



Utilização da Cetamina no Tratamento da Dor Aguda/Crônica em Seres Humanos

Jacquelinny Lopes de Macêdo¹; Mondeyv de Freitas Pascoal²; Pedro Hugo Bezerra Maia Filho³; Ana Carolyn de Castro Venâncio⁴; Francisca Priscila Sampaio Cruz Teles⁵; Whallyson Pinheiro Mascarenhas⁶; Hermes Melo Teixeira Batista⁷

Resumo: A cetamina é uma droga antagonista dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), o que a torna capaz de ser usada para fins sedativos e analgésicos, a depender da dose. Trata-se de uma droga que já vem sendo utilizada para o tratamento da dor crônica há muito tempo, apesar das poucas pesquisas formais a esse respeito. Este estudo discute o uso da cetamina no tratamento da dor aguda/crônica em seres humanos. Os resultados levaram a crer que o uso de cetamina no tratamento da dor, é eficaz em diversos casos, inclusive para os quadros de dor crônica, embora seja necessário observar-se as contra-indicações e os efeitos colaterais inerentes ao uso dessa droga. Outros estudos demonstraram ser viável apenas como medida temporária. Para uso por tempo prolongado, outras opções devem ser consideradas.

Pavavras-chave: Cetamina, Droga analgésica, Dor crônica.

Use of Ketamine in the Treatment of Acute or Chronic Pain in Humans

Abstract: Ketamine is an antagonist drug of the NMDA (N-methyl-D-aspartate), receptors, which makes it capable of being used for sedative and analgesic purposes, depending on the case. It is a drug that has been used for the treatment of chronic pain for a long time, despite the few formal researches in this regard. This study discusses the use of ketamine in the treatment of acute / chronic pain in humans. The results led us to believe that the use of ketamine in the treatment of pain is effective in several cases, including for chronic pain, although it is necessary to observe the contraindications and side effects inherent in the use of this drug. Other studies have shown to be feasible only as a temporary measure. For long-term use, other options should be considered.

Keywords: Ketamine, Analgesic drug, Chronic pain.

¹ Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Cariri, Brasil. E-mail: Jac.lopesmacedo@gmail.com;

² Médico do Hospital Regional do Cariri. Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil;

³ Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Ceará. Médico emergencista em hospitais da capital cearense. Especialização em Medicina do Trabalho pela Faculdades Integradas de Cruzeiro, São Paulo, Brasil;

⁴ Graduação em medicina pela Faculdade Pernambucana de Saúde;

⁵ Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte. Residência Médica em Cirurgia Geral pela Escola de Saúde Pública do Estado do Ceará - Hospital Regional do Cariri (HRC - 2016 a 2018);

⁶ Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil;

⁷ Doutorando em Ciências da Saúde pela FMABC, Médico do Hospital Universitário Júlio Bandeira - HUJB, Cajazeiras, PB, Professor de Emergências médica da Estácio, FMJ. Contato: hermesmelo@oi.com.br.

Introdução

Em junho de 2018, a *Anesthesia and Pain Medicine* publicou as primeiras diretrizes sobre o uso da cetamina no tratamento de dores agudas. Isso decorreu de estudos que revelaram que o uso dessa droga, por via venosa, é capaz de tratar a dor aguda em diversos casos, seja de forma isolada ou combinada com algum opioide. Assim, o fármaco, que já vinha sendo indicado como tratamento eficaz dos quadros de depressão grave e de síndrome de estresse pós-traumático, tem sido indicado para fins de tratamento da dor aguda, seja para pacientes internados ou em consulta médica.

O principal motivador do estudo da cetamina para esse fim, decorreu da busca de alternativa para a utilização prolongada de opioides e suas possíveis complicações, principalmente causadas pela dependência química. Com isso, surgiram as primeiras diretrizes, que objetivam oferecer um guia bem estruturado acerca do uso da cetamina no trato da dor aguda, indicando, a título de exemplo, os pacientes que devem e os que não devem ser submetidos a esse tipo de tratamento.

A cetamina é uma droga antagonista dos receptores NMDA, o que faz com que ela possa ser usada para fins sedativos e analgésicos, a depender da dose. Deve-se ressaltar que a droga já vem sendo utilizada para o tratamento de dor crônica há muito tempo, apenas ainda não haviam pesquisas formais nesse sentido. O fármaco induz um estado anestésico dissociativo se ministrado na dose de 1 mg.kg⁻¹ via venosa, sendo seu uso vantajoso por preservar os reflexos das vias aéreas e manutenção da pressão arterial e da frequência cardíaca, devido a liberação indireta da noradrenalina. Por outro lado, ocasiona alucinações como efeito adverso, mas que podem ser atenuadas com ao uso concomitante de benzodiazepínicos ou propofol (LILBURN ET AL, 1978). Seus efeitos alucinatórios foram reduzidos significativamente com o isolamento da dextrocetamina, seu isômero dextrógero S(+).

Essa substância atuam em diversos receptores na redução da dor crônica, tais como (i) N-metil-D-aspartato, (ii) ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico, (iii) cainato, (iv) ácido gama-aminobutírico (A) receptores ; (v) inibição da tensão dos canais de Na (+) e (vi) K (+) e canais de serotonina, dopamina recaptção. Com base nisso, a *American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine* em conjunto com a *American Academy of Pain Medicine*, elaboraram as diretrizes para uso da droga, de acordo com as normas e parâmetros da *American Society of Anesthesiologists*. Essas diretrizes, dentre as mais diversas instruções, indicam que infusões do fármaco em doses subanestésicas podem ser utilizadas para

trato de pacientes cirúrgicos que apresentem dor, bem como em pacientes cirúrgicos que sejam dependentes de opioides ou, ainda, tolerantes a esses; assim como o uso da cetamina para tratar dor aguda ou crônica.

