

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v16n05a1111.1-8>

Maropitant ou cetamina para o controle da dor em cadelas submetidas à ovariectomia

Ayme Fernanda Favaretto^{1*}, Sandra Mastrocinque², Jeovan dos Santos Macedo³, Richard Rossetti⁴

¹Médica Veterinária, residente de clínica cirúrgica e anestesiologia de pequenos animais, Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto – SP, Brasil

²Professor do curso de medicina veterinária do Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto – SP, Brasil

³Médico Veterinário, residente de anestesiologia de pequenos animais, Universidade São Paulo, São Paulo – SP, Brasil

⁴Médico Veterinário autônomo, Ribeirão Preto – SP, Brasil

* Autor para correspondência. E-mail: aymefavaretto@hotmail.com

Resumo. O controle da dor está diretamente relacionado ao bem-estar e a recuperação pós-operatória do paciente. O presente estudo objetivou avaliar a eficácia analgésica do citrato de Maropitant (GM) e Cetamina (GC), em bolus, seguidos de infusão contínua, em cadelas submetidas a ovariectomia, avaliadas por meio de escalas de dor e parâmetros fisiológicos. Os animais do GC apresentaram maior frequência cardíaca (FC) no período transoperatório ($P = 0,02$). No mesmo período, sete animais do GM apresentaram hipotensão ($PAS < 90$ mmHg). A escala VAS de sedação apresentou diferença significativa entre os grupos ($p=0,004$) com o GM apresentando escore médio de $0,30 \pm 0,505$ e o GC $0,14 \pm 0,351$. As escalas de dor DIVAS, Glasgow e Melbourne não apresentaram diferença estatística entre grupos ($P > 0,05$). Os questionários entregues e preenchidos pelos tutores apresentaram, entre si, diferença em relação a mudanças no comportamento em geral ($P = 0,03$) e ao se alimentar ($P = 0,01$), ambos os valores inferiores no GM, apresentou também valores inferiores no quesito “recusa se alimentar” ($P = 0,02$). Ambos os fármacos se mostraram eficazes no procedimento e via preconizada. A utilização do maropitant como adjuvante analgésico demonstrou que pode apresentar, além de analgesia eficaz, retorno precoce do apetite.

Palavras-chave: Analgesia, cetamina, dor, maropitant, NK-1, NMDA, ovariectomia

Maropitant or ketamine to control of pain in bitches undergoing ovariohysterectomy

Abstract. Pain control is directly related to the patient's well-being and postoperative recovery. This study aimed to evaluate the analgesic effect of Maropitant citrate (GM) and Ketamine (GC), in bolus, followed by continuous infusion, in bitches undergoing ovariohysterectomy, that was evaluated through pain scales and physiological parameters. The animals in the CG had a higher heart rate (FC) in intraoperative period ($p=0.022$). In the same period, 7 animals of the GM presented hypotension ($PAS < 90$ mmHg). The VAS sedation scale showed a significant difference between the groups ($P = 0.004$) with the GM presenting a mean score of 0.30 ± 0.50 and the CG 0.14 ± 0.35 . The DIVAS, Glasgow and Melbourne pain scales did not show relevant significance between groups ($P > 0.05$). The questionnaires delivered and completed by the tutors showed, among themselves, a significant difference in relation to changes in behavior in general ($P = 0.03$) and when eating ($P = 0.01$), both lower values in GM, also presented lower values in the item “refusal to eat” ($P = 0.02$). Both drugs proved to be effective in the recommended procedure and route. The use of maropitant as an analgesic adjuvant can present, in addition to effective analgesia, an early return of appetite.

Key words: Analgesia, ketamine, pain, maropitant, NK-1, NMDA, ovariohysterectomy

Introdução

Cães e gatos respondem à dor ativando respostas sensoriais, autonômicas, endócrinas e imunológicas, levando a alterações fisiológicas como taquicardia, taquipneia e aumento da pressão arterial. Caso esse estímulo persista, pode levar o animal a automutilação, infecção, alterações alimentares e hídricas. Desta forma, o controle da dor trans e pós-operatória é essencial para boa recuperação do paciente, podendo ser realizado através de um tratamento multimodal, associando analgésicos tradicionais, como anti-inflamatórios e opiáceos a adjuvantes, medicamentos estes desenvolvidos com propósito diverso ao tratamento da dor e se mostram capazes de promover efeitos analgésicos ([Gaynor & Muir, 2009](#)). Dentre outros benefícios, os adjuvantes podem reduzir o consumo de opioides no pós-operatório, o que possibilita minimizar seus efeitos adversos ([Wagner et al., 2002](#)).

