

Cetamina encapsulada em nanopartículas lipídicas para analgesia pós-ovariohisterectomia em gatas – Revisão de literatura

Maria Eduarda Alves Gonçalves, Medicina Veterinária, Centro Universitário Integrado, Brasil

Felipe Gava, Medicina Veterinária, Centro Universitário Integrado, Brasil. E-mail: felipe.medicinaveterinaria@grupointegrado.br

Resumo: O gerenciamento da dor aguda pós-operatória em gatos, especialmente após cirurgias como a ovariohisterectomia, é muito desafiado pela farmacocinética desfavorável dos medicamentos essenciais. A cetamina, um importante agente que antagoniza os receptores N-metil-D-Aspartato, possui uma meia-vida de eliminação curta em felinos. Isso exige a administração por infusão contínua para manter a concentração da substância no plasma dentro do pequeno índice terapêutico, ou seja, acima do limiar analgésico e abaixo do limiar que causa efeitos de comportamento. Esta revisão integra os dados da farmacologia clínica da cetamina padrão com os avanços em sistemas de liberação de medicamentos nanoestruturados para validar o conceito da cetamina encapsulada em nanopartículas lipídicas (nanocetamina). O objetivo é analisar como este encapsulamento modularia o perfil farmacocinético, resultando em uma redução do pico de concentração no plasma e no prolongamento da meia-vida de eliminação efetiva, estabelecendo um perfil de liberação sustentada ideal. A validação conceitual proposta é que este novo perfil farmacocinético se correlacionaria diretamente com uma superioridade em termos de ação analgésica. Isso seria evidenciado, no modelo da ovariohisterectomia em gatas, por uma significativa extensão no tempo até a necessidade da primeira dose de resgate, medida por meio de escalas compostas de dor validadas. Conclui-se que a nanocetamina representa uma inovação farmacêutica promissora para otimizar a analgesia de dose única em gatos, aumentando os padrões de bem-estar e recuperação pós-operatória.

Palavras-chave: Farmacocinética. Felinos. Quetamina. Anestésico.

Abstract: The management of acute postoperative pain in cats, especially after surgeries such as ovariohysterectomy, is greatly challenged by the unfavorable pharmacokinetics of essential medications. Ketamine, an important agent that antagonizes N-methyl-D-aspartate receptors, has a short elimination half-life in felines. This necessitates continuous infusion administration to maintain the substance's plasma concentration within the small therapeutic range, i.e., above the analgesic threshold and below the threshold that causes adverse behavioral effects. This review integrates standard ketamine clinical pharmacology data with advances in nanostructured drug delivery systems to validate the concept of ketamine encapsulated in lipid nanoparticles (nanoketamine). The aim is to analyze how this encapsulation would modulate the pharmacokinetic profile, resulting in a reduction of peak plasma concentration and prolongation of the effective elimination half-life, establishing an ideal sustained-release profile. The proposed conceptual validation is that this new pharmacokinetic profile would correlate directly with superior analgesic action. This would be evidenced, in the ovariohysterectomy model in cats, by a significant extension in the time until the need for the first rescue dose, measured using validated composite pain scales. It is concluded that nanoketamine represents a promising pharmaceutical innovation for optimizing single-dose analgesia in cats, raising standards of well-being and postoperative recovery.

Keywords: Pharmacokinetics. Felines. Ketamine. Anesthetic.

INTRODUÇÃO

A analgesia multimodal durante a cirurgia é considerada o “padrão-ouro” na medicina veterinária (Fantoni e Cortopassi, 2015). A cetamina é um agente essencial, devido ao seu antagonismo no receptor NMDA (N-metil-D-Aspartato), desempenhando um papel muito importante na prevenção da sensibilização central e da dor neuropática (Possas et al., 2023). Essa ação preventiva mostra a relevância do tema tanto no âmbito acadêmico quanto profissional, justificando a pesquisa.

