

USO DA CETAMINA S(+) COMO ADJUVANTE ANALGÉSICO EM PEQUENOS ANIMAIS

BARBARA PIRES CARVALHO¹, AMABILY R. RAMOS DE OLIVEIRA¹, FABIOLA DE BEM BRIDI¹,
JULIANA DA SILVA BONFANTE², EDUARDO HATSCHBACH²

¹Apimoranda em Anestesiologia do Hospital Veterinário Dr. Vicente de Borelli – HOVET/UNIFEOB, São João da Boa Vista – SP, Brasil. <barbarapc@hotmail.com>; <ramosamability@gmail.com>; <fabiola.bridi@hotmail.com>.

²Docentes do curso de Medicina Veterinária - UNIFEOB, São João da Boa Vista – SP, Brasil. <juliana.bonfante@unifeob.edu.br>; <eduardo.hatschbach@unifeob.edu.br>.

RESUMO: Os cuidados com a saúde dos cães e gatos tornam-se cada vez mais evidentes com a socialização do animal com humano; qualidade de vida e controle da dor são considerados aspectos importantíssimos, já que são membros da família. Por isso, médicos veterinários se dedicam para reconhecer e tratar a dor nos animais, já que neles a percepção dolorosa, é difícil de ser quantificada. A analgesia é questão fundamental não só para qualidade de vida mas, em pré, trans e pós cirúrgico, exames laboratoriais e procedimentos de rotina clínica. Portanto, o conhecimento do mecanismo de ação de fármacos que auxiliem, como adjuvantes, os opióides no manejo da dor, são indispensáveis. A cetamina é um fármaco dissociativo que em baixa dose apresenta perspectivas promissoras na analgesia, bloqueando a ativação dos receptores NMDA (N-metil D-Aspartato), inibindo assim, a ligação com o glutamato, transmissor de impulso nervoso, interrompendo a sensação dolorosa e dessensibilizando-a temporariamente. O objetivo deste trabalho é revisar as propriedades do uso da cetamina e seus isômeros em subdoses para analgesia geral.

PALAVRAS-CHAVE: Analgesia, anestésicos, cetamina, dissociativos, dor.

INTRODUÇÃO

A definição de dor é dada como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ao dano tecidual real ou em potencial. Nos animais, a percepção dolorosa é subjetiva, e para seu reconhecimento, utilizamos ações fisiológicas e comportamentais (BIANCHI, 2010). Em geral, os estímulos que causam dor nas espécies são muito similares, tendo uma semelhança de limiar de dor para estímulos mecânicos, térmicos ou químicos. A diferença entre as espécies não ocorre, propriamente pela sensação, mas sim pela forma de manifestação comportamental referente ao estímulo doloroso (LUNA, 2008).

A dor estimula uma série de respostas neuroendócrinas, responsáveis por alterações fisiológicas que trazem graves consequências a órgãos vitais e sistemas (ALEIXO, 2016). A intensidade da dor pós-operatória depende de uma somatória de fatores como: tipo e duração da cirurgia, extensão e natureza da lesão tecidual e atividade farmacológica do agente escolhido (OLIVEIRA et al., 2004). O controle de dor deve ser proporcional à dor apresentada pelo animal e de forma contínua (RABELO, 2012).

O tratamento multimodal na dor trans e pós-operatória apresenta vantagens superiores ao uso de um único medicamento específico, especialmente, quando eles têm funções e mecanismos diferentes de ação (LABARDA; GARCIA, 2004). Reconhecer e classificar a dor é importante para optar pelo tratamento mais eficiente como, opióides e anti-inflamatórios, além do uso de fármacos coadjuvantes como anticonvulsivos, antidepressivos, tranquilizantes, inibidores NMDA (N-metil-D-aspartato) e analgésicos (RAUBER, 2011).

