

Journal LAVECC



Journal Latinoamericano de Medicina Veterinaria
de Emergencia y Cuidados Intensivos

Volumen 9 Nro.2 junio 2017

MEDICINA VETERINARIA DE EMERGENCIA Y CUIDADOS VETERINARIOS



Consultalo en www.journal.laveccs.org

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA DEL CORAZÓN, FUNCIÓN SISTÓLICA Y DIASTÓLICA Y EQUILIBRIO HEMODINÁMICO EN CANINOS, DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DE UNA INFUSIÓN CONTINUA DE TRAMADOL

Tarragona, L.; Almagro, V.; Zaccagnini, A.; Otero, P.; Lightowler, C.; Rebuelto, M.
Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires.
ltarragona@vet.uba.ar

RESUMEN

Objetivos: Los objetivos del presente estudio fueron evaluar el comportamiento de la actividad eléctrica del corazón, la función sistólica y diastólica, el comportamiento de la presión arterial, la evolución de la oximetría de pulso y la temperatura, luego de la administración de una dosis de carga intravenosa (iv) de 3 mg/kg de tramadol continuado por 2,6 mg/kg/h-1 en caninos Beagle adultos sanos.

Diseño: Estudio prospectivo.

Institución: El presente estudio se realizó en la Unidad de Cardiología del Hospital Escuela de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Buenos Aires.

Animales: Seis caninos Beagle adultos sanos.

Materiales y métodos: Previo a la administración del tramadol se realizó un electrocardiograma de seis derivaciones, ecocardiograma y Doppler cardíaco. Además se midió la saturación arterial de oxígeno (SpO₂), la presión arterial sistólica, diastólica y media (PAS, PAD y PAM) y la temperatura rectal (T°). Luego, los caninos recibieron una dosis de carga de 3 mg/kg de tramadol por vía intravenosa (iv), seguido por 2,6 mg/kg/h-1, repitiéndose las mediciones anteriores a los 5, 15, 30, 45 y 60 minutos posteriores al comienzo de la administración.

Se verificó si existieron diferencias estadísticamente significativas entre los valores basales y durante la infusión de tramadol (1 hora) mediante el test de ANOVA para medidas repetidas, seguido por un post test de Tukey en caso de ser necesario ($p \leq 0.05$).

Resultados: Todos los animales manifestaron un efecto sedante moderado. No se encontraron diferencias significativas entre los valores basales y durante la infusión continua de tramadol para las variables FC (frecuencia cardíaca,

ABSTRACT

Objectives: The objectives of the present study were to evaluate the behavior of the heart's electrical activity, systolic and diastolic function, blood pressure behavior, pulse oximetry evolution and temperature, after the administration of an intravenous (iv) loading dose of 3 mg/kg tramadol followed by 2.6 mg/kg/h-1 in healthy adult Beagle dogs.

Design: Prospective study.

Institution: This study was carried out in the Cardiology Unit of the School Hospital of the Faculty of Veterinary Sciences of the University of Buenos Aires.

Animals: Six healthy adult Beagle dogs.

Materials and methods: A six-lead electrocardiogram, echocardiogram and cardiac Doppler were performed prior to the tramadol administration. In addition, arterial oxygen saturation (SpO₂), systolic, diastolic and mean arterial pressure (SBP, DBP and MAP) and rectal temperature (T°) were measured.

The dogs were given an intravenous (iv) loading 3 mg/kg dose of tramadol, followed by 2.6 mg/kg/h-1, with previous mentioned measures being repeated at 5, 15, 30, 45 and 60 minutes after the beginning of the administration.

In order to determine if statistically significant differences existed between baseline values and during tramadol infusion (1 hour), the ANOVA test for repeated measures, followed by a Tukey post test if necessary ($p \leq 0.05$) were used.

Results: All animals showed a moderate sedative effect. No significant differences were found between baseline values and continuous infusion of tramadol for HR (heart rate, cpm) and duration of QT interval (expressed in seconds). The PR interval (interval duration, sec) experienced a statistically significant increase at the 30th minute post-beginning of tramadol infusion; however, this increase

cpm) y la duración del intervalo QT (expresada en segundos). El intervalo PR (duración del intervalo, seg), experimentó un aumento estadísticamente significativo en el minuto 30 post comienzo de la infusión del tramadol; aunque dicho aumento se mantuvo dentro de los valores límites de referencia para la especie. No se registraron diferencias significativas entre los valores basales y las mediciones realizadas durante la administración de tramadol para las variables estudiadas, con cada una de las técnicas, manteniéndose los mismos dentro de los límites de referencia para la especie. Tampoco se detectaron diferencias estadísticamente significativas para la SpO₂, PAS, PAD, PAM y T°.

Discusión y conclusiones: Los resultados obtenidos muestran que, en caninos, la administración de tramadol por vía iv, a la dosis empleadas en infusión continua, no genera modificaciones significativas en las variables evaluadas del electrocardiograma, ecocardiografía bidimensional y en formato de modo M y ecodoppler, como tampoco en la SpO₂, PAS, PAD y PAM y T°. Si bien en el presente estudio el intervalo PR experimentó un incremento significativo a los 30 minutos de comenzada la infusión, los valores registrados no superaron el valor máximo normal para la especie. Esto demostró que a las dosis de tramadol ensayadas, durante una infusión continua de una hora, no se produjeron alteraciones de ritmo o conducción, ni de la función diastólica y sistólica ni tampoco sobre el equilibrio hemodinámico de los animales.