O cuidado da dor em felinos representa um desafio particular, dada a natureza reclusa da espécie e a tendência de encobrir sinais de desconforto (Brondo et al., 2016). Cirurgias como a ovariectomia (OSH) são procedimentos de rotina, mas que geram dor aguda de intensidade moderada a grave, incluindo a derme, epiderme e vísceras (Simões et al., 2015). A garantia de um controle de dor adequado e estendido é fundamental não apenas para o bem-estar do paciente, mas também para a rápida recuperação e diminuição do estresse pós-operatório. A otimização da analgesia é um dos pontos importantes da recuperação acelerada na medicina veterinária, visando uma alta hospitalar mais rápida e segura (Fantoni e Cortopassi, 2015).

O mecanismo de ação da cetamina, bloqueando os receptores NMDA, é muito importante, pois atua no controle central da dor, impedindo a wind-up phenomenon e a hiperalgesia secundária que acompanham a lesão tecidual (Possas et al., 2023). Esta ação é considerada profilática contra a dor crônica pós-cirúrgica, dando à cetamina um papel que vai além da simples analgesia aguda.

No entanto, a utilidade clínica da cetamina é limitada pela sua farmacocinética em felinos, que é caracterizada por uma rápida metabolização hepática e excreção, resultando em uma meia-vida de eliminação curta (Fantoni e Cortopassi, 2015). A quantificação precisa de cetamina e seus metabólitos é crucial para entender essa limitação cinética (Andrade et al., 2011).

A rápida eliminação não permite que uma única dose injetável de cetamina mantenha as concentrações plasmáticas no nível terapêutico por um período que seja clinicamente significativo para a manutenção da dor pós-cirúrgica, que deve cobrir as primeiras 12 a 24 horas (Simões et al., 2015). A consequência direta é a necessidade de administrações repetidas ou, mais frequentemente, a realização de protocolos de infusão contínua (IC) para garantir a estabilidade da concentração plasmática acima do limiar mínimo eficaz. Essa exigência torna o protocolo caro e inviável fora do ambiente de internação hospitalar intensiva.

Para manter o efeito analgésico, é necessário manter as concentrações plasmáticas da cetamina acima de um limiar mínimo eficaz. Revisões sistemáticas mostram que a manutenção dessas concentrações é muito importante, e que concentrações plasmáticas altas podem estar correlacionadas a efeitos comportamentais indesejáveis (Possas et al., 2023).

A norcetamina, o metabólito ativo da cetamina, também contribui para o efeito analgésico e, dependendo da sua concentração, pode ter relações na recuperação (Andrade et al., 2011). A cetamina é metabolizada principalmente pela isoenzima P450, gerando a norcetamina, que, por sua vez, é inativada. A rapidez com que os felinos realizam essa biotransformação e excreção é o ponto principal do desafio farmacocinético (Fantoni e Cortopassi, 2015). A relação entre cetamina e norcetamina e a necessidade de manter o equilíbrio entre analgesia e ausência de efeitos dissociativos (como o nistagmo, a ataxia e a disforia) define o estreito índice terapêutico que deve ser respeitado em felinos. A rápida excreção e queda da concentração plasmática da cetamina padrão é o que complica esse manejo, aumentando o risco de baixa dosagem após o pico e superdosagem durante o pico.

Para contornar essa limitação cinética, a nanotecnologia surge como uma ferramenta promissora para montar a liberação de fármacos (Wong et al., 2021). O encapsulamento em lipossomas ou nanopartículas lipídicas é uma plataforma estabelecida para a liberação sustentada de agentes terapêuticos (Moura et al., 2020).

A aplicação da nanotecnologia, em particular o uso de carreadores lipídicos nanoestruturados (NLCs - nanostructured lipid carriers), permite a criação de um reservatório de fármaco no local da injeção ou na circulação. Este reservatório libera o fármaco de forma controlada ao longo do tempo (Moura et al., 2020). O uso de nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs) ou NLCs é bem vantajoso por apresentarem maior estabilidade física, menor toxicidade em comparação com outros polímeros e facilidade de escala industrial, o que as torna candidatas ideais para formulações injetáveis de liberação prolongada (Wong et al., 2021).

