

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUÇÃO SUSTENTÁVEL E  
SAÚDE ANIMAL

FERNANDA FERREIRA DA SILVA

AVALIAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE E FARMACOCINÉTICA DA  
CETAMINA ADMINISTRADA PELA VIA INTRANASAL EM GATOS

UMUARAMA  
AGOSTO/2022

**FERNANDA FERREIRA DA SILVA**

**AVALIAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE E FARMACOCINÉTICA DA  
CETAMINA ADMINISTRADA PELA VIA INTRANASAL EM GATOS**

Dissertação apresentada como parte das exigências ao Programa de Pós-Graduação em Produção Sustentável e Saúde Animal (PPS) do Departamento de Medicina Veterinária, Centro de Ciências Agrárias da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária.

Nível: Mestrado

Áreadeconcentração: Saúde Animal

LinhadePesquisa: Saúde Animal -  
Anestesiologia

Orientadora: Prof.Dr.<sup>a</sup>Marilda Onghero  
Taffarel

Co-orientadora: Andrea Diniz

**Umuarama**

**Agosto/2022**

# FOLHA DE APROVAÇÃO

FERNANDA FERREIRA DA SILVA

Avaliação da biodisponibilidade e farmacocinética da cetamina administrada  
pela via intranasal em gatos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Produção Sustentável e Saúde Animal do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária pela Comissão Julgadora composta pelos membros:

## COMISSÃO JULGADORA

Prof. Dr.<sup>a</sup> Marilda Onghero Taffarel  
Universidade Estadual de Maringá – UEM (Presidente)

Prof. Dr. Paulo Fernandes Marcusso  
Universidade Estadual Paulista - UNESP Botucatu

Prof. Dr. Oduvaldo Câmara Marques Pereira Júnior  
Universidade Estadual de Maringá-UEM

Aprovada em: \_\_ de \_\_\_\_\_ de 2022.

Local de defesa: Sala \_\_, Bloco \_\_\_\_\_, campus da Universidade Estadual de Maringá.

A Jesus Cristo, que me capacita a todo o momento.

“As misericórdias do SENHOR são a causa de não sermos consumidos, porque as suas misericórdias não têm fim; renovam-se cada manhã. Grande é a tua fidelidade. A minha porção é o SENHOR, diz a minha alma; portanto, esperarei nele. Bom é o SENHOR para os que esperam por ele, para a alma que o busca” (Lamentações 3:22-25).

## **AGRADECIMENTOS**

A dedicatória se estende a todas as pessoas que contribuíram direta e indiretamente para a construção e finalização desse trabalho. Em especial a minha orientadora Professora Dra. Marilda Onghero Taffarel, por toda paciência e preocupação. Sem a sua persistência em me incentivar eu não teria conseguido finalizar essa etapa tão importante, tenho gratidão eterna e um carinho muito grande pela forma como sempre conduziu tudo, com clareza, firmeza e empatia, gratidão. À empresa König® por fornecer o fármaco usado no experimento. A empresa onde trabalho Pronto Dog e Cat de Maringá por serem flexíveis e compreensivos quanto as minhas ausências durante o estudo. Ao Prof. Dr. Favio Augusto Vicente Seixas, por cuidar dos mínimos detalhes na execução do preparo das amostras com maestria. À minha colega de experimento Victória Paradela Pereira Mota, por sempre ter adiantado, organizado e cuidado de todos os detalhes previamente aos encontros para execução dos experimentos. A Professora Dra. Andrea Diniz por contribuir com todo o trabalho. Aos meus amigos, familiares e meus animais, que são a razão de toda a minha existência. E o meu agradecimento especial é para os animais que foram usados como modelo experimental, sem a existência deles, nada disso teria sequer existido. Obrigada!

# AVALIAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE E FARMACOCINÉTICA DA CETAMINA ADMINISTRADA PELA VIA INTRANASAL EM GATOS

## Resumo

O objetivo desse trabalho foi avaliara biodisponibilidade e farmacocinética da cetamina após a administração pela via intranasal em modelo experimental felino. Para tanto foram utilizados seis gatos saudáveis (5 machos e 1 fêmea), distribuídos em delineamento cruzado em dois grupos: Cetamina 2 mg/kg pela via intravenosa (TIV); e cetamina 5 mg/kg pela via intranasal (TIN). Para análise farmacocinética foi coletado sangue da veia cefálica nos tempos antes (T0), e 2 min, 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 60 min, 120 min, 240 min, 360 min e 480 min (T2 a T480) após a administração do fármaco. Os efeitos da biodisponibilidade da cetamina após a administração farmacológica foram avaliados por meio da dosagem da concentração plasmática usando a tecnologia de cromatografia líquida seguida de espectrometria de massas (LC-MS/MS) combiodisponibilidade da cetamina administrada pela via intranasal em gatos sendo da ordem de 44%, com tempo para concentração máxima (Tmax) de 16,66666667h e concentração máxima (Cmax) de 710,89ng/ml. As amostras submetidas a análise mostraram que a biodisponibilidade da cetamina administrada pela via intranasal foi de magnitude compatível com a administrada por via intravenosa.

Palavras-chave: cetamina, norcetamina, biodisponibilidade, farmacocinética, felinos.

# EVALUATION OF BIOAVAILABILITY AND PHARMACOKINETICS OF INTRANASAL KETAMINE IN CATS

## Abstract

The objective of this work was to evaluate the bioavailability and pharmacokinetics of ketamine after intranasal administration in a feline experimental model. For this purpose, six healthy cats (5 males and 1 female) were distributed in a crossover design into two groups: Ketamine 2 mg/kg intravenously (IVT); and ketamine 5 mg/kg by the intranasal route (TIN). For pharmacokinetic analysis, blood was collected from the cephalic vein at the times before (T0), and 2 min, 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 60 min, 120 min, 240 min, 360 min and 480 min (T2 to T480 ) after drug administration. The effects of ketamine bioavailability after pharmacological administration were evaluated by measuring plasma concentration using liquid chromatography technology followed by mass spectrometry (LC-MS/MS) with intranasally administered ketamine bioavailability in cats being of the order of 44%, with time to maximum concentration (Tmax) of 16.66666667h and maximum concentration (Cmax) of 710.89 ng/ml. The samples submitted for analysis showed that the bioavailability of ketamine administered intranasally was of a magnitude compatible with that administered intravenously.

**Keywords:** ketamine, norketamine, bioavailability, pharmacokinetics, felines.

## Listade figuras

**Figura 1.** Adaptador atomizador traqueal de mucosa pediátrico. Fonte: <https://royaltech.vet.br/produto/atomizador-traqueal-de-mucosa-pediatico>..... 21

**Figura 2.** Hiperextensão da cabeça para lavagem prévia com solução fisiológica e posterior aplicação farmacológica da cetamina pela via intranasal. Fonte: arquivo pessoal do autor.....22



## Listade tabelas

**Tabela 1.**Valores laboratoriais médios da população do estudo e valores de referência. .... 20

**Tabela 2.** Efeitos adversos apresentados aos animais. Midríase, Rigidez muscular, Sialorréia, Decúbito, Relaxamento da língua, Relaxamento da cabeça.....25

**Tabela 3.** ASC de zero ao infinito (h.ng.ml), % da curva extrapolada (%), Valor de Clearance para adm IN (h.ng.ml), Valor de CL para IV (ml.h), Cmax (ng.ml), Valor do t/2 de eliminação (h), Tmax (h),  $Vd/F = \text{volume de Distribuição}/\text{Biodisponibilidade}$  (ml).....26

## Lista de Gráficos

**Gráfico 1.**Dados obtidos através das amostras de plasma de gatos coletadas nos tempos (T0), e nos tempos 2 min, 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 60 min, 120 min, 240 min, 360 min e 480 min (T2 a T480) após a administração da cetamina na dose de 5mg/kg pela via intranasal.....26

**Gráfico 2.**Dados obtidas através das amostras de plasma de gatos coletadas nos tempos (T0), e nos tempos 2 min, 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 60 min, 120 min, 240 min, 360 min e 480 min (T2 a T480) após a administração da cetamina na dose de 2mg/kg pela via intravenosa. (A) todo o tempo do ensaio, (B) primeiros 250 minutos do ensaio.....28

## Lista de abreviaturas

TIV.....	Tratamento intravenoso
TIN.....	Tratamento intranasal
VIN.....	Via intranasal
VIV.....	Via intravenosa
SNC .....	Sistema Nervoso Central
LC-MS/MS .....	Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massas.
FC.....	Frequencia cardíaca
FR .....	Frequencia respiratória
TPC .....	Tempo de preenchimento capilar
PAS .....	Pressão arterial sistólica
NMDA.....	N-metil D-Aspartato
CYP2B6.....	Citocromo P2B6
CYP450.....	Citocromo P450
CYP3A4 .....	Citocromo P3A4
(t ½).....	Tempo de meia vida
Mg.....	Miligramas
Kg.....	Kilogramas
Ng.....	Nanogramas
h.....	Hora
min.....	Minuto
ml.....	Mililitros
IIC.....	Infusão intravenosa contínua
Cmax.....	Concetração Máxima
UL.....	Microlitros
nm.....	Nanômetro

Dissertação elaborada e formatada conforme as normas da ABNT.

## **Sumário**

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
1.1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
<b>1.1.1 Cetamina .....</b>	<b>15</b>
<b>1.1.2 Cetamina Intranasal.....</b>	<b>18</b>
1.2. OBJETIVOS GERAIS.....	19
1.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	19
<b>2. RESULTADOS.....</b>	<b>25</b>
<b>3. DISCUSSÃO.....</b>	<b>28</b>
<b>4. CONCLUSÃO .....</b>	<b>31</b>
<b>5. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>32</b>
<b>6. ANEXOS .....</b>	<b>38</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A etapa inicial no desenvolvimento de um novo medicamento consiste na obtenção de informações a partir de ensaios farmacocinéticos, os quais fornecem dados sobre a sua eficácia e segurança, o que auxilia no controle e ajuste das doses (IOANNIDIS, 2019). A administração de medicamentos de forma não-invasiva pode proporcionar uma abordagem mais amistosa do paciente (RAJSHREE et. Al., 2011). A via intranasal (VIN) é utilizada na prática médica, especialmente em pacientes pediátricos, e tem sido cada vez mais aplicada à rotina médica veterinária (DI SALVO et. Al., 2020). O uso desta via apresenta-se como uma alternativa segura e eficaz para a entrega de diversos medicamentos de acordo com estudos já realizados em humanos (CORRIGAN et. Al., 2015).

Quando administrados através da via oral e parenteral, os medicamentos sofrem o efeito do metabolismo de primeira passagem com degradação enzimática e depuração sistêmica, respectivamente reduzindo a biodisponibilidade dos mesmos (SURBER et.al., 2011). Os fármacos que são administrados pela via intranasal (VIN) desprezam os fatores de depuração sistêmicos que limitam seus efeitos. Existe uma conexão direta entre a região do olfato e o cérebro, sendo assim, é a via ideal para administração de fármacos que contenham moléculas que atuem diretamente no sistema nervoso central (SNC) (RAJSHREE et. Al., 2011).

Ao dispensarem a ação da barreira hematoencefálica sobre a sua cinética, os fármacos são entregues diretamente ao cérebro através dos nervos trigêmeo e olfatório presentes na mucosa nasal e têm seu aproveitamento de maneira mais eficiente (LOCHHEAD et. Al., 2015; CUNHA et. Al., 2017). É sabido que, além de promover uma rápida absorção, que associada à ausência do metabolismo hepático de primeira passagem, a administração pela VIN pode também aumentar a biodisponibilidade do fármaco, sendo assim, existem vantagens para que essa via de administração se torne cada vez mais usada nos ambulatórios veterinários (ILLUM, 2003; DJUPESLAND, 2013; WARNKEN et. Al., 2016; DALE et. Al., 2002; GILLESPIE et. Al., 2018).

Farmacologicamente classificada como um anestésico dissociativo, a cetamina é habitualmente utilizada para indução e manutenção anestésica, além de promover analgesia e anti-hiperalgesia no período peri e trans-operatório (SARRAU et. Al., 2007; WAGNER et. Al., 2002). Em um estudo realizado em humanos a administração da cetamina pela via

intranasal para o tratamento da dor aguda, em comparação com o fentanil administrado pela mesma via, se fez tão eficaz quanto o fentanil (GRAUDINS et.al., 2015).

## 1.4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 1.4.1 Cetamina

A cetamina, ou cloridrato de 2-(o-clorofenol)-2-(metilamino)-ciclo-hexano, possui apresentação comercial na medicina veterinária como misturarancêmica, porém a formulação S-cetamina purificada está disponível em alguns países para uso humano. E é amplamente utilizada na indução, e manutenção da anestesia na medicina veterinária (MANNARINO et. Al., 2012) O composto isômero (S) puro produz efeitos psicomiméticos reduzidos em seres humanos. O composto racêmico produz analgesia e neuroproteção. Todas essas qualidades atribuídas a apenas um fármaco fizeram com que a cetamina fosse novamente notada na rotina médica (LIN, 2014).

Além disso, ela possui alguns efeitos secundários que podem ser benéficos, como por exemplo, a broncodilatação, manutenção dos reflexos das vias aéreas, aumento do tônus do sistema nervoso simpático e aumento da temperatura corporal em cães (SOLANO et al., 2006; KURDI et al., 2014). Após a administração da cetamina, um aumento do fluxo sanguíneo cerebral pode ocorrer, sendo assim, leva a um aumento do consumo de oxigênio. Por outro lado, a depressão respiratória leva ao aumento da pressão arterial de dióxido de carbono, que tem como consequência a vasodilatação cerebral (LUMB & JONES, 2015). Alguns estudos apontam também para propriedades neuroprotetoras (ORI et al., 1999) e anti-inflamatórias (ZANO et al., 2018) da cetamina racêmica. Os principais efeitos adversos em humanos incluem sonhos vívidos, delírio, desconforto, alucinações e sensação de estar flutuando (KURDI et al., 2014).

O mecanismo de ação da cetamina envolve o antagonismo não competitivo do receptor N-metil-d-aspartato (NMDA) no sistema nervoso central diminuindo a sensação dolorosa a estímulos não dolorosos (alodinia) e a hiperalgesia causada por estímulos dolorosos aumentados (PORTMANN et al., 2010; BABOS et al., 2013; SCHAIBLE et al., 2011; TAO, 2010; ZHUO, 2009, WILDER & ARENT, 2006), sendo usada como fármaco adjuvante, tende a diminuir consideravelmente o uso de fármacos opióides nos pós-operatório (ZAKINE et al., 2008; AIDA et al., 2000; FU & SCHARF 1997).

Dessa forma, a resposta à dor, especialmente a resposta emotiva e de memória, pode ser

afetada, já que a cetamina interfere no input sensorial dos centros superiores do sistema nervoso central (SNC), desconectando o sistema límbico-tálamo-cortical dando origem a denominação “anestésica dissociativo”, promovendo também a dissociação do sistema nervoso central de estímulos externos, promovendo estado cataléptico, preservando as vias aéreas e mantendo os estímulos protetores (BEST et al., 2014).

A infusão contínua de cetamina na dose de 10mcg/kg/min após *bolus* inicial de 2mg/kg associada ao propofol proporcionou analgesia satisfatória em procedimentos de ovariectomia em felinos (RAVASIO et al., 2012; ZONCA et al., 2012). Contudo, as atividades antinociceptivas em gatos com o uso isolado da cetamina (AMBROS et al., 2013) ou associados, ainda são rasos (ILKIW; PASCOE; TRIPP, 2003).

Na medicina veterinária o modelo experimental tricompartmental é o mais comumente utilizado para extrapolar o perfil farmacocinético de um medicamento e a cetamina tem as características farmacocinéticas desejadas pra esse tipo de modelo (AUGUSTO, 2010). Este fármaco tem elevada biodisponibilidade plasmática por diferentes vias e possuindo volume de distribuição alta e meia-vida de distribuição (intravenosa 2.12) e meia-vida de distribuição (IV 2.12) e eliminação (IV 78,66; IM 81,05; R 128,57) curtos, tendo um período de latência variável entre 3 e 5 minutos, com duração de 10 a 40 minutos de administração, demonstrando desempenho satisfatório neste sentido (LUFT&MENDES, 2005; VALADÃO, 2010; GAMBÚS & TROCONIZ, 2015; MASUI et al., 2010).