O cloridrato de cetamina é um anestésico dissociativo antagonista de receptores N-metil-D-aspartato, desenvolvido e estudado há mais de 50 anos. Esses receptores são ativados pelo glutamato (ácido glutâmico), neurotransmissor excitatório que replica o sinal sensorial de possível ataque tecidual, que quando conectados ao receptor NMDA modulam e intensificam o impulso doloroso (BIANCHI, 2010). Esses receptores, quando ativados, ajustam a neurotransmissão de funções como: cognição, memória, plasticidade neural e neurotoxicidade. A cetamina antagoniza os receptores NMDA e impede a atividade do glutamato de maneira que

bloqueia a sensibilização central (LUFT; MENDES, 2005). Além dos NMDA, a cetamina pode se ligar, de forma mais branda, em receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos, opioides e canais de sódio (BIANCHI, 2010).

Tratamento e controle de dor com terapias mais brandas, protocolos coadjuvantes com qualidade e duração analgésica com baixas modificações cardiorrespiratórias mantendo o animal estável tem sido um tema amplamente discutido entre veterinários. Assim, o presente trabalho tem como objetivo, revisar os aspectos farmacológicos da cetamina levógira S(+), que mesmo em doses subanestésicas, têm um caráter promissor para a analgesia multimodal e estabilidade hemodinâmicas.

REVISÃO DE LITERATURA

A cetamina é um fármaco dissociativo que surgiu em 1963, em substituição a fenciclidina, com o objetivo de produzir menores reações adversas. Todo anestésico dessa classe, induz anestesia por interrupção do fluxo de informações para o córtex sensitivo, ou seja, dissocia de maneira seletiva, o córtex cerebral, causando analgesia e "desligamento", sem perda, porém, dos reflexos protetores (FANTONI; CORTOPASSI, 2002).

A cetamina é uma mistura racêmica de dois isômeros (S+) e (R-) que possuem estruturas químicas semelhantes, porém, ocupam posições opostas no organismo, fazendo com que tenham particularidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas diferentes. A cetamina levógira (+) é a de eleição, pois seu isômero tem analgesia quatro vezes mais potente e fatores anestésicos três vezes ativos, que o isômero dextrógiro (-), além de causar menores efeitos colaterais (BIANCHI, 2010). Sua biodisponibilidade é de 93% e meia vida de distribuição é de cinco a 10 minutos e meia-vida plasmática com média de três horas, quando usado para anestesia geral. Ela é metabolizada no fígado pelo sistema citocromo P450 e seu principal metabólito é a norcetamina e sua eliminação é renal, pela urina. (OLIVEIRA et al., 2004).

A lesão tecidual causada por cirurgias ou traumas, estimulam, através dos receptores NMDA as vias nociceptivas e conseqüentemente causam dor, pois tais receptores estão intimamente ligados no desenvolvimento e sensibilização central em resposta a essas lesões. A cetamina desenvolve-se bloqueando esses receptores, não prorrogando o estímulo doloroso. Sua forma levógira apresenta alta seletividade para receptores NMDA, chegando a ser quatro vezes maior que o isômero dextrógiro. A dose utilizada para essa finalidade é significativamente menor que aquelas para dissociar ou induzir anestesia cirúrgica, utilizando-a de 0,5 á 1,0 mg/kg (BIANCHI, 2010).

Seu uso em micro doses, ameniza dor no pós operatório, potencializa a qualidade analgésica, reduz doses de opióides, além de dessensibilizar o sistema nervoso central, bloqueia a potencialização da dor e controle de hiperalgesia induzida por opióides (HIO) (JORGE, 2017). Há evidências que a cetamina S(+), em doses subanestésicas, reduz ou impede o desenvolvimento da HIO, modulando sua ação de ativação de receptores NMDA, como mostra o estudo, onde foi administrado a cetamina em baixa dose (0,5 mg/kg) em bolus na indução e infusão contínua de 5 µg/kg/min, comprovando a diminuição significativa do escore de dor e o impedimento da hiperalgesia induzida pelo remifentanil (LEAL et al., 2010).

Também reduz lesões encefálicas isquêmicas, diminuindo a morte celular necrótica, prevenindo lesão citotóxica no sistema, a cetamina associada a dexmedetomidina, um agonista alfa-2, possui propriedades anti-apoptóticas (LUFT; MENDES, 2005).