A nanotecnologia atua modificando a fase de absorção e distribuição (AD) do perfil farmacocinético (Moura et al., 2020). Ao invés de uma liberação imediata, a cetamina encapsulada precisa ser liberada da matriz lipídica antes de ser absorvida sistemicamente. Isso "atrasa" e "espalha" o processo de absorção, resultando na cinética de liberação sustentada desejada. O desafio de formular a cetamina em nanopartículas está em otimizar a carga do fármaco (eficiência de encapsulamento) e a taxa de liberação para atingir o perfil farmacocinético bifásico ideal: início de ação relativamente rápido, mas manutenção da concentração terapêutica por um longo período, sem picos que induzam efeitos adversos (Wong et al., 2021).

A Nanotecnologia, oferece a capacidade de manipular a matéria em escala atômica e molecular (abaixo de 100nm), permitindo o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos que alteram fundamentalmente o comportamento de moléculas ativas in vivo (Wong et al., 2021). Para fármacos como a cetamina, a nanoencapsulação em carreadores lipídicos (como NLCs) não se limita a prolongar a ação; ela modifica a forma como o organismo interage com a droga. A nanopartícula age como um escudo que protege a cetamina da degradação metabólica imediata, principalmente pela via hepática (Moura et al., 2020), e atua como um reservatório de liberação controlada no local de

absorção. Este controle da cinética de liberação é muito importante para converter um agente de ação curta e propício a efeitos adversos de pico em um tratamento de base estável e seguro.

Historicamente, a busca por formulações de liberação sustentada na anestesiologia e analgesia veterinária tem sido intensa, mas as tecnologias baseadas em microesferas poliméricas tradicionais frequentemente enfrentam problemas de biocompatibilidade, inflamação no local da injeção e dificuldade em controlar a taxa de liberação de forma precisa (Wong et al., 2021). As nanopartículas lipídicas superam muitas dessas barreiras, oferecendo alta biocompatibilidade e biodegradabilidade, reduzindo o potencial de reações inflamatórias crônicas. Ela representa um salto tecnológico que alinha a alta eficácia da cetamina com um perfil de segurança e conveniência superior, abordando diretamente a principal deficiência do fármaco no manejo da dor aguda felina: sua curta duração de ação.

MÉTODO

Esta seção descreve os procedimentos utilizados para o desenvolvimento desta revisão de literatura crítica. O trabalho não é um artigo resultante de experimentação, mas sim uma análise e confrontação de dados obtidos em artigos e livros já publicados. A pesquisa utilizou como universo de análise as referências fornecidas, que abrangem três domínios científicos específicos. O tratamento dos dados baseou-se na análise comparativa e síntese de informações.

Domínios de análise:

Nanotecnologia farmacêutica: Análise do conceito de encapsulamento lipossomal para liberação prolongada e sua aplicabilidade à cetamina (Moura et al., 2020). Inclui a avaliação das características físico-químicas de carreadores lipídicos, como tamanho de partícula (idealmente abaixo de 200 nm para evitar a rápida captação pelo sistema fagocitário mononuclear) e potencial zeta, que promovem o aumento da solubilidade e a proteção do fármaco contra a rápida degradação metabólica. O foco é entender como o material do nano carreador (lipídios sólidos e líquidos) controla a difusão da cetamina (Wong et al., 2021).

Farmacologia clínica felina: Síntese dos dados de doses, vias e, primariamente, os parâmetros de farmacocinética da cetamina e norcetamina em gatos (Fantoni e Cortopassi, 2015; Andrade et al., 2011). Foca-se na identificação dos valores de meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) e do pico de concentração plasmática (C_{max}) para estabelecer o perfil cinético de referência da cetamina não encapsulada. A análise se estende à compreensão dos níveis plasmáticos de cetamina e norcetamina considerados analgésicos e dissociativos em felinos, estabelecendo a janela terapêutica crítica.

Avaliação da eficácia analgésica: Estabelecimento dos limiares de concentração terapêutica e a utilização de escalas de dor validadas no contexto da

ovariohisterectomia (Simões et al., 2015; Possas et al., 2023). A análise considera a escala composta de dor felina (feline composite pain scale) como o “padrão-ouro” para a determinação do ponto final de eficácia (tempo até o resgate), correlacionando o efeito analgésico com a concentração plasmática mantida. A OSH é escolhida como modelo devido à sua dor previsível, o que permite uma avaliação mais detalhada da diferença de duração de ação entre as formulações.