O sistema de enzimas microsossomais hepáticas são os responsáveis pela biotransformação da cetamina, possuindo como principal via metabólica a N-desmetilação levando a formação da norcetamina, sendo esse um metabólito ativo com 1/3 a 1/5 da potência do fármaco, podendo prolongar os seus efeitos especialmente durante as infusões contínuas. Além do mais, a norcetamina é conjugada em derivados glicurônicos e a sua excreção ocorre pela via renal após serem transformados em metabólitos polares (FANTONI&CORTOPASSI, 2008; LUFT et al., 2005). Conhecer a cinética dos metabólitos ativos se faz necessário para também se obter a dose tóxica do fármaco (BARREIRO & FRANCA, 2001). O pico plasmático da norcetamina ocorre após 30 minutos da administração intravenosa logo após se hidrolisar em consequência da passagem pelo glicurônio-conjugação, em seguida é excretada pela bÍlis e urina. Uma irrelevante quantidade de cetamina é excretada pela via renal sem antes ser biotransformada pelo fÍgado (VALADÃO, 2010).

As enzimas responsáveis pelo metabolismo deste fármaco atuam de diferentes maneiras



nos dois isômeros, sendo que a CYP2B6 desmetila ambos os enantiômeros de cetamina com eficiência quase igual, e a CYP3A4 que desmetila o enantiômero S(+) mais rapidamente (PORTMANN et al., 2010). Parte da variabilidade individual do seu metabolismo é atribuída às diferenças na expressão das enzimas do CYP450 pelo organismo de humanos (HIJAZI E BOULIEU, 2002).

Em um estudo realizado por Nolan et al. (1996), foi encontrado valores para meia vida de ( $t_{1/2}$ ) de cerca de 90 min para cetamina após infusão contínua com propofol em pôneis, enquanto em gatos, foi de cerca de 78 min após bolus intravenoso de cetamina isolada (HANNA, 1988). A cetamina é rapidamente biotransformada no fígado por N-desmetilação para o metabólito norcetamina (ARONIE et al., 2009). O metabólito foi detectado em todos os gatos imediatamente após a dose de ataque e permaneceu até após 24 horas da aplicação. Houve um decréscimo da concentração após 1 hora ao término da infusão, e suas concentrações foram superiores às da cetamina, como também relatado por Hanna et al. (1988) comparando as vias IV, IM e retal. Em cavalos, Nolane, 1996, o tempo de resistência média no plasma (MRT) da norcetamina ( $5,11 \pm 3,12$ h) foi maior que o da cetamina ( $3,59 \pm 3,3$  h). A permanência da concentração da norcetamina pode ser um indicativo de aumento do período de analgesia residual para a recuperação pós-anestésica no cão, porém, em gatos, o nível da norcetamina é de apenas 10% da cetamina (HANNA et al., 1988).

De acordo com BERGADANO et al. (2009) em cães os efeitos antinociceptivos da cetamina foram demonstrados apenas nos quatro primeiros minutos após sua administração pela via intravenosa em bolus de 0,5mg/kg, seguida de infusão intravenosa contínua (IIC) na dose de 10mcg/kg/min durante 59 minutos. A concentração plasmática atingida em cães foi >100ng/ml e posteriormente caiu para <100ng/ml em menos de 5 minutos. Após avaliação dos dados, concluiu-se que a cetamina nesta espécie deve ser administrada em doses maiores (cinco vezes maiores) que em seres humanos, levando a conclusão de que ela não promove analgesia suficiente por não conseguir manter a concentração plasmática, e outra hipótese é a de que a farmacocinética da cetamina em cães difere da dos seres humanos, porém em gatos ainda não há esses dados relatados. Em humanos um estudo indicou que os níveis séricos de cetamina para produzir analgesia deveriam ser de 100-200ng/ml, (UBEDULLAH et al., 2016), semelhante a dose relatada em cães, Em gatos os efeitos antinociceptivos foram avaliados após dose inicial de 0,5mg/kg/iv seguida de infusão contínua de 5mcg/kg/min tanto para a antinocicepção térmica quanto para a mecânica, e houve uma diferença pouco significativa no efeito antinociceptivo. Ainda há poucos estudos sobre

a analgesia em gatos com cetamina, porém, Robert et al., 2003 mostrou que houve antinocicepção em gatos após dose única de 2mg/kg de cetamina, porém, de curta duração.

### 1.1.2 Cetamina Intranasal

Para otimizar a biodisponibilidade dos fármacos administrados pela via intranasal é necessário minimizar as barreiras para absorção e o volume administrado, maximizando a concentração do fármaco, a superfície de absorção da mucosa nasal. Assim, o uso de um sistema de administração que facilite a dispersão do fármaco, e evitando o seu escoamento, é desejado (CORRIGAN et al., 2015).

A difusão de vários compostos com características físico-químicas distintas através da camada de muco depende de diversos fatores, o mais importante deles consiste na lipossolubilidade, que determina a difusão de pequenas moléculas pela mucosa. As moléculas hidrofílicas são muito solúveis no muco e, portanto, mais sensíveis à depuração mucociliar, especialmente se sua taxa de difusão transmembrana for baixa (FORTUNA et al., 2014).

Administração de cetamina pela via intranasal produz concentrações plasmáticas máximas rápidas com boa disponibilidade em pacientes humanos (PELTONIEMI et al., 2016). Em estudo realizado por NIELSEN et al. (2014) em pacientes pediátricos, a biodisponibilidade da cetamina após administração intranasal foi de 36%, com valores de  $c_{max} > 100$  ng/ml alcançados 8,5 minutos após a administração, sendo estes valores suficientes para promover efeito analgésico nesta espécie.

Eventos adversos sobre o uso da cetamina pela via intranasal podem acontecer, porém, no homem os eventos descritos em sua maioria são brandos e transitórios. Dentre estes podem ser destacados o sabor desagradável, devido ao fato do fármaco passar da nasofaringe e migrar para a orofaringe estimulando as papilas gustativas (REYNOLD et al., 2017; FREY et al., 2019), tonturas e sonolência, provavelmente pelo bloqueio do receptor NMDA no ouvido interno e núcleos vestibulares (SOTO & VEJA, 2010; SOTO et al., 1994). Estudos mostraram que a cetamina usada em maior concentração (100mg/ml) reduz o volume no momento da aplicação diminuindo o risco de migração do fármaco para orofaringe, impedindo o paciente de sentir o gosto ruim da cetamina, melhorando a tolerância (REYNOLDS et al., 2017; FREY et al., 2019).

Ademais o uso da cetamina com a finalidade antidepressiva em humanos foi relatado por LAPIDUS et al. (2014) e é possível que os transtornos de ansiedade em cães tenham muita semelhança com os transtornos de humor em humanos (VERMEIRE et al., 2009; ROGERS et al., 2019).

al.,2004), porém sabe-se que ela provoca efeitos psicomiméticos em cães como, por exemplo, e hipersalivação, delírio e excitação (BERGADANO, 2009). Em 2019 a forma de spray cetamina S(+) foi aprovada pela Food and Drugs Administration(FDA) para tratar depressão em humanos (CORRIGER & PICKERING, 2019).

Na medicina veterinária, foi demonstrado e um estudo por MARJANI (2015) que a administração da cetamina na dose de 14mg/kg associada aomidazolam na dose de 5mg/kg em gatos pela via intranasal foi eficaz para induzir a sedação, e mostrou também que em comparação com a via intramuscular não houve diferença nos parâmetros fisiológicos. No grupo I mos gatos apresentaram vocalização excessiva e no grupo IV, apresentaram apenas espirros. Em cães, um estudo publicado em 2020, observaram que a cetamina apresentou tais.

## **1.2. OBJETIVOS GERAIS**

Objetivou-se avaliar a biodisponibilidade e farmacocinética da cetamina após a administração pela via intranasal em modelo experimental felino, por meio da dosagem da concentração plasmática usando a tecnologia LC-MS/MS.

## **1.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Avaliar a biodisponibilidade e farmacocinética da cetamina e da norcetamina administrada pela via intranasal em modelo experimental felino;
- Avaliar os possíveis efeitos adversos da administração da cetamina pela via intranasal em comparação à intravenosa, em gatos.

## **1.4. MATERIAIS E MÉTODOS**

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Maringá, sob protocolo CEUA/UEM Protocolo nº 3292020621 (Anexo II). Foram utilizados seis gatos, fêmea e machos, sem raça definida, com peso médio de  $4,63\text{kg} \pm 0,63$  e idade  $2,83 \pm 1,47$ , que não apresentavam alterações clínicas detectáveis nos exames pré-estabelecidos. Os critérios de inclusão abrangeram animais comprovadamente hígidos e que obtiveram os exames físicos (parâmetros fisiológicos), laboratoriais (hemograma, trombograma e leucograma) e dosagem sérica dos bioquímicos (creatinina e alanina-aminotransferase). As amostras obtidas foram colhidas através de punção da veia jugular, na qual foi realizada antissepsia prévia com algodão e álcool 70%, em seguida os animais foram posicionados em decúbito lateral e com o auxílio de seringas descartáveis de três mL, agulhas

0,70x25, sem anticoagulante, as amostras foram obtidas,. Posteriormente à punção, a amostra de sangue para o hemograma foi dispensada no tubo de hemograma com EDTA k2 dissódico de 0,5ml (Vacuplast®) previamente identificada com os dados dos animais na quantidade de 0,5ml de amostra sanguínea, na qual a amostrar foi levemente homogenizada com leves movimentos de gangorra para que houvesse um total contato do sangue com o anticoagulante. Para as amostras dos bioquímicos, o sangue foi dispensado em tudo estéril com ativador de coagulo de 4ml (Injex Ácuo®) na quantidade de 2ml de amostra e posteriormente centrifugados em centrífuga de bancada durante 4 minutos na rotação de 3.000RPM. Os resultados se encontraram dentro do padrão da normalidade para todas as amostras (SCHALM, 2000 e KANEKO, 2008)

**Tabela 1.** Valores laboratoriais médios da população do estudo e valores de referência. Fonte: Schalm (2000)

	Ud	Valores Laboratoriais Médios da População	Valores Laboratoriais de referência
Hemácias	(x106 / $\mu$ l)	8,0	5 - 10
Hemoglobina	(g/dl)	13	8 - 15
Hematócrito	(%)	34	24 - 45
Leucócitos	(/ $\mu$ l)	8.500	5000 - 195000
Bastonetes	(%)	160	0 - 300
Segmentados	(%)	4.000	2500 - 12500
Eosinófilos	(%)	1.650	0 - 1500
Monócitos	(%)	680	0 - 850
Plaquetas	(x 105/ $\mu$ l)	5,0	3 - 8

Para avaliação foram realizados dois tratamentos, a saber: tratamento pela via intranasal (TIN) - administração de cetamina racêmica (Laboratório König® S.A. Santa Cecília, São Paulo – SP, Brasil) na dose de 5mg/kg, e tratamento intravenoso (TIV), administração de cetamina racêmica na dose de 2mg/kg. Todos os animais receberam os dois tratamentos de forma aleatória, com 15 dias de intervalo entre as coletas.

Antes da administração dos tratamentos, os animais foram mantidos em restrição alimentar de 12 horas e com água a disposição, acomodados em gaiolas hospitalares adaptadas para o bem estar e diminuição do estresse, com caixa de areia, cama acolchoada e local para se esconderem dentro das caixas de transporte. Em ambos os grupos, os animais tiveram os dois membros torácicos, direito e esquerdo tricotomizados e foi realizada a antisepsia prévia com gaze e álcool 70%. A veia cefálica do membro torácico direito foi

cateterizada com cateter venoso periférico 20G (Nipro® Medical LTDA, Sorocaba, SP), fixados com esparadrapo (Cremer® S/A, Blumenal - SC), e ocluídos com Adaptador PRN (BD® Becton Dickinson Indústrias Cirúrgicas LTDA, São Paulo - SP) com conector plug-macho.

Após a fixação, o acesso venoso foi lavado com 0,25ml de solução heparinizada na proporção de 0,1ml de heparina sódica (Hemofol®- 5000UI/ml Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos, LTDA) para 100 ml de Solução Salina a 0,9% (Medaxo® Medibt Comércio e Distribuidora LTDA, São Paulo - SP) a fim de evitar a formação de coágulos. Todos os animais que receberam o tratamento (TIN) tiveram as narinas previamente lavadas com Solução Salina 0,9% no volume de 0,3ml uma hora antes da aplicação da cetamina.

Para a administração intranasal, foi utilizado um adaptador atomizador traqueal de mucosa pediátrico (Royal Tech® Distribuidora Hospitalar e Farmacêutica LTDA, Boqueirão – SP) (Figura 1), com espaço morto do sistema (0,13 ml) previamente preenchido. O dispositivo possibilita a obtenção de gotículas com 30 a 100 microns. Antes da administração do fármaco, uma mesa de aço inox foi preparada para receber os animais protegida com tapete higiênico e foram utilizados cobertores com o cheiro dos próprios animais sendo também borrifados com Feliway Classic Spray® (Feliway, Ceva Animal Health LTDA, Sogeval S.A.) que contém o feromônio sintético felino, deixando assim os animais mais confortáveis para a manipulação. Posteriormente, os gatos foram postos à mesa e envolvidos com os cobertores, principalmente na região cervical, e tiveram a cabeça hiperextendida para trás (Figura 2). Em seguida a administração da cetamina pela via intranasal foi executada. O volume total do fármaco foi igualmente dividido e administrado 50% em cada narina. A posição de hiperextensão foi mantida pelo período de um minuto após a administração da cetamina, a fim de facilitar a dispersão posterior do fármaco.

**Figura 1** - Adaptador atomizador traqueal de mucosa pediátrico



Fonte: <https://royaltech.vet.br/produto/atomizador-traqueal-de-mucosa-pediatico-mad720-1-un-lma/>

**Figura 2**–Imagem demonstrando o posicionamento do felino para administração de cetamina (5mg/kg) pela via intranasal. Notar a hiperextensão da cabeça, posição mantida pelo período e um minuto após a administração do fármaco.



Fonte: arquivo pessoal do autor.

Para a administração da cetamina intravenosa (VIV), foi realizado garrote manual no membro torácico esquerdo a fim de melhorar a localização e visualização da veia cefálica, em seguida a cetamina foi aplicada com o auxílio de uma seringa descartável estéril de 1 ml (BD® Plastipak) e agulha hipodérmica, imediatamente o garrote foi desfeito para que ocorresse a dispersão do fármaco.

Para coleta das amostras sanguíneas, primeiramente era feita a lavagem do sistema cateter-adaptador PRN da veia cefálica direita (previamente cateterizada) com 0,25ml de solução salina 0,9%, a fim de remover possíveis coágulos. Após, era coletado 0,5 ml de sangue e descartado, a fim de extrair a solução administrada. Posteriormente com o auxílio de um leve garrote acima da fixação do cateter e com uma seringa de 1 ml acoplada a uma agulha hipodérmica foi realizado a coleta de sangue na quantidade de 1 ml. Esse volume foi depositado no micro tubo de Eppendorf®, previamente heparinizado, e centrifugado em um período máximo de 60 minutos. Em seguida o acesso venoso foi lavado com 0,5 ml de solução heparinizada, para evitar obstrução ou formação de coágulo. As amostras foram obtidas antes (T0) e 2, 5, 10, 20, 30, 60, 120, 240, 360 e 480 (T2 a T480) minutos após a administração dos fármacos.

As amostras foram centrifugadas em uma microcentrífuga de bancada (MedMax® Spin Max SH120, Barueri – SP) na velocidade de 3.000rpm durante 10 minutos. Após a centrifugação o plasma foi pipetado com micropipeta ajustáveis (IkaPette® Gilson, França) e ponteiros de 1000ul (Alfa-Lab, Brasil), e depositado em microtubo de Eppendorf®, sendo armazenados em um ultra freezer com a temperatura de (-80°C) até o final do experimento, para que no futuro passassem pelo processamento das amostras para a análise cinética.