A cetamina foi inicialmente inserida na prática clínica como anestésico dissociativo sendo utilizada, associada a outros agentes anestésicos, para anestesia geral ou sedação ([Lamont, 2008b, 2008a](#)). Entretanto, em doses sub anestésicas, pode proporcionar efeitos analgésicos, diminuindo a sensibilização central e a alodinia. Este papel pode estar associado a vários mecanismos, dentre eles interação com receptores NMDA ([Bhiwal et al., 2019](#); [Persson, 2013](#)).

A substância P (SP), segundo Marquez et al. ([2015](#)), atua como um neuropeptídeo capaz de ativar as vias nociceptivas associadas à percepção da dor. O maropitant é um antagonista do receptor NK-1 que age inibindo a substância P ([Sedlacek et al., 2008](#)). Foi desenvolvido como um medicamento antiemético de ação central e adicionalmente utilizado como adjuvante analgésico no tratamento da dor visceral e somática ([Boscan et al., 2011](#)).

O objetivo do estudo foi verificar a eficácia analgésica do maropitant em bolus, seguido de infusão contínua em relação à cetamina, para controle da nocicepção transoperatória e da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovariectomia.

Material e métodos

Foram avaliadas 20 fêmeas da espécie canina, entre dois e 10 anos de idade, da cidade e região de Ribeirão Preto, admitidas para ovariectomia. Os animais foram submetidos a exame prévio de seu estado físico geral e hemograma completo. Somente animais saudáveis foram incluídos no estudo. Os animais foram pré-medicados com 0,03 mg/kg de acepromazina, associada à meperidina (3 mg/kg) por via intramuscular. A veia cefálica foi cateterizada e o Ringer Lactato foi infundido na velocidade de 5 ml/kg/hora. A indução anestésica ocorreu 15 minutos após a medicação pré-anestésica utilizando-se propofol (4 mg/kg) por via intravenosa e manutenção com isoflurano, em 100% de oxigênio, em um circuito semifechado. No momento da sutura cutânea, todos os animais receberam dipirona (25mg/kg) IV.

Durante todo o procedimento os animais foram monitorados, sendo registradas: frequência cardíaca (FC), saturação periférica de oxihemoglobina (SAT), pressão arterial invasiva, frequência respiratória (FR), concentração de dióxido de carbono inspirado e expirado (ETCO₂), e concentração de isoflurano inspirado (AG.INS) e expirado (AG.EXP) através do analisador de gases. Os parâmetros foram registrados a cada 5 minutos, sendo estes intervalos denominados M1, M2, M3, M4 e M5. O procedimento cirúrgico foi a ovariectomia pela técnica padrão, sendo sempre realizada pelo mesmo cirurgião, com longo tempo de experiência.

Os animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos de 10 animais cada, o grupo GM foi tratado com 1mg/kg de maropitant intravenoso, diluído em 3 ml de solução salina e administrado em 2 minutos, logo após a indução da anestesia e estabilização do plano anestésico. A infusão contínua deste agente na taxa de 5 µg/kg/hora foi iniciada por cinco horas consecutivas. O grupo GC recebeu 0,5mg/kg de cetamina por via intravenosa, diluída em 3 ml de solução salina e administrada dentro de dois minutos após a indução da anestesia e estabilização do plano anestésico. A infusão contínua deste agente a uma taxa de 0,6 mg/kg/hora foi iniciada por cinco horas consecutivas. Os medicamentos foram administrados com bomba de infusão peristáltica.