Neste estudo, comentaremos sobre estudos clínicos disponíveis sobre a potencial efetividade do uso da cetamina para fins de tratamento da dor crônica, buscando, em sede de conclusão, evidenciar os casos em que há eficácia do fármaco para fins de tratamento da dor crônica.

Principais características farmacológicas da cetamina

Em 1963, Calvin Lee Stevens sintetizou pela primeira vez a cetamina em laboratório, no entanto, apenas foi testada em humanos em 1965, por Guenter Corssen e Edward F. Domino. A cetamina, trata-se de fenciclidina lipossolúvel utilizada clinicamente como racêmica ou S+ cetamina, sendo esta sua configuração na forma de isômero levo-rotatório.

Pode ser administrada por via venosa, oral, retal, nasal, bem como muscular, sendo, na prática clínica, a venosa e a muscular as vias mais comumente utilizadas em razão da concentração plasmática terapêutica ser alcançada de forma mais célere (Schmid; Sandler; Katz, 1999;82: 111-125). Quando da aplicação venosa da droga, seu efeito ocorre em cerca de 30 a 60 segundos, com uma meia-vida de distribuição relativamente curta, estimada em 11 a 16 minutos. É rapidamente absorvida quando aplicada por via muscular, com meia vida de absorção pequena de 2 a 17 minutos (NIMMO; CLEMENTS, 1981).

A cetamina causa o aumento do metabolismo, do fluxo sanguíneo do cérebro e da pressão intracraniana. Os efeitos psicológicos produzidos são bem indesejáveis, principalmente no pós-operatório, causando as denominados reações emergenciais, sendo mais comum o paciente desencadear pesadelos, experiências extracorpóreas irreais e ilusões. A incidência dos efeitos psicológicos varia de 5% a cerca de 30% em caso de utilização de doses para indução anestésica, e estão associados a fatores relacionados com a idade e o sexo do enfermo. Outrossim, deve-se salientar que pessoas com histórico familiar de doença psiquiátrica tendem a apresentar alterações com mais facilidade, bem como que a utilização de doses altas de cetamina, maiores que 2mg.kg^{-1} via venosa e de maneira rápida, causa os efeitos psicomiméticos na maioria das vezes (White; Way WL; Trevor, 1982).

Seu metabolismo é realizado por enzimas microsossomais hepáticas por meio do mecanismo de N-desmetilação, formando a norcetamina, que, por sua vez, será hidroxilada para

a forma de hidroxinorcetamina. Esses dois produtos serão conjugados em derivados glicuronídeos hidrossolúveis e eliminado por via urinária (CORSSSEN; REVES; STANLEY, 1988, p. 99).

A substância possui biodisponibilidade estimada em 93% (GRANT; NIMMO; CLEMENTS, 1981, p. 1321) e uma meia-vida plasmática calculada de 186 minutos. Como possui características de alta lipossolubilidade, possui grande volume de distribuição, aproximadamente de 3 l.kg⁻¹. Além disso, sua depuração plasmática é igualmente elevada, podendo variar de 890 a 1227 ml.min⁻¹, o que equivale a uma meia-vida de aproximadamente 3 horas para eliminação (NIMMO; CLEMENTS, 1981, p. 27).

A droga age sobre variados receptores, dentre os quais estão os nicotínicos, muscarínicos, alguns opioides, bem como causa alteração dos canais de sódio do SNC e SNP, dos canais monoaminérgicos e, ainda dos canais de cálcio voltagem-dependentes (SCHELLER ET AL, 1996, P. 830; HIROTA; LAMBERT, 1996; P. 441; HUSTVEIT; MAURSET; OYE, 1995). Ademais, ocasiona o bloqueio de maneira não-competitiva dos receptores NMDA, situação em que quanto menor a dose ministrada, maior será sua afinidade com esses receptores (Smith; Azzaro; Saldivar, 1981). Nesse cenário, a S(+) cetamina apresenta maior afinidade pelos NMDA do que sua forma racêmica, sendo, inclusive, duas vezes mais potente para prevenir possível sensibilidade da medula central espinal (JAKSCH, 2002).

Especificamente em relação ao alívio da dor, a S(+) cetamina tem sido considerada cerca de quatro vezes mais potente do que a R- cetamina - sendo este a configuração molecular como isômero dextro-rotatório-, se utiliza em doses equianalgésicas, apresentando um menor quantitativo de alterações psíquicas e de agitação quando comparado com as formas racêmica e dextro-rotatória (MARIETTA AL, 1977, p. 157-165). Por sua vez, a S(+) cetamina é considerada duas vezes mais potente na prevenção da sensibilidade da medula central espinal, quando comparada com a forma racêmica da cetamina (JAKSCH ET AL, 2002).

No sistema cardiovascular, a cetamina ocasiona o aumento da pressão arterial, da frequência e do débito cardíaco. Por outro lado, possui mínimos efeitos sobre o sistema respiratório e raramente desencadeia apnéia, após a aplicação de doses anestésicas de cetamina (Raeder; Stenseth, 2000). O medicamento produz efeito dissociativo, motivo pelo qual os pacientes aparentam estar em estado cataléptico, ficando com olhos abertos e com muitos reflexos. Cabe ressaltar que a dose equipotente de S(+) cetamina, apesar de ser menor em relação a mistura racêmica, é capaz de causar alteração hemodinâmica semelhante (DOENICKE ET AL, 1992).

