

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
DISCIPLINA DE ESTÁGIO CURRICULAR EM MEDICINA VETERINÁRIA**

USO DA CETAMINA COMO ANALGÉSICO EM CÃES E GATOS

Autora: Simone Passos Bianchi

PORTO ALEGRE

2010/1

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
DISCIPLINA DE ESTÁGIO CURRICULAR EM MEDICINA VETERINÁRIA

USO DA CETAMINA COMO ANALGÉSICO EM CÃES E GATOS

Autor: Simone Passos Bianchi

Monografia apresentada à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para obtenção da Graduação em Medicina Veterinária.

Orientador: prof. Dr. Emerson Contesini

Co-orientador: Msc. Giordano Gianotti

PORTO ALEGRE

2010/1

B557u Bianchi, Simone Passos

Uso da cetamina como analgésico em cães e gatos.

/ Simone Passos Bianchi - Porto Alegre: UFRGS, 2010/1.

34f.;il. – Monografia (Graduação) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Comissão de Estágio, Porto Alegre, BR-RS, 2010/1. Emerson Antonio Contesini, Orient.; Giordano Cabral Gianotti, Co-orient.

1. Anestesiologia veterinária 2. Cães e gatos I. Contesini, Emerson Antonio, Orient. II. Gianotti, Giordano Cabral, Co-Orient. III. Título.

Catálogo na fonte
Preparada pela Biblioteca da Faculdade de
Veterinária da UFRGS

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, Luiz Alberto e Ana Lúcia, pois sem eles eu não teria chegado aqui. Eles nunca pouparam esforços para me proporcionar estudo de qualidade e sempre estiveram ao meu lado quando precisei. Acreditaram em mim quando eu achava que não ia conseguir. Aos meus irmãos agradeço por todo o carinho e companheirismo.

Agradeço ao meu namorado, Rafael Rodrigues Ferreira, por ser além de um professor, amigo e companheiro, foi um dos grandes incentivadores da minha trajetória dentro da faculdade. Obrigada por todo o apoio durante esses anos, juntamente com seus pais e irmãos.

Ao meu orientador, professor Emerson Antonio Contesini, por estar sempre disposto a me ajudar e por todas as oportunidades que me proporcionou dentro da Faculdade de Veterinária.

Ao meu co-orientador Giordano Cabral Gianotti por ser além de um amigo, um grande professor. Agradeço por todos os ensinamentos proporcionados.

Aos meus amigos que conquistei durante a faculdade, por todos os momentos vividos seja rindo, chorando, conversando ou estudando. Obrigada por terem tornado esses anos inesquecíveis.

A todos os profissionais, técnicos e funcionários que de uma forma ou outra contribuíram na minha trajetória durante o curso.

À Faculdade de Veterinária, por me proporcionar ensino gratuito e de ótima qualidade durante esses anos.

Aos animais, a razão por eu estar aqui hoje. Agradeço especialmente à Bianca, Juju e Magali, meus bichinhos que me acompanham há anos inclusive nas noites de estudo. Obrigada por serem a minha fonte de inspiração e meu estímulo para seguir em frente.

RESUMO

A dor pode ser definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual efetivo ou em potencial. É reconhecida como uma das principais conseqüências do trauma, e sua repercussão é considerada potencialmente prejudicial para o organismo.

O aumento da socialização entre humanos e animais fez com que a dor passasse a ser um tema evidente no cuidados com os cães e gatos. Estudos têm sido feitos para avaliar a dor e como esta pode ser controlada na Medicina Veterinária. O estímulo doloroso deve ser evitado sempre que possível, pois este influi no bem-estar do animal.

A percepção dolorosa nos animais é difícil de ser quantificada. Entretanto, as reações comportamentais dos pacientes auxiliam o médico veterinário no reconhecimento precoce da dor. Quando avaliadas isoladamente podem não ser suficientes para tal reconhecimento.

Os dois sistemas de modulação nociceptiva mais importantes são mediados por receptores NMDA (N-Metil-D-Aspartato) e opióides, distribuídos por toda extensão do sistema nervoso central. A cetamina, um antagonista dos receptores NMDA é um fármaco existente há 60 anos, que foi criado com o objetivo de ser utilizado como anestésico. Novas descobertas a respeito de sua farmacologia têm mostrado que ela pode ser utilizada como analgésico em diversas situações.

Para um bom manejo da dor, é essencial o conhecimento sobre sua fisiopatologia e sobre o mecanismo de ação de analgésicos. Este trabalho, resultado de pesquisa bibliográfica, aborda as propriedades anestésicas e principalmente analgésicas da cetamina e as vantagens e desvantagens de seu uso na clínica de cães e gatos.

Palavras-chave: cetamina, anestésico dissociativo, analgesia, cães e gatos.

ABSTRACT

The pain can be defined as an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual tissue damage or potential. It is recognized as one of the main consequences of trauma and its effects are considered potentially harmful to the body.

With the increased socialization among humans and animals, the pain becomes a theme evident in the care of dogs and cats. Studies have been conducted to evaluate pain and how it can be controlled in Veterinary Medicine. The painful stimulus should be avoided whenever possible because it affects the welfare of the animal.

The pain perception in animals is difficult to be quantified. However, the behavioral reactions of patients assist the veterinarian in the early recognition of pain. When evaluated in isolation may not be sufficient for this recognition.

The two most important nociceptive system modulation are mediated by NMDA (N-methyl-D-aspartate) and opioid distributed across the entire central nervous system. Ketamine, an NMDA receptor antagonist, is a drug known for 60 years, which was created to be used as an anesthetic. New discoveries about its pharmacology have shown that it can be used as an analgesic in many situations.

For a good pain management is essential knowledge about its physiopathology and the mechanism of action of analgesics. This work, the result of literature review, approaches primarily analgesic and anesthetic properties of ketamine and the advantages and disadvantages of its use in the clinic for dogs and cats.

Key words: Ketamine, dissociative anesthetic, analgesia, dog, cat

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fórmula química do cloridrato de cetamina	14
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS, SIMBOLOS E UNIDADES

%	Porcentagem
°C	Graus Celsius
ATP	Adenosina tri-fosfato
CAM	Concentração alveolar mínima
CGRP	Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina
GABA	Ácido gama-amino-butírico
H ⁺	Hidrogênio
IL	Interleucina
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
K ⁺	Potássio
L	Litro
mcg	Microgramas
mg	Miligramas
mL	Mililitros
NMDA	N-metil-D-aspartato
paO ₂ ;	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
pH	Potencial hidrogeniônico
PIO	Pressão intra-ocular
pKa	log ⁻¹ .constante do ácido ⁻¹
SNC	Sistema Nervoso Central
α	Alfa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	DOR EM ANIMAIS.....	10
2.1.	Fisiopatologia.....	10
2.2	Receptores NMDA na modulação da dor	12
2.3.	Avaliação da dor em animais	12
3	CETAMINA	12
3.1	Apresentação e farmacologia	13
3.2	Metabolismo	16
3.3	Mecanismo de ação	16
3.4	Efeitos sobre o Sistema Nervoso Central	18
4	CETAMINA COMO ANALGÉSICO.....	19
4.1	Analgesia visceral.....	21
4.2	Epidural	21
4.3	Anestesia e analgesia local.....	22
4.4	Infusão contínua.....	22
5	EFEITOS ADVERSOS DA CETAMINA.....	23
5.1	Hipertermia em gatos	24
5.2	Ação no sistema cardiovascular	25
5.3	Efeito na pressão intracraniana.....	25
5.4	Neonatos e geriatrias.....	26
5.5	Sistema hepático e renal	26
5.6	Olhos.....	27
6	CONCLUSÃO	28
	REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), a dor é definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada com lesão atual ou potencial de tecidos, induzindo à mudança de comportamento, incluindo comportamento social, que pode ser específico de cada animal ou espécie. A dor não tratada é um fator de estresse biológico que afeta a saúde física e mental do animal, desde cicatrização de feridas, resistência a doenças e bem-estar, podendo até levar a morte (ROLIN, 2009).

Com o aumento do interesse da sociedade em cuidar dos animais e a crescente socialização entre esses e os humanos, o controle da dor tem sido um tema muito evidente na Medicina Veterinária. Em todo o mundo, os proprietários de bichos de estimação estão mais sensíveis à presença de dor e sofrimento destes (ROLLIN, 2009).