A síntese dos dados visou a validação conceitual, correlacionando o perfil de liberação já comentado da nanocetamina com as necessidades farmacodinâmicas e farmacocinéticas conhecidas na espécie felina.

REVISÃO DE LITERATURA

Confronto entre a cinética da cetamina padrão e a necessidade terapêutica

Os dados de farmacocinética da cetamina em felinos demonstram consistentemente uma rápida diminuição das concentrações plasmáticas após a administração de uma única dose rápida (Fantoni e Cortopassi, 2015). A quantificação precisa de cetamina e seu metabólito, norcetamina, realizada através de métodos como a cromatografia líquida de alta eficiência e espectrometria de massas em tandem (Andrade et al., 2011), confirma que o tempo em que a concentração plasmática se mantém acima do limiar analgésico é significativamente curto. Esta limitação cinética obriga a adoção de protocolos de infusão contínua, que são impraticáveis no contexto de alta hospitalar.

O estudo de Andrade et al. (2011) é muito importante, pois forneceu a base quantitativa para o entendimento da curta duração da cetamina em gatos. A cetamina (uma amina terciária) é metabolizada em norcetamina por N-desmetilação, e a rapidez dessa reação na espécie felina (que possui deficiência na glicuronidação) é o principal motivo dessa cinética desfavorável. A norcetamina, embora seja um metabólito ativo e que contribui para a analgesia, também é eliminada rapidamente, não conseguindo sustentar o efeito por tempo suficiente. A meia-vida de eliminação da cetamina em felinos é tipicamente de apenas poucas horas (em geral, menor que 3 horas), contrastando com a necessidade de controle da dor que se estende por um período de, no mínimo, 12 horas, sendo o ideal 24 horas (Fantoni e Cortopassi, 2015).

Essa curta $t_{1/2}$ significa que a concentração plasmática cai abaixo do nível analgésico eficaz (LEC) rapidamente, expondo o paciente a um período de dor. Além disso, a administração em *bolus* para atingir o LEC rapidamente resulta em um C max alto, o que aumenta a probabilidade de efeitos colaterais dissociativos e psicomiméticos (ataxia, disforia) observados em felinos sensíveis. Possas et al. (2023) revisaram o uso da cetamina e enfatizaram que a titulação cuidadosa da dose e a via de administração (preferindo IC em vez de *bolus*) são necessárias exatamente para atenuar esses picos plasmáticos indesejados.

A literatura de revisão Possas et al. (2023) reforça que o sucesso da analgesia depende da manutenção dessas concentrações, enquanto os protocolos de analgesia na ovariectomia (Simões et al., 2015) demonstram a necessidade de um efeito analgésico que se estenda por, no mínimo, 24 horas no pós-operatório.

O contraste entre a cinética rápida e a necessidade clínica de analgesia prolongada gera uma lacuna de tratamento. Embora a cetamina em IC seja um pilar da analgesia perioperatória em felinos internados, a falta de uma formulação de dose única de longa duração para uso ambulatorial representa um obstáculo à implementação de um ótimo manejo de dor, forçando o uso de outros agentes, nem sempre com o mesmo perfil de prevenção da sensibilização central. Simões et al. (2015) demonstraram que, mesmo com doses analgésicas de cetamina, o tempo até o resgate pode ser curto se não houver um mecanismo de liberação sustentada, validando a necessidade de uma inovação farmacêutica que resolva a questão da duração.

Validação da nanotecnologia como solução farmacêutica

A nanotecnologia lipídica oferece a solução para o problema cinético. O modelo de encapsulamento em lipossomas é projetado para atuar como um reservatório, controlando a liberação do fármaco ao longo do tempo. O desenvolvimento de nano-carreadores lipídicos (Moura et al., 2020) fornece a estrutura metodológica para a síntese da nanocetamina.