Em pacientes oncológicos com dor, a cetamina tem sido utilizada como analgésico adjuvante, quando outros fármacos não são toleráveis pelo animal. A cetamina também reduz o fenômeno *Wind-Up*, que é uma resposta exacerbada de certos neurônios nociceptivos, que aumentam a intensidade e duração do estímulos dolorosos (FANTONI, 2011). A cetamina pode ser administrada pelas vias intravenosa (IV), intramuscular (IM), epidural, intratecal e subcutânea, essas apresentam propriedades analgésicas, em micro dose. Preconiza-se a forma de utilização clínica pela via IV em *bolus* e/ou infusão contínua (IC) na taxa de 2 á 10 µg/kg/min (FANTONI, 2002).

Sabe-se que a aferência nociceptiva desencadeada pela injúria tecidual promove sensibilização periférica e hiperalgesia primária, aumentando significativamente a resposta medular para estímulos, tornando-os mais frequentes e potentes independente do grau de estimulação. Desta forma a cetamina pode atuar para a analgesia preemptiva, prevenindo a sensibilização central, bloqueando esse mecanismo antes de seu desenvolvimento,

normalmente a administração antecede o trauma cirúrgico (LUFT; MENDES, 2005). A cetamina também age sobre os receptores opióides, se ligando a proteína G e assim desenvolve funções analgésicas brandas, porém a ligação para esse receptor é aproximadamente quinze vezes menor que a apresentada para receptores NMDA, para receptores dopaminérgicos e colinérgicos não tem efeito significativo na analgesia (LUFT; MENDES, 2005).

Em doses anestésicas, a cetamina tem efeitos colaterais no sistema cardiorrespiratórios. Já para analgesia utilizando-a em subdose não é suficiente para causar efeitos hemodinâmicos e respiratórios significativos, também não é frequente seu efeito psicomimético e sedativo nessas doses (BIANCHI, 2010).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia analgésica é extremamente necessária na rotina clínica e cirúrgica veterinária, porém deve-se respeitar doses, vias e frequência de utilização. Por isso as formas adjuvantes no manejo da dor são cada vez mais promissoras, como a cetamina. Apesar de ser utilizada há mais de 50 anos, como fármaco dissociativo em anestesia geral, tem-se adotado novas abordagens em seu uso, como as doses subanestésicas. Promovendo controle efetivo da dor trans e pós operatória, reduzindo significativamente a hiperalgesia induzida por opióides, tendo propriedades neuroprotetoras, além de ser antitóxica bloqueia o fenômeno *Wind-Up*, isso sem causar alterações cardiorrespiratórias significantes.

REFERÊNCIAS

ALEIXO, G.A.S. **Tratamento da dor em pequenos animais: fisiopatologia e reconhecimento da dor (revisão de literatura: parte I)**. 6f. Monografia (graduação). Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife/PE, 2016.

BIANCHI, S. P. **Uso da cetamina como analgésico em cães e gatos**. 34f. Monografia (graduação). Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre/RS, 2010.

FANTONI, D.T. **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 780 p.

FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Rocca, 2002. 389 p.

JORGE, R. M. **Uso de baixa dose de cetamina (+) no pós-operatório de artrodese lombar**. 23f. Dissertação (mestrado). Medicina veterinária, Universidade Federal do Paraná, Curitiba/PR, 2017.

LABARDA, A.; GARCÍA, J.Y. Analgesia multimodal preventiva: estudo comparativo. **Rev. Soc. Esp. Dolor**, v. 11, p. 122-128, 2004.

LEAL, P.C.; CLIVATTI, J.; GARCIA, J.B.S.; SAKATA, R.K. Hiperalgesia Induzida por opióides (HIO). **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 60(6), p. 639-647, 2010.

LUFT, A.; MENDES, F.F. S(+) Cetamina em Baixas Doses: Atualização. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 55(4), p. 460-469, 2005.

LUNA, S. P. L. Dor, senciência e bem-estar em animais. **Ciênc. Vet**, v. 11, p. 17-21 Recife-PE, 2008.

OLIVEIRA, C.M.B.; SAKATA R.K.; ISSY A.M.; GARCIA J.B.S. Cetamina e Analgesia Preemptiva. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 54(5), p. 739-752, 2004.

RABELO, R.C. **Emergências de pequenos animais:** condutas clínicas e cirúrgicas no paciente grave. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 1.200 p.

RAUBER, D. **Controle da dor no paciente oncológico.** 89f. Monografia (graduação), Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre/RS. 2011.