A impossibilidade de comunicação torna a avaliação da presença e grau de dor em animais mais difícil do que em humanos. Observação do comportamento e métodos de avaliar a presença da dor são utilizados para mensurar o grau de dor em cães e gatos, para que recebam o tratamento adequado para cada caso.

Com a evolução da indústria farmacêutica e o aparecimento de vários fármacos que podem atuar no controle da dor, cada vez mais estudos tem sido feitos para facilitar o manejo da dor na Medicina Veterinária.

A cloridrato de cetamina é um anestésico dissociativo, antagonista de receptores N-metil-D-aspartato, desenvolvido em meados da década de 60. Há anos estudos demonstram que esse fármaco possui propriedades analgésicas quando utilizada em baixas doses (GAYNOR, 2009).

Esta revisão bibliográfica tem por objetivo esclarecer dúvidas e auxiliar os médicos veterinários quanto ao uso da cetamina como analgésico para o manejo da dor em cães e gatos.

2 DOR EM ANIMAIS

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) define a dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada com dano tecidual real ou em potencial (MATHEUS, 2005). Essa definição, embora estabelecida para pacientes humanos, hoje em dia é uniformemente aplicada também a animais submetidos a estímulos nociceptivos ou dolorosos (HELLEBREKERS, 2002).

É difícil quantificar a percepção dolorosa nos animais por seu caráter subjetivo e por sua não verbalização pelo paciente. As reações comportamentais dos pacientes auxiliam o médico veterinário no reconhecimento precoce da dor, entretanto quando avaliadas isoladamente não são suficientes para tal reconhecimento (MOREIRA, 2005). A dor é um mecanismo homeostático, mas não homogêneo, pois representa uma série contínua de respostas fisiológicas e comportamentais que são únicas para cada animal (MUIR, 2009).

A avaliação do sofrimento animal é uma observação subjetiva e, como tal, é difícil de ser padronizada. A dor é uma experiência individual, e o quanto dessa dor se traduz em um comportamento observável depende de vários fatores. A espécie, raça, idade, sexo, estado nutricional, saúde geral e tempo de exposição ao estímulo nociceptivo são alguns desses fatores (TEIXEIRA, 2005).

Há benefícios óbvios para o bem-estar dos animais que são submetidos à analgesia. Um bom manejo da dor resulta em conforto para o animal, que irá se alimentar adequadamente e descansar enquanto se recupera de um trauma severo (CUNHA, 2005).

Existem vários métodos para combater os caminhos da dor, podendo os mesmos serem utilizados de maneira isolada ou associados, dependendo da intensidade da dor (TEIXEIRA, 2005).

2.1. Fisiopatologia

A dor fisiológica é um reflexo protetor do organismo, para evitar uma injúria ou dano tecidual. Frente à lesão tecidual a dor patológica providenciará condições para a cicatrização. Uma vez instalada a injúria pode se introduzir o conceito de dor patológica que, segundo sua origem, pode ser classificada como nociceptiva (somática ou visceral) ou neuropática. A dor pode também ser classificada segundo determinação temporal em dor aguda ou crônica. A

nocicepção é o componente fisiológico da dor e compreende os processos de transdução, transmissão e modulação do estímulo nociceptivo (KLAUMANN, et al, 2008).

A dor não é a nocicepção, mas a experiência consciente da nocicepção, a qual é somente parcialmente determinada pela ativação de vias neurais (MUIR, 2009). A nocicepção consiste nos processos de transdução, transmissão e modulação de sinais neurais gerados em resposta a um estímulo nocivo externo. De forma simplificada, pode ser considerado como uma cadeia de três-neurônios, com o neurônio de primeira ordem originado na periferia e projetando-se para a medula espinhal, o neurônio de segunda ordem ascende pela medula espinhal e o neurônio de terceira ordem projeta-se para o córtex cerebral (TRANQUILLI, 2004).

A percepção e a propagação do estímulo nociceptivo são determinados, tanto no sistema nervoso central quanto na periferia. O início do processo ocorre a partir de uma lesão tecidual proveniente do processo inflamatório, isquêmico ou traumático (MOREIRA, 2005).

A sensibilização periférica é produzida por alterações neuroquímicas causadas por lesões teciduais e inflamação no local da injúria e nos tecidos circundantes, resultando em hiperalgesia no local da lesão (hiperalgesia primária). A liberação e a ativação de componentes intracelulares de células lesionadas, as células inflamatórias (linfócitos, neutrófilos, mastócitos, macrófagos), os terminais nervosos simpáticos pós-ganglionares eferentes e a fibra nervosa primária por si própria excitam e aumentam a sensibilidade dos nociceptores periféricos (MUIR, 2009).

A sensibilização central implica alterações dos impulsos periféricos, com adaptações positivas ou negativas. Ocorre redução do limiar ou aumento da resposta aos impulsos aferentes, descargas persistentes após estímulos repetidos e ampliação dos campos receptivos de neurônios do corno dorsal. Impulsos repetidos em fibras C amplificam sinais sensoriais em neurônios espinhais, enviando mensagens para o encéfalo (BEDBROOK, 1976). Após a agressão tecidual há liberação de neurotransmissores, como substância P, somatostatina, peptídeo geneticamente relacionado com a calcitonina, neurocinina-A, glutamato e aspartato. Essas substâncias estão relacionadas com a ativação de potenciais pós-sinápticos excitatórios e dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e não-NMDA. Estímulos frequentes dos aferentes geram a somação dos potenciais de ação e conseqüente despolarização pós-sinápticas cumulativa. Depois da ativação de receptores NMDA pelo glutamato há remoção do íon magnésio do interior do receptor e o influxo de cálcio para a célula, do que resulta a amplificação e o prolongamento da resposta ao impulso doloroso (WOOLF, 1995).

2.2 Receptores NMDA na modulação da dor

O receptor NMDA é um receptor ionotrópico ativado pelo ácido glutâmico (glutamato), aspartato e seu agonista exógeno NMDA. Os dois sistemas de modulação nociceptiva mais importantes são mediados por receptores NMDA (N-Metil-D-Aspartato) e opióides, distribuídos por toda extensão do sistema nervoso central. Entre os três principais subtipos de receptores opióides, os receptores μ e δ podem inibir ou potencializar eventos mediados pelos receptores NMDA, enquanto o receptor κ antagoniza a atividade mediada por receptores NMDA. (RIEDEL e NEECK, 2001).

Os antagonistas dos receptores NMDA previnem o fenômeno de “wind-up (sensibilização neuronal central) e a conseqüente sensibilização dos neurônios do corno dorsal (LAMONT; TRANQUILLI, 2000). Antagonismo dos receptores NMDA também auxilia na prevenção da dor aguda severa e da dor crônica (GAYNOR, 2009).

2.3. Avaliação da dor em animais

Não existe procedimento padrão para avaliar a dor em animais ou para comparar um tipo de escala ou instrumento de mensuração a outro. A maioria das escalas de dor tem sido utilizada para avaliar a dor aguda pós-operatória em cães e gatos. Estas escalas provavelmente são ineficazes na avaliação de outros tipos de dor, como a dor aguda e/ou distresse causados pela pancreatite, sepse ou vasculite. Estas escalas provavelmente não são úteis na avaliação da dor emocional ou psicológica ou na avaliação da dor crônica, como na osteoartrite ou dor oncológica. Dentre as escalas de dor utilizadas em animais, todas dependem do reconhecimento e/ou interpretação de algum comportamento. As escalas mais úteis dependem da determinação da presença ou da ausência de comportamentos específicos, enquanto minimizam a interpretação destes comportamentos. Todas as escalas de dor possuem componente subjetivo e são vulneráveis a erros e tendências do observador (MICH; HELLYER, 2009).

3 CETAMINA

A cetamina, um anestésico dissociativo, é um antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) que atua no bloqueio pré e pós sináptico dos receptores NMDA. É um

fármaco usado desde os anos 60, que recentemente tem sido utilizada como analgésico devido a essa ação de antagonismo dos receptores NMDA (POZZI et al., 2006).

A anestesia com cetamina é caracterizada por uma duração relativamente curta e efeitos cardiorrespiratórios relativamente leves quando usada como anestésico único em baixas doses (5-10 mg kg, por via intravenosa ou intramuscular) (HASKINS et al., 1985).