Palabras claves: electrocardiografía, ecocardiografía, tramadol, caninos

remained within the reference limit values for the species. There were no significant differences between the baseline values and the measurements made during the administration of tramadol for the variables studied with each of the techniques, values being kept within the reference limits for the species. No statistically significant differences were detected for SpO₂, SBP, DBP, MAP and T°.

Discussion and conclusions: The results obtained show that, in dogs, the iv continuous infusion administration of tramadol, at the dose tested in this study, does not generate significant changes in the variables evaluated in the electrocardiogram, two-dimensional echocardiography and M-mode and ecodoppler, as well as in SpO₂, SBP, DBP and MAP and T°.

Although in the present study the PR interval experienced a significant increase at 30 minutes after starting the infusion, the values recorded did not exceed the normal maximum value for the species.

This demonstrated that the tramadol doses tested during a continuous infusion of one hour did not produce modifications of rhythm or conduction, neither of the diastolic and systolic function nor of the hemodynamic balance of the animals.

Introducción:

El tramadol es un opioide sintético empleado como analgésico en humanos y en animales. Pertenece al grupo de los agonistas μ parciales¹, y ha sido incorporado a la práctica veterinaria hace varios años, siendo su uso dirigido a tratar procesos álgidos. Dentro de las indicaciones del tramadol en veterinaria, resultan de gran importancia el control del dolor leve a moderado, el manejo de la analgesia posquirúrgica y, en ciertos casos, el manejo del dolor intraquirúrgico^{1,2}.

El tramadol, aporta efectos sedantes y analgésicos, siendo éstos el resultado de la interacción de esta droga con receptores opioides, especialmente el receptor μ ^{1,2}.

La sobredosis de algunos opioides ha demostrado producir aumento de los intervalos PR y QT y aparición de arritmias en seres humanos y animales^{3,4}. El intervalo QT denominado sístole eléctrica, es el tiempo requerido para la despolarización y repolarización de los ventrículos. El alargamiento del QT está asociado a la aparición de taquiarritmias

y muerte súbita³, por lo que resulta fundamental poder registrar si existieran, diferencias a lo largo del tiempo en un mismo paciente, como consecuencia de la administración de un fármaco.

El intervalo PR, o tiempo de conducción atrio-ventricular, es el tiempo transcurrido desde el inicio del impulso eléctrico desde el nódulo sinusal hasta su llegada a los cardiomiocitos de trabajo. Alargamientos del intervalo PR pueden indicar trastornos en la conducción atrio-ventricular (AV). Estas modificaciones que se observan en la actividad eléctrica podrían asociarse en ciertas ocasiones a alteraciones en la función sistólica, con compromiso de la descarga sistólica, que podría impactar negativamente en el equilibrio hemodinámico y la correcta perfusión y oferta de oxígeno a los diferentes tejidos. Asimismo, diversos fármacos depresores del Sistema Nervioso Central comúnmente empleados en la anestesia pueden deprimir en forma directa la actividad inotrópica cardíaca y de esta manera la función sistólica; es por ello que resulta relevante a la hora de de-

cidir emplear opioides en caninos, conocer de antemano el posible impacto cardiovascular por la administración de los mismos.

OBJETIVOS:

Los objetivos del presente trabajo fueron, en primer lugar detectar las posibles modificaciones en la actividad eléctrica del corazón en caninos beagle adultos sanos, durante la administración de tramadol (dosis de carga: 3 mg/kg iv, continuados por 2,6 mg/kg/h⁻¹); tomando como parámetros los intervalos PR; QT y la frecuencia cardíaca (FC), mediante electrocardiografía.

En segundo lugar estudiar si la administración de tramadol en infusión continua a las dosis ensayadas, produce modificaciones en la función sistólica diastólica, realizando la evaluación a través de ecocardiografía bidimensional y en formato de modo M y ecocardiografía Doppler (espectral y tisular); por último evaluar el comportamiento de la presión arterial sistólica diastólica y media, de la oximetría de pulso y de la temperatura durante la administración del fármaco

MATERIALES Y MÉTODOS:

Este estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Cuidados y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) de la Facultad de Ciencias Veterinarias, UBA, protocolo 2008/37. Se incluyeron 6 caninos Beagle adultos, 5 machos y 1 hembra, de score corporal 3⁵, de peso entre 11,8 a 15,5kg, provenientes de los Caniles de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Buenos Aires.

Previo al comienzo de este estudio, todos los animales fueron evaluados mediante un examen clínico y un perfil de laboratorio de rutina, a fin de constatar el buen estado de salud para poder ser incluidos en el estudio.

Los equipos utilizados fueron: un electrocardiógrafo Cardio Técnica RG 401 digital de 3 canales, un ecógrafo Sonoscape modelo S8, configurado con un transductor phased array multifrecuencia 2P y un monitor multiparamétrico Cardio Técnica modelo MA 507.

