EFEITOS SEDATIVOS DA CETAMINA EM FORMULAÇÃO MUCOADESIVA ADMINISTRADA POR VIA TRANSMUCOSA ORAL EM GATOS

Miguel Vieira da Silva (PIC/UEM), Jéssica Priscila da Paz, Bianca Bisconsim Ganasin, Flavio Augusto Vicente Seixas, Marilda Onghero Taffarel (Orientador). E-mail: motaffarel@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Agrárias, Maringá, PR.

Medicina Veterinária, Clínica e Cirurgia Animal/Anestesiologia Animal.

Palavras-chave: anestesiologia; medicina veterinária; farmacologia**.**

RESUMO

A cetamina, antagonista não competitivo dos receptores NMDA, apresenta potencial para administração pela via transmucosa oral (OTM) em felinos, favorecendo uma abordagem menos invasiva e o manejo de animais pouco cooperativos. O presente estudo avaliou a sedação promovida pela cetamina em gel mucoadesivo, administrada na dose de 10 mg/kg, em quatro gatos hígidos. A sedação foi avaliada pela FMSS (escala multiparamétrica de sedação felina) em intervalos de 10 minutos até a recuperação, e os dados foram analisados pelo teste de Friedman, seguido de comparações pareadas. Observou-se efeito significativo da sedação ao longo do tempo, embora as comparações entre momentos não apresentassem diferenças significativas. A análise descritiva indicou comportamento não linear da sedação, sugerindo efeito sedativo da cetamina por via OTM. A sialorreia foi o principal efeito adverso observado. Conclui-se que a formulação apresenta potencial como alternativa para a sedação de felinos.

INTRODUÇÃO

Classificada como um derivado da fenciclidina, a cetamina é definida como um antagonista não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) promovendo anestesia dissociativa. A atuação de forma dose-dependente em outros alvos moleculares é relatada, incluindo receptores opioides, monoaminérgicos e muscarínicos, além de canais de cálcio e sódio voltagem-dependentes, contribuindo para seu potencial analgésico, além de promover efeitos como aumento de pressão arterial, frequência e débito cardíaco ao estimular o sistema nervoso simpático central, tornando-se uma opção segura para pacientes hemodinamicamente instáveis (WICKSTEAD; MARTINEZ, 2025). Por ser altamente lipofílica, a cetamina apresenta rápida absorção e boa biodisponibilidade por diferentes vias com a via intravenosa, atingindo pico plasmático em até 1 minuto, e a via intramuscular em aproximadamente 10 minutos, com cerca de 90% do fármaco alcançando a circulação sistêmica (GRIMM *et al.*, 2024). Na prática clínica veterinária, o manejo da dor e a sedação em felinos apresentam desafios específicos, relacionados tanto às particularidades fisiológicas, como a menor velocidade de excreção de fármacos

dependentes de conjugação, quanto às características comportamentais, como a tendência a mascarar a dor e a apresentar comportamento reservado. Dessa forma, estratégias de manejo específicas são essenciais para o atendimento adequado desses pacientes. (SIMON; STEAGALL, 2020). A via transmucosa oral (OTM) é uma alternativa não invasiva para a administração de fármacos em felinos, especialmente em animais não cooperativos. O fármaco é aplicado nas mucosas sublingual ou jugal, permitindo absorção sistêmica e reduzindo parcialmente o metabolismo de primeira passagem, o que pode aumentar sua biodisponibilidade (BRAKO; BOATENG, 2025). Diante disso, vantagens como o baixo estresse ao administrar fármacos via OTM e a facilidade de execução por não exigir habilidades técnicas avançadas corroboram para a ascensão dessa via alternativa (DE BORTOLI; RIBEIRO, 2019). A cetamina tem sido utilizada pela via transmucosa oral, contudo, não estão esclarecidos os níveis de sedação quando administrada de tal forma. Formulações comerciais injetáveis podem causar salivação e volume excessivo, favorecendo a perda do fármaco. Assim, a avaliação do uso da cetamina em uma formulação muco adesiva apresenta potencial benéfico visando melhorar a absorção e os efeitos do fármaco utilizado rotineiramente na medicina veterinária.

MATERIAIS E MÉTODOS

Considerações éticas.
Todos os procedimentos experimentais serão realizados de acordo com a Comissão de ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Estadual de Maringá, protocolo nº 4867200623 (Apêndice I).
Delineamento do estudo e avaliação da sedação.
Foram avaliados quatro animais (n=4) da espécie felina, hígidos, entre 2 e 6 anos, apresentando no mínimo 4 kg de peso vivo e não obesos. Os animais foram acomodados 24 horas antes da avaliação, em ambiente isolado e climatizado a 24 °C, com alimentação e água à vontade. Foram realizadas restrições hídrica e alimentar de 2 e 6 horas, respectivamente. A cetamina foi administrada na dose de 10 mg/kg, em gel mucoadesivo aplicado na mucosa oral com seringa não agulhada. A sedação foi avaliada pela escala multiparamétrica de sedação felina - FMSS (Rutherford et al., 2022) antes da administração do fármaco (T0) e 10 (T10), 20 (T20), 30 (T30) e 40 (T40) minutos após administração, além de posteriormente a cada 10 minutos até a completa recuperação dos animais considerando postura, comportamento, resposta ao som e à contenção, com pontuação de 0 a 3 por item e escore total de 0 a 12, classificando o grau de sedação como representado na tabela 1. Foram registrados ainda quaisquer outros efeitos adversos apresentados pelo animal.

Tabela 1 – Grau de sedação de acordo com escore final.

