

Ketamina, da anestesia ao uso abusivo: artigo de revisão

Ketamine, from anesthesia to abusive use: review article

Francisca Charliane Carlos da Silva¹, Rodrigo Tavares Dantas¹, Maria do Carmo de Oliveira Citó², Maria Izabel Gomes Silva³, Silvânia Maria Mendes de Vasconcelos⁴, Marta Maria de França Fonteles⁵, Glauce Socorro de Barros Viana⁶, Francisca Cléa Florenço de Sousa⁷

RESUMO

Objetivo. Realizar uma revisão bibliográfica sobre a ketamina, enfocando aspectos químicos e farmacocinéticos, seus mecanismos de ação, efeitos farmacológicos, usos terapêuticos, bem como aborda o uso da ketamina como droga de abuso. Ketamina. **Método.** Estudo de revisão bibliográfica através das bases de dados Pubmed, SciELO, Lilacs e Medline, na qual foram selecionados estudos clássicos e recentes relevantes para a discussão do tema abordado. **Resultados.** Após análise dos artigos selecionados, conclui-se que a ketamina apresenta perspectivas promissoras. Alguns estudos demonstraram propriedades analgésicas em relação à dor pós-operatória e outros revelaram uma ação antidepressiva rápida. Além disto, a ketamina também apresentou efeitos neuroprotetores em vários estudos animais. Embora a ketamina seja um campo promissor, essas ações precisam ser melhor investigadas. Atualmente, observou-se que o seu uso não se restringe apenas à prática clínica ou pesquisa, sendo frequentemente utilizada como droga de abuso pelos jovens em festas como um potente alucinógeno. **Conclusão.** Pesquisas sobre o uso recreacional da ketamina também são necessárias, especialmente no Brasil, assim como dados que mostrem a morbidade e mortalidade pelo uso desta substância como droga de abuso.

Unitermos. Ketamina, Anestesia, Analgesia, Depressão, Drogas de Abuso.

Citação. Silva FCC, Dantas RT, Citó MCO, Silva MIG, Vasconcelos SMM, Fonteles MMF, Viana GSB, Sousa FCF. Ketamina, da anestesia ao uso abusivo: artigo de revisão.

1. Enfermeiro, Mestrando em Farmacologia – UFC, Fortaleza-CE, Brasil.
2. Enfermeira, Doutoranda em Farmacologia - UFC, Fortaleza-CE, Brasil.
3. Farmacêutica, Doutora em Farmacologia – UFC, Fortaleza-CE, Brasil.
4. Enfermeira, Doutora em Farmacologia, Professora adjunta do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Atuação em Neuropsicofarmacologia – UFC, Fortaleza-CE, Brasil.
5. Farmacêutica, Pós-Doutorado pela University of Auckland, Nova Zelândia, Professora adjunta do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Ceará. Atuação em Neurofarmacologia – UFC, Fortaleza-CE, Brasil.
6. Farmacêutica, Pós-Doutorado pela University of Maryland System, Professora adjunta do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, Atuação em Neuropsicofarmacologia – UFC, Fortaleza-CE, Brasil.
7. Farmacêutica, Doutora em Farmacologia e Professora adjunta do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará – UFC, Fortaleza-CE, Brasil.

ABSTRACT

Objective. To do a bibliographic review about ketamine, focusing chemical and pharmacokinetic aspects, and its mechanisms of action, pharmacological effects, uses on therapeutic practice and approach ketamine uses as abuse drug. **Method.** In the present study, a literature review on ketamine was performed using the database electronic Pubmed, Medline and Lilacs. Relevant classic and recent studies related to the ketamine theme were selected. **Results.** After analysis of the selected studies, promising prospects for ketamine were identified. Some studies have demonstrated analgesic properties in relation to postoperative pain, while other revealed a rapid antidepressant action from ketamine. Furthermore, this drug also showed neuroprotective effects in several animal studies. However, such actions need to be better investigated. Recently, it has been observed that ketamine use is not restricted only to clinical practice or research. It has also been often abused for its hallucinogenic properties by teenagers and young adults at dance parties. **Conclusion.** So, researches on recreational use of ketamine, as well as data showing morbidity and mortality from its use as a drug of abuse are also necessary.

Keywords. Ketamine, Anesthesia, Analgesia, Depression, Drug Abuse.

