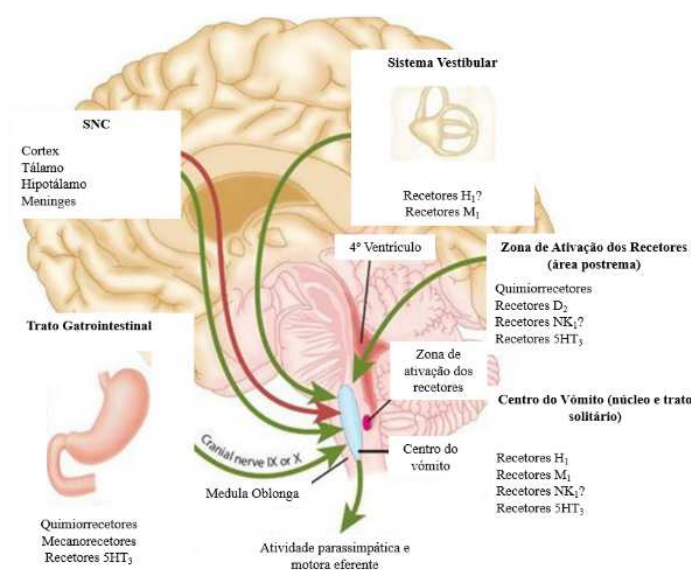


Figura 8 - Vias aferentes que estimulam o centro do vômito, cérebro humano (adaptado de Katzung *et al.*, 2010)

As áreas do cérebro que estão envolvidas no processo do vômito, como o núcleo do trato solitário, a área postrema e o núcleo motor dorsal do nervo vago, têm elevadas concentrações de SP, isto é, um neuropeptídeo e potente agonista dos NK1-R. Pensa-se que esta substância seja o neurotransmissor principal envolvido no vômito, e que a sua ação acontece na ligação do núcleo do trato solitário ao GPC ou somente no GPC (Hay Kraus, 2013), o que permite que antagonistas dos NK1-R inibam o vômito a nível central e periférico de forma eficaz (Hay Kraus, 2017).

1.2.1. Abordagem Terapêutica

A escolha de tratar imediatamente um doente com vômito ou esperar e ver se o problema se resolve por si mesmo varia de caso para caso e tem de se fazer uma análise dos

riscos e benefícios pois, em certos casos, como intoxicações ou obstrução gastrointestinal, os antieméticos estão contraindicados. Contudo, o tratamento de episódios de vômito persistente reduz o sofrimento do doente enquanto se conduz uma investigação mais pormenorizada de forma a encontrar e tratar o motivo pelo qual os doentes se apresentam à consulta com este sinal clínico (Elwood *et al.*, 2010).

Doentes que estão a vomitar necessitam de tratamento de suporte que inclui fluidoterapia, para prevenir e/ou tratar a desidratação e os desequilíbrios eletrolíticos e ácido-base (Elwood *et al.*, 2010), e uma nutrição adequada, com uma dieta de alta digestibilidade, que deve ser feita por via enteral, uma vez que, quando comparada com a via parenteral, há um aumento das taxas de sobrevivência, a taxa de infeções está diminuída, assim como a probabilidade de translocação bacteriana e os dias de hospitalização são inferiores (Koretz *et al.*, 2007).

No que diz respeito ao antiemético a utilizar este deve, idealmente, atuar a nível central e periférico e não deve ter efeitos a nível cardiovascular, pois num paciente desidratado pode ter consequências graves a nível hemodinâmico. Apesar de existirem vários fármacos antieméticos disponíveis no mercado para serem utilizados em cães é difícil encontrar um que iniba todas as causas de vômito e náusea devido a uma grande variedade de estímulos e vias aferentes que chegam ao centro do vômito (Elwood *et al.*, 2010).

Os fármacos disponíveis no mercado estão representados na tabela 9.

Tabela 9 - Fármacos anti-eméticos utilizados em cães (adaptado de Elwood *et al.*, 2010)

Fármaco e Dose	Recetor Farmacológico	Vias que inibe	Efeitos 2º e contra-indicações
Acepromazina (0,01-0,05 mg/Kg via intramuscular (IM) ou subcutânea (SC); 1-3 mg/Kg via oral (PO))	Antagonistas dos recetores D ₂ e H ₁ , ações anticolinérgicas e antiserotinérgicas (fracos)	Vias centrais do vômito (anti-D ₂) e sensação de enjoo (anti-H ₁)	- Diminui pressão sanguínea em desidratados; - Efeito anticolinérgico; - Distúrbios do movimento; - Sedação.
Clorpromazina (0,5 mg/Kg IM, SC q. 6-8 horas (h))			

Domperidona (2-5 mg por animal q. 8h)	Antagonista dos recetores D ₂	Via central do vômito	- Diminui pressão sanguínea em desidratados; - Sedação;
Metoclopramida (0,2-0,5 mg/Kg IM, SC, PO q. 6-8h; 1-2 mg/Kg via intravenosa (IV) q. 24h, administração lenta)	Antagonista dos recetores D ₂ , 5-HT ₃ e H ₂ (fraco)	Via central do vômito, algum efeito na sensação de enjoo. A nível periférico atua como pró-cinético (Kenward <i>et al.</i> , 2017)	- Aumenta a contratilidade do músculo detrusor; - Desordens do movimento; - Efeitos extrapiramidais.
Ondansetron (0,5 mg/Kg IV; 0,5-1 mg/Kg PO q. 12-24h)	Antagonista dos recetores 5-HT ₃	Via periférica (preferencialmente) e central do vômito	- Prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas.
Maropitant (1 mg/Kg SC q. 24h; 8 mg/Kg PO q. 24h para prevenir sensação de enjoo)	Antagonista dos NK1-R	Via central e periférica	- Cuidado a utilizar em doentes cardíacos, hepáticos ou com hipoprotainemia; - Contraindicado em casos de ingestão de tóxicos ou obstrução gastrointestinal; - A segurança deste fármaco ainda não está esclarecida em cadelas grávidas ou aleitantes bem como em cachorros com menos de 16 semanas.

Para além dos animais que surgem na consulta com queixa de vômito tem de se considerar também aqueles que poderão vir a apresentar este sinal clínico e assim preveni-lo, como a náusea e o vômito no pós-operatório, segunda complicação cirúrgica a seguir à dor, e

que tem consequências como atrasos na recuperação pós-cirúrgica, pneumonias por aspiração, deiscência de sutura e desidratação (Shaikh *et al.*, 2016).

A fisiopatologia da náusea e vômito no pós-operatório é complexa e envolve diversas vias e recetores tal como representado na figura 9 (Shaikh *et al.*, 2016).

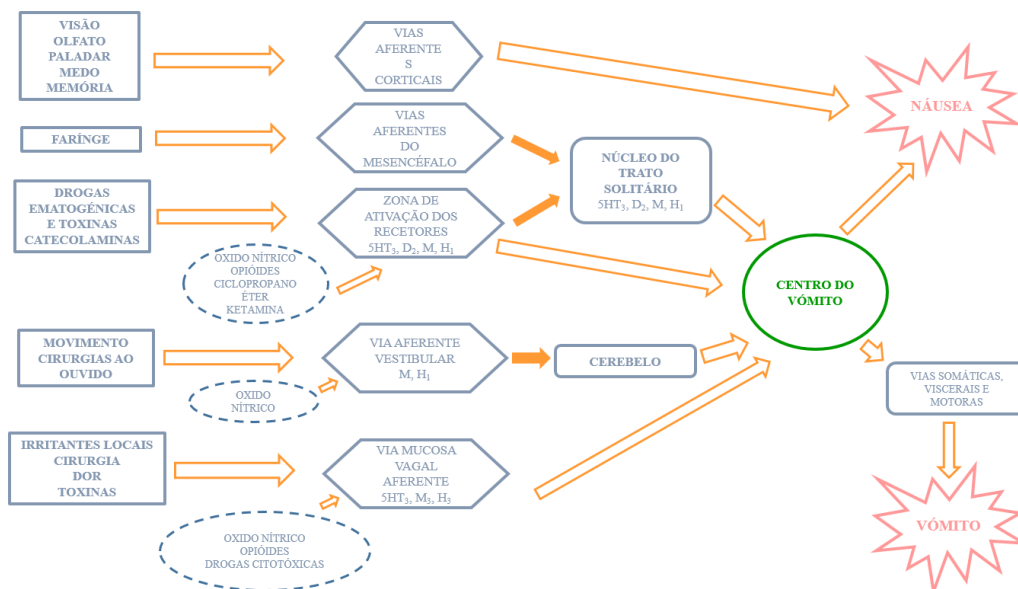


Figura 9 - Vias e recetores envolvidos na náusea e vômito no pós-cirúrgico (adaptado de Shaikh *et al.*, 2016)

Em Humanos, a náusea e o vômito no pós-operatório são influenciados por vários fatores que incluem fatores inerentes ao próprio doente (idade e sexo, por exemplo), fatores pré-operatórios, fatores intraoperatórios: cirúrgicos (laparotomias estão associadas a maior taxa de náusea e vômito) e relacionados com a anestesia, e fatores do pós-operatório. Sendo assim, é importante a aplicação de uma terapia multimodal que deverá ter início no período pré-operatório (Shaikh *et al.*, 2016).

1.3.Maropitant

O Maropitant (Cerenia ®) é um fármaco antagonista dos NK1-R que foi desenvolvido com o objetivo de prevenir o vômito e a náusea em cães e gatos. Este fármaco, uma vez que atua a nível central e periférico (Claude *et al.*, 2014), previne a ocorrência de episódios de vômito agudo relacionados com diferentes condições clínicas, tais como, gastroenterites provenientes de alergias alimentares, parvovirose, pancreatite e vômito associado a quimioterapia em doentes oncológicos (Conder *et al.*, 2008; Koh *et al.*, 2014).

Os fármacos antagonistas dos NK1-R foram os primeiros a ser aprovados, nos anos 90, para o tratamento de vômito e náusea, induzidos por quimioterapia em humanos. No que diz respeito à Medicina Veterinária, o Maropitant foi o primeiro a ser desenvolvido para prevenir e tratar o vômito em cães (Vail *et al.*, 2007).

Os NK1-R e o seu principal conector, a SP, regulam diversas funções fisiológicas como, por exemplo, humor, vasoconstrição, dor, inflamação, trânsito gastrointestinal e o reflexo do vômito. Estes dois péptidos têm uma elevada expressão no centro do vômito e na CTZ, sendo essenciais na indução do reflexo do vômito (Garcia-Recio & Gascón, 2015; Huang & Korlipara, 2010). Desta forma, o Maropitant atua inibindo a ligação dos NK1-R à SP no centro do vômito, na CTZ e no trato gastrointestinal, impedindo a passagem de estímulos eméticos eferentes (De La Puente-Redondo *et al.*, 2007; Yalcin & Keser, 2017).

Para além do seu poder antiemético, existe também uma capacidade anti-inflamatória associada aos antagonistas da neuroquinina 1 (NK1) (Tuluc *et al.*, 2009). A SP funciona como mediador da inflamação nas doenças gastrointestinais (Mikawa *et al.*, 2015) e os NK1-R são expressos nas células inflamatórias como macrófagos e células dendríticas (Tuluc *et al.*, 2009), monócitos, células Natural Killer e células da microglia (Garcia-Recio & Gascón, 2015). Por este motivo, pensa-se que os antagonistas dos NK1-R têm um poder anti-inflamatório em diversos modelos de doença inflamatória, tais como colites, cistites, artrites, asma e pancreatite aguda. Especialmente nesta última, acredita-se que o Maropitant contribua para o manejo desta doença não só pela sua função antiemética, como também pelo facto de inibir o processo inflamatório, uma vez que a SP e NK1-R são expressos no tecido pancreático e estão envolvidos nos processos de pro-inflamação da pancreatite aguda, pois modelam a produção de citocinas, extravasamento de plasma, edema e infiltração leucocitária (Tsukamoto *et al.*, 2018).

Os NK1-R e a SP estão envolvidos nas vias da dor, tanto a nível do sistema nervoso central (SNC) como do sistema nervoso periférico (SNP). A SP e os NK1-R existem nos terminais nervosos sensoriais aferentes. Os gânglios da raiz dorsal, o corno dorsal da medula espinhal e as projeções ascendentes da medula espinhal que vão em direção ao tronco cerebral contêm diversas vesículas com estes. Também as estruturas cerebrais responsáveis pela percepção da dor contêm NK1-R. Estes recetores foram ainda encontrados no tecido de alguns órgãos viscerais como a bexiga, o esófago e o cólon (Boscan *et al.*, 2011). O Maropitant desempenha um papel importante como adjuvante analgésico, especialmente para dor

visceral, uma vez que mais de 80% das vias aferentes viscerais contêm SP ao passo que apenas 21% das vias aferentes somáticas contêm SP (Hay Kraus, 2017).

O vômito pré-anestésico, a regurgitação e o refluxo gástrico podem levar ao aparecimento de esofagites, estritamento esofágico e pneumonia por aspiração no pós-operatório (Hay Kraus, 2017; Johnson, 2014).

Os opioides são utilizados com frequência como medicação pré-anestésica em Medicina Veterinária. Os agonistas puros, utilizados para tratar a dor moderada a grave, permitem uma sedação e analgesia dose-dependente (Hay Kraus, 2013) e são frequentemente combinados com tranquilizantes para proporcionar contenção química, redução da ansiedade e analgesia (Claude *et al.*, 2014). No entanto, em cães, a utilização de opioides está associada a diversos efeitos secundários, tais como, bradicardia, depressão respiratória, alterações de comportamento (disforia, sedação, excitação), retenção ou diminuição da produção de urina e desordens gastrointestinais (vômito, salivação, náusea) (Hay Kraus, 2014 a,b). A náusea e o vômito são resultado da interação dos recetores delta na CTZ, mas os opioides podem também ter efeitos antieméticos devido à estimulação de recetores muscarínicos no centro do vômito (Claude *et al.*, 2014; Hay Kraus, 2017).