Tradicionalmente, os anestésicos gerais injetáveis vêm sendo incluídos no rol das substâncias depressoras inespecíficas do sistema nervoso central (SNC). Os anestésicos incluídos nessa categoria modificam a excitabilidade neuronal, diminuindo gradualmente atividade cerebral induzindo sedação e hipnose, de grau moderado a profundo, denominada anestesia geral, entretanto substâncias anestésicas, do grupo das ciclo-hexaminas, não compartilham esse conceito clássico. A fenciclidina, o primeiro anestésico desse grupo, induzia anestesia produzindo um estado semelhante à catalepsia, observando-se aumento da função motora seguida de ataxia, caracterizada por estágio intermediário de anestesia, com posturas bizarras e comportamento tipo alucinatorio, variáveis com a espécie animal. O emprego da fenciclidina foi abandonado devido a tendência a produzir efeitos alucinogênicos e, ainda, recuperação demorada da anestesia. Notou-se que o registro da atividade eletroencefalográfica de pacientes submetidos a ação desses fármacos não era condizente com as alterações comportamentais desencadeadas pelos anestésicos gerais convencionais (VALADÃO, 2010).

A cetamina surgiu em 1963, em substituição à fenciclidina, com o objetivo de produzir menor intensidade das reações adversas. O termo anestesia dissociativa foi descrito com base nos efeitos psíquicos e eletroencefalográficos da cetamina que, quando aplicada no homem, produzia aumento da atividade na porção frontal do córtex cerebral, possível área de associação de estímulos aferentes, com pequeno efeito sobre atividade da formação reticular mesencefálica (VALADÃO, 2010).

3.1 Apresentação e farmacologia

A cetamina é um derivado da fenciclidina e foi desenvolvida na tentativa de se obter um produto parecido com a fenciclidina, porém com período de recuperação mais curto e menos efeitos simpatomiméticos (FANTONI; CORTOPASSI, 2008). A cetamina é quimicamente designada como 2-(O-clorofenil)-2-(metil-amino)-ciclo-hexanona (**Figura 1**). A forma comercialmente utilizada da cetamina é uma mistura racêmica balanceada de seus isômeros. (+) e (-). Os isômeros ópticos têm fórmulas estrutural e química semelhantes e

diferem apenas no arranjo do átomo de carbono quiral. Embora as propriedades físicas sejam idênticas, apresentam a propriedade de desviar a luz polarizada em sentidos opostos e ocupam posições diferentes no espaço, diferindo nas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas. O isômero (+) é descrito ser, aproximadamente, três vezes mais potente como anestésico e duas a quatro vezes mais potente como analgésico quando administrado por via sistêmica. É hidrossolúvel, e uma solução aquosa a 10% tem pH de 3,5 (FANTONI; CORTOPASSI; BERNARDI, 2006).

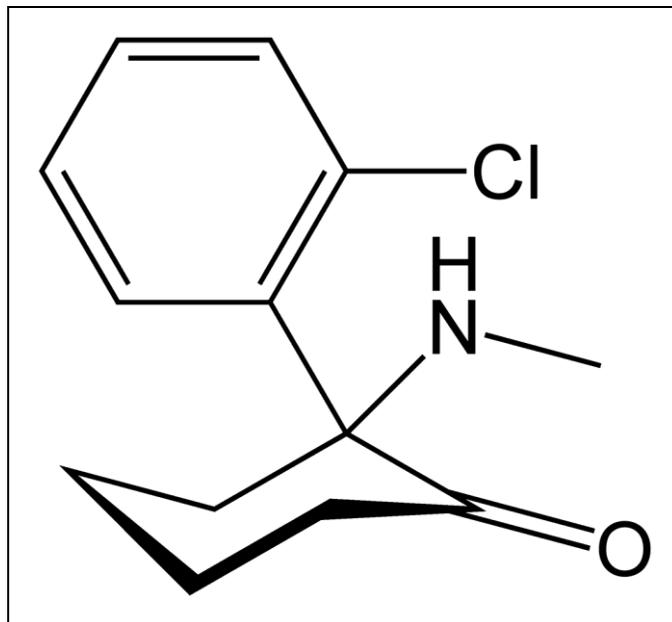


Figura 1 - Fórmula química do cloridrato de cetamina

A cetamina caracteriza-se por produzir curto período de recuperação e são mínimos os efeitos psicomiméticos indesejáveis, possuindo ampla janela terapêutica. Diferenças nas doses de cetamina, empregadas em diferentes estudos, aliadas ao emprego dessa substância em diversas espécies animais, podem responder pela contradição encontrada na literatura referente aos seus efeitos convulsivantes e anticonvulsivantes. A interação da cetamina com as substâncias anticonvulsivantes podem, no entanto, estar relacionadas a efeito via neurotransmissão excitatória, desde que já se mostrou que esse anestésico reduz seletivamente a excitação produzida pelos aminoácidos excitatórios, por bloqueio do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) em neurônios do SNC.

A cetamina apresenta-se na forma do cloridrato de 2-[(0)clorofenil-2 metilaminociclo-hexanona, com peso molecular de 238D, solúvel em água e cerca de cinco a dez vezes mais lipossolúvel que o tiopental, sendo rapidamente absorvida após administração.

Possui pKa de 7,5, o que a torna efetiva após administração intravenosa, intramuscular, intranasal, oral e retal (FANTONI; CORTOPASSI, 2008; VALADÃO, 2010). Talvez em função disso a cetamina possua curto período de ação, atravessando rapidamente as barreiras orgânicas, apresentando elevada biodisponibilidade plasmática, por quaisquer das vias de administração. Preparada em solução de pH 3,5 produz dor e irritação no local da injeção. O período de latência da cetamina depende da via de administração, produzindo efeitos entre 0,5 e 5 minutos (VALADÃO, 2010).

A farmacologia de microdoses de cetamina não foi bem estabelecida. Foi demonstrado que, até mesmo com a administrada em baixa dose, a cetamina de fato se liga a receptores NMDA em cães (MAMA et al., 2000).

A cetamina é distribuída comercialmente nas concentrações de 50 (5%) e 100 (10%) mg.mL⁻¹, na forma de mistura racêmica, constituída por dois isômeros S(+) e R(-). Atualmente, a fórmula convencional foi purificada, também disponível no mercado na forma do isômero S(+), de maior poder analgésico intra e pós-operatório, com menor incidência de efeitos alucinógenos (FANTONI; CORTOPASSI, 2008). O isômero S(+) parece ter maior afinidade de ligação aos receptores do tipo NMDA, também denominado receptor da fenciclidina, sendo mais rapidamente eliminado que o isômero R(-), resultando em curta duração do efeito e recuperação mais rápida, porém em testes de avaliação das relações analgésicas/anestésicas dos diferentes isômeros da cetamina, verificou-se que o isômero S(+) foi duas a quatro vezes mais potente que o R(-) isômero e a mistura racêmica, sem correlação com o bloqueio dos receptores do tipo NMDA (VALADÃO, 2010).

O isômero S(+) tem potência analgésica, anestésica e hipnótica elevada, quando comparado às formulações R(-) ou racêmica. Doses equi-potentes do isômero S(+) e do racemato parecem ter efeitos semelhantes sobre os parâmetros fisiológicos. Evidências sugerem que o isômero R(-) produz maior taxa de reações emergenciais de comportamento agitado que o isômero S(+) (VALADÃO, 2010).

Vários grupos de substâncias podem inibir ou reduzir os efeitos adversos dos agentes dissociativos, como antagonistas de receptores muscarínicos (atropina, escopolamina), agonistas receptores do GABA (benzodiazepínicos e barbitúricos), antagonistas do receptor sigma (pentazocina), e agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos (xilazina, romifidina, clonidina). Consistentemente com essa hipótese, tem-se demonstrado que a administração concomitante de benzodiazepínicos é efetiva na prevenção de fenômenos emergenciais produzidos pela cetamina, e a combinação cetamina-midazolam parece ser mais efetiva que a

cetamina-diazepam na redução dessas reações, além de produzir menos efeito sobre o tempo de recuperação (VALADÃO, 2010).

