

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

LARYSSA LÔBO ALVES
PEDRO HERMESON OLIVEIRA FEITOSA

**PROPRIEDADES ANALGÉSICAS DA CETAMINA EM PEQUENOS ANIMAIS:
REVISÃO DE LITERATURA**

JUAZEIRO DO NORTE-CE

2022

LARYSSA LÔBO ALVES
PEDRO HERMESON OLIVEIRA FEITOSA

**PROPRIEDADES ANALGÉSICAS DA CETAMINA EM PEQUENOS ANIMAIS:
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado à
Coordenação do curso de Graduação em Medicina
Veterinária do Centro Universitário Doutor Leão
Sampaio, em cumprimento as exigências para
obtenção do grau Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador(a): Prof. Ma. Edla Iris de Sousa Costa

JUAZEIRO DO NORTE-CE
2022

LARYSSA LÔBO ALVES E PEDRO HERMESON OLIVEIRA FEITOSA

PROPRIEDADES ANALGÉSICAS DA CETAMINA EM PEQUENOS ANIMAIS:
REVISÃO DE LITERATURA

Este exemplar corresponde à redação final aprovada do Trabalho de Conclusão de Curso, apresentada a Coordenação de Curso de Graduação em Medicina Veterinária do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de Bacharel em Medicina Veterinária.

Data da aprovação: 05/12/2022

BANCA EXAMINADORA

Orientador: PROF (A). EDLA IRIS DE SOUSA COSTA

Membro: PROF (A). ESP. ARACELI ALVES DUTRA / UNILEÃO

Membro: MED. VET. TALLYSON MEDEIROS GOMES

JUAZEIRO DO NORTE-CE
2022

PROPRIEDADES ANALGÉSICAS DA CETAMINA EM PEQUENOS ANIMAIS: revisão de literatura

Laryssa Lôbo Alves¹, Pedro Hermes Oliveira Feitosa¹, Edla Iris de Sousa Costa²

Aluno(a)¹
Orientador(a)²

RESUMO

De acordo com a International Association for the Study of Pain (IASP), a dor é definida como “uma sensação e uma experiência desagradável, associada a dano tecidual real ou potencial”. Nesse sentido, no que se refere ao fenômeno sensitivo-doloroso, o estímulo doloroso atinge o cérebro por meio de um conjunto de cinco etapas, conhecidas por: transdução, transmissão, modulação, projeção e percepção. Tratando-se da gama de sistemas de modulação nociceptiva, os de maior relevância são mediados por receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e opioides, responsáveis pela amplificação e prolongamento da resposta, bem como supressão da mesma. Nesse contexto, a cetamina, assim como outros anestésicos dissociativos, apesar de agir principalmente sobre os receptores NMDA, também exerce interação em receptores opioides, monoaminérgicos e muscarínicos, sendo, em doses sub-anestésicas, indicado para uma variedade de situações, incluindo dor aguda pós-operatória e neuropática. Ademais, a atividade anti-inflamatória desse fármaco tem sido discutida por diversos autores. Diante do exposto, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura abordando os aspectos farmacológicos da cetamina, relacionando-os com o processo de fisiopatologia da dor, bem como a sua utilização como adjuvante analgésico em procedimentos cirúrgicos em pequenos animais. Sendo possível concluir que, a depender das medicações pré-anestésicas e fármacos associados para analgesia multimodal, a cetamina, quando ministrada em bolus de 1 a 2mg/kg seguida de infusões contínuas de 10ug/kg/min, por manterem concentrações plasmáticas ideais, se mostraram mais efetivas e seguras para o controle da dor trans e pós-operatória em cães e gatos.

Palavras-chave: Analgesia. Dor. Nocicepção.

ABSTRACT

According to the International Association for the Study of Pain (IASP), pain is defined as “an unpleasant sensation and experience associated with actual or potential tissue damage”. In this sense, with regard to the sensitive-pain phenomenon, the painful stimulus reaches the brain through a set of five stages, known as: transduction, transmission, modulation, projection and perception. With regard to the range of nociceptive modulation systems, the most relevant ones are mediated by N-methyl-D-aspartate (NMDA) and opioid receptors, responsible for amplification and prolongation of the response, as well as its suppression. In this context, ketamine, as well as other dissociative anesthetics, despite acting mainly on NMDA receptors, also interacts with opioid, monoaminergic and muscarinic receptors, being, at sub-anesthetic doses, indicated for a variety of situations, including acute post-traumatic pain. -operative and neuropathic. Furthermore, the anti-inflammatory activity of this drug has been discussed by several authors. Given the above, the present study aimed to carry out a literature review addressing the pharmacological aspects of ketamine, relating them to the

pathophysiology of pain, as well as its use as an analgesic adjuvant in surgical procedures in small animals. It is possible to conclude that, depending on the pre-anesthetic medications and associated drugs for multimodal analgesia, ketamine, when administered as a bolus of 1 to 2mg/kg followed by continuous infusions of 10ug/kg/min, due to maintaining optimal plasma concentrations, if showed to be more effective and safer for the control of trans and postoperative pain in dogs and cats.

Keywords: Analgesia. Nociception. Pain.

¹Discente do curso de Graduação em Medicina Veterinária. Centro Universitário Dr. Leão Sampaio. lobolarysaa@gmail.com

²Discente do curso de Graduação em Medicina Veterinária. Centro Universitário Dr. Leão Sampaio. pedrohermesonoliveira@gmail.com

³Docente do curso de Graduação em Medicina Veterinária. Centro Universitário Dr. Leão Sampaio. edlacosta@leaosampaio.edu.br

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, sabe-se que a transmissão e percepção da dor reúne uma coleção de mecanismos complexos, tanto centrais quanto periféricos, no qual há a participação direta de um grande número de centros, vias nervosas e de neurotransmissores. Ademais, entende-se o processo de dor como um potente ativador de respostas neuroendócrinas, responsáveis por uma série de alterações fisiológicas e comportamentais (TEIXEIRA, 2001; VARANDAS, 2013).

Dentre as principais alterações decorrentes das lesões teciduais, nervosas e inflamatórias as quais, conseqüentemente, originam o estímulo doloroso, destacam-se: aumento na secreção de cortisol e catecolaminas, taquicardia, taquipneia, hipertensão, arritmias, sialorreia, midríase, sudorese, hiperalgesia, alodinia, alterações no sono, ansiedade, medo, depressão e agressividade (ALEIXO *et al.*, 2016; CASTRO, 2011).