A diminuição da incidência de vômito está associada a doses elevadas de opioides, administração de acepromazina, um antagonista da dopamina, e fármacos com elevada lipossolubilidade, pois pensa-se que doses baixas de opioides ou opioides de absorção mais lenta, cheguem apenas à CTZ, não atravessando a BHE e não atingindo o centro do vômito, pelo que há maior probabilidade dos doentes vomitarem. Ao passo que, se as doses forem mais elevadas, se se optar pela via endovenosa ou se os opioides forem mais lipossolúveis, atingem o centro do vômito, porque atravessam a BHE e bloqueiam os efeitos da CTZ, resultando em menor incidência do vômito. (Hay Kraus, 2014a; Hay Kraus, 2017; Valverde *et al.*, 2004).

A hidromorfona, um agonista sintético do recetor μ -opioide (Hay Kraus, 2014 a,b), é quatro a oito vezes mais potente que a morfina, mas produz efeitos adversos semelhantes em doses equianalgésicas embora ao contrário da morfina, não causa o aumento das concentrações plasmáticas da histamina após administração endovenosa (Hay Kraus, 2017). Associado a isto e ainda ao facto de prevenir a hipotensão e à sua elevada versatilidade, faz com que a hidromorfona seja um fármaco utilizado com frequência em Medicina Veterinária (Hay Kraus, 2014 a,b).

Em cães, a percentagem de vômito após a administração de hidromorfona varia de 45% a 100% e de 50% a 75% após a administração de morfina (Claude *et al.*, 2014; Hay Kraus, 2017), e esta variação depende da dose e via de administração, condições do estudo, características da população, uso de acepromazina ou outros fármacos e lipossolubilidade do fármaco administrado (Hay Kraus, 2013; Hay Kraus, 2014 a,b).

A acepromazina é uma fenotiazina com função tranquilizadora que tem propriedades antidopaminérgicas e antihistaminérgicas, quando administrada em doses baixas, atuando na CTZ, e propriedades anticolinérgicas quando administrada em doses elevadas, atuando no centro do vômito. Devido às suas propriedades vasodilatadoras, pode causar hipotensão e estar contraindicada em alguns doentes. Este fármaco provou reduzir a incidência de vômito quando administrado 15 minutos antes da administração de opioides na dose de 0,05 mg/Kg via IM (Hay Kraus, 2013; Koh *et al.*, 2014; Valverde *et al.*, 2004).

Segundo a literatura, a administração de Maropitant via SC 1 hora antes da administração de opioides, particularmente hidromorfona, (Claude *et al.*, 2014; Hay Kraus, 2017; Hay Kraus, 2014b; Koh *et al.* 2014) ou 2 horas antes pela via PO (Hay Kraus, 2017), é eficaz na prevenção do vômito. Contudo, o Maropitant está associado a um aumento de casos de ptialismo e “*panting*” (Claude *et al.*, 2014).

Os protocolos de quimioterapia podem ter como efeito secundário a náusea e o vômito, que influenciam negativamente a qualidade de vida dos doentes, e podem também definir se o doente continua ou não o protocolo terapêutico, pelo que a prevenção destes sinais clínicos passa pelo bloqueio de recetores de neurotransmissores na área postrema, onde existem recetores de dopamina, endorfinas, serotonina e neuroquinina. Em medicina humana a prevenção deve ser feita com fármacos antagonistas dos recetores 5HT₃ (Ondansetron), antagonistas dos NK1-R e com corticoesteroides (Dexametasona) (Aziz, 2012).

A utilização de Maropitant como fármaco antiemético em doentes que estão a realizar protocolos de quimioterapia tem uma elevada eficácia na prevenção do vômito, agudo ou prolongado, secundário a vários estímulos eméticos provocados pela administração de quimioterápicos ou radioterapia (Aziz, 2012).

A cisplatina e a doxorubicina são quimioterápicos utilizados regularmente em oncologia veterinária para tratar alguns dos tumores mais comuns como osteossarcoma, sendo a náusea e o vômito efeitos secundários da administração destes fármacos. O vômito ocorre uma vez que estes fármacos atuam no SNC, estimulando a CTZ, e a nível periférico nos

terminais aferentes vagais, através da ativação dos recetores da serotonina. O Maropitant provou ser eficaz no tratamento e prevenção do vômito em doentes caninos oncológicos, reduzindo significativamente a frequência do vômito quando administrado antes da toma de cisplatina ou doxorrubicina (Rau *et al.*, 2010; Vail *et al.*, 2007). A diarreia é outro efeito secundário associado à administração de doxorrubicina e, este fármaco reduz também a incidência de episódios diarreicos. A SP regula a contratilidade do músculo liso, o transporte epitelial de iões, a permeabilidade vascular e a imunidade gastrointestinal. A sua ativação promove a libertação de citocinas e quimiocinas, bem como de outros neuropeptídeos, que regulam a inflamação, a diarreia e a motilidade estando, por isso, associada à fisiopatologia de diversas doenças intestinais. Assim, a ligação do citrato do Maropitant à SP interrompe a cascata da inflamação reduzindo os distúrbios intestinais. Deste modo, o referido fármaco teve um efeito positivo na diminuição da ocorrência de diarreias associadas à administração de doxorrubicina (Rau *et al.*, 2010).

A administração de vincristina e ciclofosfamida, dois quimioterápicos utilizados em protocolos de oncologia em cães, está também associada a efeitos secundários gastrointestinais como vômito, diarreia, náusea e anorexia. No entanto, não se utiliza Maropitant como antiemético profilático em protocolos de quimioterapia com estes dois fármacos (Mason *et al.*, 2014).

A vincristina pode causar hipomotilidade gástrica em cães, e ainda provoca efeitos gastrointestinais devido ao facto de causar danos nas células epiteliais da mucosa ou por estimulação do centro do vômito e da CTZ. A administração profilática de Maropitant não diminui a incidência de náusea e vômito em protocolos com vincristina, colocando-se a hipótese destes sinais clínicos associados à administração deste fármaco estarem para além da estimulação dos NK1-R. Por outro lado, este antiemético é metabolizado no fígado, via citocromo p450, e a sua administração conjunta com quimioterápicos pode alterar seu metabolismo, bem como alterar as concentrações do agente quimioterápico e dos seus metabolitos. Ainda se pensa que a administração conjunta do Maropitant com a vincristina possa potenciar os efeitos gastrointestinais adversos por este mesmo mecanismo (Mason *et al.*, 2014).

O Maropitant provou ser também eficaz como agente antitussígeno aplicado em doenças respiratórias de manifestação crónica, tal como a bronquite crónica, sendo esta uma doença inflamatória das vias aéreas caracterizada por tosse por um período igual ou superior a dois meses, onde não se consegue identificar qualquer causa cardíaca ou respiratória. O seu

tratamento standard envolve a administração de corticosteroides, o que poderá estar contraindicado em doentes com outras doenças concomitantes como diabetes Mellitus ou doenças cardíacas (Grobman & Reiner, 2016).

A SP e o NK1-R estão presentes no reflexo central e periférico da tosse e na inflamação das vias aéreas através do recrutamento de leucócitos (Bolser *et al.*, 1997; Canning *et al.*, 2014). Segundo Grobman & Reiner (2016), a utilização do Maropitant por duas semanas no tratamento da bronquite crónica foi benéfica para a redução dos sinais clínicos desta doença. Contudo, este fármaco não diminui os marcadores de inflamação, neutrófilos e eosinófilos, na análise da lavagem broncoalveolar (BAL, do inglês Bronchoalveolar Lavage) pelo que, apesar do seu efeito antitussivo, não podemos substituir a corticoterapia pelo Maropitant no tratamento da bronquite crónica.

Por fim, está também descrito que o Maropitant tem ainda um efeito antiprurítico (Williams-Fritze *et al.*, 2011).

1.3.1.Farmacocinética

A biotransformação do Maropitant ocorre maioritariamente no fígado pelas isoformas CYP2D15 e CYP3A12 do citocromo P450 (Lesman *et al.*, 2013). A CYP2D15, uma enzima de baixa capacidade, está envolvida no metabolismo do fármaco quando este é administrado em doses mais baixas, ou seja, inferiores a 16 mg/Kg (Benchaoui *et al.*, 2007). No entanto, a doses mais elevadas, ou seja, superiores a 16 mg/Kg, esta enzima pode saturar, resultando numa cinética não linear e tornando-se a CPY3A12 a principal responsável pelo metabolismo (Lesman *et al.*, 2013). Esta alteração no metabolismo reflete um restabelecimento da linearidade de doses, em doses elevadas (Benchaoui *et al.* 2007).

A sua eliminação a nível renal é negligenciável, sendo que não é necessário ajustar doses em doentes com insuficiências renais graves ou em doentes em estadio final de doença renal (Bergman *et al.*, 2005). O metabolismo intestinal pode também estar presente na sua biotransformação (Benchaoui *et al.*, 2007).

A sua biodisponibilidade absoluta é muito superior quando administrado por via SC, 90,7%, do que por via oral, sendo 23,7% na dose de 2 mg/Kg e 37% na dose de 8 mg/Kg. O metabolismo hepático de primeira passagem é responsável pela biodisponibilidade mais baixa após a administração oral. Esta diferença de valores entre doses orais reflete uma cinética não linear deste fármaco (Benchaoui *et al.*, 2007).

Após a injeção SC, a absorção é rápida, atingindo a sua concentração máxima (92 ng/ml) 0,75 horas após injeção, o que é clinicamente importante em animais com episódios de vômito graves. Por outro lado, quando a administração é feita por via oral, a concentração máxima (81 ng/ml na dose de 2 mg/Kg e 776 ng/ml na dose de 8 mg/Kg) é atingida 1,9 horas após a ingestão do comprimido. (Benchouai *et al.*, 2007).

Por possuir uma cinética não linear, existe uma acumulação de Maropitant, que aumenta com o aumento das doses, após administrações orais repetidas (Benchouai *et al.*, 2007).

Contudo, a relação farmacocinética/farmacodinâmica dos antagonistas dos NK1-R permanece ainda por explorar. Pensa-se que a ação biológica dos antagonistas da NK1 é mediada pela ocupação dos recetores cerebrais da NK1. Por este motivo, realizou-se um estudo com o objetivo de avaliar o Ezlopitant, um antagonista dos NK1-R, e os seus metabolitos no SNC. Verificou-se que o fármaco original e os seus metabolitos penetravam a BHE do cão, uma vez que, as concentrações plasmáticas do fármaco eram semelhantes às concentrações do LCR, após uma correção para a ligação proteica que se verificou ser cerca de 97%. A afinidade de ligação ao recetor altamente potente assegura que o fármaco não ligado, disponível para atravessar a BHE, seja suficiente para uma ação farmacológica significativa. Pensa-se que o Maropitant se comporte da mesma forma. O elevado poder deste antiemético permite apenas uma toma diária (Benchouai *et al.*, 2007).

Não se verificam diferenças na farmacocinética deste fármaco quando dado em conjunto com a alimentação ou em animais em jejum, bem como não existem diferenças entre machos e fêmeas (Benchouai *et al.*, 2007).

1.3.2.Efeitos Secundários

Apesar de todas as suas vantagens, o Maropitant apresenta alguns efeitos secundários.

O mais comum é a dor à injeção SC. A formulação injetável do Maropitant (Cerenia®, Zoetis) é composta por este princípio ativo (10 mg/ml), étersulfobutílico-β-ciclodextrina e metacresol como conservante. A ciclodextrina é utilizada para melhorar a solubilidade na medida em que forma uma cavidade molecular que aprisiona o Maropitant, limitando a sua quantidade livre. O complexo da ciclodextrina é mais estável a temperaturas mais baixas. Pensa-se que o aumento da temperatura faça com que haja uma perda de ligação entre o

Maropitant e a ciclodextrina, e é este Maropitant não ligado que provoca dor à injeção e possível irritação local. Assim, para se tentar minimizar a dor à injeção, este fármaco deve estar refrigerado e ser administrado o mais brevemente possível após sair do local de refrigeração (Deckers *et al.*, 2018).

Um outro efeito descrito num estudo feito em Beagles com 8 semanas, demonstrou um risco de hipoplasia da medula óssea associado à sua administração. Em animais imunodeprimidos devemos avaliar sinais de toxicose da medula óssea que incluem verificar se o doente tem anemia, neutropenia e trombocitopenia (Rau *et al.*, 2010).

A administração por via IV está associada a uma diminuição da pressão arterial até 10 minutos após administração, o que pode representar uma desvantagem em animais hipotensos (Johnson, 2014; Hay Kraus, 2014a).

Por último, a hipersalivação é outro efeito secundário descrito quando são administrados 8 mg/Kg PO do fármaco 1 hora antes de uma viagem de carro para evitar enjoos (Hay Kraus, 2014a).

1.3.3. Protocolos de Utilização

O Maropitant é, frequentemente, administrado para tratar vômito agudo pela via SC na dose de 1 mg/Kg, pode também ser administrado por via IV em cães com idade superior a 4 meses desde de que a seja lentamente administrado (1-2 minutos) para evitar minimizar os efeitos hipotensivos relacionados com esta via de administração, ou PO na dose de 2mg/Kg, uma vez por dia, durante 5 dias consecutivos (Hay Kraus, 2017). A dose indicada para situações de enjoo, como por exemplo viagens de carro, é de 8 mg/Kg PO uma vez por dia durante dois dias consecutivos (Benchaoui *et al.*, 2007).