Após completa recuperação anestésica, o grau de sedação dos pacientes foi avaliado por um investigador cego, utilizando-se a escala VAS para sedação e as escalas visual interativa dinâmica (DIVAS), escala de Glasgow (forma reduzida) e escala de Melbourne para analgesia. A avaliação foi realizada a cada hora, durante 5 horas, sendo os intervalos classificados como M1P, M2P, M3P, M4P e

M5P. Água e alimentos foram oferecidos aos pacientes após três horas iniciais de avaliação. Em animais com pontuação maior ou igual a 4 na escala DIVAS, igual ou maior que 6 na escala Glasgow ou maior ou igual a 13 na escala Melbourne, o resgate analgésico foi realizado com cloridrato de tramadol (2 mg/kg) por via intravenosa, diluído em 3 ml de solução salina e administrado em 2 minutos.

Um questionário foi entregue ao tutor, a ser preenchido 24, 48 e 72 horas após o procedimento cirúrgico, a fim de investigar o comportamento geral, a caminhada, a corrida, o salto, a interação com as pessoas, a alimentação e qual o grau de analgesia que o tutor acreditava que o animal apresentava em uma escala de 0 a 10, sendo 0 sem dor e 10 a pior dor possível.

Foi prescrito para casa, oito horas após o término da infusão, cloridrato de tramadol para controle da dor na dose de 4 mg/kg, a cada oito horas, associado a dipirona na dose de 25 mg/kg, a cada 8 horas, durante 3 dias consecutivos.

Análise dos dados

Todos os valores obtidos foram avaliados quanto à normalidade pelo teste Kolmogorov-Smirnov (KS). Os dados que obedeciam à distribuição normal foram submetidos à análise de variância (ANOVA), seguida pelo teste de Dunnet, e comparação estatística pelo teste T não pareado entre grupos, momento a momento. Os dados que não apresentavam distribuição normal foram submetidos ao teste de Kruskal-Wallis. Para todas as comparações foi utilizado o nível descritivo (P – valor) de 5%. Também foram analisadas as variações de frequência cardíaca (ΔFC), frequência respiratória (ΔFR), pressão arterial sistólica (ΔPAS) e temperatura (ΔT), em relação aos respectivos valores basais ($M0$).

Resultados

No GM, uma cadela recebeu resgate analgésico com tramadol 2 mg/kg, no momento M2P. No GC, duas cadelas receberam resgate analgésico com tramadol 2 mg/kg, também no momento M2P, sendo necessário um segundo resgate no momento M4P em um dos animais.

Parâmetros fisiológicos

Em relação a frequência cardíaca no período transoperatório, os animais apresentaram diferença significativa entre grupos ($P = 0,02$); porém, não foi observada a mesma significância no ΔFC entre grupos ($P = 0,91$). No pós-operatório, os animais inseridos no GM apresentaram retorno a valores próximos ao $M0$, apresentando variação inferior ao GC, notavelmente, no período M5P houve relevância estatística ($P = 0,04$) no ΔFC entre os grupos, conforme pode ser observado na [figura 1](#).

O GC apresentou menor PAS transoperatória; porém, sem significância ($P = 0,12$). Entre períodos, houve diferença ($P = 0,01$). No período M1, sete animais do GM apresentaram hipotensão ($PAS < 90$ mmHg) enquanto do GC, três animais apresentaram o mesmo comportamento. No período pós-operatório, houve diferença entre os grupos ($P = 0,01$), conforme pode ser observado na [Tabela 1](#). A [figura 2](#) demonstra as variações dos valores de ΔPAS período a período, destacando-se a diferença significativa entre os grupos no período M2P ($P = 0,01$) e M3P ($P = 0,03$).

Tabela 1. Médias e variações dos valores e desvios-padrão dos parâmetros fisiológicos no período pós-operatório de cadelas submetidas a ovariectomia e eficácia analgésica do citrato de Maropitant e Cetamina.