3.2 Metabolismo

Após rápida distribuição, é biotransformada pelas enzimas microsossomais hepáticas. A principal via envolve a N-desmetilação com a formação da norcetamina (metabólito I), a qual é posteriormente hidroxilada em hidroxinorcetamina. Esses produtos são conjugados em derivados glicurônicos e excretados pela urina. A norcetamina é cerca de $1/5$ a $1/3$ tão potente quanto a cetamina, podendo prolongar os efeitos da última, especialmente após doses repetidas ou infusão contínua (FANTONI; CORTOPASSI, 2008).

A taxa de ligação da cetamina às proteínas plasmáticas é diferente entre cães e gatos, sendo a biotransformação hepática mais importante nos gatos. A literatura mais antiga indica que em gatos, a maioria da cetamina é excretada sem alteração pelos rins. Porém, estudos mais recentes indicam que a maioria da cetamina administrada em gatos é biotransformada do fígado e somente pequena amostra é excretada via renal sem ser biotransformada. A duração da anestesia é de 30 a 40 minutos e é dependente do tipo de pré-medicação empregada. A coadministração de outras substâncias biotransformadas no fígado poderá estender à meia-vida da cetamina, por competição com enzimas hepáticas. Em consequência disso, a associação com benzodiazepínicos ou barbitúricos prolonga o tempo de recuperação em torno de 30% (VALADÃO, 2010).

3.3 Mecanismo de ação

Todos os anestésicos dissociativos induzem anestesia por interrupção do fluxo de informações para o córtex sensitivo, deprimindo seletivamente alguns centros cerebrais. A dissociação ocorre por bloqueio dos estímulos sensitivos no tálamo, concomitantemente à estimulação das áreas límbicas, induzindo o aparecimento de fenômenos epileptiformes. Eles não bloqueiam a aferência desses estímulos na região da medula espinhal ou do tronco cerebral. Se esses estímulos atingem as áreas corticais, não são percebidos em função da depressão e/ou desorganização da transferência da informação entre as estruturas de integração do SNC. Assim, os efeitos depressores da cetamina foram observados no núcleo central do tálamo, no eixo corticotalâmico e nas células nociceptivas da porção medial da formação reticular (VALADÃO, 2010).

Os aminoácidos excitatórios são neurotransmissores excitatórios primários do SNC que se ligam aos receptores, causando abertura dos canais respectivos, resultando em potencial pós-sináptico excitatório (EPSP, excitatory postsynaptic potential), da célula despolarizando a membrana neuronal, mediada pela entrada de cálcio (VALADÃO, 2010).

Inicialmente, descreveu-se que a cetamina foi capaz de bloquear, seletivamente, o reflexo polissináptico em preparações isoladas de medula, assim como a estimulação das células de Renshaw. Observou-se que a cetamina reduzia a resposta de neurônios centrais aos aminoácidos excitatórios estaria implicada nos mecanismos de ação anestésica dessa substância (VALADÃO, 2010).

A redução da excitação polissináptica pela cetamina, tanto na medula espinhal como nas áreas cerebrais mais altas, poderia ser explicada em termo de antagonismo dos receptores do tipo NMDA, que são receptores de membrana de canal permeável, primariamente ao cálcio e em menor extensão ao sódio e potássio. A entrada desses cátions depende da ligação dos aminoácidos excitatórios, principalmente glutamato, glicina e aspartato (VALADÃO, 2010).

Vários estudos mostraram que o glutamato, através de sua ação no receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), desempenha um papel central e de extrema importância no desenvolvimento e na manutenção dos estados de hiperexcitabilidade central, traduzidos por hiperalgesia, alodinia e dor espontânea. Além disso, os antagonistas desses receptores estão relacionados com a prevenção de tolerância e aumento do efeito da analgesia produzida pelos opióides. Apesar de os mecanismos precisos pelos quais esses receptores participam do desenvolvimento de tolerância não estarem totalmente elucidados, essa é uma linha de pesquisa ativa e vários são os antagonistas estudados, como a cetamina (MAO; PRICE; MAYER, 1995).

A cetamina também bloqueia os receptores muscarínicos dos neurônios centrais e pode potencializar os efeitos inibitórios do ácido gama-amino-butírico (GABA) e bloqueia o processo de transporte neuronal da serotonina, da dopamina e da noradrenalina, potencializando os efeitos dessas catecolaminas por bloquearem a recaptação desses neurotransmissores (VALADÃO, 2010).

Os derivados da fenciclidina como a cetamina e a tiletamina induzem a um estado de anestesia dissociativa, analgesia somática e alteração da consciência. O paciente é imobilizado, mas não relaxa e não perde totalmente a consciência e a analgesia é incompleta. O estado dissociativo é não é bem compreendido, mas se acredita que a analgesia somática vem da interrupção ou dissociação do nociceptor ascendente como um estímulo de dor transversal do sistema tálamoneocortical. Os agentes dissociativos são uma excelente barreira

química e de imobilização, mas devem ser suplementados com analgésicos em procedimentos invasivos e particularmente aqueles em que envolvem manipulação visceral (HELLYERS; ROBERTSON; FAILS, 2007).

As doses de cetamina necessárias para bloquear os receptores do tipo NMDA são consideravelmente menores que aquelas necessárias para induzir anestesia cirúrgica, o que explica por que esse anestésico conserva propriedades analgésicas mesmo em doses subanestésicas. É pois, possível que o bloqueio dos receptores do tipo NMDA em sinapses de medula espinhal, produzido pela cetamina, explique a redução dos reflexos nociceptivos. Nesse contexto foi verificada redução das respostas de neurônios nociceptivos da medula espinhal e do tronco cerebral à estimulação dolorosa por esse agente dissociativo. Segundo Anis et al., a redução das respostas mediadas por sinapses excitatórias através dos receptores NMDA, localizados em cadeias neuronais ascendentes a centros mais elevados como o córtex cerebral, é responsável pela analgesia da cetamina. Parsons et al. Sugeriram, a esse respeito, que as ações da cetamina na medula espinhal também poderiam ser mediadas por redução dos reflexos nociceptivos por ativação do receptor opióide, do tipo sigma (VALADÃO, 2010).

Em estudos relacionando-se os efeitos dos agentes dissociativos com o sistema noradrenérgico, já se mostrou que a cetamina bloqueia a recaptção de noradrenalina, e que a clonidina antagoniza alguns dos efeitos comportamentais induzidos por pequenas doses de cetamina, direcionando para a participação dos α_2 -adrenoceptores nos efeitos desses grupos anestésicos. De fato, as ações da clonidina sobre os efeitos da cetamina são revertidas pela ioimbina, mas não por prazosina, antagonistas α_2 e α_1 , respectivamente. Nesse sentido, sabe-se que a xilazina, um análogo da clonidina, potencializa os efeitos anestésicos da cetamina em diversas espécies silvestres e domésticas (gatos, ratos e coelhos) (VALADÃO, 2010).

3.4 Efeitos sobre o Sistema Nervoso Central

A cetamina é considerada um potente vasodilatador cerebral, capaz de aumentar o fluxo sanguíneo cerebral e a pressão intracraniana. Isso pode ser decorrente do aumento da concentração arterial de dióxido de carbono, provocado pela depressão respiratória, aumentando o fluxo sanguíneo cerebral e consumo de oxigênio. A cetamina pode promover melhor analgesia para dor somática que para dor visceral, bloqueando área reticular espinhal, deprimindo o núcleo da formação reticular medular medial, suprimindo a lâmina da medula espinhal, interagindo com receptores opióides do SNC e medula espinhal, e antagonizando os receptores N-metil-D-aspartato (VALADÃO, 2010).

Apresenta efeito excitatório do sistema nervoso central, que pode ser detectado por meio de encefalograma, no qual o desenvolvimento da atividade de ondas teta indica a atividade analgésica da cetamina (FANTONI; CORTOPASSI, 2008).

4 CETAMINA COMO ANALGÉSICO

A cetamina é um fármaco que foi muito utilizado na prática da anestesia, mas os efeitos psicomiméticos tornaram-se um fator limitante ao seu emprego em larga escala e o seu uso clínico foi se tornando cada vez mais restrito. A partir da década de 90 foi descoberta sua propriedade de bloquear a sensibilização central por estímulos nociceptivos e há pouco tempo foi introduzido o seu isômero levógiro na prática clínica, com a vantagem de provocar menos efeitos colaterais. Isso fez ressurgir um interesse cada vez maior por esse fármaco, expandindo e desvendando novas possibilidades, sobretudo na terapêutica de processos dolorosos crônicos, como a dor neuropática e oncológica (HOFFMAN et al., 2004). Em doses muito baixas, pode contribuir substancialmente para a analgesia pela diminuição da sensibilização do SNC (LAMONT; MATHEWS, 2007).