A análise das amostras sanguíneas foi executada através do método cromatografia líquida em tandem acoplada à espectrometria de massa (LC-MS/MS) (STYLOS, 2017).

Para análise não compartimental foi adotada a abordagem NCA para o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos foi realizada no programa PKanalix®2019R2 (Lixoft, Ltd. Antony, FR/Simulations Plus, Ltd. Lancaster, CA, US).

A abordagem não compartimental (NCA), é, com grande frequência baseada nos princípios da análise de sistema linear, e são usados, em geral, para dividir as propriedades: estimativa de parâmetros farmacocinéticos (CHEUNG e PENG, 2009) como a área sob a curva de concentração plasmática (AUC) com integração matemática de dados empíricos;

relação entre a taxa de entrada e concentração sistêmica do fármaco; descrição da fase terminal do tempo de concentração do fármaco.

Um total de cento e dez (110) observações plasmáticas provenientes de seis (06) gatos foram utilizadas para a análise NCA e os seguintes parâmetros farmacocinéticos foram calculados:

- $ASC_{0-t}$  ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ): Área sob a curva do tempo zero ao último tempo de concentração mensurável;
- $ASC_{t-\infty}$  ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ): Área sob a curva do último tempo medido ao infinito (chamada de ASC extrapolada);
- $ASC_{0-\infty}$  ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ): Área sob a curva do tempo zero ao infinito;
- $C_{max}$  ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ): Pico da concentração plasmática;
- $t_{max}$  (h): Tempo que ocorre o pico da concentração plasmática;
- $\lambda_z$  ( $\text{h}^{-1}$ ): Constante de eliminação de primeira ordem;
- $t_{1/2-\lambda_z}$  (h): Tempo de meia-vida;
- $CL/F$  (L/h): Clearance aparente;
- $V/F$  (L/kg): Volume aparente de distribuição;

O valor da biodisponibilidade absoluta foi calculada utilizando o valor médio da  $ASC_{0-\infty}$  de cada um dos tratamentos em relação às doses testadas, como apresentada na equação 1.

$$F = \frac{ASC_{0-\infty IN} \cdot Dose_{IV}}{ASC_{0-\infty IV} \cdot Dose_{IN}}$$

onde F é o fator de biodisponibilidade (valor entre 0-1),  $ASC_{0-\infty IN}$  é a área sob a curva média de zero ao infinito da administração intranasal;  $ASC_{0-\infty IV}$  é a área sob a curva média de zero ao infinito da administração intravenosa;  $Dose_{IV}$  é a dose média intravenosa e  $Dose_{IN}$  é a dose média intravenosa. Para a obtenção do percentual biodisponível, o valor de F foi multiplicado por 100.

Realizou-se o tratamento estatístico de dados obtidos através programa GraphPad Prism v.5.0. No estudo da farmacocinética estimaram-se os parâmetros, inclusive comparativos entre as vias de administração.



## 2. RESULTADOS

Foram avaliados seis animais com peso médio  $4,63\text{kg} \pm 0,63$  e idade  $2,83 \pm 1,47$ , saudáveis e com resultado de exames pré-estabelecidos dentro dos valores de referência para a espécie. Para via intravenosa foram avaliados cinco animais. O um animal foi retirado do estudo por estresse excessivo. De forma geral os gatos toleraram relativamente bem a administração intranasal, a despeito do stress geral causado pela manipulação em ambos os tratamentos e o volume médio de cetamina administrado pela via intranasal foi de  $05\text{mg/kg}$

Com relação aos efeitos e efeitos adversos (Tabela 1), observou-se que no grupo intravenoso houve efeitos como rigidez muscular e midríase todos os animais. Já no grupo Intranasal, a sialorréia foi o efeito mais observado. Estes efeitos cessaram antes de 20 minutos de observação. O estresse causado pela manipulação excessiva foi observado em todos os animais, em ambas as vias de administração, caracterizando-se por relutância para ficar posicionado em decúbito esternal, relutância em manter o membro torácico estendido para a coleta do sangue

**Tabela 2.** Efeitos adversos observados em gatos após a administração de cetamina pela via intranasal ( $5\text{mg/kg}$ ) e intravenosa ( $2\text{ mg/kg}$ ) durante o período de avaliação de oito horas.

<b>Parâmetros</b>	<b>Intranasal N = 6</b>	<b>Intravenoso N = 5</b>
<b>Midríase</b>	1	4
<b>Rigidez muscular</b>	0	5
<b>Sialorréia</b>	5	0
<b>Decúbito</b>	2	5

Os dados referentes aos parâmetros farmacocinéticos estão representados na Tabela 2.

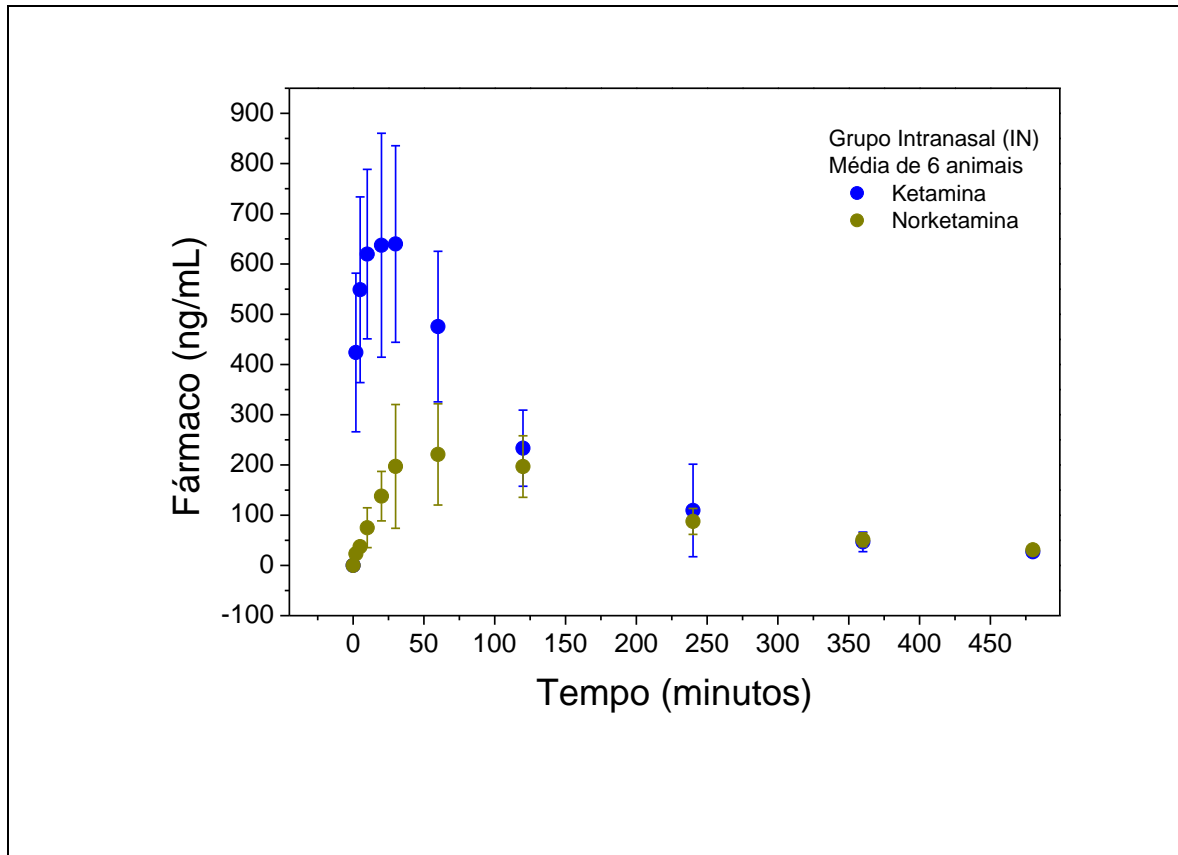
**Tabela 3.** Parâmetros farmacocinéticos da cetamina em gatos após a administração de pela via intranasal (5mg/kg) e intravenosa (2 mg/kg), obtidos pelo método de método cromatografia líquida em tandem acoplada à espectrometria de massa (LC-MS/MS).

PARÂMETROS	Média (IV)	Desvio Padrão (IV)	Média (IN)	Desvio padrão (IN)
ASC de zero ao infinito (h.ng.ml)	86085,338	18507,12865	95723,25833	26847,08926
% da curva extrapolada (%)	11,766	4,592899955	10,13	2,886936092
Valor de Clearance para adm IN (h.ng.ml)	x	X	253,3916667	64,74674584
Valor de Clearance para adm IV (ml.h)	107,972	30,73925699	x	x
<b>Cmax (ng.ml)</b>	1992,612	516,2744396	710,89	164,1525063
<b>Valor do t/2 de eliminação (h)</b>	300,838	122,2009495	183,22	73,31336904
<b>Tmax (h)</b>	20	0	16,66666667	16,66666667
<b>Vd/F = volume de Distribuição/biodisponibilidade (ml)</b>	x	X	70695,92833	38864,95583

As Figuras 3 (TIN) e 4 (TIV) ilustram as curvas de concentração plasmática de cetamina em função do tempo. É possível observar que o pico de concentração plasmática na administração intranasal ocorreu aos 10 minutos, patamar alcançado pela administração intravenosa aos 20 minutos. Convém salientar que a Cmax de um fármaco é determinada à partir da curva de concentração pelo tempo e tem sua variação de acordo com a via de administração, dosagem, tempo decorrido desde a administração (Tmax), distribuição e eliminação (TOZER e ROWLAND, 2009).

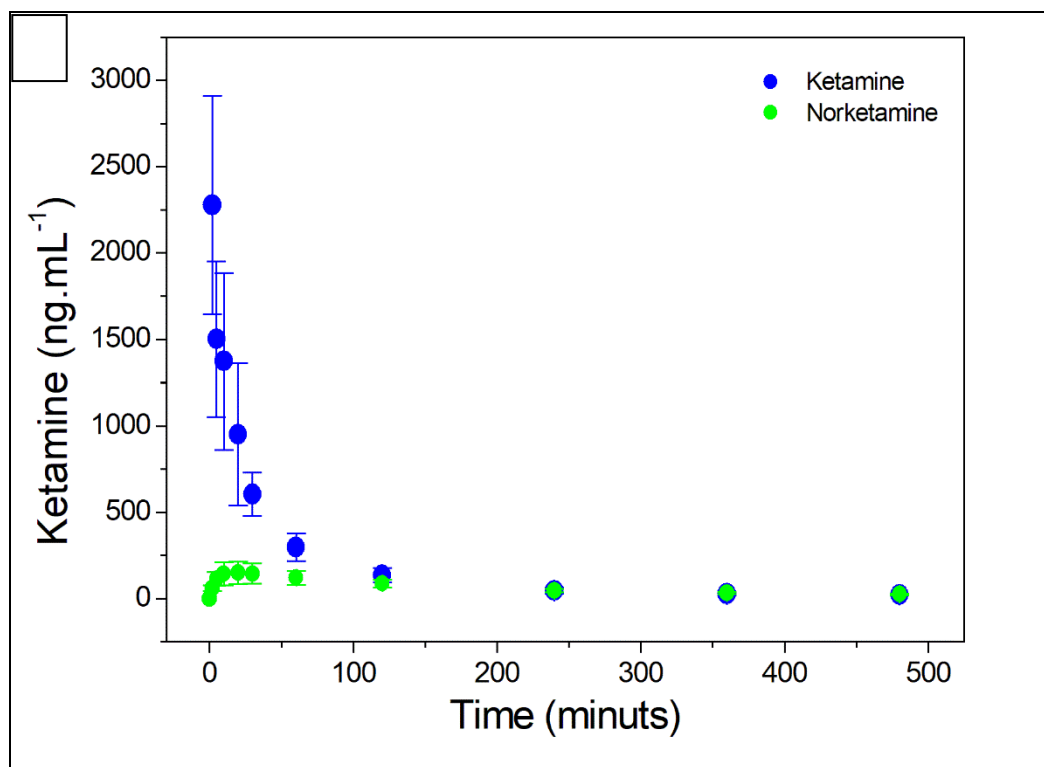
Após a administração de cetamina, foi observada diferença significativa de concentração plasmática entre as vias de administração apenas no intervalo entre 10 e 20 minutos após o término da administração, não havendo diferenças significativas de concentração plasmática entre os grupos após 30 minutos de administração.

A estimativa da biodisponibilidade absoluta (F) foi realizada pela relação entre a área sob a curva dos dois tratamentos, considerando as diferentes doses, e a absoluta média pela VIN nos seis animais foi de 44%.



**Figura 3** - Dados obtidos através das amostras de plasma de gatos após a administração de cetamina pela via intranasal (05mg/kg), obtidos pelo método de método cromatografia líquida em tandem acoplada à espectrometria de massa (LC-MS/MS), coletadas antes (T0), e 2, 5, 10, 20, 30, 60, 120, 240, 360 e 480 minutos (T2 a T480) após a administração do fármaco.

A avaliação dos parâmetros farmacocinéticos foi dividida entre os diversos parâmetros calculados para ambas as vias de administração. Não foi encontrada diferença significativa nos parâmetros  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $ASC_{0-250}$  e  $ASC_{0-\infty}$  entre os grupos. Os valores de clearance tendem a ser menores para a via de administração intravenosa. Também não foi encontrada diferença significativa entre os tempos de meia-vida entre as vias de administração.



**Figura 4.** Dados obtidos através das amostras de plasma de gatos após a administração de cetamina pela via intravenosa (2mg/kg), obtidos pelo método de método cromatografia líquida em tandem acoplada à espectrometria de massa (LC-MS/MS), coletadas antes (T0), e 2, 5, 10, 20, 30, 60, 120, 240, 360 e 480 minutos (T2 a T480) após a administração do fármaco

É possível observar que a concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) foi de aproximadamente 650ng/ml no TIN, porém essa concentração se manteve pelo período máximo de 50 minutos, reduzindo bruscamente. Contudo, os níveis plasmáticos se mantiveram acima de 200 ng/ml por aproximadamente 120 minutos.

### 3. DISCUSSÃO

A análise farmacocinética é fundamental no estudo da terapêutica de qualquer fármaco. Neste estudo foi possível observar o perfil da cetamina quando administrada pela via intranasal em gatos.

Na maioria dos estudos farmacocinéticos em gatos a coleta de amostras é realizada por meio de cateter venoso central, como a metodologia descrita por Carvalho (2012, pp. 209). Apesar disso, a metodologia adotada de coleta por acesso venoso periférico pela veia cefálica com cateter 20G, possibilitou a coleta em volume adequado para análise, com mínima dificuldade. Esta técnica é vantajosa, tendo em vista que não há necessidade de anestesi para a

implantação do cateter, com menor risco ao animal.

O local de coleta pode interferir nos parâmetros farmacocinéticos como foi demonstrado por Hedges e colaboradores (2014). No referido estudo os autores observaram que em gatos que receberam buprenorfina pela via transmucosa oral, a concentração plasmática máxima, a área sob a curva e a biodisponibilidade eram menores quando as amostras foram coletadas da veia safena (HEDGES et al., 2014). A coleta de sangue periférico também pode explicar a diferença observada para a biodisponibilidade da cetamina pela via intranasal relatada em cães ( $147.65 \pm 49.97\%$ ), relatada por Vlerick e colaboradores (2020), já que os mesmos obtiveram amostras da veia jugular (VLERICK et al., 2020).

A baixa biodisponibilidade pode ter sido resultado da absorção parcial do fármaco administrado (MASSONE, 2003). Contudo, a concentração plasmática mínima para produzir efeito antinociceptivo é de 100ng/ml (BERGADANO et al., 2009). Foi possível observar que a concentração plasmática obtida pela via intranasal superou os parâmetros necessários para se obter analgesia, e se manteve acima destes valores por um período de aproximadamente 240 minutos, o que demonstra o potencial da via para estudos analgésicos.