Tratando-se de pequenos animais, a quantificação da dor ainda é um desafio, tendo em vista seu caráter subjetivo. Entretanto, caso os estímulos dolorosos não sejam prevenidos e/ou inibidos, além dos eventos mencionados acima, o estresse provocado poderá culminar também em imunossupressão, favorecendo a ocorrência de infecções, bem como cicatrização prejudicada (BARRY, 2017; CASTRO, 2011). No que tange a cães e gatos, os analgésicos geralmente empregados com a finalidade de prevenir e/ou tratar a dor são os hipnoanalgésicos (opiáceos e opioides), alfa-2-agonistas-adrenérgicos, anestésicos locais, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), anticonvulsivantes e antidepressivos e, mais recentemente, antagonistas de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), como a cetamina (ALEIXO *et al.*, 2017).

A cetamina é um anestésico dissociativo, que, quando administrado em doses sub-anestésicas (preferivelmente em infusão contínua), tem como finalidade o bloqueio dos receptores NMDA, além de exercer ações sobre os receptores opioides. As doses analgésicas são consideravelmente menores que aquelas necessárias para induzir anestesia cirúrgica, visto que, quanto menor sua dose, maior a afinidade por esses receptores. O seu uso é indicado para a prevenção de dor aguda pós-operatória, particularmente de origem somática e neuropática, visto que atenua consideravelmente a sensibilização central (ALEIXO *et al.*, 2017; BARRY, 2017; FANTONI *et al.*, 2017).

Nessa perspectiva, a cetamina representa uma importante alternativa analgésica, levando em consideração sua eficácia farmacológica, segurança e fácil aquisição. Desse modo, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura abordando os aspectos farmacológicos desse anestésico dissociativo e sua utilização como adjuvante

analgésico em pequenos animais, correlacionando-os com os mecanismos de nocicepção e percepção da dor, para procedimentos cirúrgicos.

2 MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia para a realização do presente estudo consistiu na pesquisa de trabalhos e materiais científicos abordando os temas: propriedades farmacológicas e analgésicas da cetamina, neurofisiologia e fisiopatologia da dor, aplicação clínica da cetamina como agente anestésico e analgésico em animais domésticos. Para seleção dos artigos, teses, monografias e demais estudos foram utilizadas as bases de dados *Scielo*, *Google Scholar*, UNESP banco de teses e BIREME Veterinária. Os descritores utilizados foram: cetamina, analgesia, fisiopatologia e dor. Priorizou-se, então, a seleção de trabalhos disponíveis na íntegra, datados a partir de 2015, entretanto, pela escassez de estudos mais recentes, os trabalhos selecionados são publicados a partir de 2001. Após a seleção, ambos tiveram seus resumos lidos, ocorrendo simultaneamente a exclusão daqueles que não estavam de acordo com os objetivos deste trabalho. Posteriormente, àqueles que se mostraram de acordo com os objetivos foram lidos e integrados ao presente estudo, além disso, foram incluídas bibliografias complementares às áreas de estudo.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 FISIOPATOLOGIA DA DOR

A dor é compreendida como um mecanismo fundamental de sobrevivência e de proteção para o organismo animal. Nesse sentido, o entendimento da relação existente entre esses conhecimentos é de suma relevância para o estudo da sua fisiopatologia (CASTRO, 2011; SILVA *et al.*, 2011; VARANDAS, 2013).

No que se refere ao fenômeno sensitivo-doloroso, o estímulo atinge o cérebro por meio de um conjunto de cinco etapas, conhecidas por: transdução, transmissão, modulação, projeção e percepção (CASTRO, 2011). A transdução consiste na primeira etapa da sequência de eventos e é entendida como a transformação dos estímulos ambientais, físicos ou químicos, em potenciais de ação, que, através das fibras nervosas periféricas (neurônios de primeira ordem), são transferidos para o sistema nervoso central (SNC) (ALVES *et al.*, 2017). Esse processo comumente inicia-se a partir de uma lesão tissular, a qual resulta na liberação de mediadores inflamatórios como bradicinina, acetilcolina, prostaglandinas, histamina, serotonina, leucotrieno, tromboxano, fator de ativação plaquetário, leucócitos, vasos sanguíneos e células traumatizadas e substância P (TEIXEIRA, 2001). Esses mediadores, por

sua vez, ativam os nociceptores, estruturas nervosas distribuídas por diversas partes do corpo, como tecidos superficiais, profundos e vísceras (ALEIXO *et al.*, 2016).

Os nociceptores são estruturas terminais de neurônios sensitivos, os quais enviam respostas mediante estímulos mecânicos, térmicos e químicos (ALEIXO *et al.*, 2016). Essas estruturas apresentam uma distribuição livre e são constituídos por um corpo celular localizado nos gânglios das raízes dorsais da medula espinal, do qual surge um prolongamento que se bifurca originando um processo central que termina no corno dorsal da medula espinal e um ramo periférico que constitui a fibra sensitiva (VARANDAS, 2013).

De acordo com o diâmetro, mielinização e velocidade de condução das fibras sensitivas, as fibras nervosas nociceptivas podem ser divididas em A beta ($A\beta$), A gama ($A\delta$), A delta ($A\Delta$) e fibras C, sendo as duas últimas envolvidas no processo doloroso (PRADA, 2014). As fibras C possuem um menor diâmetro, são não mielinizadas e respondem a estímulos de baixo limiar, conduzindo o impulso nervoso de forma lenta. Diferentemente, a fibra $A\Delta$ possui um diâmetro maior e é mielinizada, além disso, responde a estímulos de alto potencial de despolarização e conduz os impulsos nervosos de forma mais rápida (MCKUNE *et al.*, 2017). Dessa forma, a diferença existente na velocidade de propagação do impulso em ambas as fibras é responsável pela sensação de dor, a qual é dividida em duas categorias, sendo uma dor primária, rápida, forte e aguda (fibras $A\Delta$) e uma dor secundária, lenta e contínua (fibra C) (CASTRO, 2017).

A partir dos nociceptores, os estímulos sensitivos são conduzidos ao SNC pelas fibras aferentes periféricas (VARANDAS, 2013). No tronco e membros a transmissão é feita por meio dos nervos espinhais, enquanto que nas vísceras ocorre através dos nervos simpáticos, parassimpáticos e esplâncnicos, já na região da cabeça, a nocicepção é transmitida, sobretudo, pelo nervo trigêmeo (ALEIXO *et al.*, 2016).