Citation. Silva FCC, Dantas RT, Citó MCO, Silva MIG, Vasconcelos SMM, Fonteles MMF, Viana GSB, Sousa FCF. Ketamina, da anestesia ao uso abusivo: artigo de revisão.

Trabalho realizado no Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza-CE, Brasil.

Endereço para correspondência:

Dra. Francisca CF Sousa
Departamento de Fisiologia e Farmacologia,
Faculdade de Medicina, UFC.
R Cel. Nunes de Melo, 1127
CEP 60430-270, Fortaleza-CE, Brasil.
Tel: (85) 3366-8337 / fax: 3366-8333
E-mail: cleaflorenco@yahoo.com.br

Revisão
Recebido em: 27/10/08
Aceito em: 13/02/09
Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

O uso de drogas psicoativas não é um evento novo no repertório humano, mas uma prática milenar e universal, não sendo, portanto, fenômeno exclusivo da época em que vivemos. Na antiguidade, drogas originárias de plantas eram usadas como medicação para as mais diversas doenças. Drogas também eram usadas em homenagem aos deuses em rituais sagrados. A partir do século XVI, o uso de drogas entrou em nova fase: com a Era das Navegações, os europeus entraram em contato com diferentes culturas, sobretudo quando colonizaram o continente americano, entrando pela primeira vez em contato com a cocaína usada pelos nativos do Andes, com o tabaco que já era usado pelas tribos indígenas da América do Norte, com o haxixe quando faziam comércio com os árabes e com o ópio no Extremo Oriente^{1,2}.

A partir de então, a Europa importou essas drogas, que passaram a ser utilizadas por aproximadamente três séculos como tônicos, fortificantes e remédios, para as mais variadas patologias. Mas foi apenas no século XIX que os problemas decorrentes desse uso indiscriminado começaram a despertar a atenção, e no século XX, ocorreram verdadeiras epidemias de abuso e dependência de substâncias psicoativas¹.

Atualmente, o consumo de drogas psicoativas tem se tornado um tema cada vez mais preocupante. Isto se deve ao fato de ser um fenômeno social e constituir-se em uma das principais questões na saúde pública. Os possíveis danos resultantes do consumo dessas substâncias, decorrem tanto do próprio uso das substâncias químicas quanto da vivência do processo de dependência. Problemas graves de comportamento e de saúde – como doenças hepáticas, contaminação pelo HIV, acidentes de trânsito são exemplos desses danos³.

As drogas psicoativas podem ser classificadas em três tipos: depressoras, alucinógenas e estimulantes. As depressoras alteram o processamento de captação das informações pelo cérebro, dificultando e atrasando esse mecanismo, exemplo o álcool, ópio e morfina. As alucinógenas tendem a despersonalizar os usuários, como a maconha, LSD e heroína. Já as estimulantes causam aumento do processamento cerebral, resultando em situações de êxtase e grande agitação, como a cocaína, crack, ecstasy, anfetaminas e cafeína¹.

O cloridrato de ketamina produz efeitos tanto alucinógenos quanto estimulantes, sendo sintetizado pela primeira vez em 1962 pelo farmacêutico americano Calvin Stevens no laboratório Parke & Davis por ocasião de pesquisas para substituição dos anestésicos

de fenciclidina (PCP), sendo nomeada inicialmente de "CI581"⁴. Usada principalmente como anestésico, produz um tipo de anestesia diferente denominada anestesia dissociativa que se caracteriza por um estado cataléptico. Este fenômeno parece resultar da dissociação funcional e eletrofisiológica entre os sistemas tálamo-neocortical e límbico⁵.

Alguns estudos relatam ainda um potencial antidepressivo da ketamina^{6,7}. Além disso, a ketamina é capaz de restabelecer psicoses em pacientes esquizofrênicos remittentes. Esta substância tem sido usada para avaliar sintomas positivos e negativos da esquizofrenia humana tais como os déficits auditivos e visuais; alterações nas regiões límbico cortical, formação hipocampal, núcleo accumbens, e amígdala basolateral; aumento cerebral do fluxo sanguíneo no córtex cingulado anterior e redução cerebral do fluxo sanguíneo no hipocampo e córtex visual primário^{8,9}.

Devido a suas ações farmacológicas, na metade da década de 90, ela foi acionada ao DEA (Drug Enforcement Administration), um órgão que classifica substâncias psicoativas, como uma droga emergente. Atualmente, seu uso é permitido apenas quando ministrado por médicos e veterinários, sendo mais utilizada na indução e manutenção da anestesia⁴. Entretanto, o uso da ketamina não tem sido restrito à prática clínica e pesquisa, uma vez que, atualmente, tem sido frequentemente utilizada como droga de abuso pelos jovens em festas, denominadas então de "club drug". A associação entre diversas drogas de abusos é comum nessas festas, podendo causar intoxicações fatais nos usuários¹⁰.