Com relação aos efeitos e efeitos adversos observados, a salivacão observada é uma característica dos fármacos classificados como dissociogênicos ou dissociativos que são representados na classe das ciclo-hexaminas (FANTONI et al., 1999; MASSONE, 2003). Contudo, o fato de ter sido apresentada especialmente pelos animais quando receberam a cetamina pela via intranasal, pode ser resultado de uma migração do fármaco para a orofaringe. Não há valores descritos na literatura do volume máximo capaz de saturar a mucosa nasal em gatos, mas no homem este valor é descrito como algo em torno de 150mcg/L (PANAGIOTOU e MYSTAKIDOU, 2014).

Além disso, o aumento de tonus muscular podem ocorrer devido à dose utilizada e a administração única da cetamina, sem associações. (ORI et al.; 1999), contudo estes efeitos amenizaram-se em menos de 20 minutos. Estas observações são compatíveis com o rápido declínio da concentração plasmática da cetamina, resultado similar aos estudos realizados em humanos adultos e infantes relatados por Clements e Nimno (1981).

Por outro lado, é possível postular que mediante administração de fármacos por via intranasal, e sua eventual absorção direta para o SNC, resulte que os efeitos centrais, como a antinociceção, sejam alcançados mesmo com níveis plasmáticos menores que os comparados aos obtidos pela via intravenosa (ZONCA, 2012). Neste sentido, é válido investigar

associações farmacológicas para administração intranasal, visando à redução de doses, minimizando efeitos colaterais (HANNA et al., 1988).

Para os resultados farmacocinéticos, os percentuais que puderam ser observados para a curva extrapolada de AUCsão, por via intravenosa,  $11,76\% \pm 4,59$  ( $\text{h}\cdot\text{ng}/\text{mL}^{-1}$ ) e por via intraintranasal ( $\text{h}\cdot\text{ng}/\text{mL}^{-1}$ )  $10,13\% \pm 2,88$ . Zonca, em estudo realizado em gatos (2012) aplicando cetamina por via intravenosa bolus  $2\text{mg}/\text{kg}$  seguido de infusão contínua de  $10\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$  onde o valor foi de  $7,62 \pm 2,07$  ( $\text{h}\cdot\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), refinando, posteriormente (ZONCA et al., 2012), os valores pra concentração máxima da cetamina de  $5.73 \pm 1.83$  ( $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), com a administração de ketofol pela via intravenosa, bolus  $2\text{mg}/\text{kg}$  e infusão contínua de  $\text{mcg}/\text{kg}/\text{hora}$  em gatos. No presente estudo, essa concentração atingiu  $1992,61$  ( $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) pela via intravenosa e  $710,89$  ( $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) pela via intranasal. Levando-se em conta que a meia vida de eliminação pela via intranasal em nosso estudo foi de  $300,838$  (h), enquanto pela via intravenosa restou constatada ter sido  $183,22$  (h), estabelece-se relação com Nolan et al., (1996) ao relatar uma  $t_{1/2}$  de cerca de 90 min para cetamina após infusão simultânea com propofol, enquanto em gatos, isso foi de cerca de 78 min após bolus IV único de cetamina isolada (HANNA et al., 1988).

Apesar dos dados fornecidos pelo fabricante, não é possível afirmar o tamanho das gotículas administradas do fármaco administrado pela via intranasal nos animais, contudo, espera-se que o dispositivo utilizado tenha fornecido gotículas de tamanho inferior a  $100\text{nm}$ , o que seria ideal para a aplicação intranasal por possuírem elevada área de contato com o epitélio nasal, o que promoveria uma absorção mais eficiente e conseqüentemente uma eficaz entrega farmacológica ao cérebro (KAUR et al., 2020; KATDARE et al., 2020; SHAH B et al., 2016).

Outro fator a se levar em consideração é a viscosidade dos fármacos administrados pela via intranasal porque podem interferir diretamente no tempo da permanência dentro da cavidade nasal, otimizando a absorção, e minimizando os inconvenientes da clearance da mucosa nasal (GABA et al., 2019; KATDARE et al., 2020). Sendo assim, faz-se necessário estudos a respeito da mudança na formulação ou adição de nano e microemulsões mucoadesivas cetamina administrada pela via intranasal, é possível que a biodisponibilidade aumente com consequência de uma liberação mais lenta.

#### **4. CONCLUSÃO**

Por meio desse estudo, foi possível concluirmos que a biodisponibilidade da cetamina administrada pela via intranasal em gatos foi de 44%, com tempo para concentração máxima (T<sub>max</sub>) de 16,66666667h e concentração máxima (C<sub>max</sub>) de 710,89ng/ml. A Administração pela via intranasal alcança um pico plasmático menor, porém mais duradouro e com menores efeitos adversos

## 5. REFERÊNCIAS

- AMBROS, B.; DUKE, T. Effect of low dose rate ketamine infusion on thermal and mechanical thresholds in conscious cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, p. 76-82, 2013.
- AUGUSTO, M. M. **Anestesia Intravenosa Total**. 2010. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina Veterinária)- Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2010.
- BABOS, M. B.; GRADY, B.; WISNOFF, W.; MCGHEE, C. **Pathophysiology of pain**. Dis Mon. 2013;59(10):330–58.
- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M.; **Química Medicinal**. Ed. Artmed: Porto Alegre, 2001, cap. 1.
- BERGADANO, A.; ANDERSEN, O. K.; ARENDT-NIELSEN, L.; THEURILLAT, R.; THORMANN, W.; SPADAVECCHIA, C. **Plasma level of a low-dose constant-rate-infusion of ketamine and its effect on single and repeated nociceptive stimuli in conscious dogs**. Vet J. 2009;182(2):252–60.
- BEST, W.; BODENSCHATZ, C.; BERAN, D. **World Health Organisation Critical Review of Ketamine**. 36th WHO Expert Committee on Drug Dependence report, 6.2. Geneva, Switzerland: World Health Organisation. 2014.
- BSHARA, H., OSMAN, R., MANSOUR, S., EL-SHAMY, A.E.H.A. **Chitosan and cyclodextrin in intranasal microemulsion for improved brain bupivacaine hydrochloride pharmacokinetics in rats**. Carbohydr Polym [Internet]. 2014;99:297–305. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.08.027>
- CARVALHO, A.P. Acesso vascular. In: **Simpósio de Emergências pediátricas**, 2012, Ribeirão Preto, Tópicos Temáticos, São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2012; 45(2): 208-214.
- CHEUNG Bob, PENG Henry. **A review on pharmacokinetic modeling and the effects of environmental stressors on pharmacokinetics for operational medicine: Operational pharmacokinetics**. Defence Research and Development Canada, 2009.
- CLEMENTS, J.A.; NIMMO, W.S.; GRANT, I.S. **Bioavailability, pharmacokinetics and analgesic activity of ketamine in humans**. JPharmSci. 1982;71(5):539–42.
- CORRIGAN, M.; WILSON, S.S.; HAMPTON, J. **Safety and efficacy of intranasal ly administered medications in the emergency department and pre hospital settings**. American Society of Health-System Pharmacists, v.72, 2015.



CORRIGER, A.; PICKERING, G. **Ketamine and depression: a narrative review.** Drug design, Development and Therapy, v.13, 2019.

CUNHA, S.; AMARAL, M.H.; LOBO, J.M.S.; SILVA, A.C. **Lipid Nanoparticles for Nasal/Intranasal Drug Delivery.** Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, v.34, p.257–282, 2017.

DALE, O.; HJORTKJAER, R.; KHARASCH, E.D. **Administração nasal de opioides para o controle da dor em adultos.** Acta Anaesthesiol Scand, agosto de 2002; 46 (7): 759-770.

DI SALVO, A.; CONTI, M.B.; NANNARONE, S.; BUFALARI, A.; GIORGI, M.; MORETTI, G.; MARENZONI, M.L.; ROCCA, G.D. **Pharmacokinetics and analgesic efficacy of intranasal administration of tramadol in maafter ovariohysterectomy.** Veterinary Anaesthesia and Analgesia, v.47, p.557-566, 2020.

DUKES, H. H.; **Fisiologia dos Animais Domésticos.** 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A. 1996. 942p

FANTONI, D. T., CORTOPASSI, S. R. G., BERNARDI, M. M. Anestésicos intravenosos e outros parenterais. In: SPINOSA, H. S., GÓRNIK, S. L., BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 114-124.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. Terapêutica do sistema nervoso- anestésicos dissociativos. In: ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária.** São Paulo: Roca, 2008. Cap. 17. P. 434-518.

FORTUNA, A.; ALVES, G.; SERRALHEIRO, A.; SOUSA, J.; FALCÃO, A. Intranasal delivery of systemic-acting drugs: Small molecules and biomacromolecules. **Europe na Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.88, p.8–27, 2014.

FLORINFLORO, T.M.; FLORIN, T.A.; CARUSO, M.; ZHANG, N.; ZHANG, Y.; MITTIGAM.R. **Efeito da ketamina intranasal VS fentanil na redução da dor em lesões de extremidades em crianças: o ensaio clínico randomizado.** PRIME. JAMA Pediatr. 2019.

FU, E.S.; MIGUEL, R.; SCHARF, J.E. **Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients under going abdominal surgery.** Anesth.Analg. 1997;84(5):1086–90.

GAMBÚS, P.L.; TROCÓNIZ, I.F. **Pharmacokinetic-pharmacodynamic model lingin anaesthesia.** British Journal of Clinical Pharmacology, v.79, p.72–84, 2015.

GILLESPIE, T.W.; HARVEY, R.D. Cetamina intranasal e seu papel potencial na dor relacionada ao câncer. **Pharmacotherapy** 2018 dez; 38 (3): 390-401.

GRAUDINS, A.; MEEK, R.; EGERTON, W.D.; OAKLEY, E.; SEITH, R. **O ensaio pichfork (Pain in Children Fentanyl or Ketamine):** um ensaio randomizado controlado comparando cetamina intranasal e fentanil para o alívio da dor moderada a grave em crianças com lesões nos membros. *Ann Emerg Med* . 2015; 65 (3): 248-254.

HANNA R.M.; BORCHARD R.E.; SCHMIDT S.L.; Pharmacokinetics of ketamine HCl and metabolite I in the cat: a comparison of i.v., i.m., and rectal administration. *J Vet Pharmacol Ther.* 11. 1988: 84-93

HIJAZI, Y.; BOULIEU, R. Contribution of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 Isoforms to N-Demethylation of Ketamine in Human Liver Microsomes. *Drug Metabolism and Disposition*, v.30, p.853–858,2002.

ILKIW, J. E.; PASCOE, P. J.; TRIPP, L. D. Effect of variable-dose propofol alone and in combination with fixed doses of ketamine for total intravenous anesthesia in cats. *American Journal of Veterinary Research*, v. 64, p. 907-912, 2003.

KANEKO, J.J. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. (2008)

KATDARE A, KHUNT D, THAKKAR S, POLAKA SN, MISRA M. **Comparative evaluation of fish oil and butter oil in modulating delivery of galantamine hydrobromide to brain via intranasal route:** pharmacokinetic and oxidative stress studies. *Drug Deliv Transl Res.* 2020;10(4):1136–46.

KAUR A, NIGAM K, BHATNAGAR I, SUKHPAL H, AWASTHY S, SHANKAR S, ET AL. **Treatment of Alzheimer’s diseases using donepezil nanoemulsion: an intranasal approach.** *Drug Deliv Transl Res.* 2020;10(6):1862–75.

KURDI, M.S., THEERTH, K.A., DEVA, R.S. **Ketamine:** current applications in anesthesia, pain and critical care. *Anesth Essays Res.* 2014.

LAPIDUS, K.A.B.; LEVITCH, C.F.; PEREZ, A.M.; BRALLIER, J.W.; PARIDES, M.K.; SOLEIMANI, L.; FEDER, A.; IOSIFESCU, D.V.; CHARNEY, D.S.; MURROUGH, J.W. A randomized control trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, v.76, p.970–976, 2014.

LEVINE, E. D. Feline fear and anxiety. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 38, n. 5, p. 1065-1079, 2008.

LOCHHEAD, J.J.; WOLAK, D.J.; PIZZO, M. E.; THORNE, R.G. Rapid transport with in cerebral perivascular spaces underlies widespread tracer distribution in the brain after intranasal administration. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, v.35, p.371–381, 2015.

MANNARINO, R. et al. Minimum infusion rate and hemodynamic effects of propofol, propofol-lidocaine and propofol-lidocaine ketamine in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, p. 160-173, 2012.

MARJANI, M.; VAHID A. V.; BAGHERI, M. Comparison of intranasal and intramuscular ketamine midazolam combination in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.42, p.178–181, 2015.

MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária**, farmacologia e técnicas. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2003. 326p.

MASUI, K.; UPTON, R.N.; DOUFAS, A.G.; COETZEE, J.F.; KAZAMA, T.; MORTIER, E.P.; STRUYS, M.M. The Performance of Compartmental and Physiologically Based Recirculatory Pharmacokinetic Models for Propofol. **Anesthesia Analgesia**, v.111, p.368–379,2010.

MOBERG, G. P. **Biological Response to Stress: Implications for Animal Welfare**. The biology of animal stress. Basic principles and implications for animal welfare. [S.l.]: [s.n.], 2000, p. 384.

ORI, C.; FREO, U.; MERICO, A. **Effects of ketamine-enantiomers anesthesia on local glucose utilization in therat**. *Anesthesiology*. 1999; 91(3A) A772.

PELTONIEMI, M.A.; HAGELBERG, N.M.; OLKKOLA, K.T.; SAARI, T.I. Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. **Clinical Pharmacokinetics**, v.55, p.1059–1077. 2016.

PORTMANN, S.; KWAN, H.Y.; THEURILLAT, R; SCHMITZ, A.; MEVISSSEN, M.;THORMANN, W. Enantio selective capillary electrophoresis for identification and characterization of human cytochrome P450 enzymes which metabolize ketamine and norketamine in vitro. **Journal of Chromatography A**, v.1217, p.7942–7948, 2010.

RAVASIO, G. GALLO, M.; BECCAGLIA, M.; COMAZZI, S.; GELAIN, M. E.; FONDA, D.; BRONZO, V.; ZONCA, A. Evaluation of a ketamine-propofol drug combination with or with out dexmedetomidine for intravenous anesthesia in cats under going ovariectomy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 241, p. 1307-1313, 2012.

REYNOLDS, S.L.; BRYANT, K.K.; STUDNEK, J. R. **Ensaio de viabilidade controlado randomizado de cetamina intranasal em comparação com fentanil intranasal para analgesia em crianças com suspeita de fraturas de membros**. *Acad. Emerg Med*. 2017; 24 (12): 1430-1440.

SANTOS, A. P. Avaliação da Hemostasia e distúrbios da coagulação In: GONZÁLEZ F. H.D.; SILVA, S. C. da. **Patologia clínica veterinária: texto introdutório** . – Porto Alegre:Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2005. p. 58-72.

SARRAU, S.; JOURDAN, J.; DUPUIS S.F.; VERWAERDE, P. **Efeitos da infusão de cetamina pós-operatória no controle da dor e comportamento alimentar em cadelas submetidas à mastectomia.** J Pequeno AnimPract.2007; 48 (12): 670–6.

SCHALM, O. W. **Veterinary hematology**, 6 ed. Philadelphia: Lea e Febiger, 2000. p. 197-213.

SCHAIBLE, H.G.; EBERSBERGER, A.; NATURA, G. **Update on peripheral mechanisms of pain: beyond prostaglandins and cytokines.** Arthritis Res Ther. 2011;13(2): 210.

SHAH B, KHUNT D, MISRA M, PADH H. Non-invasive intranasal delivery of quetiapine fumarate loaded microemulsion for brain targeting: Formulation, physicochemical and pharmacokinetic consideration. **Eur J Pharm Sci.** 2016;91:196–207. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2016.05.008>

SLINGSBY, L.S.; WATERMAN-PEARSON, A.E. The post-operative analgesic effects of ketamine after canine ovariohysterectomy a comparison between preor post-operative administration. **Res Vet Sci.** 2000;69(2):147–52.

