

## CITRATO DE MAROPITANT

ANTIEMÉTICO

### FÓRMULA MOLECULAR

$C_{32}H_{40}N_2O C_6H_8O_7 H_2O$

### PESO MOLECULAR

678,82 g/mol

### CAS

359875-09-5

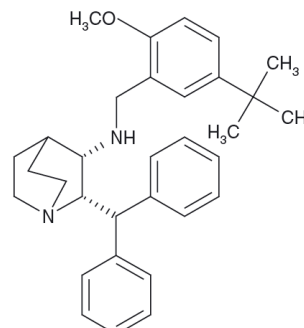
### DCB

NA

### CLASSE

Antiemético

### ESTRUTURA QUÍMICA



### INDICAÇÃO

#### USO EXCLUSIVO VET

Maropitant é indicado para uso como antiemético em cães e gatos, inibindo o vômito provocado por estímulos centrais e periféricos. É eficaz na inibição dos vômitos associados à quimioterapia, doença gastrointestinal, toxinas, nefropatias, estímulo vestibular (cinetose), por sulfato de cobre e apomorfina.<sup>1,2</sup>

Maropitant pode ser usado em gatos de modo seguro e eficaz para o tratamento de vômitos de diferentes etiologias, como a cinetose e a estimulação por agentes emetogênicos, como por exemplo dexmedetomidina e morfina.<sup>1,3</sup>

Pode ser usado também como prevenção e tratamento do vômito agudo em cães, inclusive aqueles refratários a outros antieméticos, ou de difícil controle (como emese causada por quimioterapia e uremia).<sup>4</sup>

### MECANISMO DE AÇÃO

O Maropitant é um antagonista seletivo do receptor da neuroquinina-1 (NK1), que atua no sistema nervoso central bloqueando a Substância P, principal neurotransmissor envolvido no vômito.<sup>2,4</sup>

Maropitant suprime a emese mediada tanto periférica como centralmente. O maropitant não afeta o tempo de esvaziamento gástrico ou o tempo de trânsito intestinal, mas pode diminuir os padrões de pressão de contração do intestino delgado.<sup>2</sup>

### FARMACOCINÉTICA

Em cães, o maropitant é rapidamente absorvido após administração oral (VO) e subcutânea (SC). As concentrações plasmáticas máximas (T<sub>max</sub>) ocorrem em menos de 1 hora após a administração subcutânea de 1 mg/kg e menos de 2 horas após a administração oral de 2 ou 8 mg/kg. Após a administração oral, a biodisponibilidade é de 24% (2 mg/kg) e 37% (8 mg/kg), sugerindo um metabolismo de primeira passagem que se torna saturado com a dose mais elevada. O estado de alimentação não afeta a biodisponibilidade.<sup>2</sup>

O maropitant segue uma farmacocinética (PK) não linear em doses terapêuticas orais, mas PK aproximadamente linear em doses mais elevadas (20–50 mg/kg). A biodisponibilidade é de 91% após administração subcutânea de 1 mg/kg. Uma taxa de acúmulo de 1,5 ocorre após o uso uma vez ao dia de maropitant por 5 dias consecutivos a 1 mg/kg SC ou 2 mg/kg VO. A taxa de acúmulo é de 2,18 após 2 dias consecutivos com 8 mg/kg VO diariamente.<sup>2</sup>

## CITRATO DE MAROPITANT

### ANTIEMÉTICO

O metabolismo hepático do maropitant envolve duas enzimas do citocromo P450: CYP2D15 (baixa capacidade, alta afinidade) e CYP 3A12 (alta capacidade, baixa afinidade). A cinética não linear em doses orais de 2–16 mg/kg pode ser devida à saturação da enzima de baixa capacidade e maior envolvimento do CYP3A12 em doses mais altas. Vinte e um metabólitos foram identificados, sendo o principal metabólito (farmacologicamente ativo) o CJ-18.518, um produto da hidroxilação. A ligação do maropitant às proteínas plasmáticas é elevada (99,5%). A meia-vida é de 8,84 horas (intervalo: 6,07–17,7 horas) para 1 mg/kg SC; 4,03 horas (intervalo: 2,58–7,09 horas) para 2 mg/kg. O maropitant é eliminado principalmente pelo fígado. A recuperação urinária do maropitant e do seu principal metabólito é mínima (<1%). Grandes variações farmacocinéticas interpacientes foram observadas. Em gatos, a biodisponibilidade é de cerca de 50% (VO) e 100+% (SC). A meia-vida de eliminação terminal é de aproximadamente 15 horas.<sup>2</sup>