No corno dorsal da medula, os impulsos nervosos sofrem o processo de modulação, podendo ser amplificados ou suprimidos (CASTRO, 2017). O principal neurotransmissor excitatório envolvido nesse processo é o glutamato e o aspartato, enquanto que nas conexões inibitórias os principais são os GABAérgicos, opioidérgicos, colinérgicos e os glicinérgicos. Todavia, dentre essa gama de sistemas de modulação nociceptiva, os de maior relevância são mediados por receptores NMDA e opioides (ALVES *et al.*, 2017; KLAUMANN *et al.*, 2008).

De modo a ilustrar o processo de modulação e projeção, foi proposta a teoria do portão, a qual teoriza que certas vias sinápticas são abertas ou fechadas pela percepção de outros tipos de impulso de entrada (SILVA *et al.*, 2011). Segundo Klaumann (*et al.*, 2008), a teoria pode ser explicada da seguinte maneira: os receptores e o sistema nervoso central

comunicam-se por meio de um complexo código neural, que compreende a atividade relativa de fibras A e C. Ao convergirem para a medula espinhal, através de conexões com neurônios WDR (neurônios de faixa dinâmica ampla), existe um mecanismo semelhante a um portão que usualmente permanece fechado para bloquear a dor, todavia, pode abrir-se para admiti-la. Empiricamente, essa teoria é posta em prática por muitos veterinários ao baterem levemente em uma perna do animal, pouco antes de introduzir a agulha de injeção, não causando desconforto ou dor ao mesmo (SILVA *et al.*, 2011).

Posteriormente, a informação modulada é conduzida ao cérebro através dos tratos ou vias nociceptivas formadas por axônios que se projetam do corno dorsal da medula espinhal, constituindo os neurônios de segunda ordem (ou de projeção) através de um complexo padrão de vias diretas e indiretas que inervam o tálamo, o mesencéfalo, o sistema límbico e a formação reticular. Estes centros nervosos são responsáveis pela localização da dor, sua intensidade, além dos aspectos afetivos e cognitivos. (KLAUMANN *et al.*, 2008)

A última etapa do fenômeno sensitivo-doloroso é a percepção, a qual envolve desde à integração, ao processamento e reconhecimento das informações sensoriais, bem como a consciência da dor transmitida aos neurônios de terceira ordem (CASTRO, 2011). A percepção da dor ocorre no córtex cerebral, sendo este o final da transmissão do estímulo doloroso, de acordo com Varandas (2013), os sinais clínicos de dor podem ser desencadeados em qualquer ponto do trajeto de transmissão. Ainda, em seu trabalho, Klaumann (*et al.*, 2008) discorre acerca do conceito de neuroplasticidade, o qual é definido como a capacidade de o sistema nociceptivo sofrer alterações nos mecanismos de percepção e condução dos impulsos, podendo aumentar a magnitude de percepção da dor. Outrossim, segundo Alves *et al.* (2017), e Teixeira *et al.* (2001), outros mecanismos que maximizam a percepção de dor são desencadeados a partir da sensibilização de vias neurais, por mediadores inflamatórios, bem como pelas experiências passadas, capazes de controlar a sensibilidade nas várias estruturas do neuroeixo, de modo que o indivíduo/animal passa reagir de modo variado e autodeterminado.

De modo geral, os trajetos nociceptivos podem ser analisados através de uma sucessão de três neurônios. Os neurônios de primeira ordem (também designados neurônios primários aferentes) são responsáveis pela transdução do estímulo e condução do sinal do tecido periférico até os neurônios localizados no corno dorsal da medula espinhal, denominados de neurônios de segunda ordem ou de projeção. Estes, por sua vez, ascendem da medula espinhal e transmitem os sinais até os neurônios localizados no bulbo, ponte, mesencéfalo, tálamo e hipotálamo, designados neurônios de terceira ordem (ou supra-

espinais) que projetam os sinais para o córtex, onde a dor é finalmente percebida (CASTRO, 2011).

Um dos eventos que decorrem desse processamento central alterado é denominado “*Wind-up*”. Este evento é resultado, portanto, da ativação de receptores NMDA, seguido do influxo de cálcio e ativação da proteína cinase C, estas, por sua vez, modificam estruturalmente o canal de NMDA, aumentando sua sensibilidade ao glutamato. Dessa forma, as fibras A β , que antes respondiam apenas às sensações inócuas, também são recrutadas, gerando dor. Nessa perspectiva, os antagonistas dos receptores NMDA, a exemplo da cetamina, previnem tal fenômeno, visto que desempenham um efeito modulatório. (OLIVEIRA *et al.*, 2004). Logo, este fármaco pode ser eficaz no tratamento de dor neuropática que normalmente não responde a administração de opioides (KLAUMANN *et al.*, 2008).

3.2 CETAMINA

3.2.1 HISTÓRICO

De forma geral os anestésicos dissociativos são classificados como depressores inespecíficos do sistema nervoso central. Sendo responsável desde a depressão superficial, tendo como efeito a sedação até a indução profunda responsável por provocar a hipnose. O primeiro composto utilizado para fins anestésico foi a ciclo-hexamina fenciclidina, entretanto desencadeava diversos efeitos adversos, causando agitação psicomotora, com posturas bizarras. Tendo com precursor a fenciclidina, buscou-se um agente capaz de provocar menores efeitos adversos e com menor intensidade, nesse sentido, em meados de 1960 a cetamina foi desenvolvida, tornando-se, posteriormente, bastante difundida na Medicina Humana, sendo utilizada em pacientes vítimas de queimadura, visto que não promovia depressão cardiorrespiratória importante e conferia certa analgesia (FANTONI *et al.*, 2017; VALADÃO, 2019).

3.2.2 FARMACOCINÉTICA

A cetamina é quimicamente denominada como 2-(O-clorofenil)-2-(metil-amino)-ciclo-hexanona. A forma comercialmente utilizada da cetamina constitui uma solução a 10%, sendo uma mistura racêmica balanceada de seus isômeros S(+) e R(-), bem como soluções a 5% (FANTONI *et al.*, 2017).

Segundo Valadão (2019), a cetamina S(+) tem o dobro da potência anestésica e analgésica quando comparada à cetamina racêmica R(-), tanto na espécie humana quanto em outras estudadas (camundongos, ovelhas, cães e cavalos), uma vez que esta apresenta maior afinidade pelo local para fenciclidina no receptor NMDA. Além disso, a biotransformação hepática do isômero S(+) é mais rápida, favorecendo uma retomada da função cognitiva em um tempo mais hábil (CARNEIRO *et al.*, 2016). Apesar de alguns estudos humanos sugerirem uma redução em 50% na dose ao se utilizar isômero S(+) da cetamina isoladamente, em cães, essa redução não demonstrou ser suficiente para obter efeitos equi-hipnóticos à forma racêmica (VALADÃO, 2019).