SOLANO, A.M.; PYPENDOP, B.H.; BOSCAN, P.L.; ILKIW, J.E. Effect of intravenous administration of ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in anesthetized dogs. **Am J Vet Res.** 2006;67(1):21–5.

STYLOS, E.; CHATZIATHANASIADOU, M.V.; SYRIOPOULOU, A.; TZAKOS, A.G. Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (LC–MS/MS) based bioavailability determination of the major classes of phytochemicals. **Journal of Chromatography B**, v.1047, p.15–38, 2017.

SURBER, C.; ELSNER, P.; FARAGE, M.A. Nasal Drug Delivery in Humans. Topical Applications and the Mucosa **Current Problems in Dermatology**, v.40, p.20–35, 2011.

TAO Y. X. Dorsal horn alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor trafficking in inflammatory pain. **Anesthesiology.** 2010;112(5): 1259–65.

TOZER, T. M.; ROWLAND, M. **Introdução a farmacocinética e farmacodinâmica: as bases quantitativas da terapia farmacológica.** Porto Alegre: Artmed, 2009.

VALADÃO, C. A. A. Anestésicos dissociativos. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. (Org). **Anestesia em cães e gatos.** 2ª ed. São Paulo, Roca, p. 237-245, 2010.

WAGNER, A.E.; WALTON, J.; HELLYER, P.W.; GAYNOR, J.S.; MAMA, K.R. Uso de baixas doses de cetamina administrada por infusão de taxa constante como coadjuvante para analgesia pós-operatória em cães. **J. Am. Vet. Med. Assoc.** 2002; 221 (1): 72–5.

WILDER-SMITH, O.H.; ARENDT-NIELSEN, L. Post operative hyperalgesia: its clinical importance and relevance. **Anesthesiology**. 2006;104(3):601–7.

ZAKINE, J.; SAMARCQ, D.; LORNE, E.; MOUBARAK, M.; MONTRAVERS, P. BELOUCIF, S. Post operative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. **AnesthAnalg**. 2008;106(6):1856–61.

ZANOS, P.; MOADDEL, R.; MORRIS, P.J.; RIGGS, L.M.; HIGHLAND, J.N.; GEORGIU, P.; PEREIRA, E.F.R.; ALBUQUERQUE, E.X.; THOMAS, C.J.; ZARATE, C.A.; GOULD, T.D.; WITKIN, J.M. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. **Pharmacological Reviews**, v.70, p.621–660,2018.

ZHUO, M. **Plasticity of NMDA receptor NR2B subunit in memory and chronicpain**. *Mol Brain*.2009;2(4):1756–6606.

ZONCA, A., RAVASIO, G., GALLO, M., MONTESISSA, C., CARLI, S., VILLA, R., CAGNARDI, P. Pharmacokinetics of ketamine and propofol combination administered as ketofol via continuous infusion in cats. **J. Vet.Pharmacol. Therap.** N. 35, 2008. 580–587.

## 6. ANEXOS

### 6.1. Anexo 1



Universidade Estadual de Maringá

Comissão de Ética no  
Uso de Animais

#### CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "AVALIAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE E FARMACOCINÉTICA DA CETAMINA ADMINISTRADA PELA VIA INTRANASAL EM GATOS", protocolada sob o CEUA nº 3292020621 (ID 003059), sob a responsabilidade de **Marilda Onghero Taffarel e equipe; Victória Paradelo Pereira Motta; Fernanda Ferreira da Silva; Flavio Augusto Vicente Seixas; Andréa Diniz** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **APROVADA** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Maringá (CEUA/UEM) na reunião de 10/06/2021.

We certify that the proposal "Evaluation of the bioavailability and pharmacokinetics of ketamina administered by intranasal via in cats", utilizing 10 Cats (males and females), protocol number CEUA 3292020621 (ID 003059), under the responsibility of **Marilda Onghero Taffarel and team; Victória Paradelo Pereira Motta; Fernanda Ferreira da Silva; Flavio Augusto Vicente Seixas; Andréa Diniz** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **APPROVED** by the Ethic Committee on Animal Use of the State University of Maringá (CEUA/UEM) in the meeting of 06/10/2021.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa**

Vigência da Proposta: de **06/2021** a **08/2021**

Área: **Dmv-Medicina Veterinária**

Origem: **Hospital Veterinário da UEM**

Espécie: **Gatos**

sexo: **Machos e Fêmeas**

idade: **1 a 10 anos**

N: **10**

Linhagem: **SRD**

Peso: **4 a 6 kg**

Local do experimento: O experimento será desenvolvido no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Maringá, campus de Umuarama - PR.

Maringá, 09 de agosto de 2022

Prof. Dra. Tatiana Carlesso dos Santos  
Coordenadora da CEUA/UEM  
Universidade Estadual de Maringá

Prof. Dr. Antonio Campanha Martinez  
Coordenador Adjunto da CEUA/UEM  
Universidade Estadual de Maringá



### 6.1.1 Normas de publicação da Revista Científica do Centro de Ciências Rurais da Universidade Federal de Santa Maria

#### ESCOPO:

**1. CIÊNCIA RURAL** - Revista Científica do Centro de Ciências Rurais da Universidade Federal de Santa Maria publica artigos científicos, revisões bibliográficas e notas referentes à área de Ciências Agrárias, que deverão ser destinados com exclusividade.

**2.** Os **artigos científicos, revisões e notas** devem ser encaminhados via eletrônica e editados **preferencialmente em idioma Inglês**. Os encaminhados em Português poderão ser traduzidos após a 1º rodada de avaliação para que ainda sejam revisados pelos consultores ad hoc e editor associado em rodada subsequente. Entretanto, caso **não traduzidos** nesta etapa e se **aprovados** para publicação, terão que ser **obrigatoriamente traduzidos para o Inglês** por empresas credenciadas pela Ciência Rural e obrigatoriamente terão que apresentar o certificado de tradução pelas mesmas para seguir tramitação na CR.

#### Empresas credenciadas:

- American Journal Experts (<http://www.journalexperts.com/>)
- Bioedit Scientific Editing (<http://www.bioedit.co.uk/>)
- BioMed Proofreading (<http://www.biomedproofreading.com>)
- Edanz (<http://www.edanzediting.com>)
- Editage (<http://www.editage.com.br/>) 10% discount for CR clients. Please inform Crural10 code.
- Editione (<http://www.editione.com>)
- Enago (<http://www.enago.com.br/forjournal/>) Please inform CIRURAL for special rates.
- GlobalEdico (<http://www.globaledico.com/>)
- JournalPrep (<http://www.journalprep.com>)
- Liberty Medical Communications (<http://libertymedcom.com/>)
- Proof-Reading-Service.com (<http://www.proof-reading-service.com/pt/>)
- Readytopub (<https://www.readytopub.com/home>)

#### LIMITE DE PÁGINAS:

Todas as linhas deverão ser numeradas e paginadas no lado inferior direito. O trabalho deverá ser digitado em tamanho A4 210 x 297mm com, no máximo, 25 linhas por página em espaço duplo, com margens superior, inferior, esquerda e direita em 2,5cm, fonte Times New Roman e tamanho 12. O máximo de páginas será **15 para artigo científico, 20 para revisão bibliográfica e 8 para nota, incluindo tabelas, gráficos e figuras**. Figuras, gráficos e tabelas devem ser disponibilizados ao final do texto e individualmente por página, sendo que não poderão ultrapassar as margens e **nem estar com apresentação paisagem**.

**Tendo em vista o formato de publicação eletrônica estaremos considerando manuscritos com páginas adicionais** além dos limites acima. No entanto, os trabalhos aprovados que possuírem páginas **excedentes** terão um custo adicional para a publicação ([vide taxa](#)).

#### **ESTRUTURA:**

**3. O artigo científico** (Modelo [.doc](#), [.pdf](#)) **deverá conter os seguintes tópicos:** Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Introdução com Revisão de Literatura; Material e Métodos; Resultados e Discussão ou resultados/discussão (juntos); Conclusão; Referências e Declaração de conflito de interesses. Agradecimento(s) e Apresentação; Contribuição dos autores; Fontes de Aquisição; Informe Verbal; Comitê de Ética e Biossegurança devem aparecer antes das referências. **Pesquisa envolvendo seres humanos e animais obrigatoriamente devem apresentar parecer de aprovação de um comitê de ética institucional já na submissão**. Alternativamente, pode ser enviado um dos modelos ao lado ([Declaração Modelo Humano](#), [Declaração Modelo Animal](#)).

#### **COVER LETTER:**

**6.** O preenchimento do campo "**cover letter**" deve apresentar, obrigatoriamente, as seguintes informações em inglês, **exceto** para artigos **submetidos em português** (lembrando que preferencialmente os artigos devem ser submetidos em inglês).

- a) What is the major scientific accomplishment of your study?
- b) The question your research answers?
- c) Your major experimental results and overall findings?
- d) The most important conclusions that can be drawn from your research?



e) Any other details that will encourage the editor to send your manuscript for review?

Para maiores informações acesse o seguinte [tutorial](#).

7. Não serão fornecidas separatas. Os artigos encontram-se disponíveis no formato pdf no endereço eletrônico da revista [www.scielo.br/cr](http://www.scielo.br/cr).

## **TÍTULOS:**

8. Descrever o título em português e inglês (caso o artigo seja em português) - inglês e português (caso o artigo seja em inglês). Somente a primeira letra do título do artigo deve ser maiúscula exceto no caso de nomes próprios. Evitar abreviaturas e nomes científicos no título. O nome científico só deve ser empregado quando estritamente necessário. Esses devem aparecer nas palavras-chave, resumo e demais seções quando necessários.

9. As citações dos autores, no texto, deverão ser feitas com letras maiúsculas seguidas do ano de publicação, conforme exemplos: Esses resultados estão de acordo com os reportados por MILLER & KIPLINGER (1966) e LEE et al. (1996), como uma má formação congênita (MOULTON, 1978).

10. Nesse [link](#) é disponibilizado o **arquivo de estilo** para uso com o software **EndNote** (o EndNote é um software de gerenciamento de referências, usado para gerenciar bibliografias ao escrever ensaios e artigos). Também é disponibilizado nesse [link](#) o **arquivo de estilo** para uso com o software **Mendeley**.

## **REFERÊNCIAS:**

11. As Referências deverão ser efetuadas no estilo ABNT (NBR 6023/2000) conforme normas próprias da revista.

11.1. Citação de livro:  
JENNINGS, P.B. **The practice of large animal surgery**. Philadelphia : Saunders, 1985. 2v.

TOKARNIA, C.H. et al. (Mais de dois autores) **Plantas tóxicas da Amazônia a bovinos e outros herbívoros**. Manaus : INPA, 1979. 95p.

**11.2.** Capítulo de livro com autoria:  
GORBAMAN, A. A comparative pathology of thyroid. In: HAZARD, J.B.; SMITH, D.E. **The thyroid**. Baltimore : Williams & Wilkins, 1964. Cap.2, p.32-48.

**11.3.** Capítulo de livro sem autoria:  
COCHRAN, W.C. The estimation of sample size. In: \_\_\_\_\_. **Sampling techniques**. 3.ed. New York : John Willey, 1977. Cap.4, p.72-90.  
TURNER, A.S.; McILWRAITH, C.W. Fluidoterapia. In: \_\_\_\_\_. **Técnicas cirúrgicas em animais de grande porte**. São Paulo : Roca, 1985. p.29-40.

**11.4.** Artigo completo:  
O autor deverá acrescentar a url para o artigo referenciado e o número de identificação DOI (Digital Object Identifiers), conforme exemplos abaixo:

MEWIS, I.; ULRICHS, CH. Action of amorphous diatomaceous earth against different stages of the stored product pests *Tribolium confusum* (Coleoptera: Tenebrionidae), *Tenebrio molitor* (Coleoptera: Tenebrionidae), *Sitophilus granarius* (Coleoptera: Curculionidae) and *Plodia interpunctella* (Lepidoptera: Pyralidae). **Journal of Stored Product Research**, Amsterdam (Cidade opcional), v.37, p.153-164, 2001. Available from: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X\(00\)00016-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X(00)00016-3)>. Accessed: Mar. 18, 2002.doi: 10.1016/S0022-474X(00)00016-3.

PINTO JUNIOR, A.R. et al (Mais de 2 autores). Response of *Sitophilus oryzae* (L.), *Cryptolestes ferrugineus* (Stephens) and *Oryzaephilus surinamensis* (L.) to different concentrations of diatomaceous earth in bulk stored wheat. **Ciência Rural**, Santa Maria (Cidade opcional), v. 38, n. 8, p.2103-2108, nov. 2008. Available from: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-84782008000800002&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782008000800002&lng=pt&nrm=iso)>. Accessed: Mar. 18, 2009.doi: 10.1590/S0103-84782008000800002.

SENA, D. A. et al. Vigor tests to evaluate the physiological quality of corn seeds cv.

'Sertanejo'. **Ciência Rural**, Santa Maria , v. 47, n. 3, e20150705, 2017 . Available from: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-84782017000300151&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782017000300151&lng=pt&nrm=iso)>. Accessed: Mar. 18, 2017. Epub 15-Dez-2016. doi: 10.1590/0103-8478cr20150705 (**Artigo publicado eletronicamente**).

#### 11.5. Resumos:

RIZZARDI, M.A.; MILGIORANÇA, M.E. Avaliação de cultivares do ensaio nacional de girassol, Passo Fundo, RS, 1991/92. In: JORNADA DE PESQUISA DA UFSM, 1., 1992, Santa Maria, RS. **Anais...** Santa Maria : Pró-reitoria de Pós-graduação e Pesquisa, 1992. V.1. 420p. p.236. (**OBS.: tentar evitar esse tipo de citação**).

#### 11.6. Tese,

dissertação:

COSTA, J.M.B. **Estudo comparativo de algumas características digestivas entre bovinos (Charolês) e bubalinos (Jafarabad)**. 1986. 132f. Monografia/Dissertação/Tese (Especialização/ Mestrado/Doutorado em Zootecnia) - Curso de Pós-graduação em Zootecnia, Universidade Federal de Santa Maria. (**OBS.: tentar evitar esse tipo de citação**).

#### 11.7. Boletim:

ROGIK, F.A. **Indústria da lactose**. São Paulo : Departamento de Produção Animal, 1942. 20p. (Boletim Técnico, 20). (**OBS.: tentar evitar esse tipo de citação**).

#### 11.8. Informação

verbal:

Identificada no próprio texto logo após a informação, através da expressão entre parênteses. Exemplo: ... são achados descritos por Vieira (1991 - Informe verbal). Ao final do texto, antes das Referências Bibliográficas, citar o endereço completo do autor (incluir E-mail), e/ou local, evento, data e tipo de apresentação na qual foi emitida a informação.

#### 11.9. Documentos

eletrônicos:

MATERA, J.M. **Afecções cirúrgicas da coluna vertebral: análise sobre as possibilidades do tratamento cirúrgico**. São Paulo : Departamento de Cirurgia, FMVZ-USP, 1997. 1 CD. (**OBS.: tentar evitar esse tipo de citação**).

GRIFON, D.M. Arthroscopic diagnosis of elbow displasia. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY CONGRESS, 31., 2006, Prague, Czech Republic. **Proceedings...** Prague:

WSAVA, 2006. p.630-636. Online. Available from: <<http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture22/Griffon1.pdf?LA=1>>. Accessed: Mar. 18, 2005 (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

UFRGS. **Transgênicos**. Zero Hora Digital, Porto Alegre, 23 mar. 2000. Especiais. Online. Available from: <<http://www.zh.com.br/especial/index.htm>>. Accessed: Mar. 18, 2001 (OBS.: tentarevitaressetipo de citação).

ONGPHIPHADHANAKUL, B. Prevention of postmenopausal bone loss by low and conventional doses of calcitriol or conjugated equine estrogen. **Maturitas**, (Ireland), v.34, n.2, p.179-184, Feb 15, 2000. Obtido via base de dados MEDLINE. 1994-2000. Online. Available from: <[http://www. Medscape.com/server-java/MedlineSearchForm](http://www.Medscape.com/server-java/MedlineSearchForm)>. Accessed: Mar. 18, 2007.