A via de administração SC, apesar de dolorosa, permite uma rápida absorção do fármaco, sendo a mais indicada para tratamento de doentes com vômito agudo. A via oral é preferencialmente utilizada, uma vez que, impede o desconforto da injeção SC, a dispensa de refrigeração, não se verificam efeitos adversos cardiovasculares e podem ser administrados pelos tutores em casa, tornando-se mais confortável para o doente (Hay Kraus, 2014a). Recomenda-se que a administração do comprimido seja feita com um pouco de comida para reduzir os efeitos de náusea associados ao próprio comprimido (Hay Kraus, 2017).

1.4.Ondansetron

O Ondansetron é um antagonista seletivo do recetor da serotonina 5HT₃ que atua como antiemético a nível central, na CTZ, e principalmente a nível periférico, nas vias aferentes vagais no trato gastrointestinal (Aziz, 2012; Ibrahim & Al Ansari, 2016; Kenward *et al.*, 2017; Sopo *et al.*, 2017) bloqueando a estimulação vagal da serotonina e antagonizando o seu efeito (Garsed *et al.* 2014). Este fármaco é bastante utilizado em medicina humana, em crianças e adolescentes oncológicos que estão a realizar quimioterapia e/ou radioterapia, em urgências em doentes com gastroenterite aguda cujo sinal clínico predominante é o vômito, e como antiemético no pós-operatório (Culy *et al.*, 2003; Ibrahim & Al Ansari, 2016; Sopo *et al.*, 2017). A sua utilização em Medicina Veterinária é também aprovada em cães e gatos, com episódios de vômito secundário a diversas doenças como, por exemplo, gastroenterite por parvovirus e náusea e vômito induzidos por quimioterapia (Baek *et al.*, 2015; Trepanier, 2010).

A serotonina é um neurotransmissor do SNC que tem um papel importante como mediador da motilidade e secreções intestinais, através da sinalização de nervos aferentes, regulação do humor e temperatura corporal, regulação do sono, apetite, metabolismo e inflamação pois modela a produção de citocinas inflamatórias. Os recetores da serotonina estão classificados em sete famílias: 5-HT₁₋₇ (Garsed *et al.* 2014; Johnston *et al.*, 2014).

O recetor 5-HT₃, em particular, tem uma localização preferencial no SNC e no trato gastrointestinal e expressa-se na CTZ e no centro do vômito, desempenhando um papel importante no reflexo do vômito mas também na regulação de respostas imunes e inflamatórias, já que este recetor é expresso em células como monócitos, macrófagos, células T e células dendríticas (Kato, 2013; Maehara *et al.*, 2015;).

Este efeito anti-inflamatório é particularmente importante em casos de pancreatite aguda (Tsukamoto *et al.*, 2017). Como os fármacos antagonistas dos recetores da serotonina 5HT₃ inibem o aumento da produção de citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , o Ondansetron torna-se um fármaco que pode ser inserido em doentes com pancreatite aguda tanto pelo seu poder antiemético como anti-inflamatório. (Kato, 2013; Tsukamoto *et al.*, 2017).

Por outro lado, Tsukamoto *et al.* (2017) verificaram que o Ondansetron também diminui os níveis de amílase e lípase no sangue, talvez por atuar em células-alvo acinares, e diminui as alterações histopatológicas no tecido pancreático.

A gastroenterite aguda provocada por rotavírus e norovírus provoca episódios graves de diarreia e vômito, o que leva a elevados níveis de desidratação e, no limite, à morte. Está descrito que a infecção por rotavírus ativa o sistema nervoso entérico, estimula a liberação de serotonina, e ativa algumas estruturas no centro do vômito. A administração de Ondansetron nestes doentes atenua os episódios de diarreia, permite um aumento de peso dos pacientes, uma menor multiplicação do vírus, e reduz os dias em que os pacientes apresentam sinais clínicos. Os fármacos antagonistas dos recetores da serotonina 5-HT₃ provocam uma diminuição do trânsito intestinal, diminuição das secreções intestinais e diminuição da quantidade de água nas fezes, o que contribui para uma diminuição dos episódios de diarreia (Hagbom *et al.*, 2017). Por estes motivos, também em doenças como síndrome do intestino irritável com presença de diarreia torna-se lógica a utilização de Ondansetron no seu tratamento (Garsed *et al.*, 2014).

Tal como descrito anteriormente, o Ondansetron e outros fármacos da sua família são utilizados com muita frequência em medicina humana para manejo do vômito e náusea induzidos por quimioterapia. Estes sinais clínicos têm uma enorme influência na qualidade de vida dos doentes oncológicos porque, associados ao vômito, verifica-se perda de apetite e peso, desidratação e caquexia (Simino *et al.*, 2016). A cisplatina, um quimioterápico utilizado em Medicina Veterinária, causa um aumento da serotonina estimulando os neurónios aferentes vagais abdominais que se projetam para o centro do vômito, culminando em episódios eméticos. Kenward *et al.* (2017) referem que a administração IV de 0.5 mg/Kg de Ondansetron 1 hora após a administração de cisplatina inibe os episódios de vômito e náusea.

Como já descrito em capítulos anteriores, o vômito e a náusea no pós-cirúrgico têm consequências negativas para os doentes, sendo assim necessário a sua prevenção. A dexametasona é utilizada profilaticamente para reduzir o vômito e a náusea no pós-cirúrgico em crianças. A adição de Ondansetron a esta medicação permite reduzir a dose de córtico utilizada e está associada a uma diminuição dos episódios de náusea e vômito, sendo mais eficaz combinar estes dois fármacos do que utilizar dexametasona sozinha (Flubacher *et al.*, 2017).

Os tremores pós-operatórios que ocorrem após anestesia geral ou regional, constituem uma complicação cirúrgica devendo prevenir-se este sinal clínico. A anestesia geral influencia a termorregulação por diminuir o limiar da vasoconstrição e dos tremores, e estes podem aumentar o trabalho sistólico do ventrículo esquerdo e o consumo de oxigénio, podendo também aumentar a pressão intraocular e intracraniana. O Ondansetron reduz a incidência de tremores tanto em anestésias gerais como regionais. Esta capacidade pode dever-se à inibição da captação de serotonina na região pré-ótica no hipotálamo anterior (Li *et al.*, 2016).

Apesar de ainda não totalmente clarificado, está descrito que o Ondansetron pode ter tanto efeitos pró como anticonvulsivos. A serotonina é um neurotransmissor que participa na epilepsia e os seus recetores estão distribuídos no sistema nervoso. A diminuição dos níveis de serotonina no cérebro predispõe à ocorrência de convulsões, ao passo que fármacos que aumentem as suas concentrações extracelulares tendem a inibir a ocorrência de episódios convulsivos (Singh *et al.*, 2009).

Este fármaco também atua noutras classes de recetores como os GABA, recetores da glicina, μ -opioides e α -adrenérgicos, pelo que consegue modificar a corrente GABA. Também suprime, por competição, o influxo de iões cloreto, ativados pelos GABA e glicina nos neurónios do hipotálamo e do hipocampo e a hiperpolarização. Inibe ainda a despolarização em neurónios neonatais, induzida pela glicina e a hiperpolarização em neurónios maduros. A interação deste fármaco com estes recetores explica a ocorrência de ataques epiléticos descritos em alguns humanos após lhes ter sido administrado Ondansetron (Singh *et al.*, 2009). Por outro lado, quando administrado a doses mais baixas demonstrou ter efeitos anticonvulsivos em experiências com ratos (Balakrishnan *et al.*, 2000).

1.4.1.Farmacocinética

O Ondansetron é um fármaco antagonista dos recetores 5-HT₃ que compete com a serotonina. Os isómeros R- e S- do Ondansetron mostraram ser equipotentes no nervo vago em ratos, embora este último tenha mais efeitos cardíacos nos animais. Em humanos, o isómero R- aparenta ser mais seguro e eficaz como antiemético. A combinação de dados da farmacocinética e da farmacodinâmica mostraram linearidade entre a ocupação dos recetores 5-HT₃ e a inibição do vômito, e ainda que há alguns fatores inerentes ao próprio organismo

que podem explicar algumas diferenças na eficácia deste fármaco (Christofaki & Papaioannou, 2014).

O Ondansetron é absorvido rapidamente pelo trato gastrointestinal (Baek *et al.*, 2015) e a presença de antiácidos ou comida não influencia a absorção do mesmo (Roila & Del Favero, 1995). Quando administrado por via oral, a sua biodisponibilidade é baixa (cerca de 32%) e o tempo de semivida é 1,18 horas, o que acontece de forma semelhante quando a administração é por via parenteral (Baek *et al.*, 2015; Kenward *et al.*, 2017). Este fármaco é absorvido fácil e rapidamente aquando da sua administração enteral, ocorrendo a sua absorção pela difusão passiva transcelular através da mucosa intestinal devido às suas propriedades lipofílicas (Roila & Del Favero, 1995).

Tem um volume de distribuição alargado e distribui-se pelos eritrócitos circulando pelo organismo dentro deles conseguido atingir o SNC (Roila & Del Favero, 1995).

O Ondansetron é metabolizado, principalmente, no fígado pelas isoformas do citocromo P450 1A2, 2D6 (Maior influência na concentração de S-ondansetron) e 3A4 (Maior influência na concentração de R-ondansetron). Doentes com aumento da atividade do CYP2D6 são classificados como metabolizadores ultrarrápidos e, estão associados a falhas na eficácia do fármaco em análise. Quando se duplica a dose administrada, a sua concentração no plasma só aumenta em indivíduos com poucos CYP3A4, e não tem influência em indivíduos com alta atividade enzimática, o que significa que o aumento da dose administrada não é proporcional ao aumento da sua atividade (Christofaki & Papaioannou, 2014; Roila & Del Favero, 1995).

O fígado é responsável por 95% da eliminação do fármaco, sendo que os restantes 5% são eliminados pelas fezes e urina (Roila & Del Favero, 1995) logo, por este motivo, em doentes com insuficiência hepática tem de se ter em atenção a dose a administrar para evitar excedê-la, ao passo que, quando na presença de doentes insuficientes renais não será necessário o ajuste de doses (Christofaki & Papaioannou, 2014).

Em Medicina Humana há alguns fatores que influenciam a farmacocinética do Ondansetron como o aumento da idade, que leva a uma diminuição da eliminação plasmática do fármaco, o sexo (a eliminação plasmática é mais baixa no sexo feminino quando comparado com o sexo masculino) e doença hepática (Roila & Del Favero, 1995). Em grávidas, este fármaco pode ser utilizado para prevenir náusea e vômito em cesarianas sem ser necessário ajuste de doses, atravessa facilmente a placenta devido às suas propriedades lipofílicas. Já em recém-nascidos ou crianças com idade inferior a seis meses, a dose precisa

de sofrer alguns ajustes, uma vez que, a atividade das enzimas responsáveis pelo seu metabolismo está diminuída e a absorção também poderá estar alterada porque o trato gastrointestinal pode não estar completamente maturado (Benner & Boucher, 2015; Elkomy *et al.*, 2015).

Apesar de em Medicina Veterinária não existir nenhum estudo que aborde estas alterações ao pormenor sabe-se que alterações físico-químicas, alterações genotípicas do citocromo e a variabilidade individual contribuem para uma elevada variabilidade farmacocinética (Baek *et al.*, 2015).

O Ondansetron é um fármaco que apresenta maior estabilidade quando conservado a temperaturas de refrigeração (4°C), permanecendo estável por cerca de 14 dias (Estan-Cerezo *et al.*, 2017).

1.4.2.Efeitos Secundários

A interação entre o neurotransmissor serotonina e os seus recetores no coração, podem conduzir a bradicardia, taquicardia, hipertensão e vasodilatação ou vasoconstrição coronária. A interação dos canais de potássio e sódio com os recetores da serotonina 5-HT₃ é responsável por um bloqueio no canal principal da repolarização cardíaca, o que tem um papel importante na alteração do intervalo QT e no prolongamento do tempo necessário para a despolarização e repolarização, respetivamente. Estas alterações podem conduzir a arritmias ventriculares (Brenner & Boucher, 2015).

Os fármacos antagonistas dos recetores da serotonina 5-HT₃ bloqueiam os canais de potássio e sódio, podendo provocar aumentos no intervalo QT e aparecimento de arritmias cardíacas. O Ondansetron parece ter um efeito superior nos canais de potássio e estes efeitos são dose-dependentes ocorrendo normalmente a doses mais elevadas (Brenner & Boucher, 2015). Tais acontecimentos podem não ser muito relevantes em indivíduos saudáveis. Contudo, em doentes em risco de desenvolver arritmias por doença cardíaca, como falha cardíaca congestiva, história familiar ou individual de prolongamento do intervalo QT, história de arritmias, por medicação que também aumente o intervalo QT ou por alterações eletrolíticas, os efeitos cardíacos podem tornar-se clinicamente relevantes (Freedman *et al.*, 2014).

Em Medicina Humana, está reportado o aumento do intervalo QT após a administração IV de Ondansetron, durante o seu pico de ação no organismo. Em indivíduos

saudáveis, este efeito vai desaparecendo à medida que o fármaco vai sendo eliminado e, normalmente, os pacientes permanecem assintomáticos (Krammes *et al.*, 2013). Assim, compreender os seus efeitos cardíacos é importante, visto ser um dos fármacos mais utilizados em urgências em Medicina Humana, e na primeira abordagem, não se sabe qual a condição médica do doente estabilizando-se o mesmo sem primeiro efetuar um ECG e sem se saber qual a medicação habitual do doente, podendo estar em risco com a toma de fármacos com efeitos cardiovasculares (Li *et al.*, 2018).