Para um melhor entendimento acerca da farmacocinética da cetamina, é preciso compreender o modelo tricompartmental de distribuição. De acordo com essa teoria, didaticamente, o organismo animal é dividido em três compartimentos, sendo o fluxo de entrada e saída em cada compartimento determinante para a concentração periférica e plasmática dos fármacos. O primeiro compartimento/central, representa o local de deposição do fármaco e é constituído pelos locais de maior débito cardíaco (encéfalo, rins, fígado, baço, coração e pulmões); o segundo, por sua vez, é representado pelos tecidos com média vascularização, a exemplo da musculatura; já o terceiro compartimento é, geralmente, representado pela gordura, sendo responsável pelo acúmulo de fármacos após infusão contínua (CARNEIRO *et al.*, 2016).

De acordo com o modelo tricompartmental, após a administração, a cetamina passa por uma fase inicial de distribuição rápida, seguida de uma fase de distribuição lenta e, posteriormente eliminação (HIRANO, 2011). Devido ao seu baixo pH (cerca de 3,5), a cetamina é irritante para os tecidos, sendo demonstrados sinais de dor quando administrado pela via intramuscular (IM), entretanto, não promove edema ou necrose tecidual (FANTONI *et al.*, 2017). Por ser lipossolúvel, é rapidamente biodistribuída em tecidos altamente vascularizados e possui uma meia-vida plasmática de cerca de 186 minutos, sendo que a duração média de uma anestesia dissociativa com esse agente é curta, variando de 15 a 30 minutos, a depender da medicação pré-anestésica (MPA) empregada (VALADÃO, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2004). Por possuir um pKa de 7,5, próximo ao pH fisiológico (7,4), variações no pH culminam em alterações nas frações ionizadas e não ionizadas (OLIVEIRA, 2017).

Ao se administrar um fármaco, haverá um período de latência até o surgimento dos seus efeitos, visto que este precisa deslocar-se do local no qual foi depositado (compartimento central) até a sua biofase, ou seja, seu local de ação. Nessa perspectiva, o K_e0 trata-se de uma constante de velocidade que permite estipular o equilíbrio entre as concentrações plasmáticas e da biofase. Desse modo, quanto maior o K_e0 , maior será a velocidade de entrada dos fármacos na biofase e, conseqüentemente, menor o tempo para apresentação dos efeitos (CARNEIRO et al., 2016). Nesse sentido, de acordo com Rascón-Martínez (2018), o alto K_e0 da cetamina justifica sua rápida ação indutora quando administrada via intravenosa (IV).

A biotransformação é complexa e ocorre por via hepática, através do citocromo P450. Dentre os metabólitos formados, a norcetamina apresenta maior importância quantitativa, visto que tem potência anestésica de cerca de um terço da cetamina, sendo a este composto atribuído os prováveis efeitos anestésicos prolongados do fármaco. Sua excreção ocorre, em sua maioria, por via renal, onde a norcetamina é hidroxilada e conjugada com o ácido glicurônico para ser eliminada. Entretanto, em gatos, aproximadamente 87% do agente é excretado inalterado na urina. (FANTONI *et al.*, 2017; VALADÃO, 2019).

3.2.3 FARMACODINÂMICA

A cetamina, assim como outros anestésicos dissociativos, age principalmente sobre os receptores NMDA. Entretanto, também atua sobre receptores opioides, monoaminérgicos e muscarínicos, conferindo propriedades analgésicas, as quais serão posteriormente discutidas. Outrossim, também há interação do fármaco com os canais de cálcio regulados por voltagem (BARRY *et al.*, 2017; FANTONI *et al.*, 2017; VALADÃO, 2019).

No que se refere aos receptores NMDA, a cetamina é classificada como um fármaco antagonista não competitivo desses receptores. Sua ação consiste basicamente na ligação ao sítio fenciclidina, impedindo, conseqüentemente, a ligação do glutamato e resultando em depressão dos sistemas talamocortical, límbico e de ativação reticular (BARRY *et al.*, 2017).

No que se refere aos efeitos a nível de SNC, a cetamina é responsável por um aumento do metabolismo cerebral e consumo de oxigênio, além de um aumento da pressão do líquido cefalorraquidiano e, conseqüentemente, da pressão intracraniana (PIC) (FANTONI, *et al.* 2009). Ainda, de acordo com o mesmo autor, esse efeito é decorrente do aumento da concentração arterial de dióxido de carbono (CO₂), resultado, por vezes, de depressão respiratória mínima, sobretudo associada a outros fármacos depressores. Além disso, a vasodilatação e o aumento da pressão arterial causada pela cetamina também justificam esse

efeito e, por essas razões, a cetamina deve ser utilizada com cautela em pacientes com suspeita de PIC elevada (BARRY *et al.*, 2017). Outro efeito desencadeado é a estimulação do SNC, não sendo, portanto, recomendado o emprego isolado desse fármaco, haja visto que são descritos na literatura relatos de posturas bizarras, contrações musculares espásticas (FANTONI, *et al.* 2009), ataxia, hiper-reflexia, sensibilidade ao toque e recuperação violenta (BARRY *et al.*, 2017).

Tratando-se dos efeitos cardiovasculares, apensar de desencadear efeito ionotrópico negativo direto, a atividade simpatomimética e o aumento das concentrações plasmáticas de catecolaminas, promovidos pela cetamina, promovem estimulação do sistema cardiovascular, resultando em aumento da frequência e débito cardíacos e da pressão arterial média (FANTONI, *et al.* 2009). Em contrapartida, doses elevadas administradas pela via IV podem causar efeito depressor, devendo, portanto, haver cautela na administração desse fármaco a animais que apresentam doenças cardiovasculares graves ou naqueles que já apresentam taquicardia e/ou arritmia (BARRY *et al.*, 2017).

Quanto aos efeitos respiratórios, a cetamina desencadeia depressão respiratória leve, a qual é exacerbada quando associada a outros fármacos depressores, podendo resultar em hipóxia e hipercapnia (FANTONI, *et al.* 2009), porém, de modo geral, mantendo os níveis de CO₂ e volume minuto dentro de intervalos normais (BARRY *et al.*, 2017). Podem ser observados, ainda, padrão de ventilação apnéutica, aumento da salivação, broncodilatação e manutenção dos reflexos faríngeo e laríngeo (apesar de frequentemente incoordenados), sendo necessário, assim, a intubação do paciente para se prevenir a broncopneumoaspiração (BARRY *et al.*, 2017).