MARCHIONATTI, A.; PIPPI, N.L. Análise comparativa entre duas técnicas de recuperação de úlcera de córnea não infectada em nível de estroma médio. In: SEMINARIO LATINOAMERICANO DE CIRURGIA VETERINÁRIA, 3., 1997, Corrientes, Argentina. **Anais...** Corrientes : Facultad de Ciencias Veterinarias - UNNE, 1997. Disquete. 1 disquete de 31/2. Para uso em PC. (OBS.: tentar evitar esse tipo de citação).

## **DESENHOS, GRÁFICOS E FOTOGRAFIAS:**

**12.** Desenhos, gráficos e fotografias serão denominados figuras e terão o número de ordem em algarismos arábicos. A revista não usa a denominação quadro. As figuras devem ser disponibilizadas individualmente por página. Os desenhos, as figuras e os gráficos (com largura de no máximo 16cm) devem ser feitos em editor gráfico sempre em qualidade máxima com pelo menos 300 dpi em extensão .tiff. As tabelas devem conter a palavra tabela, seguida do número de ordem em algarismo arábico e não devem exceder uma lauda.

**13.** Os conceitos e afirmações contidos nos artigos serão de inteira responsabilidade do(s) autor(es).

**14.** Será obrigatório o cadastro de todos autores nos metadados de submissão. O artigo não

tramitará enquanto o referido item não for atendido. Excepcionalmente, mediante consulta prévia para a Comissão Editorial outro expediente poderá ser utilizado.

**15.** Lista de verificação (Checklist [.doc](#), [.pdf](#)).

**16.** Os artigos serão publicados em ordem de aprovação.

**17.** Os artigos não aprovados serão arquivados havendo, no entanto, o encaminhamento de uma justificativa pelo indeferimento.

**18.** Em caso de dúvida, consultar artigos de fascículos já publicados antes de dirigir-se à Comissão Editorial.

**19.** Todos os artigos encaminhados devem pagar a [taxa de tramitação](#). Artigos reencaminhados (**com decisão de Reject and Resubmit**) deverão pagar a taxa de tramitação novamente. Artigos arquivados por **decorso de prazo** não terão a taxa de tramitação reembolsada.

**20.** Todos os artigos submetidos passarão por um processo de verificação de plágio usando o programa “Cross Check”.

## **CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:**

### **21. Contribuição dos autores**

Para se qualificar para a autoria do manuscrito submetido, todos os autores listados deveriam ter contribuições intelectuais substanciais tanto para a pesquisa quanto para sua preparação. Por favor, use um dos exemplos abaixo ou faça o seu.

#### **Exemplo um**

RW, RA e RCNO conceberam e projetaram experimentos. WC, LM e AA realizaram os experimentos, BB realizou as análises laboratoriais. BB supervisionou e coordenou os experimentos com animais e forneceu dados clínicos. BB realizou análises estatísticas de dados experimentais. WC, MB e NO prepararam o rascunho do manuscrito. Todos os autores revisaram criticamente o manuscrito e aprovaram a versão final.

**Exemplo****dois**

Todos os autores contribuíram igualmente para a concepção e redação do manuscrito. Todos os autores revisaram criticamente o manuscrito e aprovaram a versão final.

**Exemplo****três**

Os autores contribuíram igualmente para o manuscrito

**ORCID:**

**22.** O **ORCID** (Open Research and Contributors Identification) permite a criação de identificadores digitais únicos (ORCID ID) para pesquisadores, facilitando a identificação nacional e internacional do pesquisador e sua produção. Dessa forma **recomendamos** que todos os autores de cada submissão adotem o registro **ORCID** em suas publicações.

**CIÊNCIA ABERTA:**

**23.** A Ciência Rural vem se alinhando às práticas de comunicação da Ciência Aberta, em atendimento ao promovido pelo Programa SciELO. Por isto, a partir de 01/01/2022 os autores devem fazer uso do [Formulário sobre Conformidade com a Ciência Aberta](#) que deverá ser submetido como arquivo complementar a todo manuscrito submetido na Ciência Rural. A conformidade informada pelos autores será verificada na revisão inicial dos manuscritos e posteriormente pelos editores e pareceristas. Informamos aos autores que os artigos publicados no fascículo v52n1 já irão conter a identificação dos editor-chefe e editor de área responsáveis pela tramitação dos manuscritos na CR, conforme orientado pelas práticas da Ciência Aberta.

**24.** Ciência Rural (CR) recomenda a todos os autores depositar preprints para acelerar a circulação de dados de artigos antes da avaliação por pares. Caso uma pesquisa com um preprint for aceita para publicação na CR, o preprint e o manuscrito publicado serão ligados um com o outro na publicação online. Todos os autores deverão ligar seu respectivo ORCID

tanto ao preprint como ao manuscrito publicado.

CR também recomenda editores a considerar os comentários e informações disponíveis no preprint para suportar o processo editorial e, quando relevantes, editores podem incorporar as informações na decisão editorial aos autores.

CR recomenda integralmente repositórios de preprint tais como [BioRxiv](#), [AgriRxiv](#) e [SciELO Preprints](#).

## **POLÍTICAS DE ACESSO ABERTO, DIREITOS AUTORAIS E AUTOARQUIVAMENTO:**

**25.** Todo o conteúdo da Ciência Rural e os artigos publicados pela revista , exceto onde explicitada de outra forma, estão licenciados sob a licença Creative Commons Attribution. Autores de artigos publicados pela Ciência Rural mantêm os direitos autorais de seus trabalhos, licenciando-os sob a licença Creative Commons Attribution, que permite que os artigos sejam reutilizados e distribuídos sem restrição, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

A Ciência Rural encoraja os autores a autoarquivar seus manuscritos aceitos, publicando-os em blogs pessoais, repositórios institucionais e mídias sociais acadêmicas, bem como postando-os em suas mídias sociais pessoais, desde que seja incluída a citação completa à versão do website da revista.

## 6.2 Anexo 2 - ARTIGO REVISTA CIÊNCIA RURAL

**Evaluation of bioavailability and pharmacokinetics of intranasal ketamine in cats**

**Avaliação da biodisponibilidade e farmacocinética da cetamina administrada pela  
via intranasal em gatos**

**Fernanda Ferreira da Silva<sup>1</sup> Victoria Paradela Pereira Mota<sup>1\*</sup> Marilda Onghero**

**Taffarel<sup>2</sup> Flavio Augusto Vicente Seixas<sup>1</sup> Andrea Diniz<sup>3</sup>**

### **ABSTRACT**

The objective of this work was to evaluate the bioavailability and pharmacokinetics of ketamine after intranasal administration in a feline experimental model. For this purpose, six healthy cats (5 males and 1 female) were distributed in a crossover design into two groups: Ketamine 2 mg/kg intravenously (IVT); and ketamine 5 mg/kg by the intranasal route (TIN). For pharmacokinetic analysis, blood was collected from the cephalic vein at the times before (T0), and 2 min, 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 60 min, 120 min, 240 min, 360 min and 480 min (T2 to T480 ) after drug administration. The effects of ketamine bioavailability after pharmacological administration were evaluated by measuring plasma concentration using liquid chromatography technology followed by mass spectrometry (LC-MS/MS) with intranasally administered ketamine bioavailability in cats being of the order of 44%, with time to maximum concentration (Tmax) of 16.66666667h and maximum concentration (Cmax) of 710.89 ng/ml. The samples submitted for analysis showed that the bioavailability of ketamine administered intranasally was of a magnitude compatible with that administered intravenously.



**Key words:** ketamine, norketamine, bioavailability, pharmacokinetics, felines.

## **RESUMO**

O objetivo desse trabalho foi avaliara biodisponibilidade e farmacocinética da cetamina após a administração pela via intranasal em modelo experimental felino. Para tanto foram utilizados seis gatos saudáveis (5 machos e 1 fêmea), distribuidos em delineamento cruzado em dois grupos: Cetamina 2 mg/kg pela via intravenosa (TIV); e cetamina 5 mg/kg pela via intranasal (TIN). Para análise farmacocinética foi coletado sangue da veia cefálica nos tempos antes (T0), e 2 min, 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 60 min, 120 min, 240 min, 360 min e 480 min (T2 a T480) após a administração do fármaco. Os efeitos da biodisponibilidade da cetamina após a administração farmacológica foram avaliados por meio da dosagem da concentração plasmática usando a tecnologia de cromatografia líquida seguida de espectrometria de massas (LC-MS/MS) combiodisponibilidade da cetamina administrada pela via intranasal em gatos sendo da ordem de 44%, com tempo para concentração máxima (Tmax) de 16,66666667h e concentração máxima (Cmax) de 710,89ng/ml. As amostras submetidas a análise mostraram que a biodisponibilidade da cetamina administrada pela via intranasal foi de magnitude compatível com a administrada por via intravenosa.

**Palavras-chave:** cetamina, norcetamina, biodisponibilidade, farmacocinética, felinos.

## **INTRODUÇÃO**

A etapa inicial no desenvolvimento de um novo medicamento consiste na obtenção de informações a partir de ensaios farmacocinéticos, os quais fornecem dados sobre a sua eficácia e segurança, o que auxilia no controle e ajuste das doses (IOANNIDIS, 2019). A

administração de medicamentos de forma não-invasiva pode proporcionar uma abordagem mais amistosa do paciente (RAJSHREE et. Al., 2011). A via intranasal (VIN) é utilizada na prática médica, especialmente em pacientes pediátricos, e tem sido cada vez mais aplicada à rotina médica veterinária (DI SALVO et. Al., 2020). O uso desta via apresenta-se como uma alternativa segura e eficaz para a entrega de diversos medicamentos de acordo com estudos já realizados em humanos (CORRIGAN et. Al., 2015).

Quando administrados através da via oral e parenteral, os medicamentos sofrem o efeito do metabolismo de primeira passagem com degradação enzimática e depuração sistêmica, respectivamente reduzindo a biodisponibilidade dos mesmos (SURBER et.al., 2011). Os fármacos que são administrados pela via intranasal (VIN) desprezam os fatores de depuração sistêmicos que limitam seus efeitos. Existe uma conexão direta entre a região do olfato e o cérebro, sendo assim, é a via ideal para administração de fármacos que contenham moléculas que atuem diretamente no sistema nervoso central (SNC) (RAJSHREE et. Al., 2011).

Ao dispensarem a ação da barreira hematoencefálica sobre a sua cinética, os fármacos são entregues diretamente ao cérebro através dos nervos trigêmeo e olfatório presentes na mucosa nasal e têm seu aproveitamento de maneira mais eficiente (LOCHHEAD et. Al., 2015; CUNHA et. Al., 2017). É sabido que, além de promover uma rápida absorção, que associada à ausência do metabolismo hepático de primeira passagem, a administração pela VIN pode também aumentar a biodisponibilidade do fármaco, sendo assim, existem vantagens para que essa via de administração se torne cada vez mais usada nos ambulatórios veterinários (ILLUM, 2003; DJUPESLAND, 2013; WARNKEN et. Al., 2016; DALE et. Al., 2002; GILLESPIE et. Al., 2018).

Farmacologicamente classificada como um anestésico dissociativo, a cetamina é habitualmente utilizada para indução e manutenção anestésica, além de promover analgesia e

anti-hiperalgesia no período peri e trans-operatório (SARRAU et. Al., 2007; WAGNER et. Al., 2002). Em um estudo realizado em humanos a administração da cetamina pela via intranasal para o tratamento da dor aguda, em comparação com o fentanil administrado pela mesma via, se fez tão eficaz quanto o fentanil (GRAUDINS et.al., 2015).

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Maringá, sob protocolo CEUA/UEM Protocolo nº 3292020621 (Anexo II). Foram utilizados seis gatos, fêmea e machos, sem raça definida, com peso médio de  $4,63\text{kg} \pm 0,63$  e idade  $2,83 \pm 1,47$ , que não apresentavam alterações clínicas detectáveis nos exames pré-estabelecidos. Os critérios de inclusão abrangeram animais comprovadamente hígidos e que obtiveram os exames físicos (parâmetros fisiológicos), laboratoriais (hemograma, trombograma e leucograma) e dosagem sérica dos bioquímicos (creatinina e alanina-aminotransferase). As amostras obtidas foram colhidas através de punção da veia jugular, na qual foi realizada antissepsia prévia com algodão e álcool 70%, em seguida os animais foram posicionados em decúbito lateral e com o auxílio de seringas descartáveis de três mL, agulhas 0,70x25, sem anticoagulante, as amostras foram obtidas,. Posteriormente à punção, a amostra de sangue para o hemograma foi dispensada no tubo de hemograma com EDTA k2 dissódico de 0,5ml (Vacuplast®) previamente identificada com os dados dos animais na quantidade de 0,5ml de amostra sanguínea, na qual a amostrar foi levemente homogenizada com leves movimentos de gangorra para que houvesse um total contato do sangue com o anticoagulante. Para as amostras dos bioquímicos, o sangue foi dispensado em tudo estéril com ativador de coagulo de 4ml (Injex Ácuo®) na quantidade de 2ml de amostra e posteriormente centrifugados em centrífuga de bancada durante 4 minutos na rotação de 3.000RPM. Os

resultados se encontraram dentro do padrão da normalidade para todas as amostras (SCHALM, 2000 e KANEKO, 2008)

Para avaliação foram realizados dois tratamentos, a saber: tratamento pela via intranasal (TIN) - administração de cetamina racêmica (Laboratório König® S.A. Santa Cecília, São Paulo – SP, Brasil) na dose de 5mg/kg, e tratamento intravenoso (TIV), administração de cetamina racêmica na dose de 2mg/kg. Todos os animais receberam os dois tratamentos de forma aleatória, com 15 dias de intervalo entre as coletas.

Antes da administração dos tratamentos, os animais foram mantidos em restrição alimentar de 12 horas e com água a disposição, acomodados em gaiolas hospitalares adaptadas para o bem estar e diminuição do estresse, com caixa de areia, cama acolchoada e local para se esconderem dentro das caixas de transporte. Em ambos os grupos, os animais tiveram os dois membros torácicos, direito e esquerdo tricotomizados e foi realizada a antisepsia prévia com gaze e álcool 70%. A veia cefálica do membro torácico direito foi cateterizada com cateter venoso periférico 20G (Nipro® Medical LTDA, Sorocaba, SP), fixados com esparadrapo (Cremer® S/A, Blumenal - SC), e ocluídos com Adaptador PRN (BD® Becton Dickinson Indústrias Cirúrgicas LTDA, São Paulo - SP) com conector plug-macho.

Após a fixação, o acesso venoso foi lavado com 0,25ml de solução heparinizada na proporção de 0,1ml de heparina sódica (Hemofol®- 5000UI/ml Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos, LTDA) para 100 ml de Solução Salina a 0,9% (Medaxo® Medibt Comércio e Distribuidora LTDA, São Paulo - SP) a fim de evitar a formação de coágulos. Todos os animais que receberam o tratamento (TIN) tiveram as narinas previamente lavadas com Solução Salina 0,9% no volume de 0,3ml uma hora antes da aplicação da cetamina.

Para a administração intranasal, foi utilizado um adaptador atomizador traqueal de mucosa pediátrico (Royal Tech® Distribuidora Hospitalar e Farmacêutica LTDA, Boqueirão – SP) (Figura 1), com espaço morto do sistema (0,13 ml) previamente preenchido. O dispositivo possibilita a obtenção de gotículas com 30 a 100 microns. Antes da administração do fármaco, uma mesa de aço inox foi preparada para receber os animais protegida com tapete higiênico e foram utilizados cobertores com o cheiro dos próprios animais sendo também borrifados com Feliway Classic Spray® (Feliway, Ceva Animal Health LTDA, Sogeval S.A.) que contém o feromônio sintético felino, deixando assim os animais mais confortáveis para a manipulação. Posteriormente, os gatos foram postos à mesa e envolvidos com os cobertores, principalmente na região cervical, e tiveram a cabeça hiperextendida para trás (Figura 2). Em seguida a administração da cetamina pela via intranasal foi executada. O volume total do fármaco foi igualmente dividido e administrado 50% em cada narina. A posição de hiperextensão foi mantida pelo período de um minuto após a administração da cetamina, a fim de facilitar a dispersão posterior do fármaco.