Los electrocardiogramas fueron obtenidos con los pacientes en decúbito lateral derecho, calibrando el equipo a una amplitud de 1mv=1cm, registrando dos derivaciones simultáneas, a una velocidad de 50mm/seg para la medición de intervalos, y 25mm/seg para la obtención de la frecuencia cardíaca. En los electrocardiogramas, se tomaron como variables el intervalo PR (seg), el intervalo QT (seg) y la frecuencia cardíaca (FC, cpm). La FC se obtuvo promediando los valores durante 10 seg para reducir los efectos de la arritmia sinusal. En el caso del intervalo QT se utilizó el QT corregido, realizando la corrección a través de la fórmula de Matsunaga⁶.

Los estudios ecocardiográficos bidimensionales y en formato de modo M se realizaron con los animales en estación a través de la ventana paraesternal derecha, en eje corto, a nivel de las cuerdas tendinosas y válvula mitral, y las imágenes de doppler se obtuvieron a través de la ventana paraesternal izquierda, apical de 4 y 5 cámaras, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía⁷. Se determinaron las siguientes variables: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DDVI, cm), diámetro sistólico del ventrículo izquierdo (DSVI, cm), fracción de acortamiento (FA, %), fracción de eyección (FE, %), separación septal del punto E (SSPE, mm) y velocidad de acortamiento circunferencial (Vcf, circ/seg) a través de la fórmula: $Vcf = [100 \times (DDVI - DSVI) / DDVI] / TEVI$. Los volúmenes ventriculares (ml) se calcularon a través de la fórmula de Teicholz⁸ y el volumen minuto (VM, ml/min) por medio de la fórmula $VM = DS \times FC$. El estudio con Doppler pulsado se efectuó desde la ventana paraesternal izquierda, en la imagen apical de 5 cámaras, utilizando la modalidad espectral pulsada. A partir del flujo transaórtico se determinó el tiempo de eyección del ventrículo izquierdo (TEVI). A través del flujo transmitral se midió la velocidad de la onda E (Vp Em) y la velocidad de la onda A (Vp Am) como así también se obtuvieron los valores de la relación Em/Am. Por doppler tisular se determinaron las velocidades de las ondas E tisular (Vp Et), de la onda A tisular (Vp At) y de la onda S tisular (Vp St). Posteriormente se obtuvieron los valores de la relación entre las velocidades de las ondas Em/Et con el objeto de estimar la presión diastólica final.

Las presiones arteriales sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM) (método oscilométrico) se midieron en el miembro anterior izquierdo, la saturación arterial (SpO₂), a través de un sensor recto colocado en la mucosa labial y la temperatura a través de un sensor en el recto, (T°). Para estos tres parámetros se empleó el monitor multiparamétrico previamente descrito.

Luego de realizadas las mediciones basales, los caninos recibieron una dosis de carga de 3 mg/kg de tramadol (Calmador, Laboratorios FINADIET, sn al 5%) iv, seguida por una infusión continua de 2,6 mg/kg/h⁻¹; reiterando la evaluación de todos los parámetros a los 5, 15, 30, 45 y 60 minutos post comienzo de la infusión. Con los valores obtenidos, se realizó un ANOVA para medidas repetidas seguido por un post test de Tukey en caso de identificar diferencias (p ≤ 0.05).

Resultados: Todos los animales expresaron un efecto sedante moderado luego de la administración del tramadol. Un solo animal presentó salivación durante la infusión de tramadol en concordancia con un grado mayor de sedación que el resto de los animales. No se registraron diferencias significativas desde los valores basales y durante la administración de tramadol para las variables electrocardiográficas FC (cpm), QT (seg),

pero sí se registró un aumento significativo a partir del minuto 30 de comenzada la infusión del tramadol para el intervalo PR, sin embargo, los valores observados se mantuvieron dentro de los límites de referencia para la especie.

Con la evaluación ecocardiográfica no se observaron diferencias estadísticamente significativas para la FA (%), FE (%), SSPE (cm), Vcf, DDVI (cm) y DSVI (cm). Con el Doppler pulsado no se observaron diferencias en el TEVI (seg), velocidad de la onda E (Vp Em) y la velocidad de la onda A (Vp Am). El valor para la relación Em/Am fue normal antes y después de la infusión de tramadol. Por Doppler tisular no se observaron cambios en las velocidades de las ondas E tisular (Vp Et), onda A tisular (Vp At) y onda S tisular (Vp St). Tampoco se observaron cambios en la relación Em/Et. No se detectaron diferencias en los diferentes tiempos para las variables: SpO₂, PAS, PAD y PAM y T°. No se detectó diferencias significativas para los valores de VMC calculados a partir de VMC = DS x FC. Ninguna medición superó el valor de referencia para el peso de cada animal.