O presente trabalho apresenta uma revisão da literatura científica sobre a ketamina, enfocando aspectos químicos e farmacocinéticos, seus mecanismos de ação, efeitos farmacológicos, usos terapêuticos, bem como aborda o uso da ketamina como droga de abuso.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica de base descritiva realizada no período de setembro a dezembro de 2008 com o levantamento de dados pesquisados na literatura com o objetivo de selecionar estudos clássicos e recentes relevantes para a discussão do tema abordado encontrados em bibliotecas virtuais e base de dados como Pubmed, SciELO, Lilacs e Medline, utilizando a combinação dos seguintes descritores: ketamina, anestesia, analgesia, depressão, neuroproteção e drogas de abuso e suas respectivas traduções nos idiomas inglês e espanhol.

RESULTADOS

QUÍMICA E FARMACOCINÉTICA

A Ketamina, 2-(o-clorofenil)-2-(metilamino)-ciclohexanona, é uma arilcicloalquilamina derivada da fenciclidina com peso molecular de 238 daltons e pKa de 7,5¹¹. É comercialmente utilizada como uma mistura racêmica de dois isômeros opticamente ativos (enantiômeros), o S(+) e o R(-) associada aos conservantes cloreto de benzetônio e ao clorbutanol^{12,13}.

Esses isômeros possuem propriedades farmacológicas diferentes. O FDA (Food and Drugs Administration), em 1992 alertou para o fato de que a separação de estereoisômeros não estava recebendo atenção adequada no desenvolvimento comercial de drogas. A despeito das dificuldades técnicas e do alto custo, o foco nesse horizonte poderia abrir novas possibilidades terapêuticas¹². Estudos em animais demonstraram que a S(+) ketamina tem aproximadamente quatro vezes mais afinidade para a área de ligação da fenciclidina no receptor NMDA do que a R(-) ketamina^{14,15}. A S(+) ketamina é 2 vezes mais potente que a forma racêmica para prevenir a sensibilização central da medula espinhal¹⁶. Devido a S(+) ketamina ter uma maior afinidade pelo receptor e apresentar farmacocinética similar à forma racêmica, esta poderia ser uma droga clinicamente interessante¹³⁻¹⁷.

A ketamina é metabolizada através de oxidação pelas enzimas microssomais hepáticas em três metabólitos ativos: norcetamina, 5OH-cetamina e 4OH-cetamina, sendo a norcetamina o principal metabólito ativo, apresentando um terço a um quinto da potência da droga original. Todos os metabólitos são hidroxilados a hidroxinorcetina e em seguida conjugados a derivados glicuronídeos hidrossolúveis e excretados na urina. Além do fígado, o metabolismo ocorre em menor proporção nos rins, intestino e pulmões^{5,14-18}. Apresenta alta lipossolubilidade e fraca ligação as proteínas plasmáticas (10 a 30%), resultando em grande volume de distribuição (aproximadamente 3l.kg⁻¹), logo a ação do fármaco é mais rápida. Seu clearance de eliminação é relativamente alto (1000 a 1600 mL.min⁻¹), o que confere uma meia-vida curta em torno de 2 a 3 horas⁵.

A norcetamina, principal metabólito da ketamina, tem um poder avaliado em torno de 20% da molécula inicial, ou seja, 1/3 a 1/4 da potência da droga original e surge no sangue dentro de 2 a 3 minutos após a injeção intravenosa de um bolus de ketamina, atingindo um pico plasmático em 30 minutos. Porém, suas concentrações são persistentes por mais de cinco horas após a administração, gerando uma eliminação

lenta e um grande potencial de acúmulo. A biodisponibilidade pela via intramuscular é de 93% e atinge pico plasmático em cinco minutos. Entretanto, por via oral ocorre extenso metabolismo de primeira passagem e a biodisponibilidade torna-se limitada, cerca de 20%. A ketamina é rapidamente absorvida para a circulação sistêmica após injeção peridural com biodisponibilidade de 77%. A administração de ketamina por via intranasal e retal, apresenta biodisponibilidade de 50 e 25%, respectivamente⁵⁻¹¹.