3.2.5 PROPRIEDADES ANALGÉSICAS DA CETAMINA

A ativação acentuada dos receptores NMDA desempenha um papel nos estados de dor, culminando na ativação e na exacerbção da hiperalgisia (ALEIXO *et al.*, 2017). Dessa forma, sabendo da contribuição desses receptores para a sensibilização e hiperalgisia no SNC, foram desenvolvidos estudos objetivando reduzir o aumento progressivo e repetido de disparos nos neurônios do CDME (corno dorsal da medula espinal). Nesse sentido, a cetamina, que apresenta atividade antagonista nesse receptor, no contexto da Medicina Veterinária, se prospecta como um importante adjuvante analgésico, sendo, este fármaco, em doses sub anestésicas, indicado para uma variedade de situações, incluindo dor aguda pós-operatória e neuropática (ALEIXO *et al.*, 2017; BARRY *et al.*, 2017).

Farmacologicamente, a cetamina reduz ou modifica a resposta do SNC a impulsos sensitivos sem que haja bloqueio do tronco cerebral ou vias medulares. Dentre os efeitos promovidos pelo fármaco destaca-se a depressão promovida no tálamo, centros dolorosos e, em menor proporção, no sistema reticular mesencefálico (FANTONI *et al.*, 2017). Quanto ao seu efeito analgésico, este é atribuído ao bloqueio da condução de impulsos dolorosos ao tálamo e áreas corticais. Nesse sentido, a antinocicepção da cetamina decorre principalmente do antagonismo não competitivo pelos receptores do tipo NMDA, do efeito agonista em receptores opioides μ (μ), gama (δ) e capa (κ) e pela interação em receptores do sistema monoaminérgico inibidor descendente (FANTONI *et al.*, 2017; FONTANELA *et al.*, 2018; BARRY *et al.*, 2017).

Como discutido anteriormente, o disparo prolongado de nociceptores resulta na liberação de neurotransmissores excitatórios dentro do CDME, sobretudo glutamato, o qual tem atuação sobre receptores NMDA e AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico), caso o impulso seja curto e agudo. Quando estímulo gerado é repetitivo e de frequência elevada, durante o processo de modulação ocorre a amplificação e prolongamento da resposta, mediante ativação dos receptores NMDA, resultando em alterações translacionais dos neurônios no CDME, favorecendo a transição de dor aguda persistente para dor crônica (MCKUNE *et al.*, 2017).

A cetamina atua, ainda, como agonista de receptores opioides, no entanto, segundo Costa (2017), a afinidade do anestésico para com estes receptores é de 10 a 20 vezes menor quando comparados aos receptores NMDA, não justificando, portanto, de maneira relevante, o efeito analgésico do fármaco. Ademais, outro fator corrobora com esse cenário é a não reversão da analgesia por naloxona, um antagonista opioide (OLIVEIRA *et al.*, 2004).

De modo geral, fármacos agonistas dos receptores opioides, a exemplo da cetamina, atuam promovendo hiperpolarização das células nervosas através do fechamento de canais de cálcio voltagem dependentes e da abertura dos canais de potássio, resultando em inibição da deflagração do potencial de ação e, conseqüentemente, em inibição da liberação pré-sináptica de neurotransmissores (FANTONI *et al.*, 2017).

No que concerne à liberação de neurotransmissores, a cetamina, em concentrações clínicas, é capaz de inibir a liberação de acetilcolina, à captação neuronal e extra neuronal de noradrenalina, além da captação de dopamina e serotonina (COSTA, 2017). A serotonina, em especial, desempenha um papel fundamental na modelação descendente da dor. Esta monoamina reduz a percepção de dor no cérebro através da neutralização dos efeitos da substância P (VARANDAS, 2013). Por essa razão, fármacos que modulam a ação da

serotonina, a exemplo da cetamina, são atualmente utilizados e testados para o tratamento de processos dolorosos (FANTONI *et al.*, 2017).

Dentre as propriedades analgésicas da cetamina, sua atividade anti-inflamatória tem sido discutida por diversos autores, sendo, inclusive, sugerido que este fármaco é um anti-inflamatório único e específico, capaz de inibir sua resposta sistêmica sem afetar os processos de cicatrização locais (DALE *et al.*, 2012). Dessa forma, a inibição da atividade linfocitária, de células “*natural killer*” e neutrófilos, além da supressão na produção de oxidantes e citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF- α) e a interleucina 6 (IL-6) constituem os principais mecanismos anti-inflamatórios da cetamina, favorecendo, portanto, a analgesia em pacientes (DALE *et al.*, 2012; FONTANELA *et al.*, 2018; RASCÓN-MARTÍNEZ *et al.*, 2018).

Conforme Fontanela (2018) definiu em seu trabalho, o efeito anti-inflamatório da cetamina pode ser útil em casos de sepse e laminite, em razão da supressão da resposta inflamatória sistêmica, reduzindo, assim a expressão de proteínas e mediadores inflamatórios importantes para o desenvolvimento desses processos. Outrossim, no contexto trans e pós-operatório, foi relatado que, em humanos, a administração de cetamina foi capaz de reduzir os níveis séricos de IL-6 e TNF- α no pós-operatório, demonstrando o potencial desse fármaco na diminuição do processo inflamatório imediato (DALE *et al.*, 2012; RASCÓN-MÁRTINEZ *et al.*, 2018). Embora já existam referências que corroborem com a função anti-inflamatória da cetamina Rascón-Mártinez *et al.*, (2018) também conclui que são necessários novos estudos com a finalidade de descrever minuciosamente os mecanismos dessa supressão na cascata pró-inflamatória, direcionado, sobretudo às espécies domésticas.

3.2.6 UTILIZAÇÃO DA CETAMINA COMO ADJUVANTE ANALGÉSICO EM PEQUENOS ANIMAIS

A cetamina é considerada o anestésico dissociativo mais utilizado em humanos, primatas, cães, gatos, animais de laboratório e suínos (BARRY *et al.*, 2017). Em animais, pode ser administrada pelas IV, IM, epidural, intra-articular, oral (submucosa), tópica, intranasal e sublingual (SANTIS *et al.*, 2015). Quando se objetiva o efeito dissociativo, as doses utilizadas em cães e gatos geralmente variam entre 1 a 20mg/kg (IM ou IV) e a duração da anestesia é de 30 a 40 minutos, a depender MPA empregada (FANTONI *et al.*, 2009; BARRY *et al.*, 2017; VALADÃO, 2019). O período de latência da cetamina varia de 0,5 a 5 minutos, dependendo da via de administração (FANTONI *et al.*, 2009), enquanto que as

concentrações plasmáticas máximas após a administração IV, IM e oral ocorrem após 1min, 5 a 15min e 30min, respectivamente (VALADÃO, 2019).