Variáveis	Grupo	Média	Desvio Padrão da média	Variação ($\bar{M} - \bar{M0}$)	Desvio Padrão da variação
Frequência cardíaca	Maropitant	121,28	19,56	-7,42	21,16
	Maropitant	119,73	21,24	-0,37	20,77
Frequência respiratória	Cetamina	28,54**	15,67	-26,33 [†]	25,43
	Maropitant	25,68**	18,88	-27,57 [†]	35,81
Pressão arterial sistólica	Cetamina	163,88**	22,97	-16,31**	26,85
	Maropitant	148,22**	14,13	-1,84**	14,74

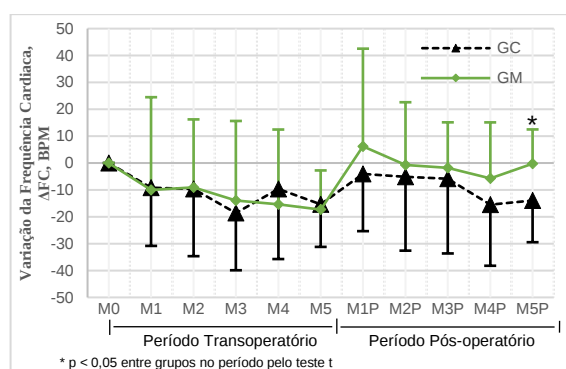
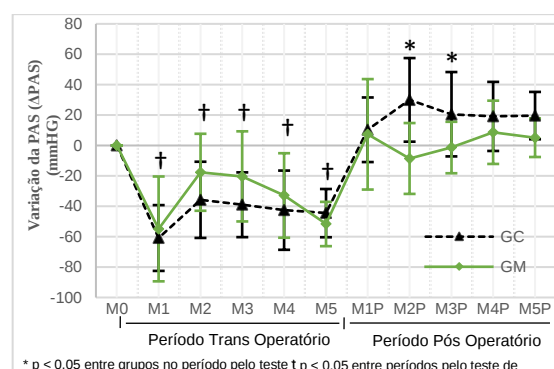
* $P < 0,05$ entre grupos pelo ANOVA. ** $P < 0,05$ entre grupos pelo teste Kruskal-Wallis. [†] $P < 0,05$ entre períodos pelo teste ANOVA.

Em relação a frequência respiratória no período pós-operatório, houve diferença significativa entre grupos ($P = 0,01$); porém, o ΔFR não apresentou significância ($P = 0,89$). Não houve diferenças nos valores de isoflurano no ar inspirado entre grupos ($P = 0,48$) ou entre períodos ($P = 0,47$), ou no expirado, entre grupos ($P = 0,76$) ou entre períodos ($P = 0,26$), como pode ser observado na [Tabela 2](#)

Tabela 2. Médias e variações dos valores e desvios-padrão dos parâmetros fisiológicos no período transoperatório de cadelas submetidas a ovariectomia e eficácia analgésica do citrato de Maropitant e Cetamina.

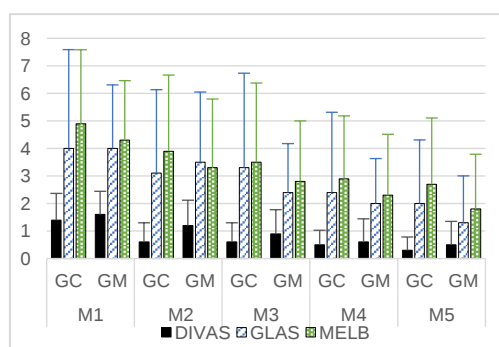
Variáveis	Grupo	Média	Desvio Padrão da média	Varição ($\bar{M} - \bar{M}_0$)	Desvio Padrão da variação
Frequência cardíaca	Cetamina	117,56*	18,15	-9,64	20,00
	Maropitant	109,40*	22,41	-10,02	25,27
Frequência respiratória	Cetamina	21,16†	19,10	-31,63	27,60
	Maropitant	24,47†	22,32	-30,62	37,33
Pressão arterial sistólica	Cetamina	110,44†	23,23	-36,12†	26,18
	Maropitant	118,46†	29,86	-27,00†	32,53
Concentração de isoflurano inspirado	Cetamina	1,371	0,48	-	-
	Maropitant	1,307	0,44	-	-
Concentração de isoflurano expirado	Cetamina	1,222	0,40	-	-
	Maropitant	1,207	0,42	-	-
Concentração de dióxido de carbono inspirado e expirado	Cetamina	39,88	7,75	-	-
	Maropitant	40,29	8,82	-	-

*P < 0,05 entre grupos pelo teste ANOVA. †P < 0,05 entre períodos pelo teste ANOVA.