A nanocetamina, na forma de nanopartículas lipídicas nanoestruturadas (NLCs), oferece vantagens em relação aos lipossomas tradicionais, incluindo maior estabilidade e capacidade de carga (Wong et al., 2021). O princípio de aprisionar o fármaco em uma matriz lipídica sólida (SLNs) ou semissólida (NLCs) é a chave para o controle da taxa de difusão. A formulação deve ser capaz de retardar a partição da cetamina da nanopartícula para a fase aquosa (plasma). O trabalho de Moura et al. (2020) valida o conceito de que é possível formular carreadores lipídicos com alta eficiência de encapsulamento e com perfis de liberação sustentada *in vitro* para agentes anestésicos. A superfície do carreador, frequentemente catiônica ou com polímeros estabilizadores (p. ex., PEGilação), pode ainda evitar a opsonização e a rápida remoção pelo sistema reticuloendotelial (SRE), prolongando o tempo de circulação e, consequentemente, a meia-vida efetiva.

A análise conceitual prevê que a nanocetamina modificaria o perfil farmacocinético nos seguintes termos:

Redução da concentração plasmática máxima (pico de concentração): A liberação lenta do encapsulamento diminui o pico plasmático inicial, o que é crucial para evitar que a concentração atinja o limiar associado a efeitos dissociativos em felinos (Possas et al., 2023).

A diminuição do C_{max} (pico plasmático) é o fator de segurança crítico da nanocetamina. A liberação lenta e gradual garante que o fármaco permaneça dentro da janela terapêutica estreita. Um C_{max} estreito significa que, para uma mesma área sob a curva (AUC, que reflete a exposição total do organismo ao fármaco), o risco de toxicidade por pico é minimizado. Isso permite a administração de uma dose total mais alta (necessária para sustentar a liberação por 24h) com um perfil de segurança superior em comparação a um bolus de cetamina padrão.

Aumento da $t_{1/2}$ (meia-vida de eliminação): O nano carreador estende o tempo de residência do fármaco no organismo, mantendo as concentrações acima do limiar analgésico por períodos prolongados, resolvendo o problema de curta duração da cetamina padrão (Moura et al., 2020).

Esta alteração no $t_{1/2}$ é, fundamentalmente, a transformação de um agente de ação curta em um de ação prolongada. O perfil de liberação sustentada resulta em uma curva farmacocinética "achatada", onde a área sob a curva (AUC), que representa a exposição total ao fármaco, é mantida ao longo do tempo. Para fins práticos e clínicos, a nanocetamina deve apresentar uma "meia-vida de ação" que se estenda por no mínimo 12-24 horas (Simões et al., 2015), garantindo que o C_{min} (concentração mínima eficaz) seja mantido durante o período de dor aguda pós-operatória.

Projeção farmacodinâmica e aplicação clínica na ovariectomia

A validação da eficácia da nanocetamina depende da sua performance em modelos de dor aguda, sendo a OSH o modelo de referência (Simões et al., 2015). A avaliação da dor é padronizada pelo uso de escalas compostas validadas, como a escala composta de dor felina (Brondo et al., 2016).

O modelo da OSH envolve dor visceral (ligadura de pedículos ovarianos e uterinos) e dor somática (incisão abdominal), sendo um excelente teste para a eficácia multimodal. (Simões et al. 2015) demonstraram que a adição de cetamina ao protocolo anestésico melhora a qualidade da recuperação, mas o efeito é temporário, reforçando a necessidade de duração. A avaliação da dor deve ser padronizada.

A escala composta de dor felina, desenvolvida por Brondo et al. (2016), é um instrumento sensível e específico para detectar o desconforto pós-operatório em gatos. O uso de uma ferramenta validada garante a objetividade na determinação do ponto final primário: o momento em que o escore de dor atinge um limiar pré-determinado, indicando a necessidade de analgesia de resgate. Este ponto final clínico é o mais relevante para validar a duração da ação de uma nova formulação farmacêutica, pois se correlaciona diretamente com o momento em que a concentração plasmática cai abaixo do nível analgésico eficaz (LEC).

Com base na projeção farmacocinética de liberação sustentada, espera-se que a nanocetamina prolongue significativamente o tempo até o primeiro resgate

analgésico em comparação com a cetamina padrão (Simões et al., 2015). Este aumento no tempo de eficácia, traduzido pela manutenção de escores de dor baixos, legitimaria o conceito de uma formulação de dose única para o manejo da dor em felinos.