### EFEITOS ADVERSOS

Maropitant é bem tolerado em cães. Estudos pré-clínicos e clínicos avaliaram a segurança do maropitant, demonstrando que o medicamento é seguro quando administrado em doses 3 e 5 vezes superiores às aquelas descritas em bula. Entre os efeitos colaterais observados nestes ensaios, incluíram salivação excessiva e tremores musculares.<sup>1,2</sup>

Em gatos, o maropitant é bem tolerado em doses que excedam o intervalo de doses antieméticas eficazes do medicamento em pelo menos um fator de 10 vezes superior. Não foram observados sinais clínicos adversos ou achados patológicos de segurança em doses elevadas.<sup>1,2,5</sup>

### CONTRAINDICAÇÕES

A segurança do uso de maropitant não foi avaliada em cães utilizados para reprodução, cadelas gestantes ou lactantes. O maropitant só deve ser utilizado em cadelas gestantes ou lactantes após uma avaliação benefício/risco pelo veterinário.<sup>2,4</sup>

Usar com cautela em filhotes com menos de 3 meses de idade e com insuficiência hepática.<sup>4</sup> Foi observado uma maior frequência e maior gravidade da evidência histológica de hipoplasia da medula óssea em filhotes tratados com maropitant do que em filhotes de controle.<sup>2</sup>

A administração repetida provoca acúmulo do medicamento, e doses elevadas são associadas à menor depuração. Devido ao acúmulo, o maropitant não deve ser administrado por mais de 5 dias consecutivos. Deve-se dar um intervalo de 48 horas, para eliminação, antes da instituição de outro período de tratamento. Os efeitos e a farmacocinética do maropitant não são afetados por nefropatias.<sup>1</sup>

Utilizar com precaução em animais com disfunção hepática, uma vez que o maropitant é metabolizado pelo fígado.<sup>2</sup>

### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O maropitant é usado com segurança em associação a outros medicamentos, incluindo anestésicos e antitumorais. Dado seu mecanismo de ação único, interações medicamentosas não foram identificadas.<sup>1</sup>

Durante estudos de campo de segurança e eficácia, vários medicamentos foram usados concomitantemente com o maropitant. A medicação associada mais comum foi o metronidazol. Outros medicamentos concomitantes normalmente usados, sem interações medicamentosas, incluem: solução dextrose/ringer IV, cloreto de sódio IV, amoxicilina, ampicilina, cefazolina, cefalexina, enrofloxacina, sulfametoxazol/trimetoprim, famotidina, sucralfato, cimetidina, dexametasona, ivermectina, ivermectina/pirantel, pirantel, lufenuron/milbemicina, milbemicina, moxidectina, vitamina B e vacinas.<sup>2</sup>

## CITRATO DE MAROPITANT

ANTIEMÉTICO

### DOSES

#### CÃES

**Prevenção do vômito agudo:** 2 mg/kg, via oral, 1 vez ao dia, por até 5 dias consecutivos.<sup>1,2</sup>

*Nota: se necessário terapia mais prolongada, é recomendado uma pausa de 48 horas devido ao acúmulo do fármaco.*

**Prevenção do vômito induzido cinetose (enjoo de movimento):** 8 mg/kg, via oral, 2 horas antes da viagem, por até 2 dias consecutivos.<sup>1,2</sup>

*Nota: jejum de uma hora antes da administração.*

#### GATOS

**Todas as causas de vômitos, incluindo cinetose:** 1 mg/kg, via oral, 1 vez ao dia.<sup>2,4,5</sup>

### FARMACOTÉCNICA

#### Sugestão de excipientes:

**Cápsula:** Lauril sulfato de sódio 1%, aerosil 0,2%, amido 25%, celulose microcristalina 65,8%, glicolato de amido sódico 8%.<sup>6</sup>

**Biscoito:** Biscovet®

**Pasta:** Pastavet®

### MODO DE CONSERVAÇÃO

Armazenar em recipiente fechado, protegido da luz e umidade, sob temperatura de 15 a 30°C.