Los valores promedios y desviaciones estándares registrados durante el estudio se muestran las Tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Valores de las variables electrocardiográficas monitorizadas, representadas como medias (desvío estándar), evaluadas antes (basal) y luego de la administración de 3mg/kg seguidos por 2,6 mg/kg/min-1 de tramadol iv en seis caninos adultos

	Basal	5'	15'	30'	45'	60'
P (seg)	0,039 (0,002)	0,038 (0,002)	0,038 (0,002)	0,038 (0,002)	0,039 (0,002)	0,038 (0,002)
PR (seg)	0,080 (0,012)	0,088 (0,016)	0,090 (0,016)	0,103* (0,019)	0,093* (0,016)	0,095* (0,019)
QRS (seg)	0,042 (0,004)	0,041 (0,002)	0,043 (0,004)	0,043 (0,004)	0,043 (0,004)	0,043 (0,004)
QT (seg) corregido	0,190 (0,006)	0,200 (0,012)	0,200 (0,012)	0,200 (0,017)	0,203 (0,012)	0,200 (0,017)
FC (c/min)	90,00 (8,944)	88,33 (9,832)	88,33 (9,832)	78,33 (7,528)	83,33 (13,66)	81,67 (14,72)

* p ≤ 0.05

Tabla 2. Valores de las variables ecocardiográficas monitorizadas, representadas como medias (desvío estándar), evaluadas antes (basal) y luego de la administración de 3mg/kg seguidos por 2,6 mg/kg/min⁻¹ de tramadol iv en seis caninos adultos.

	Basal	5´	15´	30´	45´	60´
FA (%)	38,67 (2,944)	38,00 (4,775)	38,17 (3,817)	40,33 (4,676)	36,33 (3,386)	35,83 (2,994)
FE (%)	76,83 (3,251)	74,83 (6,274)	74,83 (3,601)	71,67 (13,25)	74,00 (3,795)	73,83 (3,545)
SSPE (mm)	4,367 (1,875)	3,533 (2,363)	4,400 (1,846)	4,050 (2,230)	3,983 (2,023)	4,350 (2,088)
DDVI (cm)	3,13 (0,316)	3,21 (0,259)	3,29 (0,175)	3,293 (0,211)	3,222 (0,228)	3,283 (0,181)
DSVI (cm)	1,903 (0,236)	1,982 (0,285)	2,028 (0,198)	1,933 (0,293)	2,042 (0,231)	2,092 (0,204)
VpEm (cm/seg)	72,23 (10,71)	68,83 (6,735)	69,33 (7,257)	66,67 (5,750)	69,50 (7,583)	73,33 (6,802)
VpAm (cm/seg)	50,91 (6,246)	44 (5,138)	47,50 (6,535)	48,01 (1,808)	50,67 (5,785)	51,33 (8.847)
TEVI (seg)	0,182 (0,027)	0,183 (0,018)	0,181 (0,013)	0,168 (0,017)	0,177 (0,012)	0,179 (0,018)
VpAt (cm/seg)	7,755 (1,428)	7,6 (0,525)	7,878 (1,304)	7,508 (1,204)	7,745 (0,86)	7,735 (0,867)
VpE- t(cm/seg)	8,810 (1,861)	8,557 (1,710)	7,628 (1,198)	8,292 (1,894)	8,010 (2,016)	8,098 (2,500)
Vcf (circ/seg)	2,17 (0,279)	2,103 (0,279)	2,123 (0,254)	2,487 (0,552)	2,067 (0,113)	2,038 (0,191)
Em/ Am	9,09 (0,515)	8,27 (1,53)	6,5 (0,91)	9,7 (0,49)	9,6 (0,92)	9,34 (1,4)

Tabla 3. Valores de las presiones arteriales, saturación arterial de oxígeno y temperatura monitorizadas, representadas como medias (desvío estándar), evaluadas antes (basal) y luego de la administración de 3mg/kg seguidos por 2,6 mg/kg/h⁻¹ de tramadol iv en seis caninos adultos. Valores de volumen minuto cardíaco calculados a partir de la fórmula VMC=DS x FC

	Basal	5´	15´	30´	45´	60´
PAS	147,5	132	123,8	129,7	135,7	133,5
(mmHg)	(14,76)	(7,64)	(13,63)	(17,94)	(15,27)	(8,26)
PAM	107	97,83	98,83	91,17	109	105,2
(mmHg)	(15,31)	(8,49)	(12,35)	(9,54)	(21,51)	(12,86)
PAD	83,33	76,33	79,83	77,83	84,17	82,83
(mmHg)	(14,18)	(12,01)	(8,23)	(12,42)	(21,01)	(12,86)
SpO ₂	96	96,83	96	96,67	96	97
	(2)	(2,04)	(2)	(1,96)	1,26)	1,26)
T°	38,1	38,27	38,27	38,05	38,03	37,93
	(0,09)	0,22)	(0,23)	(0,12)	(0,21)	(0,14)
VMC						
(l/min)	2379	2366	2656	2472	2209	2246
	(657.8)	(188.2)	(161.9)	(147.6)	(383.9)	(419.2)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.-Friderichs, E; Buschmann, H. (2002) Opioids with Clinical Relevance. En: Analgesics from Chemistry and Pharmacology to Clinical Application, E. Friderichs, H. Buschmann, C. Maul y B. Sundermann, Ed. Wiley-Vch, Weinheim. Pág 171-247.
- 2.-Karrasch, N. M; Lerche, P, Aarnes, T. K. Gardner, H. L.; London, C. A. (2015) The effects of preoperative oral administration of carprofen or tramadol on postoperative analgesia in dogs undergoing cutaneous tumor removal. *Can Vet J* 2015;56:817–822.
- 3.-Barkin, R. L.; Barkin, S. J.; Barkin, D. S. (2006) Propoxyphene (Dextropropoxyphene): A Critical Review of a Weak Opioid Analgesic That Should Remain in Antiquity. *Am J Ther* 13: 534-542.
- 4.-Page J.; Sullivan H. R; Due S. L.; Slater I H. (1979) Plasma concentrations and electrocardiographic alterations after repetitive administration of propoxyphene to dogs. En: *Toxico AppPharmacol*. Volume 50, Issue 3, 30 September, pages 505-514.
- 5.-Thatcher, C. D; Hand, M. S.; Remillard; R. L (2010). Small animal clinical nutrition: an iterative process. In: Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL, et al. *Small Animal Clinical Nutrition* 5th Ed. Marceline, Missouri: Walsworth Publishing Co 2010;3-21.
- 6.-Matsunaga T, Mitsui T, Harada T, Inokuma M, Murano H, Shibutani Y (1997). QT corrected for heart rate and relation between QT and RR intervals in beagle dogs. *J Pharmacological Toxicological Methods*. 38:201-209.
- 7.-Shan, D.J.; De María, A.; Kisslo, J.; Weyman, A. (1978) Recommendation regarding quantitation in M-mode echocardiography: Results of a Survey of echocardiographic measurement *Circulation*. 58:1072-1083
- 8.-Teicholz L., Kreilen T, Herman M., et al. (1976) Problems in echocardiographic volume determinations : echocardiographic-angiographic correlation in the presence or absence of asynergy. *Am J Card* 37:7-11.
- 9.-Lamont, L. and Mathews, K. (2007) Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatories, and Analgesic Adjuvants. En: Lumb and Jones *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Cuarta edición. Blackwell Publishing, pages 241-271.
- 10.-Agudelo, C. F.; Scheer, P.; Tomenendalova, J. (2011) How to approach the Q-T interval in dogs- state of heart: a review. En: *Vet Med* 56 (1): 14-21.