Recentemente, devido as suas propriedades antinociceptivas, a cetamina passou a ser considerada uma alternativa no manejo da dor em pacientes caninos e felinos, sendo que as doses necessárias para esse efeito são consideravelmente menores, quando comparadas às doses para anestesia cirúrgica (FANTONI *et al.*, 2009). Segundo Kaka *et al.* (2016), a concentração plasmática mínima de cetamina para produzir efeito analgésico, em cães, deve estar entre 100 e 200 ng/mL, desse modo, as infusões contínuas do fármaco, durante o transcirúrgico, são fundamentais para a manutenção das concentrações plasmáticas (CP) e, conseqüentemente, para os efeitos analgésicos esperados.

Na Medicina Veterinária são escassos os estudos acerca da eficácia analgésica da cetamina isolada, uma vez que a associação desse fármaco aos opioides é comumente utilizada em protocolos de analgesia multimodal (Almeida *et al.*, 2012). De acordo com Almeida *et al.* (2013), em humanos, o efeito analgésico da cetamina torna-se superior em relação aos opioides quando esta é administrada de forma preemptiva, dessa forma, em seu trabalho, o autor objetivou comparar a intensidade e duração da analgesia proporcionada pela cetamina e morfina, isoladas ou associadas, em cadelas submetidas à ovário-salpingo-histerectomia (OSH) eletiva e pôde concluir que o uso preemptivo de cetamina IM, na dose de 2,5mg/kg, isolada ou em associação à morfina, promoveu um efeito antiálgico superior.

Em estudo realizado por Mateus (2016) envolvendo cães submetidos a procedimentos ortopédicos corretivos e pré-medicados com medetomidina (10ug/kg/IV) e metadona (0,5 mg/kg/IV), os animais que receberam cetamina IM em doses de 2 mg/kg, no momento pré-cirúrgico, necessitaram de menos regastes analgésicos intra-operatórios quando comparados àqueles que receberam 1mg/kg. Além disso, a dose de 2 mg/kg causou as menores alterações cardiovasculares, respiratórias e na pressão arterial média. Entretanto, o mesmo autor destacou que não foram obtidos resultados satisfatórios para analgesia pós-operatória.

O efeito antinociceptivo isolado da cetamina foi descrito por Correa *et al.* (2021), ao administrar o fármaco na dose de 1mg/kg em bolus IV seguida de infusão contínua (IC) de 10ug/kg/min a gatas submetidas a OSH, pré-medicadas com acepromazina e morfina, mantendo, assim, as CP adequadas para analgesia sustentada. Nesse aspecto, Melo *et al.* (2020), ao estudar o estresse transcirúrgico em cadelas submetidas à OSH sob infusões de

fentanil, lidocaína e cetamina, associado ou não à dexmedetomidina, também utilizou taxas de IC de 10ug/kg/min de cetamina precedidas de bolus de 2mg/kg.

Ademais, analisando o uso do maropitant como adjuvante analgésico, Soares *et al.* (2021) também utilizou bolus de cetamina (1mg/kg) seguida de IC em taxas de 10ug/kg/min, associadas a lidocaína (bolus de 1,5mg/kg seguido de IC de 50ug/kg/min) e à lidocaína (bolus de 1,5mg/kg seguido de IC de 50ug/kg/min) e maropitant (bolus de 1,5mg/kg seguido de IC de 100ug/kg/min), em cadelas submetidas a mastectomia radical unilateral, durante o transcirúrgico e por 1h após o término da cirurgia, sendo relatado ao final do trabalho uma redução significativa da intensidade da dor pós-operatória.

IC com taxas menores de cetamina (4,4ug/kg/min), associada à morfina (10ug/kg/min) e lidocaína (50ug/kg/min), em cadelas submetidas à mastectomia total unilateral, também demonstraram ser eficientes, reduzindo o resgate analgésico no período transoperatório e pós-operatório (COMASSETO, 2019). Por outro lado, Jesus *et al.* (2020) relatou em seu trabalho que, gatas submetidas a OSH eletiva, ao receberem bolus de lidocaína (1mg/kg), seguido de IC de morfina (0,24mg/kg/h) e cetamina (10ug/kg/min), necessitaram de um número maior de resgates analgésicos transoperatórios, com fentanil (2,5ug/kg/IV).

Tal achado corroborou com o estudo de Monzem *et al.* (2019), o qual relatou efeitos analgésicos inferiores da cetamina (em bolus de 0,6mg/kg, seguido de IC de 10ug/kg/min), quando comparada à lidocaína (em bolus de 3mg/kg, seguido de IC de 3mg/kg/h) e ao fentanil (em bolus de 0,0036mg/kg, seguido de IC de 0,0036mg/kg/h), em cadelas submetidas à OSH e pré-medicadas com acepromazina.

Apesar de concluir em seu trabalho que infusões isoladas de cetamina (em bolus de 0,5mg/kg seguido de IC de 20ug/kg/min trans e pós-operatório) podem promover analgesia satisfatória sem causar alterações cardiorrespiratórias, Moura *et al.* (2022) descreveu que a adição de fentanil (em bolus de 5ug/kg seguido de IC de 5ug/kg/h trans e 2ug/kg/h pós-operatório) foi capaz de promover um aumento da sua CP, garantindo um potencial analgésico durante 8 horas, em cadelas submetidas à mastectomia total unilateral.

Outrossim, Kaka *et al.* (2016), ao avaliar os efeitos antinociceptivos da cetamina em cães conscientes, concluiu que a administração de cetamina (em bolus de 0,5mg/kg seguido de IC de 30 e 50ug/kg/min) associada, ou não, à lidocaína (em bolus 2mg/kg seguido de IC de 100ug/kg/min), é capaz de manter uma CP mínima (entre 100-200 ng/mL) para produzir

analgesia. Ainda, segundo o mesmo autor, ao avaliar diferentes protocolos de analgesia multimodal, o uso preemptivo de cetamina (bolus de 0,5mg/kg seguido de IC de 50ug/kg/min) associada à lidocaína (bolus de 2mg/kg seguido de IC de 100ug/kg/min), em cães pré-medicados com tramadol (4mg/kg/IV), reduziu a hiperalgesia primária, nas primeiras 8 horas pós-operatórias, e secundária, durante o período de estudo pós-operatório de 72 horas (KAKA *et al.*, 2018). Tais achados foram semelhantes aos de Souza (2018), o qual determinou que o uso associado de cetamina (IC de 10ug/kg/min) e tramadol (bolus de 2mg/kg seguido de IC de 1mg/kg/h), em gatas pré-medicadas com cetamina e midazolam (nas doses de 3mg/kg e 0,2mg/kg, respectivamente) e submetidas à OSH eletiva, foi capaz de conferir uma analgesia pós-operatória satisfatória, com duração de até 6 horas.