Para a administração da cetamina intravenosa (VIV), foi realizado garrote manual no membro torácico esquerdo a fim de melhorar a localização e visualização da veia cefálica, em seguida a cetamina foi aplicada com o auxílio de uma seringa descartável estéril de 1 ml (BD® Plastipak) e agulha hipodérmica, imediatamente o garrote foi desfeito para que ocorresse a dispersão do fármaco.

Para coleta das amostras sanguíneas, primeiramente era feita a lavagem do sistema cateter-adaptador PRN da veia cefálica direita (previamente cateterizada) com 0,25ml de solução salina 0,9%, a fim de remover possíveis coágulos. Após, era coletado 0,5 ml de sangue e descartado, a fim de extrair a solução administrada. Posteriormente com o auxílio de um leve garrote acima da fixação do cateter e com uma seringa de 1 ml acoplada a uma

agulha hipodérmica foi realizado a coleta de sangue na quantidade de 1 ml. Esse volume foi depositado no micro tubo de Eppendorf®, previamente heparinizado, e centrifugado em um período máximo de 60 minutos. Em seguida o acesso venoso foi lavado com 0,5 ml de solução heparinizada, para evitar obstrução ou formação de coágulo. As amostras foram obtidas antes (T0) e 2, 5, 10, 20, 30, 60, 120, 240, 360 e 480 (T2 a T480) minutos após a administração dos fármacos.

As amostras foram centrifugadas em uma microcentrífuga de bancada (MedMax® Spin Max SH120, Barueri – SP) na velocidade de 3.000rpm durante 10 minutos. Após a centrifugação o plasma foi pipetado com micropipeta ajustáveis (IkaPette® Gilson, França) e ponteiros de 1000ul (Alfa-Lab, Brasil), e depositado em microtubo de Eppendorf®, sendo armazenados em um ultra freezer com a temperatura de (-80°C) até o final do experimento, para que no futuro passassem pelo processamento das amostras para a análise cinética.

A análise das amostras sanguíneas foi executada através do método cromatografia líquida em tandem acoplada à espectrometria de massa (LC-MS/MS) (STYLOS, 2017).

Para análise não compartimental foi adotada a abordagem NCA para o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos foi realizada no programa PKanalix®2019R2 (Lixoft, Ltd. Antony, FR/Simulations Plus, Ltd. Lancaster, CA, US).

A abordagem não compartimental (NCA), , é, com grande frequência baseados princípios da análise de sistema linear, e são usados, em geral, para dividir as propriedades: estimativa de parâmetros farmacocinéticos (CHEUNG e PENG, 2009) como a área sob a curva de concentração plasmática (AUC) com integração matemática de dados empíricos; relação entre a taxa de entrada e concentração sistêmica do fármaco; descrição da fase terminal do tempo de concentração do fármaco.

Um total de cento e dez (110) observações plasmáticas provenientes de seis (06) gatos foram utilizadas para a análise NCA e os seguintes parâmetros farmacocinéticos foram calculados:

ASC<sub>0-t</sub> (µg.h/mL): Área sob a curva do tempo zero ao último tempo de concentração mensurável;

ASC<sub>t-∞</sub> (µg.h/mL): Área sob a curva do último tempo medido ao infinito (chamada de ASC extrapolada);

ASC<sub>0-∞</sub> (µg.h/mL): Área sob a curva do tempo zero ao infinito;

C<sub>max</sub> (µg/mL): Pico da concentração plasmática;

t<sub>max</sub>(h): Tempo que ocorre o pico da concentração plasmática;

λ<sub>z</sub> (h<sup>-1</sup>): Constante de eliminação de primeira ordem;

t<sub>1/2\_λz</sub> (h): Tempo de meia-vida;

CL/F (L/h): Clearance aparente;

V/F (L/kg): Volume aparente de distribuição;

O valor da biodisponibilidade absoluta foi calculada utilizando o valor médio da ASC<sub>0-∞</sub> de cada um dos tratamentos em relação às doses testadas, como apresentada na equação 1.

$$F = \frac{([ASC]_{(0-\infty IN)} \cdot [Dose]_{IV})}{([ASC]_{(0-\infty IV)} \cdot [Dose]_{IN})}$$

onde F é o fator de biodisponibilidade (valor entre 0-1),  $[ASC]_{(0-\infty IN)}$  é a área sob a curva média de zero ao infinito da administração intranasal;  $[ASC]_{(0-\infty IV)}$  é a área sob a curva média de zero ao infinito da administração intravenosa;  $[Dose]_{IV}$  é a dose média intravenosa e  $[Dose]_{IN}$  é a dose média intravenosa. Para a obtenção do percentual biodisponível, o valor de F foi multiplicado por 100.

Realizou-se o tratamento estatístico de dados obtidos através programa GraphPad Prism v.5.0. No estudo da farmacocinética estimaram-se os parâmetros, inclusive comparativos entre as vias de administração.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram avaliados seis animais com peso médio  $4,63\text{kg} \pm 0,63$  e idade  $2,83 \pm 1,47$ , saudáveis e com resultado de exames pré-estabelecidos dentro dos valores de referência para a espécie. Para via intravenosa foram avaliados cinco animais. O um animal foi retirado do estudo por estresse excessivo. De forma geral os gatos toleraram relativamente bem a administração intranasal, a despeito do stress geral causado pela manipulação em ambos os tratamentos e o volume médio de cetamina administrado pela via intranasal foi de  $05\text{mg/kg}$

Com relação aos efeitos e efeitos adversos, observou-se que no grupo intravenoso houve efeitos como rigidez muscular e midríase todos os animais. Já no grupo Intranasal, a sialorréia foi o efeito mais observado. Estes efeitos cessaram antes de 20 minutos de observação. O estresse causado pela manipulação excessiva foi observado em todos os animais, em ambas as vias de administração, caracterizando-se por relutância para ficar posicionado em decúbito esternal, relutância em manter o membro torácico estendido para a coleta do sangue.

As Figuras 3 (TIN) e 4 (TIV) ilustram as curvas de concentração plasmática de cetamina em função do tempo. É possível observar que o pico de concentração plasmática na administração intranasal ocorreu aos 10 minutos, patamar alcançado pela administração intravenosa aos 20 minutos. Convém salientar que a  $C_{\text{max}}$  de um fármaco é determinada à partir da curva de concentração pelo tempo e tem sua variação de acordo com a via de



administração, dosagem, tempo decorrido desde a administração ( $T_{max}$ ), distribuição e eliminação (TOZER e ROWLAND, 2009).

Após a administração de cetamina, foi observada diferença significativa de concentração plasmática entre as vias de administração apenas no intervalo entre 10 e 20 minutos após o término da administração, não havendo diferenças significativas de concentração plasmática entre os grupos após 30 minutos de administração.

A estimativa da biodisponibilidade absoluta (F) foi realizada pela relação entre a área sob a curva dos dois tratamentos, considerando as diferentes doses, e a absoluta média pela VIN nos seis animais foi de 44%.

A avaliação dos parâmetros farmacocinéticos foi dividida entre os diversos parâmetros calculados para ambas as vias de administração. Não foi encontrada diferença significativa nos parâmetros  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $ASC_{0-250}$  e  $ASC_{0-\infty}$  entre os grupos. Os valores de clearance tendem a ser menores para a via de administração intravenosa. Também não foi encontrada diferença significativa entre os tempos de meia-vida entre as vias de administração.

É possível observar que a concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) foi de aproximadamente 650ng/ml no TIN, porém essa concentração se manteve pelo período máximo de 50 minutos, reduzindo bruscamente. Contudo, os níveis plasmáticos se mantiveram acima de 200 ng/ml por aproximadamente 120 minutos.

## DISCUSSÃO

A análise farmacocinética é fundamental no estudo da terapêutica de qualquer fármaco. Neste estudo foi possível observar o perfil da cetamina quando administrada pela via intranasal em gatos.

Na maioria dos estudos farmacocinéticos em gatos a coleta de amostras é realizada por meio de cateter venoso central, como a metodologia descrita por Carvalho (2012, pp. 209). Apesar disso, a metodologia adotada de coleta por acesso venoso periférico pela veia cefálica com cateter 20G, possibilitou a coleta em volume adequado para análise, com mínima dificuldade. Esta técnica é vantajosa, tendo em vista que não há necessidade de anestesia para a implantação do cateter, com menor risco ao animal.

O local de coleta pode interferir nos parâmetros farmacocinéticos como foi demonstrado por Hedges e colaboradores (2014). No referido estudo os autores observaram que em gatos que receberam buprenorfina pela via transmucosa oral, a concentração plasmática máxima, a área sob a curva e a biodisponibilidade eram menores quando as amostras foram coletadas da veia safena (HEDGES et al., 2014). A coleta de sangue periférico também pode explicar a diferença observada para a biodisponibilidade da cetamina pela via intranasal relatada em cães ( $147.65 \pm 49.97\%$ ), relatada por Vlerick e colaboradores (2020), já que os mesmos obtiveram amostras da veia jugular (VLERICK et al., 2020).

A baixa biodisponibilidade pode ter sido resultado da absorção parcial do fármaco administrado (MASSONE, 2003). Contudo, a concentração plasmática mínima para produzir efeito antinociceptivo é de 100ng/ml (BERGADANO et al., 2009). Foi possível observar que a concentração plasmática obtida pela via intranasal superou os parâmetros necessários para se obter analgesia, e se manteve acima destes valores por um período de aproximadamente 240 minutos, o que demonstra o potencial da via para estudos analgésicos.

Com relação aos efeitos e efeitos adversos observados, a salivação observada é uma característica dos fármacos classificados como dissociogênicos ou dissociativos que são representados na classe das ciclo-hexaminas (FANTONI et al., 1999; MASSONE, 2003). Contudo, o fato de ter sido apresentada especialmente pelos animais quando receberam a

cetamina pela via intranasal, pode ser resultado de uma migração do fármaco para a orofaringe. Não há valores descritos na literatura do volume máximo capaz de saturar a mucosa nasal em gatos, mas no homem este valor é descrito como algo em torno de 150mcg/L (PANAGIOTOU eMYSTAKIDOU, 2014).

Além disso, o aumento de tonus muscular podem ocorrer devido à dose utilizada e a administração única da cetamina, sem associações.(ORI et al.; 1999), contudo estes efeitos amenizaram-se em menos de 20 minutos. Estas observações são compatíveis com o rápido declínio da concentração plasmática da cetamina, resultado similar aos estudos realizados em humanos adultos e infantes relatados por Clements e Nimno (1981).

Por outro lado, é possível postular que mediante administração de fármacos por via intranasal, e sua eventual absorção direta para o SNC, resulte que o efeitoscentrais, como a antinocicepção, sejam alcançadosmesmo com níveis plasmáticos menores que os comparados aos obtidos pela via intravenosa (ZONCA, 2012). Neste sentido, é válido investigar associações farmacológicas para administração intranasal, visando àredução de doses, minimizando efeitos colaterais(HANNA et al., 1988).

Para os resultados farmacocinéticos, os percentuais que puderam ser observados para a curva extrapolada de AUCsão, por via intravenosa,  $11,76\% \pm 4,59$  ( $\text{h}\cdot\text{ng}/\text{mL}^{-1}$ ) e porvia intraintranasal ( $\text{h}\cdot\text{ng}/\text{mL}^{-1}$ )  $10,13\% \pm 2,88$ .Zonca, em estudo realizado em gatos (2012) aplicando cetamina porvia intravenosa bolus 2mg/kg seguido de infusão contínua de 10mg/kg/min onde o valor foi de  $7,62 \pm 2,07$  ( $\text{h}\cdot\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), refinando, posteriormente(ZONCAet al., 2012),osvalores pra concentração máxima da cetamina de  $5.73 \pm 1.83$  ( $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), com a administração de ketofol pela via intravenosa, bolus 2mg/kg e infusão contínua de mcg/kg/hora em gatos.No presente estudo, essa concentração atingiu1992,61( $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) pela via intravenosa e 710,89( $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) pela via intranasal. Levando-

se em conta que a meia-vida de eliminação pela via intranasal em nosso estudo foi de 300,838 (h), enquanto pela via intravenosa restou constatada ter sido 183,22 (h), estabelece-se relação com Nolan et al., (1996) ao relatar uma  $t_{1/2}$  de cerca de 90 min para cetamina após infusão simultânea com propofol, enquanto em gatos, isso foi de cerca de 78 min após bolus IV único de cetamina isolada (HANNA et al., 1988).

Apesar dos dados fornecidos pelo fabricante, não é possível afirmar o tamanho das gotículas administradas do fármaco administrado pela via intranasal nos animais, contudo, espera-se que o dispositivo utilizado tenha fornecido gotículas de tamanho inferior a 100nm, o que seria ideal para a aplicação intranasal por possuírem elevada área de contato com o epitélio nasal, o que promoveria uma absorção mais eficiente e conseqüentemente uma eficaz entrega farmacológica ao cérebro (KAUR et al., 2020; KATDARE et al., 2020; SHAH B et al., 2016).

Outro fator a se levar em consideração é a viscosidade dos fármacos administrados pela via intranasal porque podem interferir diretamente no tempo da permanência dentro da cavidade nasal, otimizando a absorção, e minimizando os inconvenientes da clearance da mucosa nasal (GABA et al., 2019; KATDARE et al., 2020). Sendo assim, faz-se necessário estudos a respeito da mudança na formulação ou adição de nano e microemulsões mucoadesivas de cetamina administrada pela via intranasal, é possível que a biodisponibilidade aumente com conseqüência de uma liberação mais lenta.

## **CONCLUSÃO**

Por meio desse estudo, foi possível concluirmos que a biodisponibilidade da cetamina administrada pela via intranasal em gatos foi de 44%, com tempo para concentração máxima ( $T_{max}$ ) de 16,66666667h e concentração máxima ( $C_{max}$ ) de 710,89ng/ml.

A Administração pela via intranasal alcança um pico plasmático menor, porém mais

duradouro e com menores efeitos adversos.

## **COVER LETTER**

### **a) Qual o problema científico estudado neste manuscrito?**

Pouca referência bibliográfica disponível para comparação dos resultados.

### **b) Qual a abordagem empregada para resolver o problema estudado?**

Utilizamos trabalhos realizados em outras species como referência.

### **c) Quais os principais resultados/conclusões do estudo que possam encorajar ao editor enviar o manuscrito para revisores?**

Estudo inédito, que nos mostrou que a cetamina administrada pela via intranasal em gatos não se mostrou ter maior biodisponibilidade comparando com a via intravenosa, porém a concentração máxima e meia vida foram mais lentas, à partir desses resultados podemos pensar em outras formulações farmacológicas que podem contribuir para a sua dispersão ocorrer de forma mais lenta.

### **d) Qual é a contribuição à ciência que justifica a publicação do manuscrito como artigo na Ciência Rural?**

Através desse trabalho, ampliamos o conhecimento sobre o comportamento da cetamina administrada pela via intranasal em felídeos, sendo assim, esses resultados podem contribuir para que novos trabalhos e estruturas possam ser reengenhadadas a fim de se obter resultados mais precisos.

## **CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES**

Todos os autores contribuíram igualmente para a concepção e redação do manuscrito. Todos os autores revisaram criticamente o manuscrito e aprovaram a versão final.

## BIOETHICS AND BIOSSECURITY COMMITTEE APPROVAL



Universidade Estadual de Maringá

Comissão de Ética no  
Uso de Animais

### CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "AVALIAÇÃO DA BIODISPONIBILIDADE E FARMACOCINÉTICA DA CETAMINA ADMINISTRADA PELA VIA INTRANASAL EM GATOS", protocolada sob o CEUA n° 3292020621 (ID 003059), sob a responsabilidade de **Marilda Onghero Taffarel e equipe; Victória Paradelo Pereira Motta; Fernanda Ferreira da Silva; Flavio Augusto Vicente Seixas; Andréa Diniz** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **APROVADA** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Maringá (CEUA/UEM) na reunião de 10/06/2021.