**Figura 1.** Média das variações e respectivos desvios-padrão da frequência cardíaca em relação aos valores obtidos em M0.**Figura 2.** Média das variações e respectivos desvios-padrão da pressão arterial sistólica em relação aos valores obtidos em M0.

Escalas para avaliação da dor e sedação

A escala VAS de sedação apresentou diferença significativa entre os grupos ($p=0,004$) com o GM apresentando escore médio de $0,30 \pm 0,505$ enquanto o GC apresentou escore médio de $0,14 \pm 0,351$. A variação entre períodos também apresentou significância ($p=0,0001$) assim como a interação entre grupos e períodos ($p=0,009$). As escalas de dor DIVAS, Glasgow e Melbourne não apresentaram significância relevante entre grupos ($p>0,05$). Na escala DIVAS, o GC apresentou escore inferior de dor enquanto nas demais escalas o escore de dor apresentado pelo GM se mostrou inferior, conforme pode ser observado no gráfico da [figura 3](#).

**Figura 3.** Média dos escores obtidos nas escalas DIVAS, Melbourne e Glasgow com os diferentes fármacos nos cinco momentos da avaliação

Avaliação do paciente segundo o questionário entregue aos tutores

Os grupos apresentaram, entre si, diferença em relação a mudanças no comportamento em geral ($p = 0,03$) e ao se alimentar ($P = 0,01$), ambos os valores inferiores no GM. No GC dois animais

apresentaram vômito no primeiro dia, enquanto no GM nenhum animal apresentou em nenhum dia ($P = 0,14$). Recusa a se alimentar foi demonstrada no GM em seis animais no primeiro dia e em um no segundo, enquanto no GC tal comportamento foi observado em seis animais no primeiro dia, cinco animais no segundo dia e em três animais no terceiro dia ($P = 0,02$). A avaliação da qualidade de vida foi semelhante entre grupos ($P = 0,34$) sendo levemente superior no GM, em que, em uma escala de zero a cinco, o GM apresentou escore de $4,14 \pm 0,94$ enquanto o GC $3,93 \pm 0,94$. Os escores das alterações comportamentais estão representados na [tabela 3](#).

Tabela 3. Escores dos questionários entregues aos tutores

Alterações	Grupo	Média	Desvio Padrão	P < Valor
Dor Aparente	GC	2,20	2,824	0,744
	GM	2,40	2,99	
Comportamento Geral*	GC	3,30	3,13	0,028
	GM	1,80	2,37	
Comportamento ao se alimentar**	GC	5,03	3,68	0,01
	GM	2,03	2,92	
Comportamento ao caminhar	GC	2,90	3,18	0,06
	GM	1,60	2,44	
Comportamento ao Correr / Pular / Brincar	GC	4,13	3,75	0,053
	GM	2,57	3,70	
Comportamento ao interagir com pessoas	GC	3,00	3,65	0,151
	GM	1,77	3,01	

* $P < 0,05$ entre grupos pelo teste ANOVA. ** $P < 0,05$ entre períodos pelo teste Kruskal-Wallis.

Discussão

A utilização dos fármacos cetamina ou maropitant em uma abordagem multimodal se mostrou estratégia eficaz para o controle da dor pós operatória, levando a benefícios terapêuticos com baixos índices de efeitos adversos. Em relação aos aspectos fisiológicos observados, o valor da PAS significativamente maior no período pós-operatório do GC vai ao encontro dos resultados obtidos por Liebe et al. (2017) e Wan et al. (2014) que utilizaram doses sub anestésicas de cetamina para tratamento antidepressivo em humanos. Diferença entre os grupos pôde ser observada duas horas após administração do fármaco, tempo coincidente com o período em que são esperados os efeitos adversos da cetamina (Liebe et al., 2017). O aumento da pressão arterial pode ser explicado, segundo Baraka et al. (1973), pela influência da cetamina, quando utilizada em doses prolongadas, na inibição do transportador de norepinefrina (NET), que é um importante neurotransmissor do sistema de regulação da pressão sanguínea.