A cetamina é muito importante para a anestesiologia devido as suas características broncodilatadoras e simpaticomimética, podendo ser utilizado em pacientes com distúrbios respiratórios ou cardiovasculares, exceto em caso de miocardiopatia isquêmica, uma vez que pode dar causa a um efeito depressor do miocárdico se ocorrer depleção dos estoques de catecolaminas no paciente (VAN DER LINDEN; GILBART; ENGELMAN, 1990). Por outro lado, como esse fármaco preserva a frequência cardíaca e a pressão do átrio direito devido aos seus efeitos sobre o SNS, pode ser usada para anestestesiar pacientes com tamponamento cardíaco, pericardite restritiva e doença congênita do coração devido à sua característica de desviar o fluxo sanguíneo para o lado esquerdo do circuito circulatório (Kingston; Bretherton; Holloway, 1978, p. 66-70). Outrossim, deve-se comentar que a combinação dessa droga com o diazepam ou midazolam, é muito utilizada usada para fins de promover anestesia em enfermos portadores de doença nas válvulas ou isquemia do miocárdio, devendo ser realizada na forma de infusão contínua miocárdica (HATANO ET AL, 1976).

No entanto, seus efeitos psíquicos ainda constituem grande empecilho para seu uso clínico abrangente (FISHER; CODERRE; HAGEN, 2000). Em crianças, as reações psicômiméticas são menores do que nos pacientes adultos, inclusive, caso haja uma resistência vascular pulmonar elevada, o uso da cetamina é capaz de agravar esta situação (WOLFE; LOEHR; SCHAFFER, 1991; P. 84-87), não sendo seu uso recomendado nesse caso.

Para fins de indução anestésica, a dose cetamina recomendada é de 0,5 a 2mg.kg⁻¹ em *bolus* e 30 a 90µg.kg⁻¹min⁻¹ para manter o efeito. Se administrada via muscular, deve-se utilizar a dosagem de 4 a 6 mg.kg⁻¹. Em caso de se optar pela via oral, a dose deve ser de 3 a 10 mg.kg⁻¹, devendo o efeito ocorrer de 20 a 45 minutos após. Nesse cenário, fazendo um comparativo de três diferentes dosagens da droga na forma racêmica, a ser administrada via oral, a dose de 8 mg.kg⁻¹ é a mais indicada para crianças, apesar da recuperação ser mais lenta (TURHANOGLU ET AL, 2003). Além disso, o uso de S(+) cetamina via retal em crianças com finalidade pré-anestésica, não é tão efetivo e pode dar causa ao aumento dos efeitos colaterais quando comparado com o uso de midazolam (KOINIG; MARHOFER, 2003). Por fim, tem-se verificado que o uso da cetamina para anestesia regional, com a dose de 0,5 mg.kg⁻¹ dessa droga intratecal, associada a 0,15 mg.kg⁻¹ de diazepam, via venosa, não ocasionou muitos efeitos colaterais nem em adultos, nem em crianças (KORTTILA; LEVANEN, 1978)

Uso do fármaco no tratamento de quadros de dores crônicas

Na sequência, alguns comentários acerca do uso da cetamina para o tratamento de algumas enfermidades desencadeadoras de dores nos enfermos, a saber, (i) dor central, (ii) síndromes complexas de dor regional, (iii) fibromialgia, (iv) neuralgia pós-herpética, (v) dor fantasma, (vi) dor orofacial, (vii) aguda na dor neuropática crônica, (viii) dor inespecífica de origem neuropática e (ix) dor isquêmica:

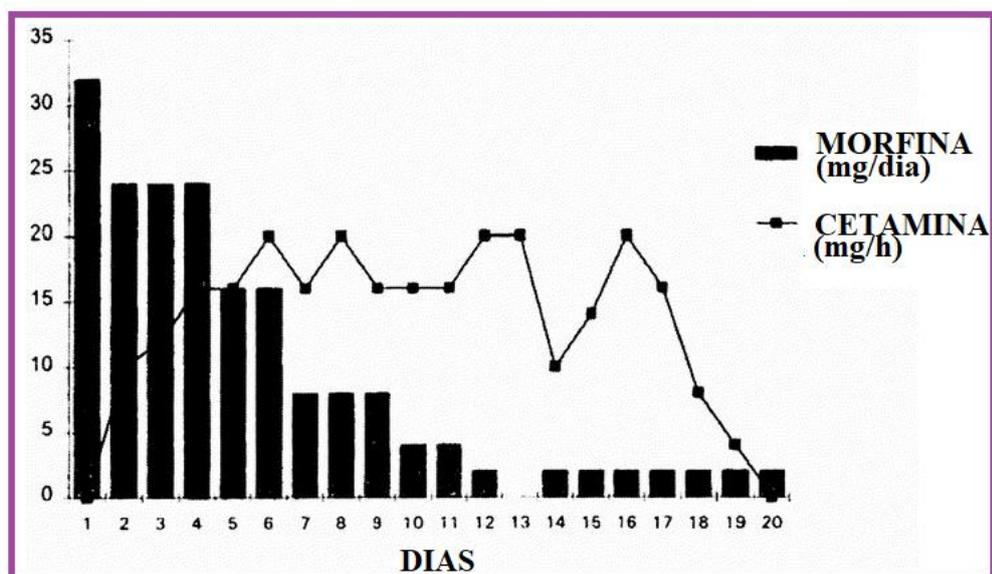
- i. Dor central: Inicialmente, em relação ao uso da substância para o tratamento de dor central, sua utilização reduziu a dor contínua com a reação de pequenos efeitos colaterais, o que revela sua eficácia para esses casos. O estudo foi realizado por Eide, Stubhaug e Stenehjem (1995) em pacientes com dor disestesia central causados por lesão medular, e por Fisher e Hagen (1999) em um paciente com dor neuropática pós-traumática de lesão da cauda equina, ambos casos utilizando a droga por via parenteral e oral. Para tanto, utilizou-se a cetamina de forma pré-anestésica associada com midazolam, com uso da dosagem incremental da cetamina para manter o efeito. A administração da droga foi via oral e permitiu que os opioides e anticonvulsivantes fossem cômicos e descontinuados. Ao final, os estudos concluíram que a substância é eficaz no trato de dores centrais.
- ii. Síndromes complexas de dor regional: Nesse caso, testes realizados por Hakahashi et al (1998) e Lin et al (1998), revelaram que o uso da cetamina por via epidural proporciona o alívio completo da dor em síndromes complexas de dor regional. Nesse estudo, no entanto, o uso da droga em *bolus* ocasionou cefaléia intensa e náusea em um paciente, e os aspectos autonômicos permaneceram em outro. Cabe mencionar que apenas em um caso a cetamina foi administrada como única droga, sendo conjugada com outros fármacos nos demais casos.
- iii. Fibromialgia: Sorensen, Bengtsson e Backman (1995) e Graven-Nielsen et al (2000), estudaram o uso da cetamina para quadros de fibromialgia reduz a dor muscular. A análise envolveu 46 pacientes enquadrados na classificação da *American College of Rheumatology* (1990) para fibromialgia. Nesse estudo, foi realizado um comparativo da cetamina com outras substâncias como morfina, lidocaína, naloxona e placebo. Ao final, verificou-se que