Grau de sedação	escore final
Nenhum	0 a 2
Leve	3 a 6

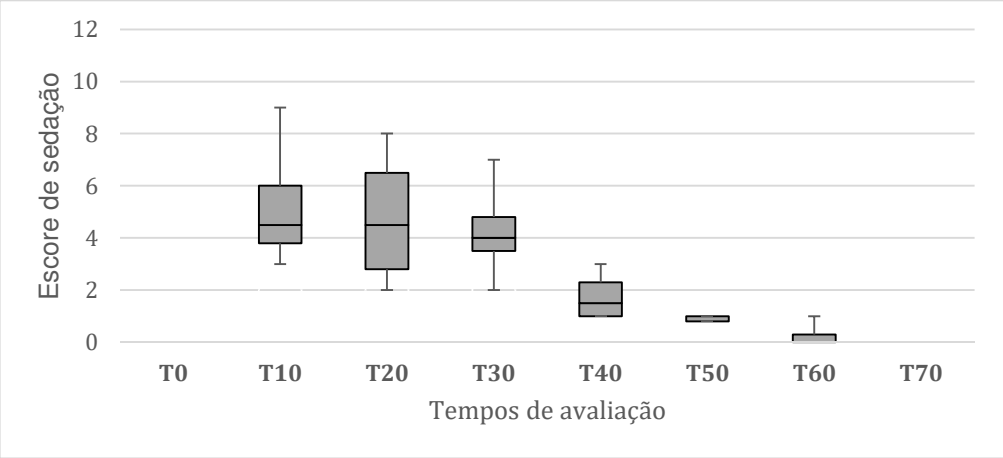
Moderado	7 a 9
Profundo	10 a 12

Análise estatística.
A análise estatística dos dados nos diferentes momentos de avaliação foi realizada por meio do teste de Friedman. O teste foi aplicado com o objetivo de verificar a existência de diferença estatisticamente significativa no grau de sedação em pelo menos dois dos momentos avaliados ($p < 0{,}05$). Para as comparações múltiplas entre os tempos, utilizou-se o teste post-hoc de comparações pareadas. As análises foram realizadas por meio do software Bioestat.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O teste de Friedman revelou um efeito estatisticamente significativo de sedação nos grupos analisados ($p = 0{,}0011$), embora o teste post-hoc de comparações pareadas não tenha isolado nenhum par com diferença estatisticamente significante, a análise da distribuição dos dados revelou uma clara tendência de comportamento não linear ao longo dos grupos (figura 1). Sendo assim, é possível afirmar que, quando observada de forma geral, a cetamina administrada por via transmucosa oral promoveu efeito sedativo significativo, entretanto, a transição do grau de sedação entre os momentos de avaliação é sutil.

Figura 1 – Boxplot dos escores de sedação em gatos que receberam cetamina pela via transmucosa oral, avaliados ao longo de oito momentos experimentais.



De Bortoli & Ribeiro (2019) relataram que o isômero escetamina (S-cetamina), ao ser administrada por via transmucosa oral em associação à dexmedetomidina, apresentou capacidade de sedação significativa. Contudo, a sialorreia pode comprometer a absorção do fármaco pela via, favorecendo níveis de sedação variáveis entre indivíduos. No presente estudo, a administração da cetamina em sua mistura racêmica (isômeros S-cetamina e R-cetamina) demonstrou eficácia na

produção de sedação em felinos mesmo na ausência de associação com outros fármacos, evidenciando que não apenas seu isômero, descrito como mais potente, pode promover grau satisfatório de sedação. Além disso, a sialorreia foi um efeito adverso observado após administração do fármaco em todos os animais que participaram do estudo, variado de 39 segundos a 3 minutos de duração. Entretanto houve consistência da sedação observada entre os animais avaliados, não demonstrando níveis discrepantes dos efeitos apesar da sialorreia, relatada como um efeito adverso comum desta via (SMITH, 2020). Pode-se relacionar essa característica do estudo à utilização da formulação mucoadesiva, que após administração fixa-se ao tecido impedindo que a salivação excessiva altere sua absorção significativamente.

CONCLUSÕES

Os resultados indicam que a formulação avaliada apresenta potencial para utilização na sedação de felinos, especialmente em situações nas quais a administração convencional possa aumentar o estresse ou dificultar o manejo. Entretanto, estudos com maior número de animais e avaliação de parâmetros farmacocinéticos e cardiorrespiratórios são necessários para confirmar a eficácia, a segurança e a aplicabilidade clínica dessa modalidade de administração.

REFERÊNCIAS

BRAKO, F.; BOATENG, J. Transmucosal drug delivery: prospects, challenges, advances, and future directions. **Expert opinion on drug delivery**, v. 22, n. 4, p. 525-553, 2025.

HAMILTON, S.M. Injectable Anesthetics. In: GRIMM, Kurt A. et al. **Veterinary Anesthesia and Analgesia: The 6th Edition of Lumb and Jones**. 6. ed. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2024.

RIBEIRO, R. N.; DE BORTOLI, A. W. Avaliação de sedação por via oral transmucosa em gatos (felis catus) pela associação de dexmedetomidina e dextrocetamina. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária FAG**, v. 2, n. 1, p. 121-128, 2019.

SIMON, B. T.; STEAGALL, P. V. Feline procedural sedation and analgesia: when, why and how. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 22, n. 11, p. 1029-1045, 2020.

SMITH, P.; TOLBERT, M. K.; GOULD, E.; TAYLOR, A.; KNYCH, H.; MESSENGER, K. Pharmacokinetics, sedation and hemodynamic changes following the administration of oral transmucosal detomidine gel in cats. ***Journal of Feline Medicine and Surgery***, v. 22, n. 12, p. 1184–1190, 2020.

WICKSTEAD, F.; MARTINEZ, M. A systematic review of the use of peri-operative systemic ketamine in cats and dogs for analgesia. **The Veterinary Journal**, v. 312, p. 106350, 2025.