### REVISÃO DE LITERATURA - CÃES

#### MATSUYAMA, 2022 <sup>7</sup>

Estudo observacional de cães portadores de tumor, administrados com uma dose única de 25 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina (DOX) IV, seguida pela administração de maropitant PO uma vez ao dia na dose de 2 mg/kg por 5 dias. Maropitant reduziu a incidência de vômito e diarreia em cães tratados com 25 mg/m<sup>2</sup> de DOX, porém, cuidados de suporte adicionais podem ser necessários para cães que apresentem demais efeitos colaterais de DOX, como inapetência e neutropenia.

#### CARTAGENA-ALBERTUS et al., 2019 <sup>8</sup>

Estudo envolvendo 168 cães com câncer que receberam paclitaxel com maropitant ou paclitaxel com maropitant e loperamida. A combinação de maropitant e loperamida foi considerada segura para uso em cães portadores de tumor, sem efeitos tóxicos clinicamente relevantes que exigissem intervenção veterinária. A combinação de maropitant e loperamida foi altamente eficaz na redução ou prevenção dos efeitos adversos gastrointestinais induzidos pelo paclitaxel em cães portadores de tumor.

#### RAU; BARBER; BURGESS, 2010 <sup>9</sup>

Estudo avaliou a eficácia do maropitant na prevenção do vômito tardio associado à administração de doxorubicina em cães. Os cães receberam DOX na dose de 30 mg/m<sup>2</sup> (25 mg/m<sup>2</sup> para peso <10 kg). Maropitant (2 mg/kg PO) ou um controle placebo foi administrado uma vez ao dia por 5 dias consecutivos, começando no dia seguinte ao tratamento com DOX. Os resultados deste estudo suportam que o maropitant é eficaz na prevenção do vômito tardio associado a administração de DOX. Tanto a incidência quanto a gravidade dos vômitos diminuíram significativamente quando cães foram tratados profilaticamente com Maropitant em comparação com placebo, podendo assim melhorar a qualidade de vida e eliminar a necessidade de reduções

## CITRATO DE MAROPITANT

### ANTIEMÉTICO

de dose em certos cães. Um achado inesperado foi que um número significativamente menor de cães que apresentaram diarreia quando tratados com Maropitant e que esses episódios também foram significativamente menos graves.

#### **AMBROSINI et al., 2016<sup>10</sup>**

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

#### **HAY KRAUS, 2013<sup>11</sup>**

Maropitant (1,0 mg/kg SC) administrado 1 hora antes da pré-medicação com opioides, foram evitados vômitos, ânsia de vômito e sinais de náusea.

#### **BENCHAOUI et al., 2007<sup>12</sup>**

O maropitant é o primeiro antagonista do receptor NK1 desenvolvido para tratar e prevenir a emese em cães. É administrado por injeção subcutânea (SC) a 1 mg/kg ou oralmente (VO) em forma de comprimido, a 2 ou 8 mg/kg, dependendo da indicação. A biodisponibilidade absoluta do Maropitant foi marcadamente superior (90,7%) após administração SC do que após administração oral (23,7% na dose de 2 mg/kg e 37,0% na dose de 8 mg/kg). A diferença na biodisponibilidade entre as duas doses orais reflete a cinética não linear que caracteriza a distribuição do Maropitant no intervalo de doses de 2 - 8 mg/kg. A concentração máxima de fármaco no plasma (C<sub>max</sub>) ocorreu 0,75 h (t<sub>max</sub>) após administração SC a 1 mg/kg e 1,7 e 1,9 h após a administração oral nas doses de 8 e 2 mg/kg, respectivamente. A meia-vida terminal aparente do Maropitant foi de 7,75, 4,03 e 5,46 h após administração de 1 mg/kg (SC), 2 mg/kg (VO) e 8 mg/kg (VO), respectivamente. O estado de alimentação não teve efeito na biodisponibilidade oral. Ocorreu acúmulo limitado após administração uma vez ao dia de Maropitant por cinco dias consecutivos a 1 mg/kg (SC) ou 2 mg/kg (VO). Na dose de 8 mg/kg (VO) uma vez ao dia por dois dias consecutivos, a AUC<sub>0-24h</sub> média (segunda dose) foi 218% do valor da primeira dose. A recuperação urinária do Maropitant foi mínima (<1%), apoiando assim a evidência de que a metabolização do Maropitant é principalmente hepática.