a cetamina causava o aumento da resistência e a diminuição da intensidade dos estímulos dolorosos, menor sensibilidade nos pontos gatilho, dores musculares em repouso, dor referida, bem como redução da hiperalgesia muscular. Ambos os estudos sugeriram que a sensibilização central pode ser causa da fibromialgia e que os pontos de dor configuram áreas de hiperalgesia secundária, onde a cetamina é capaz de aliviar os sintomas, assim como reduzir a sensibilização central.

- iv. Dor isquêmica: Tanto os componentes nociceptivos, quanto os neuropáticos, são capazes de ocasionar dor isquêmica de arteriosclerose, que, em regra, não é muito sensível ao uso de opióides. Em vista disso, Persson et al (1998), realizaram uma análise de oito pacientes que apresentavam dor na extremidade inferior mesmo quando em repouso, nos quais aplicaram cetamina ou morfina. Nesse experimento, baseado na *Visual Analog Scale* (VAS), os autores concluíram que a cetamina possui efeito considerável de analgesia sobre a dor decorrente da isquemia, contudo, com uma pequena janela terapêutica.

- v. Dor sem especificidade de origem neuropática: Estudos realizados por Backonja et al (1994) e Felsby et al (1995), com base no modelo duplo-cego controlado por placebo, apontaram no sentido de que a cetamina é capaz de reduzir de forma significativa a hiperalgesia e alodinia, apesar do efeito sobre a dor de fundo contínua tenha incidido de maneira menos acentuada. Um relato de caso, descrito por Broadley, Kurowska e Tookman (1996), foi capaz de atestar o sucesso do uso da cetamina subcutânea para fins de analgesiar o paciente sem o efeito colateral de sonhos ou ilusões desagradáveis. No entanto, deve-se ressaltar que diversos outros casos apontaram no sentido contrário, como pode ser visto na análise dos autores Enarson, Hays e Woodroffe (1999) que estudou vinte e um pacientes e apenas quatro deles puderam continuar tratamento da dor com a droga por um período longo de tempo, apresentando muitos efeitos colaterais em relação aos benefícios mínimos. Com base nisso, os autores chegaram a conclusão de que os benefícios analgésicos da cetamina são mais evidentes em pacientes com histórico de dores datados com menos de cinco anos de duração. Ao final, apenas nove dos pacientes analisados apresentaram benefício suficiente capazes de incluí-los no estudo, e apenas dois puderam continuar o uso da cetamina após o estudo.

vi. Dor aguda na neuropatia crônica: Esse é o caso mais comum de uso da cetamina, principalmente para tratar a dor proveniente da neuropatia refratária, muitas vezes relacionados com situação em que as grandes doses de opioides ocasionam uma hiperalgesia grave. Tanto a dor neuropática quanto a hiperalgesia decorrente dos opioides, em regra, relacionam-se com o receptor de NMDA que é bloqueado pela cetamina (ROYTBLAT ET AL, 1993). Nesse cenário, diversos são os relatos de caso que apontam que a cetamina pode ser utilizada para o manejo da dor aguda e crônica, proporcionando a diminuição da hiperalgesia e redução progressiva do uso da morfina ou outros opioides. Confirmando isso, Walker e Cousins (1997), realizaram experimento em um paciente aplicando morfina intratecal em dose de 32 mg/dia para o trato da dor mista nociceptiva e neuropática, o que não foi eficaz. Em seguida, utilizaram a cetamina, administrada em doses de 10 mg/h, o que foi capaz de reduzir a morfina nos dezoito primeiros de 32 mg/dia para 2 mg/dia, e a cetamina pode ser cessada no vigésimo dia. O gráfico a seguir demonstra esse caso, que, inclusive, aponta no sentido da eficácia do uso da morfina:



Fonte: Walker e Cousins (1997).