A superioridade da nanocetamina não será apenas no prolongamento da ação, mas na otimização da experiência de recuperação do paciente felino. A liberação sustentada pode oferecer uma analgesia mais consistente e uniforme, prevenindo a dor súbita que pode ocorrer quando a concentração da cetamina padrão cai (Possas et al., 2023). A redução da necessidade de intervenção do tutor para o manejo da dor (administração de medicação oral, por exemplo) e a garantia de conforto nas primeiras 24 horas pós-cirurgia representam um ganho significativo em termos de bem-estar animal e satisfação do cliente. A validação in vivo desta hipótese, com a demonstração de um aumento estatisticamente significativo do tempo até a primeira dose de resgate, é o passo final necessário para a sua aplicação clínica, comprovando a eficácia e a segurança da modulação cinética.

A otimização da nanocetamina requer o ajuste fino de parâmetros físico-químicos das nanopartículas (Moura et al., 2020). A relação estequiométrica entre a cetamina (que é hidrossolúvel, mas deve ser aprisionada na matriz lipídica) e os componentes lipídicos é crítica para a eficiência de encapsulamento (EE). Uma alta EE garante que a maior parte da dose administrada esteja protegida e apta para liberação sustentada. Além disso, a composição lipídica (a proporção de lipídios sólidos para líquidos nas NLCs) define a cristalinidade da matriz e, conseqüentemente, a propagação da cetamina para fora da partícula. Uma matriz mais amorfa, obtida com a inclusão de lipídios líquidos, é frequentemente preferida para um perfil de liberação mais lento e homogêneo ao longo do tempo, visando atingir uma cinética de ordem zero (liberação constante), essencial para manter o LEC analgésico por 24 horas.

Do ponto de vista da farmacocinética populacional felina, a nanocetamina deve ser pensada para apresentar uma biodisponibilidade comparável à cetamina padrão, mas com um t_{max} (tempo para atingir o pico de concentração plasmática) significativamente maior (por exemplo, de minutos para 4 a 8 horas) e uma $t_{1/2}$ de eliminação aparente prolongada (Andrade et al., 2011). Essa alteração do t_{max} é o mecanismo central de atenuação do C_{max} , garantindo que o pico plasmático não induza os efeitos adversos dissociativos. A manutenção do nível plasmático na "zona de conforto" (entre LEC analgésico e LEC tóxico) por meio de liberação constante não só melhora o bem-estar, mas também oferece um resultado mais previsível, reduzindo a variabilidade interindividual na resposta ao fármaco, um desafio comum na analgesia felina (Fantoni e Cortopassi, 2015).

A viabilidade da nanocetamina também é determinada pela sua estabilidade em armazenamento e pela facilidade de esterilização e administração (Wong et al., 2021). Por se tratar de um sistema coloidal, as nanopartículas devem ser resistentes à agregação e sedimentação ao longo do tempo, garantindo a

uniformidade da dose. A formulação deve ser desenvolvida para ser injetável por via intramuscular ou subcutânea, sem causar dor significativa ou necrose tecidual no local da injeção. A biocompatibilidade local da matriz lipídica é um fator decisivo para a aceitação clínica e regulatória. Formulações nanoestruturadas injetáveis para uso veterinário devem demonstrar uma relação risco-benefício claramente favorável em comparação com a solução padrão, onde a conveniência de dose única compensa amplamente a complexidade da formulação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise integrada da literatura confirma o fundamento teórico de que a farmacocinética desfavorável da cetamina padrão em felinos — marcada por uma eliminação rápida após a administração de dose única — é o principal obstáculo ao manejo eficaz e conveniente da dor pós-operatória. Esta limitação obriga o uso de protocolos de infusão contínua, que são incompatíveis com o contexto de alta hospitalar e recuperação domiciliar.

A necessidade de desenvolver uma cetamina de ação prolongada é, portanto, uma resposta direta e necessária às limitações práticas dos protocolos atuais, que muitas vezes resultam em analgesia inadequada no ambiente doméstico. A manutenção de concentrações plasmáticas terapêuticas por um período estendido é a chave para o uso eficaz da cetamina como agente de analgesia de dose única, integrando o protocolo multimodal de forma simplificada e mais segura em ambiente domiciliar.