IDENTIFICAÇÃO DE INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA EM PRESCRIÇÕES DO SETOR DE CUIDADOS INTENSIVOS DE HOSPITAL VETERINÁRIO UNIVERSITÁRIO

IDENTIFICATION OF DRUG INTERACTIONS IN ICU'S PRESCRIPTION IN A VETERINARY TEACHING HOSPITAL

Fantinel, AP1; Griebeler, NM2; Dietze, W3; Fadel, L4*

1 Médica Veterinária, Especializada em Anestesiologia Veterinária

2 Acadêmica de Medicina Veterinária da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA) – RS/Brasil

3 Acadêmico de Medicina Veterinária da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA) – RS/Brasil

4, Médico Veterinário, Mestre, Especializado em Medicina Veterinária Intensiva. Professor da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA) – RS/Brasil. Vettie Clínica Veterinária – RS/Brasil

*Autor da referencia leandro.fadel@gmail.com

Os autores declaram ausência de conflito de interesse

Os autores declaram ausência de conflito financeiro

ABSTRACT

Drug interaction occurs when the effect of a drug is changed by the presence of another drug. The interaction may result in beneficial effect, synergism or deleterious effect. Many of the possible interactions have been described both in human medical practice and veterinary medical practice. However, due to the variability of the sources, one issue that has been under discussion is the quality and reliability of the different data. In Veterinary Medicine, there are no specific studies reporting drug interactions in animal therapy. This study was based on a study about drug interactions in Human Medicine. This report evaluated the possibility of drug interactions in the treatments of small animals that were hospitalized in the ICU of Hospital Veterinário da ULBRA, in Canoas, Rio Grande do Sul, Brazil, interactions were verified in some animals prescriptions.

KEYWORDS: *Drug interaction; prescription; dog; cat.*

RESUMO

A interação medicamentosa ocorre quando o efeito de um fármaco é alterado pela presença de outra substância. A interação pode ter efeito benéfico, sinergismo ou deletério. Muitas das possíveis interações foram descritas tanto na prática médica humana quanto na prática médica veterinária, mas uma questão que tem sido discutida é que os dados são muito variáveis em termos de qualidade e confiança. Na medicina veterinária ainda não existem estudos específicos que relatam interações medicamentosas na terapia dos animais. Este estudo, através de uma fonte sobre interações medicamentosas da Medicina Humana, avaliou a possibilidade de interações medicamentosas presentes nos tratamentos de animais de pequeno porte internados no setor de UTI do Hospital Veterinário da ULBRA, em Canoas no RS, onde foram verificadas interações nas prescrições dos animais em tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: *Interação medicamentosa; prescrição; cães; gatos*

INTRODUÇÃO

O risco de interações medicamentosas provém da prática clínica que utiliza concomitantemente vários medicamentos, a polifarmácia, alterando o efeito de um fármaco pela presença de outro. As interações medicamentosas podem ocorrer pela presença de fármacos simultâneos, bebidas, alimentos, agentes químicos ou ambientais, podendo promover potencialização do efeito terapêutico, redução da eficácia, não causar alterações ou ainda provocar reações adversas, trazendo danos e comprometendo a saúde do paciente¹.

As interações farmacológicas tendem a ocorrer devido a mistura de drogas antes da administração ou quando há interação no organismo receptor, podendo alterar a farmacocinética (biotransformação) e a farmacodinâmica (mecanismo de ação), modulando a atividade dos fármacos. Tornase importante o conhecimento prévio de interações medicamentosas de possível ocorrência, pois são apontadores da eficácia terapêutica².