A cetamina bloqueia os receptores NMDA e a sua forma levógira, a S(+) cetamina, apresenta estereosseletividade por esses receptores quatro vezes maior que o isômero dextrógiro, o que justifica maior potência analgésica da S(+) cetamina em relação a cetamina dextrógiro e particularmente a cetamina racêmica. Um detalhe importante é que o efeito analgésico da cetamina é observado em pequenas doses e caracteristicamente subanestésicas (YAMAKURA; SAKIMURA; SHIMOJI, 2000).

A cetamina tem sido utilizada para prevenir a sensibilização de vias nociceptivas na medula espinhal. A cetamina bloqueia os efeitos do glutamato, um neurotransmissor excitatório, no receptor NMDA. Estimulação do receptor NMDA tem sido “teorizada” como uma chave componente nas vias de sensibilização nociceptiva depois de uma cirurgia ou trauma. O exato papel que a cetamina pode exercer na prevenção de estado de dor exagerada ainda não é conhecido; entretanto, a cetamina poderia estar fazendo mais do que pode ser percebido (BEDNARSKI, 2007).

As doses de cetamina necessárias para bloquear esses receptores são consideravelmente menores do que aquelas necessárias para induzir anestesia cirúrgica, o que explica porque esse anestésico conserva propriedades anti-hiperalgésicas, mesmo em doses sub-anestésicas (Ryder et al., 1978). Como um antagonista dos receptores NMDA, a cetamina reduz a dor pós-operatória, melhora a qualidade da analgesia e diminui o requerimento de

opioides para uma variedade de procedimentos em humanos (KANNAN, 2002; MUIR, 2009). A cetamina associada a um opióide proporciona analgesia mais prolongada que com uso isolado de medicamentos (YANG et al., 1996). As microdoses de cetamina inclusive podem diminuir a incidência de disforia induzida pelos opióides no período pós-operatório (MUIR, 2009). A elevação do limiar da dor tem correlação com as concentrações plasmáticas de cetamina iguais ou superiores a $0,1 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (LIN, 2007).

Em baixas doses, a cetamina não provoca efeitos hemodinâmicos ou depressores respiratórios, não sendo também freqüente ocorrer efeito psicomimético ou sedação (YANG et al., 1996).

Anestésicos dissociativos parecem ser mais úteis para anestesia e analgesia pós-operatória relacionados com a cirurgia tegumentar e músculo-esquelética superficial. Além disso, receptores NMDA parecem estar envolvidos em respostas hiperalgésicas em injúria ou inflamação de tecido periférico, sugerindo que a cetamina (e possivelmente outros dissociativos) pode ser efetiva para reduzir a hiperalgesia após trauma de tecidos (LIN, 2007).

Além disso, foi demonstrado que a cetamina em baixas doses é segura, sendo potente adjuvante dos opióides tanto na qualidade do alívio da dor quanto na redução da quantidade de opióide consumida (KANNAN et al., 2002)

A farmacocinética da S(+) cetamina por via oral precisa ser mais bem estudada. Poucos autores abordaram esse tópico e muitas preparações utilizadas e relatadas na literatura são artesanais, adicionando a forma parenteral em xaropes ou em gel. Sabe-se que sua biodisponibilidade é baixa, entre 16% e 20%, em virtude de um importante efeito de primeira passagem hepática. É largamente metabolizada pelo sistema do citocromo P-450 em seu metabólito ativo, a norcetamina, que apresenta 1/3 a 1/5 da atividade da molécula original, alcança níveis plasmáticos altos e está implicada no prolongamento da atividade analgésica. O início de ação parece ser em torno de 30 minutos, ou seja, de duas vezes a estimada para a via muscular (RAEDER; STENSETH, 2000). Burton et al. (1999) Relataram que a alodinia mecânica é reduzida após a administração de cetamina intratecal em ratos, provavelmente por prevenir a sensibilização da medula espinhal. Foi percebido que este efeito foi mantido por pelo menos duas semanas, mas diminuiu após um mês.

Em humanos, o uso da cetamina mostrou diminuição da sensibilização central e dor, especialmente naqueles pacientes com dor clínica, que é de difícil tratamento com analgésicos tradicionais. Pacientes com fibromialgia que receberam cetamina por via venosa mostraram redução da intensidade da dor em comparação com pacientes que receberam placebo (Graven-Nielsen et al. 2000).

Cães submetidos à amputação do membro anterior que receberam cetamina no período perioperatório apresentavam após recuperação anestésica menores escores de dor e eram mais ativos comparados aos que não receberam (WAGNER et al., 2002).

Os receptores NMDA estão envolvidos no desenvolvimento e manutenção de central da sensibilização em resposta à injúria tecidual e dor (HAMILTON, 2003)

Cães que receberam cetamina antes de serem submetidos a ovariectomia necessitaram de suplementação de analgésicos significativamente menor, apresentaram menores escores de dor e hipersensibilidade retardada da ferida em relação aos cães que receberam cetamina apenas no pós-operatório (SLINGSBY; WATERMAN-PEARSON, 2000).

4.1 Analgesia visceral

O grau de analgesia parece ser maior para a dor somática do que para a dor visceral. Em gatos, a analgesia visceral induzida pela cetamina (2,4 e 8 mg.kg⁻¹ IV) é similar a produzida pelo butorfanol (0,1 mg.kg⁻¹ IV). Com o aumento das doses de cetamina ou quando cetamina e butorfanol são administrados simultaneamente, a analgesia visceral não aumenta. Com uma dose alta de cetamina (8mg.kg⁻¹) gatos parecem anestesiados mais ainda respondem a estimulação dos nociceptores do cólon, sugerindo limitada analgesia visceral em gatos e provavelmente em outras espécies (LIN, 2007).

4.2 Epidural

Estudos clínicos recentes demonstraram que a cetamina por via epidural, em baixas doses, pode modular a transmissão da informação nociceptiva, produzindo analgesia (Gebhardt, 1994). A cetamina vem sendo utilizada para indução de analgesia para dor superficial (como incisões de pele), mas não para dor profunda (BEDNARSKI, 2007).

Similar a administração sistêmica, a cetamina epidural parece produzir uma profunda, mas pobre analgesia visceral. Administração de cetamina epidural produz uma ação analgésica dose-dependente. Em ratos, a dose de 6 mg/kg induziu bloqueio motor durante 5 a 15 minutos, onde como bloqueio sensitivo só ocorre com baixas doses (4 mg.kg⁻¹). Em cavalos, a injeção epidural caudal de baixas doses de cetamina (0,5, 1 ou 2 mg.kg⁻¹) preveniu respostas nociceptivas iniciadas por incisão cirúrgica e associada a analgesia perineal dose-dependente. Em pôneis anestesiados com halotano, a cetamina epidural reduz a CAM

(concentração alveolar mínima) de halotano entre 14% (com dose de $0,8 \text{ mg.kg}^{-1}$) a 12% (com dose de $1,2 \text{ mg.kg}^{-1}$) com uma similar redução da CAM alcançada com uso de morfina epidural (14%). Quando combina com xilazina epidural ($0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$), a cetamina (1 mg.kg^{-1}) induz uma analgesia perineal que dura 20 minutos ou mais (LIN, 2007).

Em um estudo, a cetamina produziu redução da hiperalgisia pós- incisional em cães sem causar alterações comportamentais, mas seu efeito analgésico foi inferior ao da morfina. Desse modo, a administração epidural de cetamina, como único tratamento e na dose de $0,2 \text{ mg/kg}$, não deveria ser utilizada para o alívio da dor pós-operatória (VALADÃO; MAZZEI; OLESKOVICZ, 2002)

4.3 Anestesia e analgesia local

Infiltração local de cetamina pode produzir um breve período de efeito anestésico local. Quando administrada simultaneamente com a bupivacaína, cetamina duplica a duração do efeito analgésico e anestésico local da bupivacaína. A analgesia periférica da cetamina pode ser atribuída por um ou todos esses mecanismos: a- bloqueio do sódio e do potássio dos nervos periféricos, b- bloqueio do NMDA, ácido α -amino-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico, axônios desmielinizados e c- bloqueio dos efeitos do glutamato na fibra C das terminações nervosas livres (LIN, 2007).