vii. Dor Orofacial: Mathisen et al (1995) analisaram sete pacientes mulheres diagnosticadas com dor em razão de lesão do nervo da “região do trigêmeo, que foram submetidas a tratamento com uso de cetamina. Nesse estudo, verificou-se: (i) o alívio prolongado dessa dor, por mais de 12 horas, em três pacientes que sofriam da dor por menos de três anos;

(ii) dos quatro que sofriam dor por período superior a 5 anos, três não relataram benefício qualquer, apesar do aumento gradual da dose para níveis quase anestésicos e apenas um sentiu alívio das dores durante a administração do medicamento, que, no entanto, cessou logo após o término. Além desse estudo, Eide e Stubhaug (1997) analisaram um paciente portador de neuralgia do glossofaríngeo submetido a doses orais da droga (de 30mg/4h e depois 100mg/4h), e que apresentou possuir benefícios bem significativos de alívio da dor, apesar de ter sido acometido por alguns efeitos colaterais.

viii. Dor fantasma: Um estudo realizado por Nikolajsen et al (1996) de uso da cetamina em onze pacientes portadores dessa enfermidade, revelou a eficácia da droga na diminuição da dor fantasma. A substância foi capaz de aumentar significativamente os limiares de pressão e causar a redução da hiperpatia, embora nove pacientes tenham apresentado efeitos colaterais. Outro estudo de caso sobre a mesma enfermidade, descreveu que um paciente sentiu alívio da dor com a administração da cetamina, após uma amputação bilateral na altura do joelho. Antes do procedimento cirúrgico, ele sentia dores isquêmicas graves que não diminuía mesmo com a administração de grandes doses de opioide. Nesse cenário, mesmo frente a ineficácia dos tratamentos convencionais, a cetamina se mostrou eficaz (NIKOLAJSEN; HANSEN; JENSEN, 1997). Por fim, um estudo com uso da cetamina oral demonstrou a capacidade da substância para promover o alívio completo da dor com efeitos colaterais toleráveis, contudo, a redução da dose oportuniza a recorrência dos sintomas. Assim, o uso da cetamina via oral tem sido largamente indicada para o controle da dor fantasma (FRANKS ET AL, 1995).

ix. Neuralgia pós-herpética: Eide et al (1994), compararam a cetamina, morfina e placebo em um estudo realizado com oito pacientes portadores de neuralgia pós-herpética em diversos locais do corpo. Nesse experimento, a cetamina proporcionou alívio significativo das dores, bem como a redução da alodinia e hiperpatia, mas desencadeou efeitos colaterais em todos os oito pacientes. Não houve alteração dos limiares sensoriais, embora a qualidade possa ter apresentado algum tipo de alteração. Os mesmos pesquisadores, em 1995, realizaram uma análise do uso da cetamina subcutânea em 5 pacientes portadores da mesma enfermidade, por meio do qual verificaram que houve a redução no número e gravidade das dores, onde o alívio da sensação de dor contínua foi observado na menor dose utilizada. Hoffmann et al (1994) também desenvolveram um estudo de caso nesse sentido, em que

descreveram a resolução completa de neuralgia pós-herpética oftálmica com o uso da cetamina na dosagem de até 1000 mg ao dia, por via oral, concluindo pelo efeito imediato e definitivo da cetamina em relação as demais terapias.

Nesse diapasão, conforme pode se inferir dos estudos acima relatados, o uso da cetamina para o tratamento da dor crônica tem se mostrado eficaz. No entanto, as evidências ainda são insuficientes para defender o uso efetivo da droga como terapia da dor crônica, isso porque apesar do fármaco já ter mais de 30 anos de uso clínico, ainda é pequeno o quantitativo de estudos qualificados sobre a temática, inclusive realizando a análise de um número adequado e considerável de pacientes para fins de delinear de forma efetiva o uso da droga como tratamento para dor crônica.

Ademais, diversos são os efeitos colaterais causados pela droga, o que é de se esperar, tendo em vista a abundância de receptores NMDA que utilizam o glutamato como agonista principal no SNC e SNP. Isso ocorre em razão da impossibilidade de se bloquear um receptor disseminado sem o desencadeamento de efeito adverso como resposta.

Sem dúvidas, os dados apresentados revelam a eficácia do uso da cetamina para fins de redução de sintomas como alodinia, hiperalgesia e hiperpatia, servindo, dessa forma, como tratamento da dor e não como mero analgésico tradicional. Inclusive, pacientes que possuam essas características como predominante estão mais propensos a obter benefícios com o tratamento do uso de cetamina. Isto poderia ser consistente com o bloqueio do receptor de NMDA limitando ou reduzindo a sensibilização central, embora a capacidade da cetamina para interagir com uma variedade tão larga de receptores signifique que isto é atualmente apenas especulativo.

O papel do receptor de NMDA, e seus antagonistas, em relação aos mecanismos da dor crônica trata-se de tema controverso que, em resumo, apontam no sentido do envolvimento do receptor de NMDA na persistência das dores nociceptiva e neuropática, situação favorável para a atuação eficaz da cetamina (PEDERSEN; GALLE; KEHLET, 1998, p. 58–66). Por outro lado, nem todos os pacientes com esse tipo de dor respondem positivamente ao uso da cetamina, isso porque existem três padrões de resposta ao uso da droga, sendo eles (i) um de resposta completa, (ii) um de resposta parcial e (iii) outro de não respondedores.