A tradução desta inovação farmacêutica para a prática clínica (do bench-to bedside veterinário) tem implicações significativas para a adesão do tutor ao tratamento. A principal falha na analgesia pós-operatória em casa reside na dificuldade em administrar medicamentos orais em felinos e na falta de aderência aos horários de dosagem. Uma injeção de nanocetamina aplicada pelo veterinário no momento da recuperação anestésica garante a conformidade da dose por, potencialmente, 24 horas ou mais. Isso atenua o risco de dor não controlada e as complicações associadas, como a diminuição do consumo de alimentos e a demora na cicatrização, promovendo uma recuperação mais tranquila e rápida, o que é um ponto de venda fundamental para a melhoria da qualidade do serviço veterinário.

Do ponto de vista econômico e regulatório, embora o custo inicial de desenvolvimento e produção de nano formulações seja superior ao de fármacos genéricos, o valor agregado da nanocetamina é substancial. A redução do tempo de internação necessário para monitorar uma infusão contínua de cetamina, a eliminação da necessidade de medicação oral complexa para o tutor e a melhoria dos outcomes clínicos justificam o investimento. No entanto, a agência reguladora (como o FDA nos EUA ou agências equivalentes no Brasil e Europa) exigirá estudos de toxicologia detalhados não apenas da cetamina, mas também dos componentes da nanopartícula, incluindo a avaliação do seu clearance a

longo prazo e a ausência de efeitos imunológicos adversos, dado o uso de nanocarreadores.

Em suma, o desenvolvimento da nanocetamina não é apenas um avanço em drug delivery, mas uma solução pragmática para um dilema clínico crônico na anestesiologia felina. Ao transformar a cetamina em um agente de liberação controlada, o projeto atende à necessidade de maximizar o conforto pós-operatório (farmacodinâmica) enquanto simplifica o protocolo de administração (farmacocinética). Esta abordagem representa um modelo de como a nanotecnologia pode preencher lacunas críticas na terapêutica veterinária, prometendo elevar a eficácia da analgesia multimodal em felinos a um novo patamar de excelência e humanização.

O próximo passo importante para a consolidação da nanocetamina é a realização de estudos clínicos controlados que confirmem o perfil farmacocinético falado anteriormente e, sobretudo, que demonstrem a superioridade analgésica em termos do tempo prolongado até o primeiro resgate, utilizando as escalas validadas de dor felina. A viabilidade da produção em larga escala e a estabilidade da formulação em condições de armazenamento clínico também são considerações essenciais para a transferência bem-sucedida desta inovação da bancada para a prática clínica.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, S. F.; *et al.* Quantification of ketamine and norketamine in feline plasma by high-performance liquid chromatography and tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography B**, v. 879, n. 28, p. 2977–2984, 2011.

BRONDO, V. S.; *et al.* Development of a composite pain scale for cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 43, n. 1, p. 55–61, 2016.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. Anestesia em Cães e Gatos. 2. ed. Rio de Janeiro: **Roca**, 2015.

MOURA, L. V.; *et al.* Development and in vivo evaluation of cationic nanostructured lipid carriers for sustained delivery of an anesthetic drug. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 574, p. 118890, 2020.

POSSAS, C. B. H.; *et al.* A systematic review of the use of peri-operative systemic ketamine in cats and dogs for analgesia. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 1, p. 1–12, 2023

SIMÕES, C. L.; *et al.* Evaluation of the analgesic effects of two different doses of ketamine in cats undergoing ovariohysterectomy. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 67, n. 6, p. 1613–1620, 2015.

SIMPAP

Simpósio de Pesquisa, Extensão e Inovação do Paraná

Realização



Apoio



FUNDAÇÃO
ARAUCÁRIA
Apoio ao Desenvolvimento Científico
e Tecnológico do Paraná

WONG, P. S. W.; *et al.* Nanoparticles in veterinary medicine: A review.
Veterinary Research Communications, v. 45, p. 1–17, 2021.