We certify that the proposal "Evaluation of the bioavailability and pharmacokinetics of ketamina administered by intranasal via in cats", utilizing 10 Cats (males and females), protocol number CEUA 3292020621 (ID 003059), under the responsibility of **Marilda Onghero Taffarel and team; Victória Paradelo Pereira Motta; Fernanda Ferreira da Silva; Flavio Augusto Vicente Seixas; Andréa Diniz** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **APPROVED** by the Ethic Committee on Animal Use of the State University of Maringá (CEUA/UEM) in the meeting of 06/10/2021.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa**

Vigência da Proposta: de **06/2021** a **08/2021**

Área: **Dmv-Medicina Veterinária**

Origem: **Hospital Veterinário da UEM**

Espécie: **Gatos**

sexo: **Machos e Fêmeas**

idade: **1 a 10 anos**

N: **10**

Linhagem: **SRD**

Peso: **4 a 6 kg**

Local do experimento: O experimento será desenvolvido no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Maringá, campus de Umuarama - PR.

Maringá, 09 de agosto de 2022

Prof. Dra. Tatiana Carlesso dos Santos  
Coordenadora da CEUA/UEM  
Universidade Estadual de Maringá

Prof. Dr. Antonio Campanha Martinez  
Coordenador Adjunto da CEUA/UEM  
Universidade Estadual de Maringá



## REFERÊNCIAS

- AMBROS, B.; DUKE, T. **Effect of low dose rate ketamine infusion sonothermal and mechanical thresh olds in conscious cats.** *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 40, p. 76-82, 2013.
- AUGUSTO, M. M. **Anestesia Intravenosa Total.** 2010. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina Veterinária)- Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2010.
- BABOS, M. B.; GRADY, B.; WISNOFF, W.; MCGHEE, C. **Pathophysiology of pain.** *Dis Mon.* 2013;59(10):330–58.
- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M.; *Química Medicinal.* Ed. Artmed: Porto Alegre, 2001, cap. 1.
- BERGADANO, A.; ANDERSEN, O. K.; ARENDT-NIELSEN, L.; THEURILLAT, R.; THORMANN, W.; SPADAVECCHIA, C. **Plasma levelsof a low-dose constant-rate-infusion of ketamine and its effecton single and repeated nociceptive stimuli in conscious dogs.** *Vet J.* 2009;182(2):252–60.
- BEST, W.; BODENSCHATZ, C.; BERAN, D. **World Health Organisation Critical Review of Ketamine.** 36th WHO Expert Committee on Drug Dependence report, 6.2. Geneva, Switzerland: World Health Organisation. 2014.
- BSHARA, H., OSMAN, R., MANSOUR, S., EL-SHAMY, A.E.H.A. **Chitosan and cyclodextrin in intranasal microemulsion for improved brain bupirone hydrochloride pharmacokinetics in rats.** *CarbohydrPolym* [Internet]. 2014;99:297–305. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.08.027>
- CARVALHO, A.P. **Acesso vascular.** In: **Simpósio de Emergências pediátricas, 2012,** Ribeirão Preto, Tópicos Temáticos, São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2012; 45(2): 208-214.
- CHEUNG Bob, PENG Henry. **A review on pharmacokinetic modeling and the effects of environmental stressors on pharmacokinetics for operational medicine: Operational pharmacokinetics.** Defence Research and Development Canada, 2009.
- CLEMENTS, J.A.; NIMMO, W.S.; GRANT, I.S. **Bioavailability, pharmacokinetics and analgesic activity of ketamine in humans.** *JPharmSci.* 1982;71(5):539–42.
- CORRIGAN, M.; WILSON, S.S.; HAMPTON, J. **Safety and efficacy of intranasal ly administered medications in the emergency department and pre hospital settings.** *American Societyof Health-System Pharmacists*, v.72,

2015.

CORRIGER, A.; PICKERING, G. **Ketamine and depression: a narrative review.** Drug design, Development and Therapy, v.13, 2019.

CUNHA, S.; AMARAL, M.H.; LOBO, J.M.S.; SILVA, A.C. **Lipid Nanoparticles for Nasal/Intranasal Drug Delivery.** Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems,v.34, p.257–282, 2017.

DALE, O.; HJORTKJAER, R.; KHARASCH, E.D. **Administração nasal de opioides para o controle da dor em adultos.** Acta Anaesthesiol Scand, agosto de 2002; 46 (7): 759-770.

DI SALVO, A.; CONTI, M.B.; NANNARONE, S.; BUFALARI, A.; GIORGI, M.; MORETTI, G.; MARENZONI, M.L.; ROCCA, G.D. **Pharmacokinetics and analgesic efficacy of intranasal administration of tramadol in maafter ovariohysterectomy.** Veterinary Anaesthesia and Analgesia, v.47, p.557-566, 2020.

DUKES, H. H.; **Fisiologia dos Animais Domésticos.** 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A. 1996. 942p

FANTONI, D. T., CORTOPASSI, S. R. G., BERNARDI, M. M. Anestésicos intravenosos e outros parenterais. In: SPINOSA, H. S., GÓRNIAC, S. L.,BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária. 2. ed.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 114-124.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Terapêutica do sistema nervoso- anestésicos dissociativos.** In: ANDRADE, S. F. Manual de terapêutica veterinária. São Paulo: Roca, 2008. Cap. 17. P. 434-518.

FORTUNA, A.; ALVES, G.; SERRALHEIRO, A.; SOUSA, J.; FALCÃO, A. **Intranasal delivery of systemic-acting drugs: Small molecules and biomacromolecules.** Europe na Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v.88, p.8–27, 2014.

FLORINFLORO, T.M.; FLORIN, T.A.; CARUSO, M.; ZHANG, N.; ZHANG, Y.; MITTIGAM.R. **Efeito da ketamina intranasal VS fentanil na redução da dor em lesões de extremidades em crianças: o ensaio clínico randomizado.** PRIME. JAMA Pediatr. 2019.

FU, E.S.; MIGUEL, R.; SCHARF, J.E.**Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic crequirements in patients under going abdominal surgery.** Anesth.Analg. 1997;84(5):1086–90.

GAMBÚS, P.L.; TROCÓNIZ, I.F. **Pharmacokinetic-pharmacodynamic model lingin anaesthesia.** British Journal of



Clinical Pharmacology, v.79, p.72–84, 2015.

GILLESPIE, T.W.; HARVEY, R.D. **Cetamina intranasal e seu papel potencial na dor relacionada ao câncer.** Pharmacotherapy 2018 dez; 38 (3): 390-401.

GRAUDINS, A.; MEEK, R.; EGERTON, W.D.; OAKLEY, E.; SEITH, R. **O ensaio pichfork (Pain in Children Fentanyl or Ketamine): um ensaio randomizado controlado comparando cetamina intranasal e fentanil para o alívio da dor moderada a grave em crianças com lesões nos membros.** Ann Emerg Med . 2015; 65 (3): 248-254.

HANNA R.M.; BORCHARD R.E.; SCHMIDT S.L.; **Pharmacokinetics of ketamine HCl and metabolite I in the cat: a comparison of i.v., i.m., and rectal administration.** J Vet Pharmacol Ther. 11. 1988: 84-93

HIJAZI, Y.; BOULIEU, R. Contribution of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 Isoforms to N-Demethylation of Ketamine in Human Liver Microsomes. Drug Metabolism and Disposition, v.30, p.853–858,2002.

ILKIW, J. E.; PASCOE, P. J.; TRIPP, L. D. Effect of variable-dose propofol alone and in combination with wofixed doses of ketamine for total intravenous anesthesia in cats. American Journal of Veterinary Research, v. 64, p. 907-912, 2003.

KANEKO, J.J. Clinical Biochemistry of Domestic Animals. (2008)

KATDARE A, KHUNT D, THAKKAR S, POLAKA SN, MISRA M. **Comparative evaluation of fish oil and butter oil in modulating delivery of galantamine hydrobromide to brain via intranasal route: pharmacokinetic and oxidative stress studies.** Drug Deliv Transl Res. 2020;10(4):1136–46.

KAUR A, NIGAM K, BHATNAGAR I, SUKHPAL H, AWASTHY S, SHANKAR S, ET AL. **Treatment of Alzheimer’s diseases using donepezil nanoemulsion: an intranasal approach.** Drug Deliv Transl Res. 2020;10(6):1862–75.

KURDI, M.S., THEERTH, K.A., DEVA, R.S. **Ketamine: current applications in anesthesia, pain and critical care.** Anesth Essays Res. 2014.

LAPIDUS, K.A.B.; LEVITCH, C.F.; PEREZ, A.M.; BRALLIER, J.W.; PARIDES, M.K.; SOLEIMANI, L.; FEDER, A.; IOSIFESCU, D.V.; CHARNEY, D.S.; MURROUGH, J.W. **A randomized control trial of intranasal ketamine in major depressive disorder.** Biological Psychiatry, v.76, p.970–976, 2014.

LEVINE, E. D. Feline fear and anxiety. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v. 38, n. 5, p.

1065-1079, 2008.

LOCHHEAD, J.J.; WOLAK, D.J.; PIZZO, M. E.; THORNE, R.G. **Rapid transport with in cerebral perivascular spaces under lieswi despread tracer distribution in the brain after intranasal administration.** Journalof Cerebral Blood Flow&Metabolism, v.35, p.371–381, 2015.

MANNARINO, R. et al. **Minimum infusion rate and hemodynamic effects of propofol, propofol-lidocaine and propofol-lidocaine ketamine in dogs.** Veterinary Anaesthesia and Analgesia, v. 39, p. 160-173, 2012.

MARJANI, M.; VAHID A. V.; BAGHERI, M. **Comparison of intranasal and intramuscular ketamine midazolam combination in cats.** Veterinary Anaesthesia and Analgesia, v.42, p.178–181, 2015.

MASSONE, F. Anestesiologia veterinária, farmacologia e técnicas. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2003. 326p.

MASUI, K.; UPTON, R.N.; DOUFAS, A.G.; COETZEE, J.F.; KAZAMA, T.; MORTIER, E.P.; STRUYS, M.M. The Performance of Compartmental and Physiologically Based Recirculatory Pharmacokinetic Models for Propofol. Anesthesia Analgesia, v.111, p.368–379,2010.

MOBERG, G. P. Biological Response to Stress: Implications for Animal Welfare. **The biology of animal stress. Basic principles and implications for animal welfare.** [S.l.]: [s.n.], 2000, p. 384.

ORI, C.; FREO, U.; MERICO, A. **Effects of ketamine-enantiomers anesthesia on local glucose utilization in therat.** Anesthesiology. 1999; 91(3A) A772.

PELTONIEMI, M.A.; HAGELBERG, N.M.; OLKKOLA, K.T.; SAARI, T.I. **Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy.** Clinical Pharmacokinetics, v.55, p.1059–1077. 2016.

PORTMANN, S.; KWAN, H.Y.; THEURILLAT, R; SCHMITZ, A.; MEVISSSEN, M.;THORMANN, W. **Enantio selective capillary electrophoresis for identification and characterization of human cytochrome P450 enzymes which metabolize ketamine and norketamine in vitro.** Journal of Chromatography A, v.1217, p.7942–7948, 2010.

RAVASIO, G. GALLO, M.; BECCAGLIA, M.; COMAZZI, S.; GELAIN, M. E.; FONDA, D.; BRONZO, V.; ZONCA, A. **Evaluation of a ketamine-propofol drug combination with or with out dexmedetomidine for intravenous anesthesia in cats under going ovariectomy.** Journal of the American Veterinary Medical Association, v. 241, p.

1307-1313, 2012.

REYNOLDS, S.L.; BRYANT, K.K.; STUDNEK, J. R. **Ensaio de viabilidade controlado randomizado de cetamina intranasal em comparação com fentanil intranasal para analgesia em crianças com suspeita de fraturas de membros.** Acad. Emerg Med. 2017; 24 (12): 1430-1440.

SANTOS, A. P. Avaliação da Hemostasia e distúrbios da coagulação In: GONZÁLEZ F. H.D.; SILVA, S. C. da. Patologia clínica veterinária: texto introdutório . – Porto Alegre:Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2005. p. 58-72.

SARRAU, S.; JOURDAN, J.; DUPUIS S.F.; VERWAERDE, P. **Efeitos da infusão de cetamina pós-operatória no controle da dor e comportamento alimentar em cadelas submetidas à mastectomia.** J Pequeno AnimPract.2007; 48 (12): 670–6.

SCHALM, O. W. Veterinary hematology, 6 ed. Philadelphia: Lea e Febiger, 2000. p. 197-213.

SCHAIBLE, H.G.; EBERSBERGER, A.; NATURA, G. Update on peripheral mechanisms of pain: beyond prostaglandins and cytokines. Arthritis Res Ther. 2011;13(2): 210.

SHAH B, KHUNT D, MISRA M, PADH H. **Non-invasive intranasal delivery of quetiapine fumarate loaded microemulsion for brain targeting:** Formulation, physicochemical and pharmacokinetic consideration. Eur J Pharm Sci. 2016;91:196–207. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2016.05.008>

SLINGSBY, L.S.; WATERMAN-PEARSON, A.E. **The post-operative analgesic effects of ketamine after canine ovariohysterectomy a comparison between preor post-operative administration.** Res Vet Sci. 2000;69(2):147–52.

SOLANO, A.M.; PYPENDOP, B.H.; BOSCAN, P.L.; ILKIW, J.E. **Effect of intravenous administration of ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in anesthetized dogs.** Am J Vet Res. 2006;67(1):21–5.

STYLOS, E.; CHATZIATHANASIADOU, M.V.; SYRIOPOULOU, A.; TZAKOS,A.G. **Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (LC–MS/MS) based bioavailability determination of the major classes of phytochemicals.** Journal of Chromatography B, v.1047, p.15–38, 2017.

SURBER, C.; ELSNER, P.; FARAGE, M.A. **Nasal Drug Delivery in Humans.** Topical Applications and the Mucosa

Current Problems in Dermatology, v.40, p.20–35, 2011.

TAO Y. X. Dorsal horn alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor trafficking in inflammatory pain. *Anesthesiology*. 2010;112(5): 1259–65.

TOZER, T. M.; ROWLAND, M. **Introdução a farmacocinética e farmacodinâmica: as bases quantitativas da terapia farmacológica**. Porto Alegre: Artmed, 2009.

VALADÃO, C. A. A. **Anestésicos dissociativos**. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. (Org). *Anestesia em cães e gatos*. 2ª ed. São Paulo, Roca, p. 237-245, 2010.

WAGNER, A.E.; WALTON, J.; HELLYER, P.W.; GAYNOR, J.S.; MAMA, K.R. **Uso de baixas doses de cetamina administrada por infusão de taxa constante como coadjuvante para analgesia pós-operatória em cães**. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2002; 221 (1): 72–5.

WILDER-SMITH, O.H.; ARENDT-NIELSEN, L. **Post operative hyperalgesia: its clinical importance and relevance**. *Anesthesiology*. 2006;104(3):601–7.

ZAKINE, J.; SAMARCQ, D.; LORNE, E.; MOUBARAK, M.; MONTRAVERS, P. BELOUCIF, S. **Post operative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: a prospective, randomized, double-blind, controlled study**. *AnesthAnalg*. 2008;106(6):1856–61.

ZANOS, P.; MOADDEL, R.; MORRIS, P.J.; RIGGS, L.M.; HIGHLAND, J.N.; GEORGIU, P.; PEREIRA, E.F.R.; ALBUQUERQUE, E.X.; THOMAS, C.J.; ZARATE, C.A.; GOULD, T.D.; WITKIN, J.M. **Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms**. *Pharmacological Reviews*, v.70, p.621–660, 2018.

ZHUO, M. **Plasticity of NMDA receptor NR2B subunit in memory and chronic pain**. *Mol Brain*. 2009;2(4):1756–6606.

ZONCA, A., RAVASIO, G., GALLO, M., MONTESISSA, C., CARLI, S., VILLA, R., CAGNARDI, P. **Pharmacokinetics of ketamine and propofol combination administered as ketofol via continuous infusion in cats**. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* N. 35, 2008. 580–587.