O prolongamento do intervalo QT, segundo a Food and Drug Administration (FDA), está associado ao aumento da probabilidade de desenvolvimento de Torsade de Pointes (Li *et al.*, 2018; Yazbeck-Karam *et al.*, 2017), que correspondem a arritmias ventriculares polimórficas como resultado do prolongamento do intervalo QT que podem desaparecer espontaneamente, ou pelo contrário, podem evoluir para fibrilação ventricular e culminar em paragem cardíaca subita (Vandael *et al.*, 2017).

Em relação à administração de Ondansetron por via oral em doses terapêuticas, é pouco provável que se verifiquem aumentos no intervalo QT e ainda menos provável o desenvolvimento de arritmias cardíacas, isto porque o pico do nível sérico atingido após a administração oral é apenas 3-34% daquele que se atinge após a administração da mesma dose por via IV (Freedman *et al.*, 2014).

Assim, em alguns doentes, é mais prudente fazer um balanço dos riscos e benefícios da administração do Ondansetron, ponderar a dose mais adequada e fatores do seu estado de saúde de forma a evitar os efeitos secundários graves deste fármaco (Brenner & Boucher, 2015).

Segundo Somers *et al.* (2007), o metabolismo dos cães funciona de forma semelhante ao do Homem, pelo que, apesar de não existirem estudos detalhados acerca dos efeitos do Ondansetron no prolongamento do intervalo QT em cães, tais efeitos podem também ocorrer aquando da administração endovenosa do fármaco.

Para além dos seus efeitos cardiovasculares, outros efeitos secundários estão descritos para o Ondansetron, principalmente em medicina humana.

Lalani & Gaco (2015) descrevem o aumento de episódios diarreicos após a administração deste fármaco. Outros efeitos descritos que acontecem esporadicamente são constipação (Christofaki & Papaioannou, 2014; Culy *et al.*, 2003; Garsed *et al.*, 2014; Hagbom *et al.*, 2017), dor de cabeça (Culy *et al.*, 2003; Garsed *et al.*, 2014), sangramento retal, dor abdominal e lombar (Garsed *et al.*, 2014), tonturas (Christofaki & Papaioannou,

2014; Simino *et al.*, 2016) e xerostomia (Christofaki & Papaioannou, 2014). O aumento das transaminases também está descrito. Anorexia, alterações de pressão arterial e FC, febre, alterações na visão e efeitos extrapiramidais são efeitos secundários muito raros (Christofaki & Papaioannou, 2014). Existem alguns casos de crianças que desenvolveram erupções cutâneas após lhes ter sido administrado o fármaco (Hagbom *et al.*, 2017).

1.4.3. Protocolos de Utilização

A dose oral recomendada em cães varia de 0,1 a 1 mg/Kg cada 12 ou 24 horas (Baek *et al.*, 2015).

Em relação à via IV, a dose geralmente utilizada é de 0,5 mg/Kg cada 24 horas, podendo aumentar a frequência de administração cada 12 horas ou cada 8 horas (Sullivan *et al.*, 2018; Venn *et al.*, 2017; Yalcin & Keser, 2017).

1.5. Objectivos

O presente estudo tem como primeiro objetivo verificar se associação destes dois fármacos, ou seja, Maropitant e Ondansetron, é mais vantajosa no controlo hemodinâmico de doentes em SIRS de cuidados hospitalares em relação ao vômito, já que não existe nenhum estudo publicado que reporte o efeito clínico da associação destes dois fármacos em relação ao mesmo doente. Para além disso, pretende-se ainda perceber a diferença no controlo do vômito segundo os NK1-R e recetores 5-HT₃ da serotonina.

2.MATERIAL E MÉTODOS

O estudo prospectivo randomizado controlado cego foi realizado no HVA no período compreendido de 1 de Outubro de 2018 a 1 de Outubro de 2019 sendo um estudo de âmbito clínico efetuado em cães.

2.1.Desenho do estudo

Cães deram entrada no HVA para a consulta de urgência com história de vômito ou apresentação do sinal clínico de vômito, estando ainda associado na anamnese a diminuição de apetite e o sinal clínico de náusea.

A história pregressa e anamnese foram realizadas na triagem tendo sido todos os participantes conduzidos a uma abordagem primária segundo o ABCDE (A-Airway, B-Breathing, C-Circulation, D-Drugs, E-Exam), onde foram incluídos no estudo apenas cães com sinais de SIRS positivo. Para a classificação de SIRS positivo foi necessário a todos realizar a venipuntura na veia jugular para recolha sanguínea com recurso a uma seringa de 2 mL e uma agulha estéril de 23G, após a realização de tricotomia e devida assepsia da região com uma solução alcoólica de clorhexidina a 4% e colocação do sangue em tubo de EDTA de modo a obter os valores da linha leucocitária, sendo este um dos parâmetros a avaliar no SIRS; assim sendo, efetuou-se um hemograma pelo analisador hematológico automático (LaserCyte®, IDEXX, Maine, EUA).

Do mesmo modo, após um exame físico rápido foi registado em cada doente a FC, FR e temperatura, parâmetros de SIRS (tabela 10).

Tabela 10 - Critérios para diagnóstico do SIRS em cães (adaptado de Gommeren et al., 2017)

Parâmetros de SIRS	Cães
FC (bpm)	>120
FR (rpm)	<20
Temperatura (°C)	<38 ou >39
Contagem de leucócitos (células/ μ L)	>16000 ou <5000
Neutrófilos em banda (%)	>3

O plano de base do presente estudo divide os 30 cães de acordo com a entrada em três grupos tendo sido: grupo de administração de Maropitant (GM), grupo de administração de Ondansetron (GO) e grupo de administração Maropitant e Ondansetron (GMO). A formação dos grupos foi de forma aleatória com randomização e de organização cega pois os observadores nunca tiveram contacto informativo de qual a terapêutica praticada por cada grupo (figura 10).

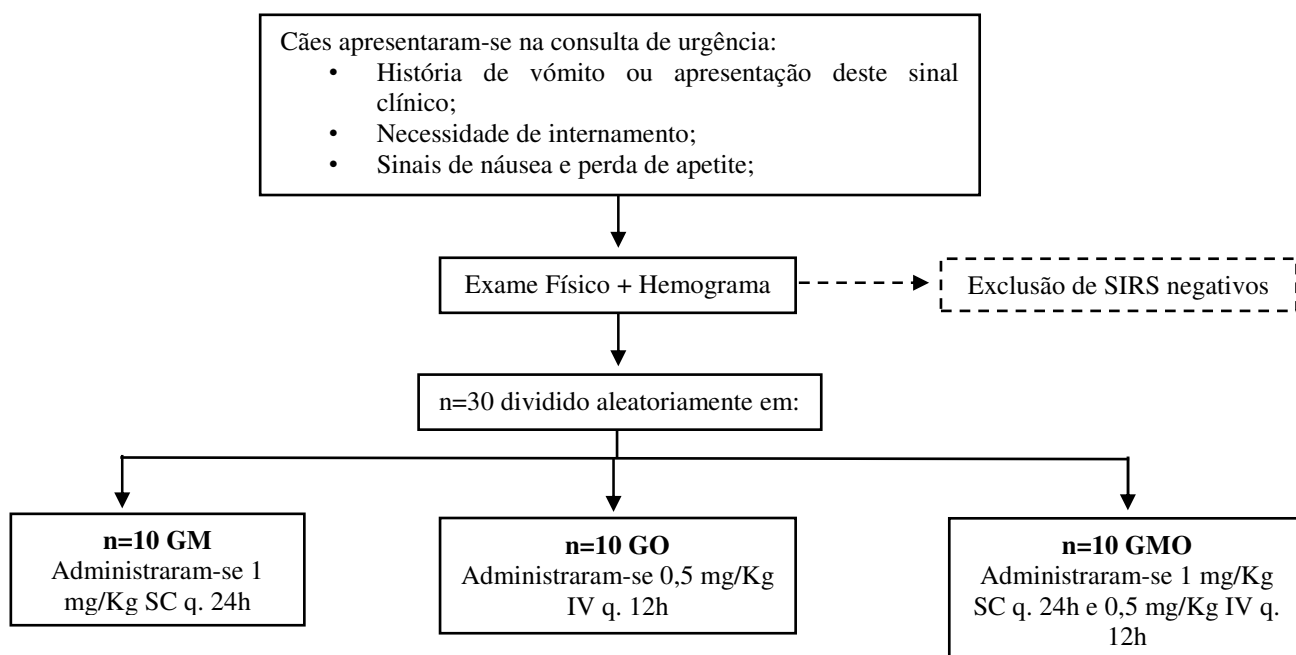


Figura 10 - Diagrama do estudo clínico prospectivo randomizado cego controlado

Os oito observadores (alunos que estavam a realizar estágio curricular no HVA durante o período do estudo) efetuaram a monitorização de todos os doentes de 6 em 6 horas tendo sido avaliado o TRC, membranas mucosas, a FC, FR, temperatura, ECG e Pressão Arterial Média (PAM), estado mental e número de vômitos diários.

Como referido anteriormente, só foram incluídos no estudo cães com sinais clínicos de vômito, náusea, perda de apetite e SIRS positivos (pelo menos 2 dos 4 critérios de SIRS têm de estar positivos para que o doente seja classificado como SIRS positivo) ao fim da primeira consulta, realizada pelos médicos veterinários do HVA e nunca pelos observadores da monitorização. Foram incluídos no estudo os cães com as características referidas anteriormente independentemente da etiologia.

No estudo, uma vez que não existe uma uniformidade quanto à categoria de etiologia, o tratamento de suporte para ambos os grupos foi igual embora tenha sido associado um tratamento farmacológico inerente à causa primária. Deste modo, como tratamento de

suporte foi realizado o procedimento de abrir uma via intravenosa para realizar os protocolos de fluidoterapia, tendo em conta a percentagem de desidratação e as perdas diárias de cada doente. De referir ainda que a alimentação dos doentes no internamento hospitalar foi realizada através de nutrição microentérica com alimento gastrointestinal em forma húmida da linha terapêutica Nestlé (E/N Proplan ®).

Quanto à administração terapêutica do antiemético no grupo GM prescreveu-se Maropitant 1 mg/Kg via SC a cada 24 horas (Cerenia ®); no grupo GO prescreveu-se Ondansetron 0,5 mg/Kg IV a cada 12 horas (Ondansetron LabesFal ®); no grupo GMO prescreveu-se Maropitant 1 mg/Kg via SC a cada 24 horas e Ondansetron 0,5 mg/Kg IV a cada 12 horas. A utilização do Maropitant foi efetuada após o armazenamento em frigorífico, ou seja, na forma refrigerada de forma a tentar minimizar a dor na injeção SC.

Na planificação do estudo, excluíram-se cães com sinal clínico de vômito associados ou não a outros sinais gastrointestinais que não apresentavam critérios de SIRS positivos. O estudo foi apenas de cães retirando-se gatos e outros animais de companhia.

2.2. Monitorização Clínica do Estudo

Os doentes no estudo foram avaliados segundo parâmetros vitais dando relevância aos parâmetros vitais correspondentes às categorias do SIRS, tais como FC, FR e temperatura, e ainda, de forma independente, a contabilização do sinal clínico de vômito com registo da sua ausência.

A monitorização foi realizada, como já referido, de 6 em 6 horas durante os dias de hospitalização de cada doente até ao momento da alta médica. Foi considerado um estado de saúde inerente à alta médica quando os doentes atingiram normalização das categorias de SIRS e ausência de náusea e vômito com alimentação enteral voluntária.

No presente estudo, durante a progressão os doentes dos três grupos foram considerados doentes estáveis quando não apresentaram os sinais de SIRS positivos, ou seja, FC entre 90-120 bpm, FR entre 20-40 rpm e temperatura entre os 38-39 °C.

2.3.Recolha de Dados Clínicos

A população do estudo foi categorizada segundo o sexo, raça, peso, idade, etiologia, número de dias de internamento e estabilização de parâmetros vitais associados ao sinal

clínico de vômito. De forma a organizar os dados, na categoria idade (C_I) a população do estudo foi dividida em doentes com idade inferior ou igual a 2 anos (C_{I0}); doentes com idade entre 2-7 anos (C_{I1}); e doentes de idade superior a 7 anos (C_{I2}).

Para a categoria peso (C_P) a população do estudo foi dividida em grupo com peso inferior ou igual a 15 Kg (C_{P0}) e grupo com peso superior a 15 Kg (C_{P1}).

No que constou à categoria raça (C_R) a amostra populacional foi dividida em raça definida (C_{R0}) e raça indeterminada (C_{R1}).

Na categoria de etiologia (C_E) apenas surgiram ao longo da recolha de dados 3 etiologias referentes a doenças infecciosas (C_{E0}), doenças metabólicas (C_{E1}) e doenças de carácter de intoxicação (C_{E2}).

Na categoria número de dias de internamento (C_{DI}) a divisão dos dados foi em C_{DI0} : inferior ou igual a 5 dias de internamento e C_{DI1} : superior a 5 dias de internamento. A referência à data limite de seguimento de monitorizações dos doentes em relação aos dias de internamento de 5 dias, teve um critério empírico de observação hospitalar, em que a moda dos doentes com similaridade dos critérios de inclusão é de 5 dias, ou seja, durante 5 dias o doente estabiliza obtendo alta médica ou o seu desfecho é sobre um aspeto negativo.