MECANISMO DE AÇÃO

A neurofarmacologia da ketamina é complexa, uma vez que a mesma interage com vários tipos de receptores em diversos locais de ligação, incluindo os receptores de glutamato, tanto NMDA (N-metil-D-aspartato) quanto não-NMDA; opióides; gabaérgicos; serotoninérgicos; além de agir, direta ou indiretamente, sobre as monoaminas (acetilcolina, noradrenalina e dopamina)⁵.

Ações nos Receptores de Glutamato NMDA

Os receptores de glutamato NMDA são receptores inotrópicos ativados pelo glutamato, principal neurotransmissor excitatório do SNC. O glutamato desempenha um importante papel na regulação da plasticidade sináptica, no aprendizado e memória, sendo encontrado em aproximadamente 80% dos neurônios¹⁹. O canal do receptor é permeável ao cálcio e em menor grau ao sódio e ao potássio. Ligação simultânea do glutamato com a glicina, um co-agonista, é obrigatória para a ativação deste receptor. O magnésio de maneira voltagem-dependente bloqueia o canal em repouso e a abertura ocorre somente mediante despolarização e ligação simultânea dos "agonistas"²⁰.

Os receptores NMDA são áreas pós-sinápticas de ação da ketamina para reduzir a estimulação do SNC. Esta droga liga-se ao receptor da fenciclidina no canal NMDA e inibe a ativação do canal pelo glutamato de maneira não-competitiva. O S(+), seu componente levógiro, tem três a quatro vezes mais afinidade pelo receptor do que o isômero R(-), refletindo as diferenças observadas na sua potência analgésica e anestésica¹⁵.

Ações nos Receptores de Glutamato Não-NMDA

Existem várias classes de receptores de glutamato não-NMDA que são ativados seletivamente por agonistas, dentre eles, quisqualato, AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato) ou cinato. Durante algum tempo não foi descrita nenhuma

ma interação da ketamina com estes receptores, entretanto, foi descoberto, por meio de estudos com modelos animais, que esta droga também atua mediante receptores de glutamato não-NMDA, provavelmente, através do sistema glutamato/NO/GMPc. A ativação dos receptores não-NMDA estimula a produção de óxido nítrico (NO), que em seguida aumenta a concentração de GMPc. A ketamina age inibindo estes receptores com consequente inibição da óxido nítrico sintase (NOS), enzima necessária à formação de NO²¹. A inibição NOS induzida pela ketamina, além de desenvolver um possível papel neuroprotetor e de ativação do sistema simpático, parece estar envolvida também com os efeitos analgésicos desta substância²².

Ações nos Receptores Opióides

As ações da ketamina sobre os receptores opióides acoplados à proteína G não parece ser responsável pela sua atividade analgésica²³. Visto que, a naloxona, antagonista opióide, não é capaz de reverter o efeito analgésico da ketamina. Isto pode ser explicado por uma afinidade 10 a 20 vezes inferior pelos receptores opióides do que pelo receptor NMDA, sugerindo que essa interação com os receptores opióides não é o principal mecanismo de sua ação analgésica¹³.

Entretanto, os efeitos adversos psicomiméticos da ketamina parecem estar relacionados com os receptores opióides kappa, já que os agonistas kappa produzem efeitos similares^{23,24}. Sua afinidade pelos receptores opióides é a seguinte $\mu > \kappa > \delta$ ²⁵. A S(+) ketamina apresenta afinidade duas a quatro vezes superior pelos receptores μ e κ do que a R(-) ketamina.

Interação com a Neurotransmissão Colinérgica, Noradrenérgica, Dopaminérgica e Serotonérgica

A ketamina, em concentrações clínicas, inibe a liberação de acetilcolina mediada pelo receptor NMDA. A inibição pós-sináptica do receptor nicotínico não apresenta importância clínica. Nos receptores muscarínicos também ocorre uma inibição, sendo que o isômero levógiro S(+) apresenta duas vezes mais afinidade pelo receptor do que o isômero dextrógiro R(-). A afinidade da ketamina para esse receptor é 10 a 20 vezes menor do que a apresentada para receptores NMDA¹². Os efeitos adversos comportamentais da ketamina podem estar relacionados à inibição da transmissão colinérgica¹⁸.