### REVISÃO DE LITERATURA - GATOS

#### **MARTIN-FLORES, 2017<sup>3</sup>**

Estudo avaliou também a eficácia do maropitant oral administrado 2,0 - 2,5 horas antes do mesmo protocolo de pré-medicação para simular a administração na manhã do procedimento anestésico. Oitenta e três gatos receberam 8,0 mg (dose média de 2,9 mg/kg) PO antes de dexmedetomidina (20 µg/kg) e morfina (0,1 mg/kg) IM. Tal como no estudo anterior, o maropitant diminuiu significativamente a incidência de ânsia de vômito e emese. Vômitos ocorreram em 13% dos gatos tratados com maropitant comparativamente a 32% dos gatos do grupo controle. Da mesma forma, ânsia de vômito ocorreu em 13% dos gatos maropitant e 36% dos gatos do grupo controle. Entretanto, neste estudo, o maropitant não diminuiu a sialorreia ou o lambeo dos lábios. É provável que um intervalo maior entre a administração de maropitant e a medicação pré-anestésica resulte em maior eficácia antiemética. Esses resultados sugerem que o maropitant pode ser útil para administração matinal para prevenir vômitos em gatos que requerem sedação ou anestesia; no entanto, mais estudos são necessários para determinar os regimes de dose ou intervalo de administração.

## CITRATO DE MAROPITANT

### ANTIEMÉTICO

#### **MARTIN-FLORES, 2016<sup>13</sup>**

Estudo avaliou a eficácia da formulação oral de Maropitant na prevenção de vômitos perianestésicos e sinais de náusea. Os sinais de náusea incluíam lamber os lábios ou sialorreia, identificada como um líquido claro ou espumoso ao redor dos lábios com ou sem gotejamento. Noventa e oito gatos receberam 8,0 mg (dose média de 2,5 mg/kg) PO 18 horas antes da pré-medicação com dexmedetomidina (20 µg/kg) e morfina (0,1 mg/kg) IM. O objetivo era simular a dosagem na noite anterior a um procedimento anestésico planejado. O maropitant diminuiu significativamente os vômitos (4%) em comparação com o grupo de controle (40%). O maropitant também diminuiu significativamente a incidência de ânsia de vômito em gatos (8% vs 40%). Tal como nos cães, o maropitant oral não diminuiu significativamente a incidência de sialorreia (21% para o maropitant em comparação com 22% para o controle). No entanto, o grupo maropitant teve uma diminuição significativa na incidência de lamber os lábios (30% vs 52% para o controle), o que pode ser interpretado como um dos sinais de náusea em gatos.

#### **HICKMAN et al., 2008<sup>5</sup>**

Estudo caracterizou a segurança, farmacocinética e efeitos antieméticos do antagonista seletivo do receptor NK-1 maropitant no gato. Maropitant foi bem tolerado em gatos em doses que excediam o intervalo de doses antieméticas eficazes do medicamento em pelo menos um fator de 10 e não foram observados sinais clínicos adversos ou achados patológicos de segurança em nenhuma dose. A farmacocinética do maropitant em gatos foi determinada após administração de dose única oral, intravenosa e subcutânea. Maropitant teve uma meia-vida terminal de 13 - 17 h e uma biodisponibilidade de 50 e 117% quando administrado PO e SC, respectivamente. A eficácia foi determinada contra a emese induzida por xilazina ou por movimento. Uma dosagem de 1 mg/kg de maropitant administrada IV, SC ou PO impediu a emese provocada pela xilazina. O composto apresentou boa atividade antiemética oral e longa duração de ação (24 h). Maropitant (1,0 mg/kg) foi altamente eficaz na prevenção da emese induzida por movimento em gatos. Esses estudos indicam que o maropitant, antagonista do receptor NK-1, é bem tolerado, seguro e possui excelentes propriedades antieméticas em gatos.

#### **HAY KRAUS, 2017<sup>14</sup>**

Este artigo revisa as informações básicas e literatura, incluindo recomendações clínicas com relação ao uso perioperatório de maropitant em pacientes veterinários caninos e felinos. O maropitant é um potente antagonista seletivo dos receptores da neuroquinina (NK-1) que bloqueia a ação farmacológica da SP no sistema nervoso central. O Maropitant está disponível em formulação injetável e em comprimidos e aprovado para uso em cães e gatos para o tratamento e prevenção de vômitos de várias causas clínicas e enjoo. Quando administrado antes da pré-medicação anestésica, o maropitant previne ou diminui significativamente a incidência de vômitos induzidos por opiáceos e sinais de náuseas em cães e gatos. Maropitant também demonstrou melhorar o retorno pós-operatório à alimentação e ingestão de alimentos em cães.