Nas categorias de estabilização dos parâmetros vitais e do sinal clínico de vômito, a população do estudo foi dividida em relação à avaliação temporal em estabilização num período inferior ou igual a 12h ou superior a 12h e quanto aos três sinais vitais/sinal clínico efetuou-se uma subdivisão por parâmetro:

- Categoria FC (C_{FC}): C_{FC0} : inferior ou igual a 12h e C_{FC1} : superior a 12h;
- Categoria FR (C_{FR}): C_{FR0} : inferior ou igual a 12h e C_{FR1} : superior a 12h;
- Categoria Temperatura (C_T): C_{T0} : inferior ou igual a 12h e C_{T1} : superior a 12h;
- Categoria Vômito (C_V): C_{V0} : inferior ou igual a 12h e C_{V1} : superior a 12h.

2.4. Análise Estatística

A elaboração da base de dados e análise estatística foi organizada, respetivamente, através do programa informático Microsoft Office Excel 2013 ® (Microsoft, EUA) e o programa de análise estatística Statistical Package for the Social Sciences ® (SPSS), versão 22.0 (IBM, EUA).

A análise estatística descritiva concentrou-se na caracterização da amostra, mediante a análise de frequências das diversas variáveis categóricas, tais como: idade, raça, peso,

etiologia, FC, FR, temperatura, presença de vômito e dias de internamento. Relativamente à análise estatística inferencial foram realizados testes Chi-Quadrado para cruzamento das variáveis categóricas e avaliação das relações relevantes, considerando-se estatisticamente significativos os resultados se $p \leq 0,05$. Desta forma, foram averiguadas as relações no que diz respeito à estabilização dos parâmetros vitais (FC, FR e temperatura) e sinal clínico de vômito e dias de internamento entre os três grupos.

3.RESULTADOS

No presente estudo clínico participaram 30 cães (n=30) dos quais 13 (43,3%) de raça definida, tendo sido a mais prevalente a raça Labrador Retriever (3/13), e 17 (56,7%) de raça indeterminada. De idade compreendida entre 1,5 meses a 15 anos, sendo 53,3 % de sexo feminino (n=16) e 46,7% de sexo masculino (n=14) com distribuição acerca do peso de um intervalo de 2 a 36 Kg, sendo que apenas 9 cães em 30 (30%) pertencem à categoria peso superior a 15 Kg, pelo que a sua distribuição é desviante. A recolha de dados está presente na no anexo III.

Os 30 participantes do estudo foram subdivididos aleatoriamente em três grupos, cada um com 10 cães. O diagrama que se segue (figura 11) resume os resultados obtidos.

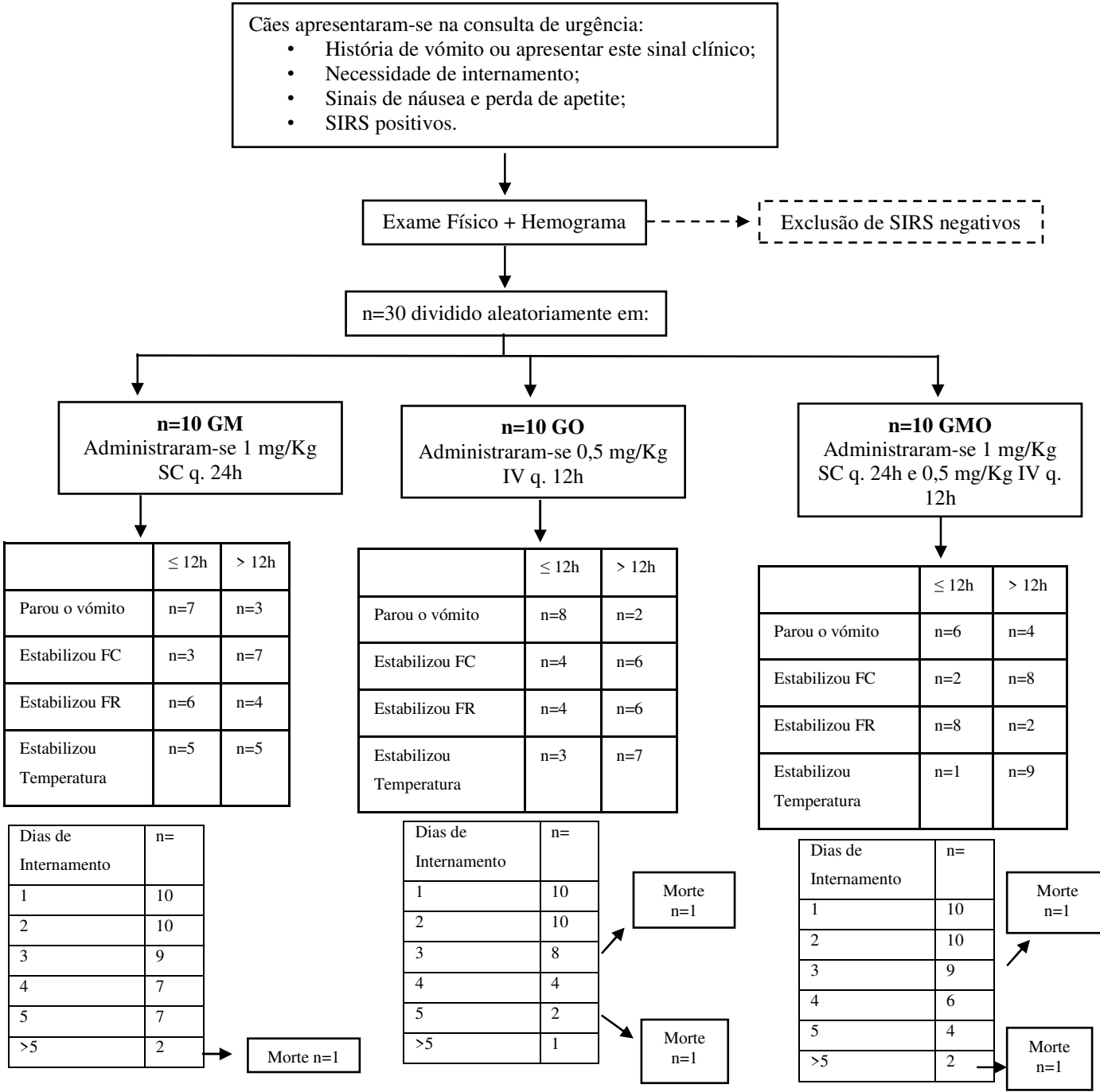


Figura 11 - Diagrama da progressão estudo clínico prospectivo randomizado cego controlado e consulta de resultados

Quanto à categoria etiologia a amostra populacional distribui-se de forma desviante pois 20/30 (66,6%) pertencem à categoria de doenças metabólicas. De referir que quanto à etiologia intoxicação os grupos GO e GMO apresentaram ausência, como referido no gráfico 2.

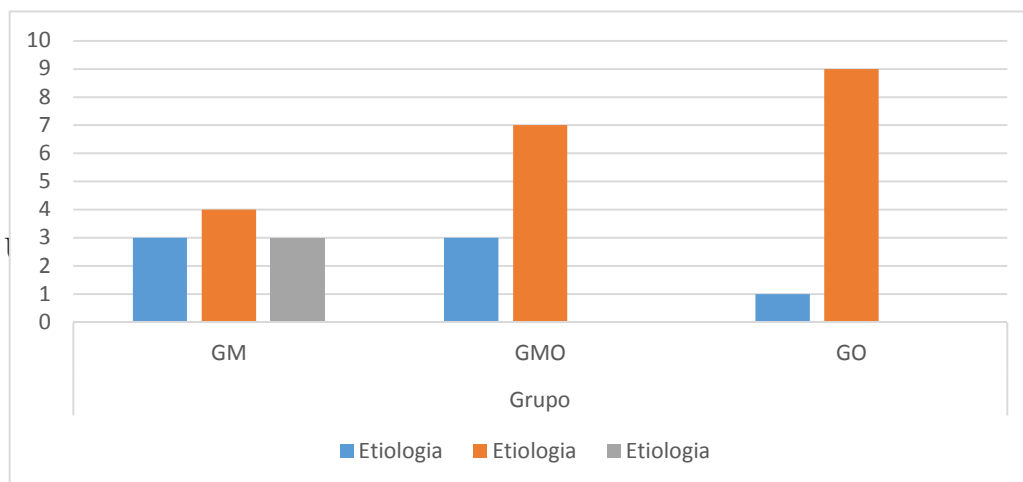


Gráfico 2 - Distribuição da categoria etiologia nos diferentes grupos

Uma constante na distribuição dos dados quanto foi a presença de maior número de animais doentes $n=21$ (70%) a estabilizar o vômito num período inferior ou igual a 12h, assim como um menor número de dias de internamento (inferior ou igual a 5 dias) nos três grupos do estudo. No que diz respeito à estabilização do vômito, não se verificaram diferenças significativas entre todos os grupos, apesar do GO ser aquele que teve maior número de doentes a estabilizar o vômito num período inferior ou igual a 12h ($n=8$), quando comparado com o GM ($n=7$) e GMO ($n=6$).

Quanto ao processamento de dados, foram comparados os grupos de estudo (GMO) com os grupos de controlo (GM e GO) e descrita a relação entre as diversas categorias e a categoria de número de dias de internamento:

- Na comparação da raça e do peso com o número de dias de internamento não se verifica uma relação estatística entre os três grupos;
- Em relação à idade, o GMO não apresenta animais com mais de 7 anos e, em relação às outras subdivisões da idade, não existe significância estatística entre a idade dos cães e o número de dias de internamento. No GM e no GO a distribuição é idêntica, havendo uma tendência estatística para as três subcategorias da idade permanecerem por um período inferior ou igual a 5 dias de internamento ($p=0,153$ no GM e $p=0,108$ no GO);
- Quanto à etiologia, no grupo de controlo GM não existe uma significância estatística entre a esta categoria e o número de dias de internamento. No GMO e no GO, a etiologia intoxicações não está presente pelo que é possível comparar

estes dois grupos. No GMO não há relação estatística entre a etiologia e os dias de internamento, já no GO existe uma relação significativa a nível estatístico onde o animal com doença infecciosa apresenta internamentos hospitalares superiores a 5 dias e com doença metabólica internamentos inferiores ou iguais a 5 dias ($p=0,002$) (gráfico 3);

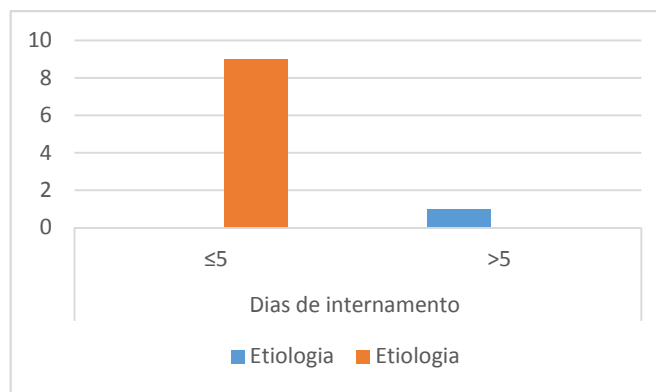


Gráfico 3 - Relação entre a categoria etiologia e o número de dias de internamento no GO

- Nas categorias FC e temperatura, o GMO e os dois grupos de controlo têm uma distribuição idêntica em que os doentes que estabilizaram estes parâmetros no período inferior ou igual a 12h encontram-se na categoria de dias de internamento inferiores ou iguais a 5 dias;
- Na categoria FR, na relação do GMO com o GO e GM, não existe uniformidade de resultados nem significância estatística entre categorias.

De seguida, foram comparados o GMO com os grupos de controlo (GM e GO) e são descritas as relações entre as diversas categorias e a categoria de estabilização do vômito:

- Na comparação da raça e do peso com a estabilização do sinal clínico de vômito não se verifica uma relação estatística sendo a distribuição idêntica nos três grupos;
- Em relação à idade, nos três grupos não há uma relação significativa entre esta categoria e a estabilização do sinal clínico de vômito;
- Quanto à etiologia, no grupo de controlo GM existe uma tendência estatística ($p=0,197$) para que nas doenças metabólicas e intoxicações haja uma estabilização do vômito num período inferior ou igual a 12h, e nas doenças infecciosas este período seja superior a 12h. Já no GMO e no GO, a etiologia intoxicações não está presente, pelo que é possível comparar estes dois grupos. Enquanto no GMO não há relação estatística entre a etiologia e a estabilização do

vômito, no GO existe uma relação significativa a nível estatístico ($p=0,035$) em que, nas doenças metabólicas se pôde observar um controlo do vômito num período inferior ou igual a 12h (gráfico 4);

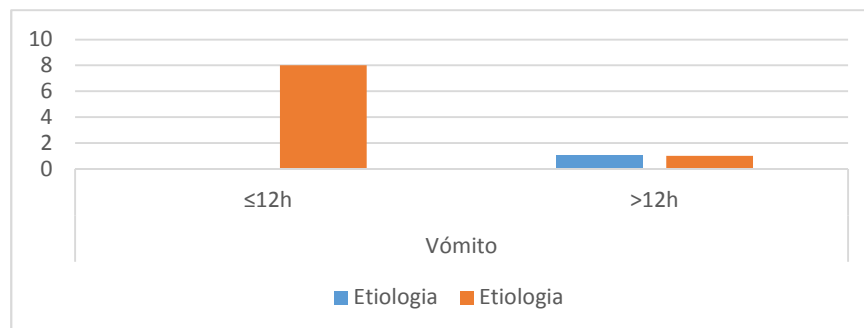


Gráfico 4 - Relação entre a categoria etiologia e a estabilização do vômito no GO

- Na categoria FC, o GMO e o grupo de controlo GO, embora sem significância estatística, apresentam uma tendência estatística ($p=0,197$) para animais que estabilizam a FC num período inferior ou igual a 12h também estabilizam o sinal clínico de vômito no mesmo período. No grupo GM não se verifica relação estatística entre estas duas categorias;
- Na categoria FR e temperatura, na relação do GMO com o GO e GM, não existe uniformidade de resultados nem significância estatística entre categorias.