Foram comparadas as medicações de pacientes internados na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) do Hospital Veterinário da Ulbra (HV-ULBRA), campus Canoas, com intuito de avaliar se existiriam interações medicamentosas, e, em

havendo, fazer sua classificação como menor, moderada ou maior, nas prescrições destes pacientes. Os resultados obtidos são com base em farmacologia humana, visto que não foram encontrados dados para avaliação de interações de medicamentos em cães e gatos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados os dados que estavam inseridos nas fichas de tratamentos de 50 pacientes internados na UTI do HV-ULBRA. Os pacientes eram animais das espécies canina e felina, de ambos os sexos, idade variando entre pediátricos, adultos e geriátricos e todos apresentavam alguma patologia. A coleta de dados foi obtida entre os meses de abril a agosto de 2015. As ferramentas de estatística descritiva foram utilizadas como forma de avaliar os dados de interações medicamentosas ocorridas nos pacientes internados no HV-ULBRA.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre as prescrições dos cinquenta pacientes, foram identificados trinta e um medicamentos que interagiram entre si e oitenta e três interações entre medicamentos e alimentação. **(TABELA 1)**

Medicações que tiveram interações		
Amoxicilina - Ác. Clavulânico	Furosemda	Ondansetrona
Ampicilina	Hemolitam	Prednisona
Benazepril	Heparina	Prometazina
Cetamina	Insulina	Propofol
Ciclobenzaprina	Lactulona	Ranitidina
Diazepam	Meloxicam	Sucrafato
Digoxina	Metoclopramida	Sulfadiazina+trimetoprim
Doxiciclina	Metronidazol	Tramadol
Escopolamina	Morfina	Vitamina b12
Fenobarbital	Norfloxacina	
Fentanil	Omeprazol	

TABELA 1: Medicações que tiveram interação entre si nos pacientes internados na UTI do HV-ULBRA. As interações foram classificadas de acordo com sua gravidade, possuindo elevada ocorrência a moderada com 64%. A interação considerada principal teve um percentual de 15%, a menor 4% e o percentual das prescrições que não apresentaram alterações foi de 16%. **(GRÁFICO 1)**

Figura 1: Porcentagem de interações medicamentosas nos pacientes internados na UTI do HV-ULBRA.

Dentre as interações são clinicamente muito significativas as classificadas como principal. Devem ser evitadas estas combinações porque o risco da interação supera o benefício.

Dentre as interações principais, a que mais se repetiu foi morfina com comida, seguida de tramadol com ondansetrona. **(TABELA 2)**

Interações Medicamentosas Consideradas Maiores		
Ciclobenzaprina+ Tramadol	1	Grave
Fentanil+Comida	1	Grave
Metoclopramida+ Prometazina	1	Grave
Metronidazol+ Tramadol	1	Grave
Morfina+ Comida	7	Grave
Norfloxacina+ Tramadol	1	Grave
Tramadol+ Metoclopramida	1	Grave
Tramadol+ Ondansetrona	2	Grave
Total	15	

TABELA 2: Interações medicamentosas maiores apresentadas nas prescrições dos pacientes internados na UTI do HV-ULBRA.

O tramadol é um opióide comumente usado na analgesia trans e pós-operatória. Nesta, porém, vem mostrando potencial emético, tendo que ser administrado concomitantemente um fármaco antiemético como a ondansetrona, que é antagonista do receptor 5-HT₃. Este é utilizado para reduzir a náusea pós-operatória por bloquear estes receptores centrais na área prostrema e na periferia, nos terminais do nervo vago³.

Antagonistas do receptor 5-HT₃ têm sido relatados como precursores para o desenvolvimento da síndrome da serotonina, especialmente quando se verifica a sobre dosagem ou junto a fármacos serotoninérgicos.

O uso de tramadol com ondansetrona pode aumentar as chances de desenvolvimento desta síndrome que é potencialmente fatal e tem como sintomas alterações do estado mental como irritabilidade, alterações de consciência, confusão, alucinação, coma, taquicardia, hipertermia, sudorese, tremores, labilidade da pressão arterial, midríase, hiperreflexia, mioclonias, rigidez, ataxia, cólicas abdominais, náuseas, vômitos e diarreia.

Durante a terapia com estes fármacos deve-se levar em consideração a diminuição da resposta terapêutica ao tramadol, reduzindo a duração e a qualidade da analgesia⁴.

As interações consideradas moderadas foram as que ocorreram em maior número, sessenta e cinco do total. Estas são as que têm interações clinicamente moderadas. Normalmente, devem-se evitar estas combinações, para tanto deveriam ser utilizadas apenas em circunstâncias especiais e com rigorosa supervisão. Entre estas, as mais frequentes foram as que ocorreram entre furosemida e diazepam, furosemida e prednisona, seguida de diazepam e morfina. **(TABELA 3)**