No que concerne a outras vias de administração, a utilização da cetamina oral e epidural (na dose de 1mg/kg), em cadelas submetidas à OSH eletiva, segundo Santis *et al.* (2015), é indicada para reduzir a hiperalgesia em um período de até 12 horas pós-cirúrgico, sem causar prolongamento da sedação e prostração. Na Medicina Veterinária de pequenos animais ainda é pouco discutida e difundida a utilização da cetamina pelas vias epidural e intra-articular, havendo poucos estudos acerca dessa temática, por essa razão, e por não corresponder aos objetivos do presente trabalho, tais formas de administração não serão discutidas de forma mais aprofundada.

4 CONCLUSÃO

A cetamina representa uma importante alternativa analgésica para pequenos animais, devido as suas propriedades antinociceptivas, segurança farmacológica e fácil aquisição. Nesse sentido, para produzir efeitos analgésicos, as concentrações plasmáticas do fármaco devem estar entre 100 e 200 ng/mL, o que é facilitado pela infusão contínua durante e após procedimentos cirúrgicos.

Com o presente estudo foi possível concluir que, a depender das medicações pré-anestésicas e fármacos associados para analgesia multimodal, a cetamina administrada em bolus de 1 a 2mg/kg seguida de infusões de 10ug/kg/min, por manterem concentrações plasmáticas ideais, se mostraram mais efetivas e seguras para o controle da dor trans e pós-operatória em cães e gatos.

Todavia, estudos mais detalhados acerca da utilização desse fármaco em diferentes tipos de procedimentos, com diferentes intensidades de dor, doses, associações e vias de administração são fundamentais na literatura, a fim de agregar conhecimento e mais segurança para a utilização clínica da cetamina.

REFERÊNCIAS

- ALEIXO, G. A. S; TUDURY, E. A; COELHO, M. C. O. C; ANDRADE, L. S. S; BESSA, A. L. N. G. Tratamento da dor em pequenos animais: fisiopatologia e reconhecimento da dor (revisão de literatura: parte I). **Portal de Periódicos da UFRPE**, Recife, vol. 10, n. 1-4, p.19-24. 2016.
- ALEIXO, G. A. S; TUDURY, E. A; COELHO, M. C. O. C; ANDRADE, L. S. S; BESSA, A. L. N. G. Tratamento da dor em pequenos animais: fisiopatologia e reconhecimento da dor (revisão de literatura: parte II). **Portal de Periódicos da UFRPE**, Recife, vol. 11, n. 1, p. 29-40, jan./mar. 2017.
- ALMEIDA, M. R.de. **Efeitos analgésicos pós-operatórios de cetamina e/ou morfina em cadelas submetidas à OSH eletiva**. 2012. 62 f. Dissertação (Mestrado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, 2012.
- ALMEIDA, M. R. de; LUNAL, S. P. L; ALVES, R. N; HASHIMOTO, H. H; ALMEIDA, R. M. de. Sobre a analgesia pós-operatória da morfina, cetamina ou da associação em cadelas submetidas à ovário-salpingo-histerectomia eletiva. **Ciência Rural**, Santa Maria, vol. 43, n. 7, p.1271-1276, jul. 2013.
- ALVES, J. E. O; SILVEIRA, M. D; VIEIRA, E. M. P.; VIDAL, L. W. M. Mecanismos fisiopatológicos da nocicepção e bases da analgesia perioperatória em pequenos animais. **Acta Biomédica Brasiliensia**, vol. 8, n 1, jul. 2017.
- BARRY, S. H. Anestésicos injetáveis. In: GRIMM, K. A; LAMONT, L. A; TRANQUILLI, W. J; GREENE, S. A; ROBERTSON, S. A. In: **Anestesiologia e analgesia em veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2017. Capítulo 15, p. 271-290.
- CASTRO, A. G. de. **Dor perioperatória em animais de companhia: fisiopatologia, avaliação e controle**. 2011. 53 f. Monografia (Especialização em Residência em Medicina Veterinária) – Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.
- CORREA, J. M. X; NIELLA, R. V; OLIVEIRA, J. N. S. de; SILVA JUNIOR, A. C; MARQUES, C. S. da. C; PINTO, T. M; SILVA, E. B. da; BEIER, S. L; SILVA, F. L; LAVOR, M. S. L. de. Antinociceptive and analgesic effect of continuous intravenous infusion of maropitant, lidocaine and ketamine alone or in combination in cats undergoing ovariohysterectomy. **Acta Vet Scandinavica**, vol. 63, nov. 2021.
- COSTA, F. L. P. de. **Papel da cetamina sobre receptores TRPV1 da via sensorial aferente periférica: implicações celulares e moleculares**. 2017. 101 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde, Medicina Molecular) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2017.
- DALE, O; SOMOGYI, A. A; YIBAI, L; THOMAS, S; YEHUDA, S. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systematic review and meta-analysis. **American Academy of Pain Medicine**, vol. 115, n. 4, out. 2012.
- FANTONI, D. B; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. 2 ed. São Paulo: Editora Roca, 2009. 644 f.