Na comparação entre a categoria de estabilização do sinal clínico de vômito e a categoria dos dias de internamento, no GO existe uma relação estatisticamente significativa ($p=0,035$), indicando que um controlo do sinal clínico de vômito num período inferior ou igual a 12h pode corresponder a dias de internamento inferiores a 5 dias (gráfico 5).

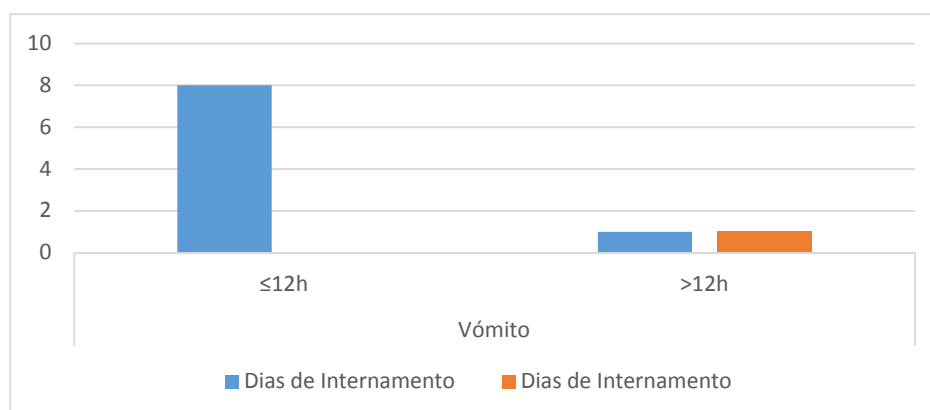


Gráfico 5 - Relação entre a categoria vômito e dias de internamento no GO

No GMO e no GM não se obteve significância estatística na comparação entre estas últimas duas categorias, ou seja, categoria de estabilização do sinal clínico de vômitos e categoria dos dias de internamento.

4.DISSCUSSÃO

Sendo o sinal clínico de vômito muito comum na prática clínica é importante perceber qual a melhor forma de fazer o seu controlo, bem como identificar fatores de prognóstico de forma a orientar melhor a terapêutica.

Na fisiopatologia da êmese, os NK1-R associados às vias eferentes como, por exemplo, o núcleo vagal motor, têm um papel primordial e, desde 1995, com Gardner, que é conhecido o relevo dos NK1-R tanto a nível central como periférico (Hay Kraus, 2017; Sedlacek *et al.*, 2008).

O presente estudo também deu importância ao neurotransmissor 5HT da serotonina, sabendo que existem sete recetores, em que o recetor 5HT₃ tem um papel crucial no manejo do vômito. Assim sendo, a escolha para o grupo de controlo do Maropitant (GM) e do Ondansetron (GO) está de acordo com Kretzing *et al.* (2011). Este autor refere que o Ondansetron tem capacidade de diminuir a escala da náusea e o vômito de forma significativa.

No presente estudo existe uma uniformidade entre o grupo de estudo (GMO) e os grupos de controlo (GM e GO) quanto à categoria raça e sexo, já em relação à categoria peso, 70% (21/30) apresenta peso inferior ou igual a 15 Kg. Em relação à idade, no GMO não existe a subcategoria idade superior a 7 anos. Quanto à categoria etiologia, as doenças metabólicas surgem nos três grupos pois ocupam 66,6% da amostra total, ao passo que as intoxicações não surgem nos dados do grupo GMO e GO. Esta variabilidade de resultados justifica-se por ser um estudo clínico randomizado e aleatório. Este tipo de variabilidade de processamento de dados ocorre em estudos da medicina humana como se pode verificar no estudo de Koretz *et al.*, 2007.

No presente estudo foi observado que em todos os grupos houve maior número de doentes a estabilizar o vômito num período inferior ou igual a 12h e a permanecer no internamento por um período inferior ou igual a 5 dias, o que indica que ambos os fármacos tiveram um efeito positivo no controlo do vômito, estando de acordo com a literatura que descreve que o Maropitant e o Ondansetron são antieméticos que controlam o vômito relacionado com diferentes etiologias (Baek *et al.*, 2015; Conder *et al.*, 2008; Culy *et al.*, 2003; Ibrahim & Al Ansari, 2016; Koh *et al.*, 2014; Sopo *et al.*, 2017; Trepanier, 2010).

Não existe grande diferença entre os três grupos, principalmente no GM e no GO, estando de acordo com Sullivan *et al.* (2018) pois, este autor, compara a eficácia do Ondansetran e do Maropitant no controlo do vômito em doentes parvoviróticos, verificando

que ambos têm o mesmo poder quanto ao controlo do número de vômitos por dia, duração do vômito, dias necessários para uma alimentação voluntária e duração da hospitalização. Também Kenward *et al.* (2017) referem que estes dois fármacos têm uma ação de 100% em relação ao controlo do sinal clínico de vômito, associado à administração de cisplatina, mas em relação ao sinal clínico náusea, que não foi avaliado no nosso estudo, o Maropitant tem uma ação de 25% contrastando com o Ondansetron com uma ação de 90%.

Contudo, o GO foi aquele que apresentou um maior número de animais a estabilizar o vômito num período inferior ou igual a 12h (n=8) e apenas um permaneceu mais do que 5 dias hospitalizado, parecendo que este fármaco poderá ser utilizado como primeira escolha para o controlo da emese quando um cão dá entrada no serviço de urgências. Tais resultados vão de acordo com Yalcin & Keser (2017), que conferem um poder antiemético a este fármaco referente às primeiras 24h pós-administração. Estes resultados podem dever-se ao facto de a etiologia metabólica se apresentar em nove dos dez cães que faziam parte deste grupo, em que a ação do fármaco é pretendida para os recetores periféricos, onde o fármaco Ondansetron atua de forma preferencial (Aziz, 2012; Ibrahim & Al Ansari, 2016; Kenward *et al.*, 2017; Sedleak *et al.*, 2008; Sopo *et al.*, 2017).

No presente estudo, ao contrário do que esperado, o GMO não demonstrou ser superior como manejo antiemético em relação aos grupos de controlo.

A raça, o peso e a idade parecem não influenciar o tempo necessário para estabilizar o vômito nem o número de dias que os doentes permanecem hospitalizados. Também na literatura não se encontra uma relação entre as categorias referidas.

Em relação à etiologia ter influência no número de dias de internamento verificámos que no GO existe uma significância estatística ($p=0,02$) entre estas duas categorias onde os doentes com doença metabólica só necessitam de internamentos por períodos inferiores ou iguais a 5 dias e doentes com doenças infecciosas internamentos por um período superior a 5 dias. Apesar desta significância a nível estatístico temos de ter em atenção que no GO apenas um animal apresentava uma doença infecciosa, ou seja, seria necessário termos mais animais com esta doença neste mesmo grupo para perceber melhor se a etiologia influencia o número de dias de hospitalização. Nos restantes grupos verifica-se que a maioria dos doentes com doença metabólica também só fica hospitalizado por períodos até 5 dias.

Quanto à relação entre a etiologia e o tempo necessário para estabilizar o vômito, também no GO existe uma significância estatística ($p=0,035$) entre estas categorias em que os doentes com doença metabólica demoram menos tempo a estabilizar a emese que os doentes

com doença infecciosa mas, mais uma vez, neste grupo só há um animal a apresentar etiologia de carácter infeccioso. Nos restantes grupos verifica-se que a maior parte dos doentes com doença metabólica estabilizam o vômito num período inferior ou igual a 12h.

A etiologia intoxicações só está presente no grupo de controlo GM, e os cães que se encontravam nesta categoria conseguiram estabilizar o vômito num período inferior ou igual a 12h bem como permanecer internados por um período inferior ou igual a 5 dias, sugerindo que o Maropitant é eficaz no controlo da émise em cães com intoxicações.

Pelos dados descritos anteriormente, parece que as doenças metabólicas, no geral, são mais fáceis de controlar principalmente pelo Ondansetron pois, nas doenças metabólicas é pretendida uma ação farmacológica principalmente nos recetores periféricos, onde este fármaco atua de forma preferencial, como referido anteriormente.

No que diz respeito à estabilização da FC, os resultados do presente estudo sugerem que uma estabilização da FC num período inferior ou igual a 12h está relacionado com uma estabilização mais rápida do sinal clínico de vômito e com um menor número de dias de internamento pelo que, este parâmetro poderá ter valor de prognóstico. A bibliografia não faz referência a esta relação.

A estabilização da temperatura, pelos resultados obtidos, poderá também ser fator de prognóstico quanto ao número de dias de internamento mas não quanto à estabilização do vômito, sendo que na literatura também não há referência a esta relação.

A estabilização da FR não parece estar relacionada com a estabilização do vômito e a permanência no internamento, não sugerindo valor de prognóstico.

No que diz respeito à relação entre a estabilização do vômito e os dias de internamento os resultados sugerem que estabilizações mais rápidas deste sinal clínico estão associadas a menos dias de internamento, podendo a estabilização rápida do vômito ter algum valor de prognóstico.

O presente estudo foi o primeiro estudo que associou um antagonista dos NK1-R com um antagonista dos recetores 5HT₃ da serotonina, ou seja, inibidores da SP e da serotonina, respetivamente, no sentido de um raciocínio clínico em que a associação de um fármaco de carácter mais central (Maropitant) com outro fármaco de carácter mais periférico (Ondansetron) teria um efeito sinérgico em relação à rapidez da estabilização sinal clínico de vômito. Contudo, como já descrito, a associação destes dois fármacos não mostrou ser superior no controlo do vômito.

Numa abordagem antiemética é necessário um resenho completo com a idade, pois administrações prolongadas de Maropitant em animais com idade inferior ou igual a oito semanas podem promover mielopatias, como por exemplo, hipoplasia medular (Rau *et al.*, 2010; Sullivan *et al.*, 2018).

O estudo prospetivo randomizado cego controlado embora equilibrado quanto à raça e sexo apresentava um número reduzido de cães (n=30) e com um desvio quanto às categorias de idade, peso e etiologia. Para além disto, outra limitação foi não haver a observação do sinal clínico náusea não sendo possível assim comparar a ação dos dois fármacos isolados e ainda a relação entre os dois.

Outra das limitações do presente estudo é o facto de não se ter escolhido uma única doença como etiologia que levou a não procurar qual o efeito mais importante como antiemético, central ou periférico, nos fármacos. Por outro lado, a diversidade permitiu encontrar linhas orientativas de suscetibilidade em que o fármaco Ondansetron tem maior efeito no controlo do vômito até período inferiores ou iguais a 12h em doenças que ativem os recetores periféricos, maioritariamente os recetores 5HT₃ da serotonina. Assim, sugere-se que os clínicos de pequenos animais antes da prescrição de um antiemético em seio hospitalar verifiquem que tipo de doença se encontra na linha primária para escolher um antiemético mais correto ao controlo dos recetores que serão ativados durante o sinal clínico de vômito.

Após as explicações das limitações do estudo seria interessante a sua continuidade segundo o plano de estudo de randomização de forma aleatória e continuando a ser efetuado de forma cega e controlada.

5.CONCLUSÃO

O vômito é um sinal clínico que provoca instabilidade hemodinâmica aos doentes em regime de internamento, pois tem como consequência desequilíbrios eletrolíticos e desidratação tendo, por isso, de ser resolvido com urgência.

A associação dos fármacos, Maropitant e Ondansetron, não tem um efeito superior no controlo do vômito quando comparado com os dois fármacos administrados isoladamente, uma vez que, não compensa bloquear recetores que não estão a ser estimulados. Conseguiu-se ainda perceber que é necessário escolher o fármaco antiemético direccionado à doença que o doente apresenta, isto é, direccionado ao tipo de neurotransmissores que estão a ser estimulados, periféricos ou centrais.

Pode concluir-se que, numa primeira abordagem, o Ondansetron poderá ser o fármaco preferencial pois apresentou uma maior eficácia no controlo de vômito nas primeiras 12h de hospitalização. Este rápido controlo do vômito e a estabilização da FC e temperatura no mesmo período são indicativos de menos dias de internamento, podendo sugerir linhas orientativas de prognóstico. Contudo estudos futuros com uma amostra superior serão necessários para confirmar os resultados obtidos neste trabalho.

7.REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

Alvillar, B. M., Boscan P., Mama, K. R., Ferreira, T. H., Congdon, J. & Twedt, D. C. (2012). 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*, 39: 201-205.

Angeli, P., Tonon, M., Pilutti, C., Morando,F., & Piano, S. (2015). Sepsis-induced Acute Kidney Injury in patients with cirrhosis. *Hepatology International* 10(1): 115-123.

Aziz, F. (2012). Neurikinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Palliat Med*, 1(2): 130-136.

Aziz, M., Jacob, A., Yang, W., Matsuda, A., & Wang, P. (2013). Current trends in inflammatory and immunomodulatory mediators in sepsis. *Journal of Leukocyte Biology*, 93 (3), 329-342.

Baek, I. H., Lee, B. Y., Kang, J. & Kwon, K. I. (2015). Pharmacokinetic Modeling and Monte Carlo Simulation of Ondansetron Following Oral Administration in Dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 38(2): 199–202.

Balakrishnan, S., Bhargava, V. K., & Pandhi, P. (2000). Anticonvulsant Profile of Ondansetron in Rats. *Epilepsy and Behavior*, 1(1): 22–26.

Bauer, N. & Moritz, A. (2013). Coagulation Response in Dogs with and without Systemic Inflammatory Response Syndrome - Preliminary Results. *Research in Veterinary Science*, 94(1): 122–31.