Foi possível observar, também, diminuição da PAS durante o período transoperatório, em especial no GM, além de maior número de casos de hipotensão (< 90 mmHg) nesse grupo, o que coincide com os resultados de estudos que comparam a eficácia do citrato de maropitant em relação à morfina em cadelas (Marquez et al., 2015), em relação à morfina em gatas (Garcia et al., 2020) e ao grupo controle em gatas (Corrêa et al., 2019). Tal efeito pode ter como causa as interações do fármaco com a substância P, que tem importante papel neuro modulador, sendo responsável pelo controle autonômico central da pressão arterial e reações de defesa cardiovascular (Culman & Unger, 1995).

Além disso, foi observado que os animais tratados com cetamina apresentaram menor FC no período pós-operatório, resultado semelhante ao obtido por DeClue et al. (2008) e Fielding et al. (2006). Pode-se destacar que, após 5 horas de infusão, houve diferença significativa entre os grupos, período similar ao que Fielding et al. (2006) observaram redução da FC em seu grupo tratado com cetamina. Entretanto, os resultados obtidos foram conflitantes com os de estudos que utilizaram a cetamina como tratamento antidepressivo em humanos, tendo o GC apresentado aumento da FC nesses casos (Liebe et al., 2017; Muthukumaraswamy et al., 2015). Essa incongruência sugere ação diversa entre espécies ou possível interação com os agentes anestésicos empregados na indução e no período transoperatório.

Os valores de FC transoperatória, assim como os de FR pós-operatória, foram significativamente diferentes entre os grupos. Todavia, não houve relevância quando analisados o Δ FC transoperatório e o Δ FR pós-operatório, o que sugere que a variação observada pode não estar associada à farmacodinâmica dos agentes, relacionando-se apenas a distribuição dos valores basais em cada grupo. Nos animais do

GM, a redução estatisticamente significativa do consumo de isoflurano demonstrada por Boscan et al. (2011) e Alvillar et al. (2012) não foi observada, apesar de, assim como no trabalho de Correa et al. (2019), médias inferiores terem sido obtidas. O GM apresentou leve efeito sedativo após a extubação, assim como foi observado nos estudos de Druziaini & Druziani (2018), enquanto os animais do GC apresentaram sedação significativamente inferior, atingindo valores consideravelmente baixos, similares aos obtidos por Bhiwal et al. (2019).

No presente estudo foi possível observar a eficácia de ambos os fármacos, tendo em vista que, apesar da ausência de um grupo controle, o qual optou-se pela não utilização por questões humanitárias foi possível atingir os objetivos terapêuticos de uma analgesia eficaz, como já foi demonstrado em trabalhos anteriores os efeitos analgésicos do maropitant e da cetamina quando comparados a opioides potentes (Druziaini & Druziani, 2018; Marquez et al., 2015) ou a grupos controles com cristalóides (Corrêa et al., 2021; Wagner et al., 2002).

Os resultados do GM divergem dos obtidos por Marquez et al. (2015), Garcia et al. (2020) e Correa et al. (2019), pois, nos estudos citados, apesar de terem apresentado maior eficácia analgésica do maropitant em relação a morfina, houve elevado número de resgates. A divergência pode estar associada a ausência de uma abordagem multimodal no trabalho de Marquez et al. (2015) e Garcia et al. (2020), que é evidenciada pela necessidade de resgates, inclusive, no grupo em que foi empregado morfina, um opioide potente. Nos estudos Corrêa et al. (2019) uma abordagem multimodal foi empregada, porém, não houve infusão contínua do maropitant no pós-operatório, tendo-a se encerrado logo após o término do procedimento cirúrgico, o que pode ter limitado o potencial analgésico do citrato de maropitant nesse período. Em contrapartida, no estudo de Corrêa et al. (2021) foi realizado uma abordagem multimodal, com administração de bolus seguido de infusão contínua de maropitant e cetamina, de forma isolada, e foi observado eficácia analgésica superior dos dois grupos em relação ao grupo controle, com baixos índices de resgates analgésicos. Os resultados do GC convergem com os de Wagner et al. (2002), que, mesmo tendo realizado amputações de membros nos animais, procedimento causador de dor severa (Gaynor & Muir, 2009), obteve analgesia pós-operatória satisfatória.