4.4 Infusão contínua

O uso da cetamina em doses sub-anestésicas por infusão intravenosa contínua em combinação com outros analgésicos (por exemplo, opióides), tem ganhado popularidade na prevenção e minimização da dor pós-operatória em humanos e animais. Como protocolo de tratamento pode ser utilizado: dose pré-operatória de $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$, IV; infusão de $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$ por minuto durante o procedimento até o término da estimulação; nas 24 horas após a cirurgia infusão mais baixa de $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$. Alguns estudos defenderam nas 24h de pós-operatório uma dose mais baixa de $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$. Na ausência de uma bomba de infusão, $0,6 \text{ mL}$ (60 mg) de cetamina pode ser adicionado a um frasco de 1 L de solução cristalóide para ser administrado a 10 mL/kg/hora , para atingir a taxa de dosagem intraoperatória de $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$ por minuto. A administração de cetamina no pós operatório deve ser de $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$ (GAYNOR, 2009).

Considerando que a concentração plasmática da cetamina para ser eficaz como analgésico é conhecido para os seres humanos (ROGERS et al., 2004) não existem dados disponíveis para cães e há necessidade de estudos sobre para avaliar o nível plasmático necessário desse fármaco para ter efeito analgésico alcançado (ARENDRT-NIELSEN et al., 1995; BERGADANO, 2009).

5 EFEITOS ADVERSOS DA CETAMINA

O uso da cetamina em seres humanos é freqüentemente associado com efeitos colaterais como alucinações, pesadelos ou distúrbios visuais. Estes efeitos são difíceis de avaliar em cães. Os efeitos secundários freqüentemente descritos induzidos pela cetamina em animais são tremores musculares, midríase ou salivação. Um estudo demonstrou que o uso da cetamina no período pós-operatório em cadelas submetidas à mastectomia apresentou melhora do comportamento alimentar do paciente, mas sem efeito poupador de opióides (OZYALCIN, 2004).

É importante ressaltar que os efeitos adversos da cetamina geralmente são causados por doses anestésicas. As doses baixas usadas para analgesia geralmente não são suficientes para causar efeitos adversos no paciente.

A cetamina, assim como as outras fenciclidinas, produz reações psicológicas indesejáveis no homem, que ocorrem durante a recuperação da anestesia, e são denominadas como “reações emergenciais”. Essas reações podem variar quanto à seriedade e à classificação. Isso acontece dentro da primeira hora de recuperação e freqüentemente acaba após uma ou mais horas. Essas reações de emergência psíquicas ocorrem secundariamente à ação da cetamina em induzir depressão do núcleo de transmissão auditória e visual. Os fatores que podem interferir nessas reações emergenciais são os seguintes: idade, dose, gênero, susceptibilidade psicológica e fármacos concomitantes; altas doses e administração rápida da cetamina predis põem os pacientes a maior incidência de efeitos colaterais (LIN, 2007).

Em gatos, os efeitos adversos da cetamina são caracterizados por ataxia, aumento da atividade motora, hiperreflexia, sensibilidade ao toque e, às vezes, recuperação violenta. Essas reações desaparecem após algumas horas, sem recidiva. A medicação pré-anestésica ou associação com acepromazina, xilazina ou benzodiazepínicos diminui a incidência desses efeitos adversos (FANTONI, CORTOPASSI, 2008).

Comportamento anormal que pode progredir para o delírio pode ocorrer durante a emergência com anestesia dissociativa. Depressão do colículo inferior e do núcleo geniculado

medial principal pode causar equívoco nos estímulos visuais e auditivos, sendo responsáveis por esta reação. Reações emergenciais são caracterizadas por ataxia, aumento da atividade motora, hiperreflexia, sensibilidade ao toque, e às vezes, recuperação violenta. Essas reações usualmente desaparecem em algumas horas, sem recorrência. Pré-medicação ou administração concomitante da cetamina com α -2 agonistas adrenérgicos, acepromazina ou benzodiazepínicos (diazepam, midazolam ou zolazepam) diminui a incidência e/ou severidade de reações de emergência (LIN, 2007).

Em altas doses, respiração pode apresentar padrão apneico, superficial e irregular. Depressão respiratória severa em overdose de anestésicos dissociativos foi relatada em humanos e gatos (LIN, 2007).

Anestésicos dissociativos freqüentemente causam aumento da salivagem e secreções do trato-respiratório que podem ser parcialmente controlados com administração de anti-muscarínicos (atropina). Reflexos laríngeos e faríngeos geralmente são parcial ou totalmente mantidos durante anestesia dissociativa. Entretanto, reflexo de deglutição pode ser diminuído porque a maioria das espécies podem ser intubadas quando anestesiadas com cetamina. Manutenção cuidadosa das vias respiratórias e durante intubação endotraqueal deve ser sempre realizada para prevenir a aspiração (LIN, 2007).

A cetamina em doses baixas pode ter propriedades anticonvulsivantes pelo antagonismo dos receptores NMDA. Entretanto convulsões associadas a cetamina foram relatadas em alguns animais e o uso da cetamina, ou outro anestésico dissociativo em animais com histórico de epilepsia ou convulsões deve ser evitado, se possível. Anestésicos dissociativos podem aumentar o tônus muscular e podem induzir recuperação com muitos movimentos e ocasionalmente convulsões em cães. Para reduzir esses efeitos indesejáveis, esses fármacos têm sido usados em combinação com fármacos adjuvantes. Benzodiazepínicos induzem um relaxamento muscular central que diminui a hipertonicidade associada à cetamina (LIN, 2007).

Antagonista não deve ser iniciado pelo menos 20 minutos após administração de cetamina, a menos que se queira tratar de efeitos adversos severos. Antagonismo precoce pode causar hiperexcitabilidade e convulsões (LIN, 2007).

5.1 Hipertermia em gatos

A cetamina é comumente usado em gatos e tem sido observado que seu uso pode agravar a hipertermia quando associada com hidromorfona (POSNER et al. 2007). A

ocorrência da hipertermia pós-anestésica em gatos pela cetamina poderia ser explicada pelo aumento da atividade muscular (Sherding , 1994). Porém, um estudo mostrou que quando administrado aos gatos em doses anestésicas, cetamina diminuiu a temperatura do corpo em cerca de 1,5 °C (2,9 F) (Beck & Coppock, 1971).

5.2 Ação no sistema cardiovascular

Os efeitos dos anestésicos dissociativos no sistema cardiovascular são caracterizados por estimulação cardiovascular indireta. Vários efeitos em órgãos-alvo incluem simpatomiméticos efeitos mediados no SNC, inibição da absorção neuronal de catecolaminas por terminações nervosas simpáticas, vasodilatação direta do músculo liso vascular, e efeitos inotrópicos no miocárdio. Concentração plasmática de adrenalina e noradrenalina pode aumentar em 2 minutos após administração intravenosa de cetamina e retorna aos níveis controle 15 minutos após. Em cães anestesiados com cetamina, ocorre aumento da frequência cardíaca média, pressão arterial, débito cardíaco, enquanto a resistência vascular periférica permanece praticamente inalterada. Estimulação do miocárdio está associada com aumento do trabalho cardíaco e consumo de oxigênio pelo miocárdio. Entretanto, alguns estudos indicam que a cetamina induz aumento do fluxo sanguíneo coronariano (LIN, 2007). A cetamina também pode causar despolarizações ventriculares prematuras (MUIR, 2007).

O efeito estimulante da cetamina no sistema cardiovascular pode ser atenuado pela administração prévia de benzodiazepínicos, fenotiazínicos, α -2 agonistas ou a administração concomitante de anestésicos inalatórios (FANTONI; CORTOPASSI, 2008). Quando usada em doses baixas para efeito analgésico, a cetamina não causa efeitos comportamentais ou cardiovasculares (MUIR, 2009).