Estudos farmacológicos em humanos revelam que os receptores NMDA são importantes na percepção sensorial da dor, propriocepção, cognição e consciência (FLOHR, 1995, p. 157-161), motivo pelo qual é comum que os antagonistas dos receptores de NMDA causem efeitos

colaterais psicotomiméticos, o que consiste em uma das principais desvantagens do uso da cetamina. Inclusive, a experiência da prática da clínica médica revela que os pacientes ansiosos e apreensivos são mais tendenciosos a apresentar esses tipos de efeitos colaterais, razão pela qual a redução desses efeitos colaterais poderia ser obtida com um pré-tratamento com uso de benzodiazepina, que possibilitaria um paciente com atmosfera mais tranquila e relaxada, onde os receptores de NMDA tem maior probabilidade de serem fechados.

Outros estudos sobre os efeitos colaterais sugerem que a administração via oral de cetamina provoca menos efeitos adversos, talvez por causa dos níveis plasmáticos serem menores, o que melhora o perfil dos efeitos colaterais causados pela nor-cetamina ou a redução do efeito de pico (FISHER; HAGEN, 1999). A dosagem noturna também tem sido indicada como forma de reduzir os efeitos adversos, talvez por conta dos pacientes estarem relaxados ou por causa do período de sono.

Dito isto, a doutrina entende que a probabilidade de resposta positiva é maior em pacientes mais jovens e com histórico de dor com menos do que cinco anos de duração (MATHISEN, 1995), apesar dos melhores resultados terem sido vistos em dois pacientes com idade de 12 a 20 anos e com histórico prolongado de dor (HAINES; GAINES, 1999). estudos dados também sugerem que os efeitos colaterais intoleráveis não diminuem com a alteração da dose ou pela mudança da via de administração, o que faz com que muitos pacientes, mesmo aqueles que se beneficiam o alívio da dor proporcionado pela cetamina, desistam do tratamento.

Outrossim, embora a maioria dos estudos utilizem da aplicação da cetamina parental, a cetamina pode ser ministrada das mais variadas formas, tais como via oral, retal, nasal, intravenosa, intramuscular, subcutânea, transdérmica, epidural ou intratecal; não havendo ainda um consentimento da melhor forma de administração do fármaco. Alguns doutrinadores apontam o uso da administração parenteral em casa como ideal, contudo, não nos parece ser prática adequada, isto porque, além da logística de descarte de perfurocortantes ser algo que careça de muita atenção e cuidado, a cetamina subcutânea pode causar irritações, exigindo uma troca, por vezes diária, do local em que ocorre a infusão (STANNARD; PORTER, 1993).

Dito isso, cabe mencionar que a cetamina ministrada via oral perpassa por um extenso metabolismo de primeira passagem, especialmente de *N*- desmetilação, que resulta em mínimas concentrações de cetamina e grandes concentrações de nor-cetamina tanto no sangue quanto nos tecidos. Trata-se de dado que carece de mais estudo, tendo em vista que ainda não se conhecem detalhes aprofundados acerca da relação terapêutica entre a analgesia e os efeitos colaterais da nor-cetamina, mesmo frente as suas significativas propriedades de analgesia.

Hodiernamente, a maioria dos estudos sobre a cetamina para tratamento da dor, tem se referido especificamente ao tratamento da dor aguda. Outros versam sobre outras dores, como o uso de adesivo de cetamina transdérmica para fins analgésicos da dor pós-operatória após alguma cirurgia ginecológica (AZEVEDO ET AL, 2000), na dor inflamatória advinda da queimadura infravermelha, que apenas demonstraram efeitos analgésicos módicos (PEDERSEN; GALLE; KEHLET,1998) e, por exemplo, na forma peridural para tratar dor regional complexa (NIKOLAJSEN, 1996). No final, pequenos são o quantitativo de estudos acerca das preparações tópicas para serem usadas no trato de dor crônica

Em relação cetamina parenteral, seja por via intravenosa ou subcutânea, na dosagem de 0,125 a 0,3 mg.kg⁻¹.h⁻¹, esta parece ser ótima para trato da dor. Contudo, sabendo que este método de administração não é recomendável a longo prazo, a melhor alternativa parece ser a dosagem oral de 30 a 1000 mg por dia. Nesse contexto, Broadley, Kurowska e Tookman (1996, p. 247–250), ao estudarem a cetamina administrada por via oral, verificaram que as doses realizadas de forma oral eficazes são, usualmente, menores do que as doses parenterais de cetamina. Inclusive, a título de exemplo, no Reino Unido, não existe uma dosagem oral de cetamina disponível para uso, tendo em vista que a dosagem oral depende da dose estimada para a forma injetável (HAINES; GAINES, 1999).

Por fim, cabe mencionar que Clements et al (1982, p. 539-542) encontraram aumentos consideráveis dos limiares de dor com a administração de cetamina racêmica de mais de 160 ng/ml de concentração, para o trato da dor isquêmica experimental, que foi confirmado por estudos realizados posteriormente por Eide et al (1995, p. 221-228). Essa concentração foi obtida por meio da infusão subcutânea de 0,05 mg.kg⁻¹.h⁻¹ (ou seja, 3 a 5 mg/h para um adulto).

Considerações finais

Conforme os dados apresentados, os estudos realizados envolvendo o uso de cetamina no tratamento da dor, é eficaz em diversos casos. É real a possibilidade de seu uso para fins terapêuticos de pacientes que apresentam quadro de dor crônica, mas, para isso, precisam se submeter aos efeitos colaterais inerentes ao uso dessa droga.

Com vistas a realizar a administração da cetamina, entendemos que sejam verificadas as contra-indicações; a correta orientação do paciente acerca do uso do medicamento e os possíveis efeitos colaterais; o respeito a dose recomendada de de 0,25 a 0,5 mg/kg a ser

administrada de forma lenta por 30 minutos; a verificação da dor antes e após o uso da droga; tentativa inicial de administração do fármaco por via oral, tendo em vista a maior probabilidade de êxito; e, em caso de dor aguda oriunda de episódio crônico de dor neuropática, utilizar a dose de 0,14 a 0,4 mg.kg⁻¹.