Benchoui, H. A., Cox, S. R., Scheneider, R. P., Boucher, J. F., & Clemence, R.G. (2007). The Pharmacokinetics of Maropitant, a Novel Neurokinin Type-1 Receptor Antagonist, in Dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 30(4): 336–44.

Bergman, A. J., Marbury, T., Fosbinder, T., Swan, S., Hickey, L., Bradstreet, T. E. et al. (2005). Effect of Impaired Renal Function and Haemodialysis on the Pharmacokinetics of Aprepitant. *Clinical Pharmacokinetics*, 44(6): 637–47.

Bolser, D. C., DeGennaro, F. C., O'Reily, S., Mcleod, R. L., Hey, J. A. (1997). Central Antitussive Activity of the NK1 and NK2 Tachykinin Receptor Antagonists, CP-

99,994 and SR 48968, in the Guinea-Pig and Cat. *British Journal of Pharmacology*, 121(2): 165–70.

Boscan, P., Monnet, E., Mama, K., Twedt, D. C., Congdon, J., Steffey, E. P. (2011). 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): 1576–79.

Brenner, S. M., & Boucher, J. (2015). Fatal Cardiac Arrest in 2 Children. *Pediatric Emergency Care*, 32(11): 779–84.

Caloni, F., Cortinovis, C., Rivolta, M., & Davanzo, F. (2016). Suspected Poisoning of Domestic Animals by Pesticides. *Science of the Total Environment*, 539: 331–36.

Canning, B. J., Chang, A. B., Bolser, D. C., Smith, J. A., Mazzone, S. B., McGarvey, L. (2014). Anatomy and Neurophysiology of Cough: *CHEST*, 146(6): 1633–48.

Cerón, J. J., Eckersall, P. D., & Martínez-Subiela, S. (2005). Acute Phase Proteins in Dogs and Cats: Current Knowledge and Future Perspectives. *Veterinary Clinical Pathology*, 34(2): 85–99.

Chalasani, N., Roman, J., & Jurado, R. L. (1996). Systemic Inflammatory Response Syndrome Caused by Chronic Salicylate Intoxication. *Southern Medical Journal*, 89(5): 479–482.

Chartier, M. A., Hill, S. L., Sunico, S., Suchodolski, J. S., Robertson, J. E., Steiner, J. M. (2014). Pancreas-Specific Lipase Concentrations and Amylase and Lipase Activities in the Peritoneal Fluid of Dogs with Suspected Pancreatitis. *The Veterinary Journal*, 201(3): 385–89.

Christofaki, M., & Papaioannou, A. (2014). Ondansetron: A Review of Pharmacokinetics and Clinical Experience in Postoperative Nausea and Vomiting. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 10(3): 437–44.

Clarke, C., & Burney, D. (2017). Cycad Palm Toxicosis in 14 Dogs from Texas. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 53(3): 159–66.

Claude, A. K., A. Dedeaux, L. Chiavaccini, & S. Hinz. (2014). Effects of Maropitant Citrate or Acepromazine on the Incidence of Adverse Events Associated with Hydromorphone Premedication in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(5): 1414–17.

Conder, G. A., Sedlacek, H. S., Boucher, J. F., & Clemence, R. G. (2008). Efficacy and Safety of Maropitant, a Selective Neurokinin1 Receptor Antagonist, in Two Randomized Clinical Trials for Prevention of Vomiting Due to Motion Sickness in Dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31(6): 528–32.

Culy, C. R., Bhana, N., & Plosker, G. L. (2003). Ondansetron: A Review of its Use as an Antiemetic in Children. *Treatments in Endocrinology*, 2(1): 49–70.

Deckers, N., Ruigrok, C. A., Verhoeve, H. P., & Lourens, N. (2018). Comparison of Pain Response after Subcutaneous Injection of Two Maropitant Formulations to Beagle Dogs. *Veterinary Record Open*, 5(1): 1–6.

DeClue, A. E. (2014). Pathophysiology of sepsis. Comunicação apresentada no 20th Internacional Veterinary Emergency & Critical Care Symposium (IVECCS), Indianapolis, Indiana, 493-496.

De Laforcade, A. (2014). Systemic Inflammatory Response Syndrome. In: D. C. Silverstein & K. Hopper (Eds.), *Small Animal Critical Care Medicine* (2^a Ed., pp 30-34). St. Louis: Saunders Elsevier.

De La Puente-Redondo, V. A., Siedek, E. M., Benchaoui, H. A., Tilt, N., Rowan, T. G., Clemence, R. G. (2007). The Anti-Emetic Efficacy of Maropitant (CereniaTM) in the Treatment of Ongoing Emesis Caused by a Wide Range of Underlying Clinical Aetiologies in Canine Patients in Europe: Paper. *Journal of Small Animal Practice*, 48(2): 93–98.

Elkomy, M. H., Sultan, P., Carvalho, B., Peltz, G., Wu, M. et al. (2015). Ondansetron Pharmacokinetics in Pregnant Women and Neonates: Towards a New Treatment for Neonatal Abstinence Syndrome. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 97(2): 167–76.

Elwood, C., Devauchelle, P., Elliott, J., Freiche, V., German, A. J., Gualtieri, M. et al. (2010). Emesis in dogs: a review. *Journal of Small Animal Practice*, 51: 4-22.

Estan-Cerezo, G., Jiménez-Pulido, I., Rodríguez-Lucena, F. J., Chirivella, C. M., Soriano-Irigary, L., Navarro-Ruiz, A. (2017). Chemical Stability of Ondansetron Hydrochloride with Other Drugs in Admixtures via Parenteral; A Review. *Farmacia Hospitalaria*, 41(5): 625–29.

Flores, R. & Mandell, D. C. (2019). Vomiting, Regurgitation, and Diarrhea. *Textbook of Small Animal Emergency Medicine*. Willey Backwell, 13: 66-71.

Flubacher, P., Fournier, N., Cherpillod, J., Waridel, F., Nydegger, M., Albrecht, E. (2017). A Randomised Controlled Trial of Placebo, Droperidol or Ondansetron to Prevent Nausea and Vomiting after Tonsillectomy in Children Receiving Dexamethasone. *Anaesthesia*, 72(7): 859–63.

Fransson, B. A., Lagerstedt, A., Bergstrom, A., Hagman, R., Park, J. S., Chew, B. P. et al. (2007). C-reactive protein, tumor necrosis factor α , and interleukin-6 in dogs with pyometra and SIRS. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 17: 373-381.

Freedman, S. B., Uleryk, E., Rumantir, M., & Finkelstein, Y. (2014). Ondansetron and the Risk of Cardiac Arrhythmias: A Systematic Review and Postmarketing Analysis. *Annals of Emergency Medicine*, 64(1).

Garcia-Recio, S., & Gascón, P. (2015). Biological and Pharmacological Aspects of the NK1-Receptor. *BioMed Research International*, (Table 1): 1–14.

Gardner, C. J., Twissell, D. J., Dale, T. J., Gale, Y. D., Jordan, C. C. et al. (1995). The Broad spectrum Antiemetic Activity of the Novel Nonpeptide Tachykinin NK1 Receptor Antagonist GR203040. *British Journal of Pharmacology*, 116(8): 3158–63.

Garsed, K., Chernova, J., Hastings, M., Lam, C., Marciani, L., Singh, G. et al. (2014). A Randomised Trial of Ondansetron for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome with Diarrhoea, 63(10): 1617–25.

Gebhardt, C., Hirschberger, J., Rau, S., Arndt, G., Krainer, K., Schweigert, F. J. et al. (2009). Use of C-Reactive Protein to Predict Outcome in Dogs with Systemic Inflammatory Response Syndrome or Sepsis: Original Study. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 19(5): 450–58.

Goggs, R. & Letendre, J. (2019). Evaluation of the host cytokine response in dogs with sepsis and noninfectious systemic inflammatory response syndrome. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 1-11.

Goggs, R. A. N., & Lewis, D. H. U. (2014). Multiple Organ Dysfunction Syndrome. In: D. C. Silverstein & K. Hopper (Eds.). *Small Animal Critical Care Medicine* (2^a ed., pp. 35-45). St. Louis: Saunders Elsevier.

Goineau, S., & Castagné, V. (2016). Comparison of Three Preclinical Models for Nausea and Vomiting Assessment. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 82: 45–53.

Gommeren, K., Demas, I., Garcia, A., Bauer, N., Moritz, A., Roth, J., & Peeters, D. (2017). Inflammatory Cytokine and C-Reactive Protein Concentrations in Dogs with Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 28(1): 9–19.

Gori, E., Lippi, I., Guidi, G., Perondi, F., Pieriri, A., & Marchetti, V. (2019). Acute Pancreatitis and Acute Kidney Injury in Dogs. *The Veterinary Journal*, 245: 77–81.

Grobman, M., & Reinero, C. (2016). Investigation of Neurokinin-1 Receptor Antagonism as a Novel Treatment for Chronic Bronchitis in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(3): 847–52.

Hagbom, M., Novak, D., Ekstrom, M., Khalid, Y., Andersson, M., Lindh, M. et al. (2017). Ondansetron Treatment Reduces Rotavirus Symptoms - A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Trial. *PLoS ONE*, 12(10): 1–13.

Hamacher, L., Dörfelt, R., Müller, M., & Wess, G. (2015). Serum Cardiac Troponin I Concentrations in Dogs with Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(1): 164–70.

Hay Kraus, B. L. (2017). Spotlight on the perioperative use of Maropitant citrate. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 8: 41-51.

Hay Kraus, B. L. (2014a). Efficacy of Orally Administered Maropitant Citrate in Preventing Vomiting Associated with Hydromorphone Administration in Dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 244(10): 1164–69.

Hay Kraus, B. L. (2014b). Effect of Dosing Interval on Efficacy of Maropitant for Prevention of Hydromorphone- Induced Vomiting and Signs of Nausea in Dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1015–20.

Hay Kraus, B. L. (2013). Efficacy of Maropitant in Preventing Vomiting in Dogs Premedicated with Hydromorphone. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 40(1): 28–34.

Huang, S-C, & Korlipara, V. L. (2010). Neurokinin-1 Receptor Antagonists: A Comprehensive Patent Survey. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 20(8): 1019–45.

Ibrahim, K., & Ansari, K. A. (2016). Flavored Intravenous Ondansetron Administered Orally for the Treatment of Persistent Vomiting in Children. *Journal of Tropical Pediatrics*, 62(4): 288–92.

Jacobi, J. (2002). Pathophysiology of sepsis. *Am J Health-Syst Pharm*, 59 (Suppl. 1), S3-S8.

Jansen, M. P. B., Pulskens, W. P., Butter, L. M., Florquin, S., Juffermans, N. P., Roelofs, J. J. T. H. et al. (2018). Mitochondrial DNA is released in urine of SIRS Patients with Acute Kidney Injury and Correlates with Severity of Renal Dysfunction. *Shock* 49(3): 301-310.

Johnson, R. A. (2014). Maropitant Prevented Vomiting but Not Gastroesophageal Reflux in Anesthetized Dogs Premedicated with Acepromazine-Hydromorphone. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 41(4): 406–10.

Johnston, K. D., Lu, Z. & Rudd, J. A. (2014). Looking beyond 5-HT₃ Receptors: A Review of the Wider Role of Serotonin in the Pharmacology of Nausea and Vomiting. *European Journal of Pharmacology*, 722(1): 13–25.

Kato, S. (2013). Role of Serotonin 5-HT₃ Receptors in Intestinal Inflammation. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 36(9): 1406–9.

Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2010). *Basic & Clinical Pharmacology*. LANGE, 11ª Edição.

Kenward, H., Elliot, J., Lee, T. & Pelligand, L. (2017). Anti-nausea effects and pharmacokinetics of ondansetron, maropitant and metoclopramide in a low-dose

cisplatin model of nausea and vomiting in the dog: a blinded crossover study. *BMC Veterinary Research*, 13:244.

King, E. G., Bauzá, G. J., Mella, J. R., & Remick, D.G. (2014). Pathophysiologic mechanisms in septic shock. *Lab Invest*, 94: 4-12.

Koh, R. B., Isaza, N., Xie, H., Cooke, K., Robertson, S. A. (2014). Effects of Maropitant, Acepromazine, and Electroacupuncture on Vomiting Associated with Administration of Morphine in Dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 244(7): 820–29.

Koretz, R. L., Avenelli, A., Lipman, T. O. (2007). Does Enteral Nutrition Affect Clinical Outcome? A systematic review of the randomized trials. *American Journal Of Clinical Nutrition*, 102: 412-429.

Krammes, S. K., Jacobs, T., Clark, J. M., & Lutes, R. E. (2013). The Effect of Intravenous Ondansetron on the QT Interval of Patients' Electrocardiograms in the Pediatric Emergency Department. *Pediatric Emergency Care*, 29(10): 1134.

Kretzing, S., Abraham, G., Seiwer, B., Ungemach, F. R., Krugel, U., Teicher, J. et al. (2011). In vivo assessment of antiemetic drugs and mechanism of lycorine-induced nausea and emesis. *Molecular Toxicology*, 85: 1565-1573.

Lalani, N., & Gaco, D. (2015). Medicine by the Numbers in Children and Adolescents. *American Family Physician*, 91(7): 271913.

Lesman, S. P., Boucher, J. F., Grover, G. S., Cox, & S. R., Bidgood, T. L. (2013). 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*, 36(5): 462–70.

Li, K., Vo, K., Lee, B. K., Addo, N., Coralic, Z. (2018). Effect of a Single Dose of i.v. Ondansetron on QTc Interval in Emergency Department Patients. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 75(5): 276–82.

Li, M., Hu, X., Tan, Y., Yang, B., Li, K., Tang, Z. (2016). Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Efficacy and Safety of Ondansetron in Preventing Postanesthesia Shivering. *International Journal of Surgery*, 35: 34–43.