- FANTONI, D. B; CORTOPASSI, S. R. G. Anestésicos intravenosos e outros parenterais. In: SPINOSA, H.de.S. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. Capítulo 11, p. 143-153.
- FONTANELA, M. A. C; TAFFAREL, M. O; ALENCAR, C. R. K. Novas utilizações da cetamina para tratamento da dor somática e seus mecanismos de ação. **Portal de Periódicos da UFRPE**, Recife, v. 12, n. 2, p. 93-101, abr./jun. 2018.
- GRIMM, K. A; LAMONT, L. A; TRANQUILLI, W. J; GREENE, S. A; ROBERTSON, S. A. **Anestesiologia e analgesia em veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2017. 982 f.
- HENRIQUE, F. V; PEREIRA, S. A. R. S; BATISTA, L. F; OLIVEIRA, L. J; MONTEIRO, N. M. O; PARENTONI, R. N; SOUZA, A. P; VAZ, A. F. M; NÓBREGA NETO, P. I; Anestesia intravenosa contínua com cetamina racêmica ou dexroketamina e detomidina em cadelas. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 73, n. 1, p. 62-72. 2021.
- JESUS, M; PADILHA, V. S; TOCHETO, R; COMASETTO, F; RONCHI, S. J; OLESKOVICZ, N. Infusão de morfina e cetamina, associada ou não à lidocaína, em gatas submetidas à ovariossalpingo-histerectomia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 72, n. 1, p. 161-168. 2020.
- KAKA, U; RAHMAN, N. A; ABUBAKAR, A. A; GOH, Y. M; FAKURAZI, S; OMAR, M. A; CHEN, H. C. Pre-emptive multimodal analgesia with tramadol and ketamine-lidocaine infusion for suppression of central sensitization in a dog model of ovariohysterectomy. **Journal of Pain Research**, v. 11, p. 743-752, Abr. 2018.
- KAKA, U; SAIFULLAH, B; ABUBAKAR, A. A; GOH, Y. M; FAKURAZI, S; KAKA, A; BEHAN, A. A; EBRAHIMI, M; CHEN, H. C. Serum concentration of ketamine and antinociceptive effects of ketamine and ketamine-lidocaine infusions in conscious dogs. **BMC Veterinary Research**, v. 12, Set. 2016.
- KLAUMANN, P. R; WOUK, A. F. P. F; SILLAS, T. Patofisiologia da dor. **Archives of Veterinary Science**, v. 13, n. 1, p. 1-12. 2008.
- KOBAYASHI, R; LUZO, M. V. M; COHEN, M. **Tratado de dor musculoesquelética**. São Paulo: ALEF, 2019, cap. 2, p. 25-36.
- MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019. 400 f.
- MATEUS, C. C. C. **Contribuição para o estudo sobre os efeitos da administração preventiva de cetamina em baixa dose em cirurgia ortopédica no cão**. 2016. 80 f. Universidade de Lisboa Faculdade de Medicina Veterinária. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária). Lisboa, 2016.
- MCKUNE, C. M; MURRELL, J. C; NOLAN, A. M; WHITE, K. L; WRIGHT, B. D. Nociceção e dor. In: **Anestesiologia e analgesia em veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2017. Capítulo 29, p. 551-617.

MELO, K. D; TENÓRIO, A. P. M; TUDURY, E. A; PENAFORTE JUNIOR, M. de. A; TRAJANO, S. C; FERREIRA, M. S. da. S; GALEAS, G. R; CAMARGO, K. S. Evaluation of transsurgical stress in bitches submitted to ovariosalpingohysterectomy under infusions of fentanyl, lidocaine, and ketamine, associated or not with dexmedetomidine. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v. 42, n. 1, mai. 2020.

MONZEM, S; GUIMARÃES, L. D. Recuperação anestésica e analgesia residual da infusão contínua intravenosa de fantanil, lidocaína, cetamina e fentanyl-lidocaína-cetamina associados à anestesia total intravenosa com propofol em cadelas submetidas à ovariosalpingo-histerectomia eletiva. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 71, n. 6, p. 1829-1834. 2019.

MOURA, R. S. de; BITTAR, I. P; GOMES, J. H; DE OLIVEIRA, Y. V. R; DE SOUSA FILHO, G. D; DE FARIA SOARES, G. C. F; LIMA, E. M; FRANCO, L. G. Plasma concentration, cardiorespiratory and analgesic effects of ketamine-fentanyl infusion in dogs submitted to mastectomy. **BMC Veterinary Research**, v. 18, jun. 2022.

OLIVEIRA, C. M. B. de. Cetamina e analgesia preemptiva. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 54, n. 5, set./out. 2004.

PRADA, I. **Neuroanatomia funcional em medicina veterinária com correlações clínicas**. Jaboticabal: Terra Molhada, 2014. 616 p.

RASCÓN-MARTÍNEZ, D. M. TORRES, C. O; NATARENÇO, R. G. R; JARAMILLO, R. L. Advantages of ketamine as a perioperative analgesic. **Revista Médica del Hospital General de México**. México City, v. 81, n. 4, p. 253-261. 2018.

SALMAN, N; OLGUNKELES, B; BEKTAS, U. GÜNER, D; BEKTAS, M; AY, S; SEKERCI, S. Efeitos de tramadol, magnésio e cetamina por via intra-articular sobre a dor pós-operatória em meniscectomia artroscópica. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 69, p. 35-41. 2019.

SANTIS, R; CUNHA, I. M. da. S; LIMA, D. A. S. D; LIMA, W. C; QUESSADA, A. M. Estudo comparativo do efeito analgésico da cetamina S+ via oral e epidural em cadelas submetidas à ovário-histerectomia. **Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer**. Goiânia, v. 11 n. 21, p. 1015. 2015.

SOARES, P. C. L. R; CORRÊA, J. M. X; NIELLA, R. V; DE OLIVEIRA, J. N. S; COSTA, B. A; SILVA JUNIOR, A. C; SENA, A. S; PINTO, T. M; MUNHOZ, A. D; MARTINS, L. A. F; SILVA, E. B; LAVOR, M. S. L. Continuous infusion of ketamine and lidocaine either with or without maropitant as an adjuvant agent for analgesia in female dogs undergoing mastectomy. **Veterinary Medicine International**, v. 21, jan. 2021.

SILVA, J. A. R. da. **Métodos de avaliação clínica da dor aguda em cães**. 2013. 41 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de pós-graduação em Ciência Animal) – Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2013.

SILVA, S. T. G; TENÓRIO, A. P. M; AFONSO, J. A. B; CARVALHO, A. Q. Fisiopatologia da dor em ruminantes e equinos. **Medicina Veterinária**. Recife, v.5, n.1, p.18-23, jan./mar. 2011.

SOUZA, T. B. S. **Infusão contínua de cetamina isolada e de sua associação à dexmedetomidina ou ao tramadol, em felinas anestesiadas com propofol**. 2018. 84 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal nos Trópicos, Saúde Animal) – Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2018.

SPINOSA, H. de. S. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. 742 f.

TEIXEIRA, M. J. Fisiopatologia da Nocicepção e da Supressão da Dor. **Jornal Brasileiro de Oclusão, ATM e Dor Orofacial**. Curitiba, v. 1, n.4, out./dez. 2001.

VALADÃO, C. A. A. Anestesia Dissociativa. In: **Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019. Capítulo 9, p. 53-62.

VALADÃO, C. A. A. Anestésicos Dissociativos. In: FANTONI, D.B; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. 2 ed. São Paulo: Editora Roca, 2009. Capítulo 15, p. 237-245.

VARANDAS, C. M. B. **Fisiopatologia da dor**. 2013. 79 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013.