No entanto, até a presente data, estudos tem revelado que o uso da cetamina para o tratamento da dor tende a ser impraticável a longo prazo, motivo pelo qual entendemos que apenas deve ser usado como uma medida temporária, ou como adjuvante associado a outras drogas, principalmente opioides, onde os estudos demonstram uma redução significativa nas doses destes quando associados à cetamina.

Referências

AMBROSE C., SALE S., HOWELLS R. ET AL. Intravenous clonidine infusion in critically ill children: dose dependent sedative effects and cardiovascular stability. **BJA**, 2000;84:794-796.

AZEVEDO V. M., LAURETTI G. R., PEREIRA N. L., REIS M. P. Transdermal ketamine as an adjuvant for postoperative analgesia after abdominal gynaecological surgery using lidocaine epidural blockade. **Anesth Analg** 2000; 91: 1479–82.

BACKONJA M., ARNDT G., GOMBAR K. A., ET AL. Response of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: a preliminary study. **Pain**, 1994; 56: 51–7.

BROADLEY K. E., KUROWSKA A., TOOKMAN A. Ketamine injection used orally. **Palliat Med** 1996; 10: 247–50.

CLEMENTS J. A., NIMMO W. S., GRANT I. S. Bioavailability, pharmacokinetics and analgesic activity of ketamine in humans. **J Pharm Sci** 1982; 71: 539–42.

CORSSSEN G., REVES J. G., STANLEY T. H. **Dissociative Anesthesia, em: Corssen G - Intravenous Anesthesia and Analgesia**. Philadelphia: Lea and Febiger, 1988;99.

DOENICKE A., KUGLER J., MAYER M. ET AL. Ketamine racemate or S(+)-ketamine and midazolam. The effect on vigilance, efficacy and subjective findings. **Anaesthesist**, 1992;41:610-618

DOMINO E. F., CHODOFF P., CORSSSEN G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic in man. **Clin Pharmacol Ther**. 1965;6:279-291.

EIDE P. K., STUBHAUG A., STENEHJEM A. E. A dor da disestesia central após lesão medular traumática depende da ativação do receptor N- metil-d-aspartato. **Neurocirurgia**, 1995; 37: 1080-7.

ENARSON M. C., HAYS H., WOODROFFE M. A. Clinical experience with oral ketamine. **J Pain Symptom Manage**, 1999; 17: 384–6.

FLOHR, H. Sensations and brain processes. **Behav Brain Res**, 1995; 71: 157–61.

FISHER K., CODERRE T. J., HAGEN N. A. Targeting the N-methyl-D-aspartate receptor for chronic pain management. Preclinical animal studies, recent clinical experience and future research directions. **J Pain Symptom Manage**, 2000;20:358-373

FISHER K., HAGEN N. A. Analgesic effect of oral ketamine in chronic neuropathic pain of spinal origin: a case report. **J Pain Symptom Manage**, 1999; 18: 61–6.

FRANKS J. F., OLESEN A. S., MIKKELSEN S. S., BORGBJERG F. M. Ketamine in the management of intractable phantom pain. **Ugeskr Laeger**, 1995; 157: 3481–2.

GRANT I. S., NIMMO W. S., CLEMENTS J. A. Pharmacokinetics and analgesic effect of i. m. and oral ketamine. **Br J Anaesth** 1981; 53: 805–10.

GRAVEN-NIELSEN T., ASPEGREN KENDALL S., HENRIKSSON K. G., ET AL. A cetamina reduz a dor muscular, a soma temporal e a dor referida em pacientes com fibromialgia. **Pain**, 2000; 85: 483-91.

GÜNDÜZ M., SAKALLI S., GÜNEŞ Y. ET AL. Comparison of effects of ketamine, ketamine-dexmedetomidine, and ketaminemidazolam on dressing changes of burn patients. **J Anaesthesiol Clin Pharmacol**. 2011;27(2):220-224.

HAINES D. R., GAINES S. P. N of 1 randomised controlled trials of oral ketamine in patients with chronic pain. **Pain**, 1999; 83: 283–7.

HATANO S., KEANE D. M., BOGGS R. E. ET AL. Diazepam-ketamine anaesthesia for open heart surgery a “micro-mini” drip administration technique. **Can J Anesth**, 1976;23:648-656.

HIROTA K., LAMBERT D. G. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. **Br J Anaesth**, 1996;77:441-444

HOFFMANN V., COPPEJANS H., VERCAUTEREN M., ADRIAENSEN H. Successful treatment of postherpetic neuralgia with oral ketamine. **Clin J Pain**, 1994; 10: 240–2.

HUSTVEIT O., MAURSET A., OYE I. Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, sigma and muscarinic receptors. **Pharmacol Toxicol**, 1995;77:355-359

JAKSCH W., LANG S., REICHHALTER R. ET AL. Perioperative small-dose S(+)-ketamine has no incremental beneficial effects on postoperative pain when standard-practice opioid infusions are used. **Anesth Analg**, 2002;94:981-986.

KINGSTON H. G., BRETHERTON K. W., HOLLOWAY A. M. A comparison between ketamine and diazepam as induction agents for pericardectomy. **Anesth Intensive Care**, 1978;6:66-70.

KORTTILA K., LEVANEN J. Untoward effects of ketamine combined with diazepam for supplementing conduction anaesthesia in young and middle-aged adults. **Acta Anaesthesiol Scand**, 1978;22:640-648.