Em análise dos escores de dor, foi possível observar que o GM obteve menores escores nas escalas de Glasgow e Melbourne, enquanto na escala DIVAS o GC obteve melhores resultados. A divergência pode ser explicada tanto pela eficiência semelhante de ambos os fármacos, quanto pela maior subjetividade da escala DIVAS levando, em alguns casos, a uma sobrevalorização ou subvalorização das características observadas. Os animais inseridos no GM apresentaram melhor qualidade de recuperação além de retorno precoce à alimentação, efeito semelhante foi observado por Marquez et al. (2015). Considerando-se que vários fatores podem influenciar no apetite do animal, como dor e náusea, este resultado pode estar associado a ação anti-emética do citrato de maropitant que, inibindo esses sintomas, reduziu o desconforto dos pacientes.

Conclusão

A partir do exposto trabalho, pôde-se concluir que a utilização de cetamina ou maropitant, na dose e na via preconizada, como adjuvantes analgésicos em cadelas submetidas a ovariectomia é uma abordagem eficaz para o controle da dor, resultando em baixos índices de dor e de efeitos adversos. A utilização do citrato de maropitant para analgesia pode apresentar, além de analgesia eficaz, retorno precoce do apetite, o que pode ser relevante clinicamente pois contribui com o conforto e qualidade de vida pós-operatória dos animais. Após a utilização de ambos os fármacos, faz-se necessário a avaliação constante dos animais a fim de monitorar seus efeitos, principalmente em relação aos parâmetros cardiovasculares. Entretanto, tais efeitos não contraindicam o emprego destes fármacos, visto que estes foram leves e transitórios. Novos estudos se mostram necessários para maior compreensão da farmacodinâmica dos agentes, assim como para comparação da eficácia analgesia em relação a outros fármacos.

Referências bibliográficas

Alvillar, B. M., Boscan, P., Mama, K. R., Ferreira, T. H., Congdon, J., & Twedt, D. C. (2012). Effect of epidural and intravenous use of the neurokinin-1 (NK-1) receptor antagonist maropitant on the sevoflurane minimum alveolar concentration (MAC) in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*,