#### **BASILIO; KUBIS, 2021<sup>15</sup>**

Avaliar se o citrato de maropitant apresenta efeitos analgésicos em cães e gatos. Para isso foi realizada uma pesquisa eletrônica retrospectiva entre os anos 2010 e 2020. Conclui-se que o maropitant diminui o requerimento de anestésicos inalatórios, porém a diminuição da necessidade de resgate analgésico no pós operatório, maior conforto no pós operatório e o real efeito analgésico do maropitant como adjuvante analgésico requerem mais estudos padronizados que possam ser comparados.

## CITRATO DE MAROPITANT

ANTIEMÉTICO

### REFERÊNCIAS

1. PAPICH, M. G. **Manual Saunders Terapia Veterinária - Pequenos e Grandes Animais**. Tradução: Sílvia M. Spada et. al. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 858 p.
2. PLUMB, D. C. **Veterinary Drug Handbook**. 7. ed. Stockholm: Pharma Vet., 2011. 4053 p.
3. MARTIN-FLORES, M. et al. Maropitant administered orally 2–2.5 h prior to morphine and dexmedetomidine reduces the incidence of emesis in cats. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 19, n. 8, p. 876-879, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/1098612X16663595>>. Acesso em: 12 abr. 2023.
4. ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária**. 1 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. 569 p.
5. HICKMAN, M. A. et al. Safety, pharmacokinetics and use of the novel NK-1 receptor antagonist maropitant (Cerenia™) for the prevention of emesis and motion sickness in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 31, n. 3, p. 220-229, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.00952.x>>. Acesso em: 14 abr. 2023.
6. FERREIRA A. O. **Guia Prático da farmácia magistral**. 4 ed. São Paulo: Pharmabooks Editora, 2010. 736 p.
7. MATSUYAMA, F. et al. Evaluation of adverse events in small-breed dogs treated with maropitant and a single dose of doxorubicin. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 36, n. 4, p. 1409-1415, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/jvim.16439>>. Acesso em: 12 abr. 2023.
8. CARTAGENA-ALBERTUS, J. C. et al. Assessment of the administration of maropitant and loperamide to dogs with cancer for the prevention and reduction of adverse effects associated with the administration of paclitaxel. **American journal of veterinary research**, v. 80, n. 6, p. 601-606, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.2460/ajvr.80.6.601>>. Acesso em: 12 abr. 2023.
9. RAU, S. E.; BARBER, L. G.; BURGESS, K. E. Efficacy of maropitant in the prevention of delayed vomiting associated with administration of doxorubicin to dogs. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 24, n. 6, p. 1452-1457, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0611.x>>. Acesso em: 12 abr. 2023.
10. AMBROSINI, F. et al. Efeitos cardiovasculares do uso de citrato de maropitant em cães. **Jornada de Iniciação Científica e Tecnológica**, v. 1, n. 6, 2016. Disponível em: <<https://portaleventos.uffs.edu.br/index.php/JORNADA/article/view/4781>>. Acesso em: 12 abr. 2023.
11. HAY KRAUS, B. L. Efficacy of maropitant in preventing vomiting in dogs premedicated with hydromorphone. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 1, p. 28-34, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2012.00788.x>>. Acesso em: 12 abr. 2023.
12. BENCHAOUI, H. A. et al. The pharmacokinetics of maropitant, a novel neurokinin type-1 receptor antagonist, in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 30, n. 4, p. 336-344, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2007.00877.x>>. Acesso em: 12 abr. 2023.
13. MARTIN-FLORES, M. et al. Evaluation of oral maropitant as an antiemetic in cats receiving morphine and dexmedetomidine. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 18, n. 11, p. 921-924, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/1098612X15613389>>. Acesso em: 12 abr. 2023.
14. HAY KRAUS, B. L. Spotlight on the perioperative use of maropitant citrate. **Veterinary Medicine: Research and Reports**, p. 41-51, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.2147/VMRR.S126469>>. Acesso em: 12 abr. 2023.
15. BASILIO, B. C. C.; KUBIS, G. M. **Revisão sistemática: efeitos do citrato de maropitant como analgésico em cães e gatos**. 2021. 17 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Positivo, Curitiba. 2021. Disponível em: <<https://repositorio.cruzeirosul.edu.br/jspui/handle/123456789/3311>>. Acesso em: 12 abr. 2023.