KOINIG H., MARHOFER P. S(+)-ketamine in paediatric anaesthesia. **Paediatr Anaesth**, 2003;13:185-187

LILBURN J., DUNDEE J., NAIR S. ET AL. Ketamine sequelae evaluation of the ability of various premedicants to attenuate its psychic actions. **Anaesthesia**, 1978;33:307-311.

LIN T. C., WONG C. S., CHEN F. C., ET AL. Cetamina, morfina e bupivacaína peridural de longa duração atenuam a nevrálgia da distrofia simpática reflexa. **Pode J Anaesth** 1998; 45: 175-7.

LYONS B., CASEY W., DOHERTY P. ET AL. Pain relief with low-dose intravenous clonidine in a child with severe burns. **Intens Care Med**, 1996;22:249-251.

MACPHERSON R. D., WOODS D., PENFOLD J. Keta mine and midazolam delivered by patient-controlled analgesia in relieving pain associated with burns dressings. **Clin J Pain**, 2008;24(7)568- 571.

MARIETTA M. P., WAY W. L., CASTAGNOLE JR N. ET AL. On the pharmacology of the ketamine enantiomorphs in the rat. **J Pharmacol Exp Ther**, 1977;202:157-165.

MATHISEN L. C., SKJELBRED P., SKOGLUND L. A., OYE I. Effect of ketamine, an NMDA receptor inhibitor, in acute and chronic orofacial pain. **Pain** 1995; 61: 215-20.

NIKOLAJSEN L., HANSEN C. L., NIELSEN J., ET AL. The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. **Pain** 1996; 67: 69-77.

NIKOLAJSEN L., HANSEN P. O., JENSEN T. S. Oral ketamine in the treatment of postamputation stump pain. **Acta Anaesthesiol Scand** 1997; 41: 427-9.

PEDERSEN J. L., GALLE T. S., KEHLET H. Peripheral analgesic effects of ketamine in acute inflammatory pain. **Anesthesiology** 1998; 89: 58-66.

PERSOON J., HASSELSTROM J., WIKLUND B., ET AL. The analgesic effect of racemic ketamine in patients with chronic ischaemic pain due to lower extremity arteriosclerosis obliterans. **Acta Anaesthesiol Scand** 1998; 42: 750-8

RAEDER JC, STENSETH LB. Ketamine: a new look at an old drug. **Curr Opin Anaesthesiol**, 2000;13:463-468.

SCHELLER M., BUFLER J., HERTLE I., ET AL. Ketamine blocks currents through mammalian nicotinic acetylcholine receptor channels by interaction with both the open and the closed state. **Anesth Analg**, 1996;83:830-836.

SMITH D. J., AZZARO A. J., SALDIVAR S. B. Properties of the optical isomers and metabolites of ketamine on the high affinity transport and catabolism of monoamines. **Neuropharmacology**, 1981;20:391-396.

SORENSEN J., BENGTSSON A., BACKMAN E., ET AL. Análise da dor em pacientes com fibromialgia. **Scand J Rheumatol** 1995; 24: 360-5.

STANNARD CF, PORTER GE. Ketamine hydrochloride in the treatment of phantom limb pain. **Pain** 1993; 54: 227-30.

TAKAHASHI H., MIYAZAKI M., NANBU T., ET AL. O antagonista do receptor de NMDA, ketamina, elimina a dor neuropática após administração epidural em um caso clínico. **Pain** 1998; 75: 391-4.

TOSUN Z., ESMAOGLU A., CORUH A. Propofol-ketamine vs propofol-fentanyl combinations for deep sedation and analgesia in pediatric patients undergoing burn dressing changes. **Pediatr Anesth**, 2008;18:43-47.

TURHANOGLU S., KARARMAZ A., ÖZYILMAZ M. A., ET AL. Effects of different doses of oral ketamine for premedication of children. **Eur J Anaesthesiol**, 2003;20:56-60.

VAN DER LINDEN P., GILBART E., ENGELMAN E. Comparison of halothane, isoflurane, alfentanil, and ketamine in experimental septic shock. **Anesth Analg**, 1990;70:608-617.

VISSER E., SCHUG S. The role of ketamine in pain management. **Biomed Pharmacother**, 2006;60:341-348.

WALKER S. M., COUSINS M. J. Reduction in hyperalgesia and intrathecal morphine requirements by low-dose ketamine infusion. **J Pain Symptom Manage**, 1997; 14: 129-32.

WHITE P. F., WAY W. L., TREVOR A. J. Ketamine - its pharmacology and therapeutic uses. **Anesthesiology**, 1982;56:119-136

WOLFE R. R., LOEHR J. P., SCHAFFER M. S. Hemodynamic effects of ketamine, hypoxia and hyperoxia in children with surgically treated congenital heart disease residing greater than or equal to 1,200 meters above sea level. **Am J Cardiol**, 1991;67:84-87.



Como citar este artigo (Formato ABNT):

MACÊDO, Jacquelinny Lopes de; PASCOAL, Mondeyv de Freitas; MAIA FILHO, Pedro Hugo Bezerra; VENÂNCIO, Ana Carolyn de Castro; TELES, Francisca Priscila Sampaio Cruz; MASCARENHAS, Whallyson Pinheiro; BATISTA, Hermes Melo Teixeira. Utilização da Cetamina no Tratamento da Dor Aguda/Crônica em Seres Humanos. **Id on Line Rev.Mult. Psic.**, 2019, vol.13, n.44, p. 169-184. ISSN: 1981-1179.

Recebido: 12/12/2018

Aceito 05/01/2019