5.3 Efeito na pressão intracraniana

Anestésicos dissociativos induzem uma significativa aumento do fluxo sanguíneo cerebral, pressão intracraniana e pressão do fluido cerebrospinal como resultado de vasodilatação cerebral e elevação da pressão sanguínea sistêmica. O mecanismo pelo qual a cetamina induz elevação da pressão intracraniana é controverso. Anestésicos dissociativos podem não ser contra-indicados in todos os pacientes com risco de hipertensão intracraniana, particularmente quando associados com outro anestésico ou quando a ventilação controlada é instituída. Há uma hipótese de que a cetamina, quando administrada com outro fármaco

anestésico, o segundo anestésico pode suprimir o efeito excitatório da cetamina no SNC. Entretanto, administração de cetamina deve ser evitada em pacientes com respiração espontânea com suspeita de hipertensão ou doença intracraniana até que se prove cientificamente o contrário (LIN, 2007).

5.4 Neonatos e geriátricos

A cetamina em combinação com um benzodiazepínico é uma opção para indução de anestesia em neonatos e pacientes geriátricos. A cetamina pode causar apenas leve depressão respiratória e pode realmente melhorar a função cardiovascular através da estimulação do sistema nervoso simpático. Essa resposta pode ser menor em neonatos, que tem um sistema simpático imaturo. Como a cetamina exige um metabolismo hepático e renal, os efeitos nesses pacientes pode ser prolongado com seus sistemas imaturos ou em falência (PETTIFER; GRUBB, 2007).

5.5 Sistema hepático e renal

O uso de cetamina é aceitável em pacientes hepatopatas. Em cães essas drogas são metabolizadas no fígado, então a manutenção da anestesia deve ser feita com um anestésico inalatório. Em gatos a cetamina é metabolizada no fígado a norcetamina, que tem aproximadamente 10% da atividade da cetamina. (GREENE; MARKS, 2007). Disfunção hepática após uso clínica de cetamina e outros anestésicos dissociativos não é evidente em humanos e cães. Um significativo aumento de enzimas hepáticas no soro sanguíneo tem sido observado em pessoas anestesiadas com infusão de cetamina e em cães que receberam aplicações intramusculares (40mg/kg por 6 semanas). Em ratos, a cetamina induz enzimas hepáticas microssomais, mas em menor escala que a vista com o uso de fenobarbital. O efeito da cetamina associada a indução de enzimas hepáticas microssomais em interações com outros fármacos durante a anestesia é largamente descaracterizado (LIN, 2007). Anestésicos dissociativos geralmente sofrem uma extensa biotransformação hepática em cães, cavalos e humanos. Algum metabolismo hepático ocorre nos gatos, mas a maioria do fármaco é excretado por via renal. A recuperação rápida após a administração de cetamina por via intravenosa em bolus é por redistribuição rápida da cetamina do SNC para outros tecidos, principalmente gordura, pulmão, fígado e rins. Clinicamente os animais com disfunção hepática não metabolizam a cetamina rapidamente como os saudáveis. Pacientes com

disfunção renal ou obstrução do fluxo urinário geralmente tem o tempo de sono aumentado quando altas doses de cetamina forem administradas. Ou seja, anestésicos dissociativos devem ser usados com cautela em cães e gatos que tenham uma significativa disfunção hepática ou renal (LIN, 2007).

5.6 Olhos

Em pessoas, leve aumento da pressão intraocular independente das mudanças da pressão sanguínea são observadas durante anestesia com cetamina. Entretanto, resultados conflitantes têm sido relatados. Administração intramuscular ou intravenosa de cetamina como único fármaco mostrou não ter efeito significativo na PIO. Aumento da PIO ocorreu em anestesia com cetamina e xilazina em cães, onde tendeu a diminuir em cavalos. Aumento do tônus do músculo extraocular induzido pela cetamina pode ser responsável pelo aumento da PIO. Cetamina deve ser usada com cuidado em pacientes com injúrias na córnea onde aumento da PIO pode causar expulsão do conteúdo intraocular (LIN, 2007).

Cetamina causa nistagmo que pode ser persistente mesmo se usada junto com xilazina, fazendo a cetamina ser inaceitável para uso em procedimentos oftálmicos. A pálpebra permanece aberta, as pupilas dilatam, e o reflexo palpebral e corneal permanecem após a administração de cetamina. A cetamina não parece diminuir a produção de lágrima em gatos, mas como a pálpebra fica aberta, facilita o ressecamento da córnea, o que exige aplicação de lubrificante ocular (GROSS; GIULIANO, 2007).

6 CONCLUSÃO

O processo da dor é bastante complexo e envolve todos os sistemas orgânicos, principalmente o neurológico, por isso, merece grande atenção, pois um manejo adequado trará benefícios incalculáveis para o paciente.

O uso de uma terapia analgésica eficiente é necessário para que não haja esgotamento das reservas biológicas devido ao estresse causado pela dor ao organismo animal. Analgésicos sempre devem ser utilizados quando necessário, respeitando doses, vias e situação. Para isso, é necessário o conhecimento do mecanismo de ação e efeitos provocados por cada fármaco, para tornar efetivo o manejo da dor do paciente.

A cetamina, apesar de ser utilizada há mais de 50 anos na Medicina Veterinária, ainda precisa ser submetida a estudos quando as suas propriedades analgésicas, principalmente devido aos novos conhecimentos a respeito da fisiopatologia da dor nos últimos anos. A literatura cita vários trabalhos mostrando a eficiência desse fármaco como analgésico, mas ainda é necessário que mais pesquisas sejam feitas para definir vias e doses adequadas para cães e gatos.

REFERÊNCIAS

ARENDRT-NIELSEN, L.; NIELSEN, J.; PETERSEN-FELIX, S; SCHNIDER, T.W.; ZBINDEN A.M. Effect of racemic mixture and the (S+)-isomer of ketamine on temporal and spatial summation of pain. **British Journal of Anaesthesia**. 1996. v. 77, 625–631

Beck C, Coppock R (1971) Evaluation of VETALAR (ketamine HCL). **Veterinary Medicine: Small Animal Clinician**. 66, 993–996.

BEDBROOK, G.M. Injuries of the Thoracolumbar Spine with Neurological Symptoms. In: Vinken PJ, Bruyn GW - **Handbook of Clinical Neurology Amsterdam**. 25th ed., North-Holland, 1976;437-466.

BEDNARSKI, R. M. Anesthesia, analgesia and immobilization of selected species and classes of animals – dogs and cats. In: Tranquilli, W. J., Thurmon, J. C., & Grimm, K. A. (2007). **Veterinary Anesthesia and analgesia**. Iowa: Blackwell. Cap. 26. P. 705-716.

BERGADANO, A.; ANDERSEN, O. K.; ARENDRT-NIELSEN, L.; THEURILLAT, R.; THORMANN, W.; SPADAVECCHIA, C. Plasma levels of a low-dose constant-rate-infusion of ketamine and its effect on single and repeated nociceptive stimuli in conscious dogs. **The Veterinary Journal**. 182 (2009) 252–260

BURTON, A.W.; LEE, D.H.; SAAB, C.; CHUNG, J.M. Preemptive intrathecal ketamine injection produces a long-lasting decrease in neuropathic pain behaviours in a rat model. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, 1999; 24: 208–13

CELERIER, E.; RIVAT, C.; JUN, Y.; et al. Long-lasting hiperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. **Anesthesiology**, 2000;92:465-472.

CUNHA, G. R. S. A. Manejo da dor em felinos. **Seminário apresentado na Disciplina de Seminários Aplicados do Programa de pós-graduação em Ciência Animal Nível Mestrado**. Goiânia. Universidade Federal de Goiás. 2005. 35p.

FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G.; BERNARDI, M.M. Anestésicos intravenosos e outros parenterais. In: **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. São Paulo: Guanabara Koogan. 2006. Cap. 11. P. 132-143.

FANTONI, D.T; CORTOPASSI, S.R.G. Terapêutica do sistema nervosa – Anestésicos dissociativos. In: ANDRADE, S.F. **Manual de terapêutica veterinária** (2008). São Paulo: Roca. Cap. 17. p. 434-518.

GAYNOR, J.S. Outras drogas utilizadas para o tratamento da dor. In: GAYNOR, J.S.; MUIR III, W.W. **Manual de controle da dor em Medicina Veterinária**. São Paulo, Roca. 2009. Ed MedVet. Cap. 14. P. 260-276.

GEBHARDT, B. Epidural and intrathecal administration of ketamine – pharmacology and clinical results. **Anaesthetist**. v.43, suppl. 2, p.34-40, 1994.