MacDougall, M. R., & Sharrma, S. (2019). Physiology, Chemoreceptor Trigger Zone.

Maehara, T., Matsumoto, K., Horiguchi, K., Kondo, M., Iino, S., Hori, S. et al. (2015). Therapeutic Action of 5-HT₃ Receptor Antagonists Targeting Peritoneal Macrophages in Post-Operative Ileus. *British Journal of Pharmacology*, 172(4): 1136–47.

Mansfield, C., & T. Beths. (2015). Management of Acute Pancreatitis in Dogs: A Critical Appraisal with Focus on Feeding and Analgesia. *Journal of Small Animal Practice*, 56(1): 27–39.

Mantyn, P.W., Gates, T., Mantyn, C. R., (1989). Autoradiographic localization and characterization of tachykinin receptor bindings sites in the rat brain and peripheral tissues. *The Journal of Neuroscience*, 9:258-279.

Mason, S. L., Grant, I. A., Elliot, J., Cripps, P., & Blackwood, L. (2014). Gastrointestinal Toxicity after Vincristine or Cyclophosphamide Administered with or without Maropitant in Dogs: A Prospective Randomised Controlled Study. *Journal of Small Animal Practice*, 55(8): 391–98.

Mazzafero, E. M., Rudloff, E., & Kirby, R. (2002). Role of albumin in the veterinary critically ill patient. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 12(2): 113-124.

Mikawa, S., Yamamoto, S., Islam, M. S., Kaji, N., Murata, T., Mizuno, R. et al. (2015). Anti-Emetic Drug Maropitant Induces Intestinal Motility Disorder but Not Anti-Inflammatory Action in Mice. *Journal of Veterinary Medical Science*, 77(10): 1195–99.

Mylonakis, M., Kalli, I., & Rallis, T. (2016). Canine Parvoviral Enteritis: An Update on the Clinical Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Veterinary Medicine: Research and Reports Volume*, 7: 91–100.

Nemzek, J. A., Agrodnia, M. D., & Hauptman, J. G. (2007). Breed-specific pro-inflammatory cytokine production as a predisposing factor for susceptibility to sepsis in dogs. *Journal of Veterinary Medicine and Critical Care* 17(4): 368-372.

Okano, S., Yoshida, M., Fukushima, U., Higuchi, S., Takase, K., Hagio, M. (2002). Usefulness of Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria as an Index

for Prognosis Judgement. *Veterinary Record*, 150(8): 245–46.

Palm, C. (2019). Acute Azotemia. *Textbook of Small Animal Emergency Medicine*. Wiley Blackwell, 94: 595-600.

Prucha, S., Bellingan, G., & Zazula, R. (2015). Sepsis biomarkers. *Clin Chim Acta*, 440: 97-103.

Randels, A. (2015). Proceedings of Internacional Veterinary Emergency and Critical Care Symposium 2015.

Randels, A. (2013). Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Veterinary Technician*, 1–7.

Rau, S. E., Barber, L. G., & Burgess, K. E. (2010). Efficacy of Maropitant in the Prevention of Delayed Vomiting Associated with Administration of Doxorubicin to Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(6): 1452–57.

Robertson, C. M., & Coopersmith, C. M. (2006). The systemic inflammatory response syndrome. *Microbes Infect*, 8(5): 1382-1389.

Roila, F., & Del Favero, A. (1995). Ondansetron Clinical Pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics*, 29(2): 95–109.

Sedlacek, H. S., Ramsey, D. S., Boucher, J. F., Eagleson, J. S., Conder, G. A. & Clemence, R. G. (2008). Comparative efficacy of Maropitant and selected drugs in preventing emesis induced by centrally or peripherally acting emetogens in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology Theraphy*, 31: 533-537.

Shaikh, S. I., Nagarekha, D., Hegade, G., & Marutheesh, M. (2016). Postoperative nausea and vomiting: A simple yet complex problem. *Anesthesia Essays and Researches*, 10(3): 388-396.

Sharp, C. R. (2019). Systemic Inflammatory Response Syndrome, Sepsis, and Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *Textbook of Small Animal Emergency Medicine*. Wiley Blackwell, 159: 1030-1037.

Simino, G. P. R., Marra, L. P., Gurgel de Andrade, E. I., Asis Acúrcio, F., Reis, I. A., De Araújo, V. E. et al. (2016). Efficacy, Safety and Effectiveness of Ondansetron Compared to Other Serotonin-3 Receptor Antagonists (5-HT₃RAs) Used to Control

Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 9(9): 1183–94.

Singh, N. N., Rai, A., Selhorst, J. B., & Acharya, J. N. (2009). Ondansetron and Seizures. *Epilepsia*, 50(12): 2663–66.

Somers, G. I., Harris, A. J., Bayliss, M. K., & Houston, J. B. (2007). The Metabolism of the 5HT₃antagonists Ondansetron, Alosetron and GR87442 I: A Comparison of in Vitro and in Vivo Metabolism and in Vitro Enzyme Kinetics in Rat, Dog and Human Hepatocytes, Microsomes and Recombinant Human Enzymes. *Xenobiotica*, 37(8): 832–54.

Sopo, S. M., Bersani, G., Monaco, S., Cerchira, G., Lee, E., Campbell, D. et al. (2017). Ondansetron in Acute Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, a Retrospective Case–control Study. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 72(4): 545–51.

Sullivan, L. A., Lenberg, J. P., Boscan,P., Hackett, T .T., & Twedt, D.C. (2018). Assessing the Efficacy of Maropitant Versus Ondansetron in the Treatment of Dogs with Parvoviral Enteritis. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 54(6): 338–43.

Torrente, C., Manzanilla, E. G., Bosch, L., Fresno, L., Rivera del Alamo, M., Andaluz, A. et al. (2015). Plasma Iron, C-Reactive Protein, Albumin, and Plasma Fibrinogen Concentrations in Dogs with Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 25(5): 611–19.

Trepanier, L. (2010). Acute Vomiting in Cats. Rational Treatment Selection. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12(3): 225–30.

Tsukamoto, A., Ohgoda, M., Haruki, N., Hori, M., & Inomata, T. (2018). The anti-inflammatory action of maropitant in a mouse model of acute pancreatitis. *Journal of Veterinary Medical Science*, 80(3), 492-498.

Tsukamoto, A., Sugimoto, T., Onuki, Y., Shinoda, H., Mihara, T., Hori, M. et al. (2017). The 5-HT₃ Receptor Antagonist Ondansetron Attenuates Pancreatic Injury in Cerulein-Induced Acute Pancreatitis Model. *Inflammation*, 40(4): 1409–15.

Tuluc, F., Lai, J. P., Kilpatrick, L. E., Evans, D. L., Douglas, S. D. (2009).

Neurokinin 1 Receptor Isoforms and the Control of Innate Immunity. *Trends in Immunology*, 30(6): 271–76.

Vail, D. M., Rodabaugh, H. S., Conder, G. A., Boucher, J. F., Mathur, S. (2007). Efficacy of Injectable Maropitant (Cerenia™) in a Randomized Clinical Trial for Prevention and Treatment of Cisplatin-Induced Emesis in Dogs Presented as Veterinary Patients. *Veterinary and Comparative Oncology*, 5(1): 38–46.

Valverde, A., Cantwell, S., Hernández, J., & Brotherson, C. (2004). Effects of Acepromazine on the incidence of vomiting associated with opioid administration in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 31: 40-45.

Vandael, E., Vanderberk, B., Vanderberghe, J., Pincé, H., Willems, R., Foulon, V. (2017). Incidence of Torsade de Pointes in a Tertiary Hospital Population. *International Journal of Cardiology*, 243: 511–15.

Venn, E. C., Preisner, K., Boscan, P. L., Twedt, D. C., & Sullivan, L. A. (2017). Evaluation of an Outpatient Protocol in the Treatment of Canine Parvoviral Enteritis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 27(1): 52–65.

Watson, P. (2015). Pancreatitis in Dogs and Cats: Definitions and Pathophysiology. *Journal of Small Animal Practice*, 56(1): 3–12.

Weledji, E. P. (2014). Cytokines and Postoperative Hyperglycaemia: From Claude Bernard to Enhanced Recovery after Surgery, 3(1), 1-6.

Williams-Fritze, M. J., Scholz, J. A. C., Zeiss, C., Deng, Y., Wilson, S. R., Franklin, R. et al. (2011). Maropitant Citrate for Treatment of Ulcerative Dermatitis in Mice with a C57BL/6 Background. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science : JAALAS*, 50(2): 221–26.

Yalcin, E., & Keser, G. O.. (2017). Comparative Efficacy of Metoclopramide, Ondansetron and Maropitant in Preventing Parvoviral Enteritis-Induced Emesis in Dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 40(6): 599–603.

Yazbeck-Karam, V. G., Siddik-Sayyid, S. M., Barakat, H. B., Korjian, S., & Aouad, M. T. (2017). Haloperidol versus Ondansetron for Treatment of Established Nausea and Vomiting Following General Anesthesia: A Randomized Clinical Trial. *Anesthesia and Analgesia*, 124(2): 438–44.

ANEXOS

Anexo I

Terapia analgésica multimodal para pancreatite aguda (adaptada de Mansfield & Beths, 2015)

Dor Suave	Buprenorfina (10-40 µg/Kg cada 6/8 horas IM ou IV) ou Metadona (0,1-1 mg/Kg cada 2/4 horas IV, IM ou SC) Iniciar sempre com a dose e frequência mais elevada e reduzir assim que a dor estiver controlada
Dor Moderada	Buprenorfina (10-40 µg/Kg cada 6/8 horas IM ou IV) ou Metadona (0,1-1 mg/Kg cada 2/4 horas IV, IM ou SC) + Infusão de Cetamina (5-20 µg/Kg/minuto CRI) e Lidocaína (25-50 µg/Kg/minuto CRI) Quando a dor estiver controlada reduzir em primeiro lugar a CRI de Cetamina e depois parar, de seguida reduzir CRI de Lidocaína e depois parar e só depois reduzir dose e frequência de opioides
Dor Severa	Epidural com morfina (0,1 mg/Kg) ou infusão de fentanil (0,2-0,8 µg/Kg/minuto CRI) + Infusão de Cetamina (5-20 µg/Kg/minuto CRI) e Lidocaína (25-50 µg/Kg/minuto CRI)

Anexo II

Causas de vômito (Flores & Mandell, 2019)

Gastrointestinais	Extragastróintestinais
• Alergias alimentares • Corpo Estranho • Neoplasia • Intussuscepção • Vírus (parvovirus) • Bactérias (Campylobacter, Salmonella, Clostridium spp.,	• Urémia • Pancreatite • Cetoacidose Diabética • Doença hepática ou hepatobiliar • Peritonite • Prostatites • Drogas ou tóxicos

Helicobacter) • Parasitas • Doença inflamatória intestinal • Úlceras gástricas por AINES, antibióticos, quimioterapia • Gastrite urémica • Toxinas • Constipação • Gastroenterite hemorrágica	• Hipoadrenocorticismo • Hipertiroidismo • Doença vestibular • Desordens electrolíticas • Encefalopatia hepática
--	--

Anexo III

Dados da amostra populacional (n=30) utilizados para a análise estatística.

Legenda:

Categoria	0	1	2
C_R	Raça Definida	Raça Indefinida	
C_P	≤ 15 Kg	> 15 Kg	
C_I	≤ 2 anos	2-7 anos	> 7 anos
C_E	Infecciosas	Metabólicas	Intoxicações
C_V	Parou de vomitar em ≤ de 12h	Parou de vomitar em > de 12h	
C_{FC}	Estabilizou a FC em ≤ de 12h	Estabilizou a FC em > de 12h	
C_{FR}	Estabilizou a FR em ≤ de 12h	Estabilizou a FR em > de 12h	
C_T	Estabilizou a temperatura em ≤ de 12h	Estabilizou a temperatura em > de 12h	
C_{DI}	≤ 5 dias	> 5 dias	

Grupo	C _R	C _P	C _I	C _E	C _V	C _{FC}	C _{FR}	C _T	C _{DI}
GM	1	0	0	0	0	1	0	0	0
GM	0	0	1	2	0	0	0	1	0
GM	0	0	1	1	0	0	1	0	0
GM	1	0	0	2	0	1	1	0	0
GM	1	0	2	1	1	0	0	0	0
GM	0	1	2	1	0	1	1	0	0
GM	0	0	1	0	1	1	0	1	0
GM	1	0	0	0	1	1	0	1	1
GM	1	0	1	2	0	1	1	1	0

GM	0	0	0	1	0	1	0	1	1
GO	1	0	2	1	1	1	0	1	0
GO	0	0	0	1	0	1	1	1	0
GO	0	0	0	0	1	1	1	1	1
GO	1	1	2	1	0	0	0	1	0
GO	0	1	2	1	0	1	1	1	0
GO	1	0	2	1	0	1	1	1	0
GO	0	1	2	1	0	1	1	1	0
GO	1	0	1	1	0	0	0	0	0
GO	1	1	1	1	0	0	1	0	0
GO	1	1	2	1	0	0	0	0	0
GMO	0	0	1	1	1	1	0	0	0
GMO	1	1	1	1	0	1	0	1	0
GMO	0	0	1	1	1	1	0	1	1
GMO	0	1	1	1	0	0	0	1	0
GMO	1	0	1	1	0	1	0	1	0
GMO	0	0	1	1	0	1	1	1	1
GMO	1	1	0	0	0	1	0	1	0
GMO	1	0	0	0	1	1	0	1	1
GMO	1	0	0	0	1	1	0	1	0
GMO	1	0	1	1	0	0	1	1	0