Interações Medicamentosas Consideradas Moderadas

Ampicilina+ Comida	2	Moderada
Benazepril+ Comida	1	Moderada
Benazepril+ Insulina	1	Moderada
Benazepril+ Meloxicam	1	Moderada
Cetamina+ Ciclobenzaprina	1	Moderada
Cetamina+ Morfina	1	Moderada
Cetamina+ Tramadol	1	Moderada
Cetamina+ Comida	1	Moderada
Diazepam+ Benzapril	1	Moderada
Diazepam+ Comida	2	Moderada
Diazepam+ Fenobarital	2	Moderada
Diazepam+ Metoclopramida	1	Moderada
Diazepam+ Omeprazol	1	Moderada
Diazepam+ Propofol	1	Moderada
Diazepam+ Tramadol	3	Moderada
Diazepam+ Morfina	4	Moderada
Digoxina+ Omeprazol	1	Moderada
Digoxina+ Prednisona	1	Moderada
Doxiciclina+ Hemolitam	2	Moderada
Escopolamina+ Comida	1	Moderada
Fenobarbital+ Omeprazol	1	Moderada
Fentanil+ Morfina	1	Moderada
Furosemida+ Benazepril	1	Moderada
Furosemida+ Diazepam	5	Moderada
Furosemida+ Fentanil	1	Moderada
Furosemida+ Meloxicam	2	Moderada
Furosemida+ Omeprazol	1	Moderada
Furosemida+ Prednisona	5	Moderada
Furosemida+ Fenobarbital	2	Moderada
Furosemida+ Morfina	3	Moderada
Hemolitam+ Comida	2	Moderada
Heparina+ Benazepril	1	Moderada
Prednisona+ Benazepril	1	Moderada
Prednisona+ Lactulose	1	Moderada
Propofol+ Tramadol	1	Moderada
Sucralfato+ Comida	1	Moderada
Sucralfato+ Insulina	1	Moderada
Sulfadiazina Com Trimetoprim+ Benazepril	1	Moderada
Sulfadiazina Com Trimetoprim+ Insulina	1	Moderada
Tramadol+ Comida	4	Moderada

Total

65

TABELA 3: Interações medicamentosas moderadas

Os corticosteroides podem aumentar o risco de hipocalcemia em pacientes que fazem uso simultâneo de agentes empobrecedores de potássio como os diuréticos de alça. O monitoramento de distúrbios eletrolíticos, especialmente o nível de potássio dos pacientes, deve ocorrer com frequência, atentando-se também a sinais de fraqueza, letargia, dores musculares e até cólicas. A substituição do diurético pode evitar a hipocalcemia e possíveis arritmias⁵.

Tratando-se da interação entre diazepam e morfina, um alto grau de toxicidade parece ocorrer na associação destes fármacos, levando à depressão respiratória.

Este efeito pode variar, se apresentando brando ou grave, precisando muitas vezes de auxílio ventilatório artificial quando estas drogas são usadas de maneira exacerbada. A apnéia e a hipoxemia causada por estes medicamentos pode aumentar acen-tuadamente quando a rota de administração ocorre

por via endovenosa, podendo levar o paciente a óbito se não houver o suporte médico adequado⁶. Apesar de apresentar baixo potencial de interações farmacocinéticas, é necessário cautela quando o diazepam é utilizado com certas drogas como analgésicos, anestésicos, anticonvulsivantes, sedativos, entre outros, devendo também ser evitado em pacientes com problemas respiratórios pré-existentes⁷.

Interações menores são clinicamente pouco significativas. Devem ser minimizadas e avaliados os riscos, bem como considerado o uso de um medicamento alternativo. Tomando medidas para contornar o risco de interação e/ou instituir um plano de monitoramento.

As interações consideradas menores foram também as menos numerosas, sendo elas somente três: interação entre doxiciclina e furosemida, prednisona com diazepam e ranitidina com vitamina B12. **(TABELA 4)**

Interações Medicamentosas Consideradas Menores			
Doxiciclina+ Furosemida	1	Menor	
Prednisona+ Diazepam	1	Menor	
Ranitidina+ Vitamina B12	1	Menor	
Total	3		

TABELA 4: Interações medicamentosas menores apresentadas nas prescrições dos pacientes internados na UTI do HV-ULBRA.

A combinação de ácido gástrico e fator intrínseco, produzida pelas células gástricas, é essencial para que haja absorção da vitamina B12 proveniente da dieta proteica.

Inibidores da bomba de prótons e antagonistas dos receptores H2 bloqueiam a produção de ácido gástrico, levando a uma má absorção e conseqüente deficiência de vitamina B12, podendo causar demência, danos neurológicos, anemia e complicações de potencial irreversível.

O desenvolvimento da deficiência de vitamina B12 ocorre quando se mantém o uso de inibidores da bomba de prótons por dois anos ou mais, aumentando a incidência conforme o período de tratamento⁸.

Outros dois medicamentos que estiveram presentes nas prescrições dos pacientes em estudo foram a ciprofloxacina e a dipirona.

A ciprofloxacina, quando administrada com a prometazina, tem potencial cardiotoxico, prolongando a sístole elétrica ventricular (intervalo QT), especialmente em pacientes idosos.

Este prolongamento pode ser observado com o uso de ECG quando a associação destes medicamentos se torna necessária.

Outro medicamento, a dobutamina, quando em associação com a ciprofloxacina, provoca maior risco de miopatias que podem ser monitoradas através do aumento dos níveis de enzimas cardíacas CK9.

De acordo com o site Drugs, outras drogas como prednisona e meloxicam apresentam interações medicamentosas quando utilizadas concomitantemente com a ciprofloxacina, porém, seus mecanismos de ação são ainda desconhecidos.