GREENE, S.A.; MARKS, S.L. Anesthesia and analgesia of patients with specific disease - Hepatic disease. In: Tranquilli, W. J., Thurmon, J. C., & Grimm, K. A. (2007). **Veterinary Anesthesia and analgesia**. Iowa: Blackwell. Cap. 40. P. 921-926.

GROSS, M.E.; GIULIANO, E.A. Anesthesia and analgesia for selected patients and procedures – Ocular patients. In: Tranquilli, W. J., Thurmon, J. C., & Grimm, K. A. (2007). **Veterinary Anesthesia and analgesia**. Iowa: Blackwell. Cap. 44. P. 943-954.

HAMILTON, S.M.; BROADSTONE, R.V.; JOHNSTON, S.A. The evaluation of analgesia provided by epidural ketamine in dogs with chemically induced synovitis. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia** Volume 30 Issue 2, Pages 111 – 111 Published Online: 15 Apr 2003

HASKINS, S.; FARVER, T.; PATZ, J. Ketamine in dogs. **American Journal of Veterinary Research** 46, 1855–1860. 1985.

HELLEBREKERS, L.J. Fisiopatologia da dor em animais e sua consequência para a terapia analgésica. In: HELLEBREKERS, L.J. **Dor em Animais**. São Paulo: Manole, 2002. p.69-80.

HELLYER, P.W.; ROBERTSON, S.A.; FAILS, A.D. Pain and its management. In: Tranquilli, W. J., Thurmon, J. C., & Grimm, K. A. **Veterinary Anesthesia and analgesia**. 4 ed. 2007. Iowa: Blackwell. Cap. 3. P. 31-60.

HOFFMAN, V.; COPPEJANS, H.; VERCAUTEREN, M.; et al – Successful treatment of postherpetic neuralgia with oral ketamine. **The Clinical Journal of Pain**, 1994;10:240-242

KANNAN, T.R.; SAXENA, A.; BHATNAGAR, S. et al. Oral ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. **The Journal of Pain and Symptom Management**, 2002;23:60-65.

KLAUMANN, P. R.; WOUK, A. F. P. F.; SILLAS, T. Patolofisiologia da dor. **Archives of Veterinary Science**, v. 13, n.1, p.1-12, 2008.

LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J. Physiology of Pain. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. Philadelphia:Saunders, v.30, n.4, p. 703-728, 2000.

LIN, H. Dissociative anesthetics. In: Tranquilli, W. J., Thurmon, J. C., & Grimm, K. A. (2007). **Veterinary Anesthesia and analgesia**. Iowa: Blackwell.cap. 12. P. 301-354.

MAMA, K.R.; GOLDEN, A.E.; MONNET, E., et al. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations and NMDA receptor binding activity associated with intraoperative administration of low-dose ketamine. In: **Proceedings 7th World Congress of Veterinary Anesthesia**, Berne, 2000. P. 78 (abstract).

MICH, P.M.; HELLYER, P.W. Métodos objetivos e categóricos para avaliar a dor e analgesia. . In: GAYNOR, J.S.; MUIR III, W.W. **Manual de controle da dor em Medicina Veterinária**. São Paulo, Roca. 2009. Ed MedVet. Cap. 6. P. 78-112.

MOREIRA, J. C. Controle da Dor em UTI: Identificação da Dor através do Comportamento. In: RABELO, R. C. & CROWE Jr, D.T. **Fundamentos de Terapia Intensiva Veterinária em Pequenos Animais: Condutas no paciente crítico**. Rio de Janeiro: L. F. Livros de Veterinária, 2005. Cap. 43, p. 495-506.

MUIR III, W. W. Cardiovascular system. In: Tranquilli, W. J., Thurmon, J. C., & Grimm, K. A. **Veterinary Anesthesia and analgesia**. 2007. Iowa: Blackwell. Cap. 4. P. 61-116.

MUIR III, W.W.; HUBBELL, A.E.; SKARDA, T.R.; BEDNARKI, M.R. **Handbook of Veterinary Anesthesia**. 2000. 3 ed. St. Louis: Mosby.

MUIR III, W.W. Fisiologia e fisiopatologia da dor. . In: GAYNOR, J.S.; MUIR III, W.W. **Manual de controle da dor em Medicina Veterinária**. São Paulo, Roca. 2009. Ed MedVet. Cap. 2. P. 13-41.

PETTIFER, G.R.; GRUBB, T.L. Anesthesia and analgesia for selected patients and procedures – Neonatal and geriatric patients. In: Tranquilli, W. J., Thurmon, J. C., & Grimm, K. A. (2007). **Veterinary Anesthesia and analgesia**. Iowa: Blackwell. Cap. 47. P. 985-992.

OZYALCIN, N.S.; YOUCEL, A.; CAMLICA, H.; DERELI, N.; ANDERSEN, O.K.; ARENDT-NIELSEN, L. Effect of pre-emptive ketamine on sensory changes and

postoperative pain after thoracotomy: comparison of epidural and intramuscular routes. **British Journal of Anaesthesia** 93 (3): 356–61 (2004)

POSNER, L.P.; GLEED, R.D.; ERB, H.N.; et al. Post-anesthetic hyperthermia in cats. **Veterinary Anesthesia and analgesia**. 2007. 34, 40–47.

POZZI, A.; MUIR, W.W.; TRAVERSO, F. Prevention of central sensitization and pain by N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. 2006. 228, 53–60.

RAEDER, J.C.; STENSETH, L.B. Ketamine: a new look to an old drug. **Current Opinion in Anesthesiology**, 2000;13:463-468.

ROLLIN, B.E. A ética no controle da dor. In: GAYNOR, J.S.; MUIR III, W.W. **Manual de controle da dor em Medicina Veterinária**. São Paulo, Roca. 2009. Ed MedVet. Cap. 1. P. 2-12.

RIEDEL, W.; NEECK, G. Nociception, pain and antinociception: current concepts. **Zeitschrift für Rheumatologie**, v.60, n. 6, p. 404-415, 2001.

ROGERS, R.; WISE, R.; PAINTER, D. et al. An investigation to dissociate the analgesic and anesthetic properties of ketamine using functional magnetic resonance imaging. **Anesthesiology** 100, 292–301. 2004.

RYDER, S.; WAY, W.L.; TREVOR, A.J. Comparative pharmacology of the optical isomers of ketamine in mice. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**., v.212, p.198-202, 1978.

SARRAU, S.; JOURDAN, J; DUPUIS-SOYRIS, F.; et al. Effects of postoperative ketamine infusion on pain control and feeding behaviour in bitches undergoing mastectomy. **Journal of Small Animal Practice** (2007) 48, 670–676.

SHERDING, R. **The Cat: Diseases and Clinical Management**. 2. ed. New York: Saunders Company, 1994. p. 1507-1568.

SLINGSBY, L. S. & WATERMAN-PEARSON, A. E. (2000) The postoperative analgesic effects of ketamine after canine ovariohysterectomy—a comparison between pre and postoperative administration. **Research in Veterinary Science**. 69, 147-152

TEIXEIRA, M. W. Dor em Pequenos Animais. **Revista CFMV**. Brasília: Conselho

Federal de Medicina Veterinária, a. 11, v. 34, p. 31-41, jan.-abr., 2005.

TRANQUILLI, W. J. Fisiologia da dor aguda. In: GREENE, S. A. **Segredos em anestesia veterinária e manejo da dor**. Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 399-402.

VALADÃO, C.A.A. Anestésicos dissociativos. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia de Cães e Gatos**. 2a ed. São Paulo: Roca, p.237-245, 2010.

WAGNER, A.E.; WALTON, J.A.; HELLYER, P.W. et al. (2002) Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 221, 72-75.

WOOLF, C.J. Somatic pain pathogenesis and prevention. **British Journal of Anaesthesia**, 1995;75:169-176.

YAMAKURA, T.; SAKIMURA, T. SHIMOJI, K. The stereoselective effects of ketamine isomers on heteromeric N-methyl-D-aspartate receptor channels. **Anesthesia & Analgesia**, 2000;91:225-229.

YANG, C.Y.; WONG, C.S.; CHANG, J.Y. et al - Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain. **Canadian Journal of Anesthesia**, 1996; 43:379-383.