- 39(2), 201–205. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2011.00670.x>.
- Baraka, A., Harrison, T., & Kachachi, T. (1973). Catecholamine levels after ketamine anesthesia in man. *Survey of Anesthesiology*, 57(2), 198–200. <https://doi.org/10.1213/00000539-197303000-00012>.
- Bhiwal, A. K., Sharma, V., Sharma, K., Tripathi, A., & Gupta, S. (2019). Sub-anaesthetic bolus dose of intravenous ketamine for postoperative pain following caesarean section. *Journal of Obstetric Anaesthesia and Critical Care*, 9(2), 88. https://doi.org/10.4103/joacc.JOACC_21_19.
- Boscan, P., Monnet, E., Mama, K., Twedt, D. C., Congdon, J., & Steffey, E. P. (2011). Effect of maropitant, a neurokinin 1 receptor antagonist, on anesthetic requirements during noxious visceral stimulation of the ovary in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 72(12), 1576–1579. <https://doi.org/10.2460/ajvr.72.12.1576>.
- Corrêa, Janaina M X, Soares, P. C. L. R., Niella, R. V, Costa, B. A., Ferreira, M. S., Junior, A. C. S., Sena, A. S., Sampaio, K. M. O. R., Silva, E. B., & Silva, F. L. (2019). Evaluation of the antinociceptive effect of maropitant, a neurokinin-1 receptor antagonist, in cats undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Medicine International*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/9352528>.
- Corrêa, Janaina Maria Xavier, Niella, R. V., Oliveira, J. N. S., Silva Júnior, A. C., Marques, C. S. da C., Pinto, T. M., Silva, E. B., Beier, S. L., Silva, F. L., & Lavor, M. S. L. (2021). Antinociceptive and analgesic effect of continuous intravenous infusion of maropitant, lidocaine and ketamine alone or in combination in cats undergoing ovariohysterectomy. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 63(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s13028-021-00615-w>.
- Culman, J., & Unger, T. (1995). Central tachykinins: mediators of defence reaction and stress reactions. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 73(7), 885–891. <https://doi.org/10.1139/y95-122>.
- DeClue, A. E., Cohn, L. A., Lechner, E. S., Bryan, M. E., & Dodam, J. R. (2008). Effects of subanesthetic doses of ketamine on hemodynamic and immunologic variables in dogs with experimentally induced endotoxemia. *American Journal of Veterinary Research*, 69(2), 228–232. <https://doi.org/10.2460/ajvr.69.2.228>.
- Druziaini, J. T., & Druziani, J. T. (2018). *Avaliação do potencial analgésico do Maropitant em cadelas submetidas à ovariohisterectomia eletiva*.
- Fielding, C. L., Brumbaugh, G. W., Matthews, N. S., Peck, K. E., & Roussel, A. J. (2006). Pharmacokinetics and clinical effects of a subanesthetic continuous rate infusion of ketamine in awake horses. *American Journal of Veterinary Research*, 67(9), 1484–1490. <https://doi.org/10.2460/ajvr.67.9.1484>.
- Garcia, C., Borges, I. S., Padilha, V. S., Valau, A., & Vargas, D. (2020). Avaliação do efeito analgésico do maropitant em gatas submetidas à ovariohisterectomia eletiva. *PUBVET*, 15(3), 1–7. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v15n03a772.1-7>.
- Gaynor, J. S., & Muir, W. W. (2009). *Manual de controle da dor em medicina veterinária* (Vol. 1). MedVet.
- Lamont, L. A. (2008a). Adjunctive analgesic therapy in veterinary medicine. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38(6), 1187–1203.
- Lamont, L. A. (2008b). Multimodal pain management in veterinary medicine: the physiologic basis of pharmacologic therapies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38(6), 1173–1186. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.06.005>.
- Liebe, T., Li, S., Lord, A., Colic, L., Krause, A. L., Batra, A., Kretzschmar, M. A., Sweeney-Reed, C. M., Behnisch, G., & Schott, B. H. (2017). Factors influencing the cardiovascular response to subanesthetic ketamine: a randomized, placebo-controlled trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(11), 909–918. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx055>.
- Marquez, M., Boscan, P., Weir, H., Vogel, P., & Twedt, D. C. (2015). Comparison of nk-1 receptor antagonist (maropitant) to morphine as a pre-anaesthetic agent for canine ovariohysterectomy. *PLoS One*, 10(10), e0140734. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140734>.
- Muthukumaraswamy, S. D., Shaw, A. D., Jackson, L. E., Hall, J., Moran, R., & Saxena, N. (2015). Evidence that subanesthetic doses of ketamine cause sustained disruptions of NMDA and AMPA-

- mediated frontoparietal connectivity in humans. *Journal of Neuroscience*, 35(33), 11694–11706. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0903-15.2015>.
- Persson, J. (2013). Ketamine in pain management. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 19(6), 396–402. <https://doi.org/10.1111/cns.12111>.
- Sedlacek, H. S., Ramsey, D. S., Boucher, J. F., Eagleson, J. S., Conder, G. A., & Clemence, R. G. (2008). Comparative efficacy of maropitant and selected drugs in preventing emesis induced by centrally or peripherally acting emetogens in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31(6), 533–537. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.00991.x>.
- Wagner, A. E., Walton, J. A., Hellyer, P. W., Gaynor, J. S., & Mama, K. R. (2002). Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(1), 72–75. <https://doi.org/10.2460/javma.2002.221.72>.
- Wan, L.-B., Levitch, C. F., Perez, A. M., Brallier, J. W., Iosifescu, D. V., Chang, L. C., Foulkes, A., Mathew, S. J., Charney, D. S., & Murrough, J. W. (2014). Ketamine safety and tolerability in clinical trials for treatment-resistant depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 76(3), 10121. <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08852>.

Histórico do artigo:**Recebido:** 17 de janeiro de 2022**Aprovado:** 22 de fevereiro de 2021**Artigo disponível online:** 19 de maio de 2022**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.