A dipirona ou metamisolé um medicamento amplamente utilizado na América do Sul devido aos seus efeitos antipiréticos, analgésicos, espasmolíticos e antiinflamatórios, possuindo variadas vias de administração. Irritação gástrica, vômito, náuseas, xerostomia, astenia e hipotensão são os efeitos adversos mais frequentes após a administração intravenosa.

Entretanto, a Dipirona é proibida em muitos países devido ao seu potencial risco de causar doenças graves como anemia aplástica, agranulocitose e doença de Stevens-Johnson¹⁰.

O surgimento de pápulas e vesículas em mucosa bucal, ocular, genital e anal são lesões que ocorrem na síndrome de Stevens-Johnson.

É uma doença potencialmente letal, provavelmente desencadeada por desordem imunológica¹¹.

A agranulocitose, efeito de provável origem imunológica, é de baixa incidência e está sujeita a alterações geográficas, padrões de uso, dose administrada, duração de tratamento, uso de medicamentos concomitantes e a predisposição genética.

A contagem de células sanguíneas diárias pode ser um método de controle desta doença¹².

Podem também ocorrer reações adversas cardiovasculares como a hipotensão arterial. A queda da

pressão arterial sistólica pode se dar em minutos ou horas após a administração intravenosa rápida ou em bolus da dipirona, devendo ser evitada.

O risco das doenças provocadas pela dipirona aumenta com o tempo de uso e desaparecem aproximadamente dez dias após a última dose¹³.

CONCLUSÃO:

O estudo inicial visava à identificação das interações medicamentosas prescritas para os pacientes internados no Hospital Veterinário da ULBRA (HV-ULBRA), campus Canoas.

Em muitas das interações não foram encontradas as alterações clínicas apontadas em trabalhos estudadas, possivelmente devido a não mensuração dos dados eletrolíticos dos pacientes. Isto impossibilitou a identificação de interações que pudessem ter sido brandas.

Para maior entendimento das reações e dos riscos que os pacientes estão sujeitos, mais estudos devem ser feitos na área da Medicina Veterinária. Isto tornaria as prescrições mais eficientes e seria possível proporcionar maior bem-estar aos pacientes.

REFERÊNCIAS:

- 1.-Gonçalves SS, Rodrigues HMS, Jesus IS, Carneiro JAO, Lemos GS. Ocorrência clínica de interações medicamentosas em prescrições de pacientes com suspeita de reação adversa internados em um hospital no interior da Bahia. Rev. Aten. Saúde. 2016;14(48):32-39.
- 2.-Valdemir CP, Rafaella RB, Eliane JVS, André SS, Maria Bernadete SM. Avaliação de eventos clínicos adversos decorrentes de interações medicamentosas em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. Boletim Informativo Geum, v. 6, n. 3, p. 83-90, jul./set. 2015.
- 3.- Archana M, Sudeshna BK, Amita P, et al. Effect of fentanyl on the analgesic efficacy of tramadol used for postoperative analgesia: a randomised controlled study, Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia 2015, 21:5, 135-139.
- 4.- Archana M, Sudeshna BK, Amita P, et al. Effect of fentanyl on the analgesic efficacy of tramadol used for postoperative analgesia: a randomised controlled study, Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia 2015, 21:5, 135-139.
- 5.-Medine GIO, Esra K, Atila K, et al. Potential drug–drug interactions in a medical intensive care unit of a university hospital. Turk J MedSci (2016) 46: 812-819
- 6.-Lisa RG, Michael RB, Charles PF. Studies on benzodiazepines and opioids administered alone and in combination in rhesus monkeys: ventilation and drug discrimination. Psychopharmacology (1998) 137:164–174.
- 7.-Zoran B, Novica B, Vladmila B, Marko L. Drug interactions with diazepam. Acta Medica Medianae 2011, Vol.50(2)
- 8.-Jameson RL, Jennifer L S, Wei Z, Douglas A C. Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B12 Deficiency. JAMA. 2013;310(22):2435-2442.
- 9.-Gonçalves SS, Rodrigues HMS, Jesus IS, Carneiro JAO, Lemos GS. Ocorrência clínica de interações medicamentosas em prescrições de pacientes com suspeita de reação adversa internados em um hospital no interior da Bahia. Rev. Aten. Saúde. 2016;14(48):32-39.
- 10.-Tatiana Patricia BG, Carlos Alberto CO, Alvaro VN. Dipirona: ¿Beneficios subestimados o riesgo sobredimensionados? Revisión de la literatura. Rev. colomb. cienc. quim. farm. vol.43 no.1 Bogotá Jan./June 2014
- 11.-Arruda et al. Síndrome de Stevens-Johnson relacionada a uso de dipirona. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research-BJSCR, Vol.14,n.1,pp.27-30(Mar-Mai2016)
- 12.-Tatiana Patricia BG, Carlos Alberto CO, Alvaro VN. Dipirona: ¿Beneficios subestimados o riesgo sobredimensionados? Revisión de la literatura. Rev. colomb. cienc. quim. farm. vol.43 no.1 Bogotá Jan./June 2014
- 13.-Arruda et al. Síndrome de Stevens-Johnson relacionada a uso de dipirona. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research-BJSCR, Vol.14,n.1,pp.27-30(Mar-Mai2016)