A R(-)-ketamina inibe a captação neuronal de noradrenalina e a S(+)-ketamina adicionalmente inibe a captação extra-neuronal, produzindo uma resposta sináptica prolongada e aumento da transferência de

noradrenalina para dentro da circulação, que pode ser observada no sistema cardiovascular pelo aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca e do débito cardíaco⁵.

A captação de dopamina também é inibida pela ketamina, o que pode levar a um aumento da atividade dopaminérgica central, sugerindo uma relação com os fenômenos de dependência química. Os sistemas dopaminérgicos, cortical e subcortical, estão funcionalmente relacionados com o sistema glutamatérgico. Por sua vez, a disfunção deste poderia precipitar sintomas psicóticos relacionados à esquizofrenia. Estes sintomas têm sido descritos após o uso da ketamina e a explicação para isso é que o bloqueio dos receptores NMDA interfere com a neurotransmissão dopaminérgica, a qual está envolvida com a esquizofrenia. Essas evidências levaram diversos autores a pesquisarem modelos propícios para maiores estudos na área, despertando, assim, a ketamina como um possível modelo de esquizofrenia²⁶.

Estudos demonstram que a captação neuronal de serotonina parece ser inibida pela ketamina, já que a metisergida, um antagonista serotonérgico (5-HT), é capaz de abolir o efeito analgésico da administração intratecal de ketamina. Isto implica que mecanismos serotonérgicos estão envolvidos nos efeitos analgésicos desta droga^{27,28}. A inibição da captação de serotonina também está relacionada às propriedades emetisantes da ketamina, visto que, a administração concomitante de ondansetron, um antagonista seletivo dos receptores 5-HT₃, inibe o efeito emetisante da ketamina por meio de sua ação nos receptores serotonérgicos^{13,29}.

EFEITOS FARMACOLÓGICOS

Os efeitos no sistema nervoso central provocados pela ketamina ainda se constituem um grande empecilho ao seu uso clínico abrangente^{24,30}. Em concentrações anestésicas causa efeitos dissociativos que são dependentes da dose e mais comuns em homens jovens e fortes. Os pacientes parecem estar em estado cataléptico, permanecendo com os olhos abertos e mantendo muitos reflexos, apesar de não serem seguramente protetores. Após sua administração, as pupilas dilatam-se moderadamente e ocorre nistagmo, lacrimejamento e salivação. Estes efeitos podem ser atenuados pelo uso concomitante de benzodiazepínicos, porém vale ressaltar que a amnésia promovida pela ketamina é menos pronunciada que por estes¹¹.

Devido a sua ação dissociativa, a ketamina produz efeitos psicológicos indesejáveis, principalmente no período pós-operatório, denominados de reações

emergenciais. Os mais comuns são: pesadelos, experiências extracorpóreas (sensação de flutuar fora do corpo) e ilusões. A incidência de alucinações varia de 5% a mais de 30% após doses usadas para indução anestésica e é mais comum em mulheres e menos comum em crianças. As pessoas com história de doença psiquiátrica apresentam alterações com maior frequência. A administração de grandes doses de ketamina por via intravenosa, de maneira rápida, causa mais efeitos psicomiméticos¹¹. Doses repetidas de ketamina utilizadas para promover sedação ou analgesia, principalmente em pacientes queimados podem causar tolerância, acarretando em aumento significativo da dose para produzir o mesmo efeito. Essa tolerância dura cerca de 3 dias³¹.

Em relação aos efeitos no sistema cardiovascular, a ketamina provoca aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca e do débito cardíaco. A dose equipotente de S(+)-ketamina, apesar de ser menor que a da mistura racêmica, causa alteração hemodinâmica semelhante. No entanto, em contraposição à maioria dos agentes anestésicos, a ketamina apresenta uma certa margem de segurança durante seu uso em pacientes com distúrbios cardiovasculares. Como a ketamina preserva a frequência cardíaca e a pressão atrial direita através de seus efeitos sobre o sistema nervoso simpático, foi usada para indução anestésica em pacientes com tamponamento cardíaco, pericardite restritiva e com doença cardíaca congênita com propensão a desvio do fluxo sanguíneo da direita para a esquerda¹¹. Ressalva é feita em relação ao seu uso em portadores de miocardiopatia isquêmica, nos quais provoca um efeito cardiodepressor. Esta ação provavelmente é resultante da redução crônica de catecolaminas observada nesta classe de pacientes³².

No sistema respiratório a ketamina causa mínima depressão respiratória, além de ter um efeito broncodilatador e manter os reflexos faríngeo e esofágico. O laringoespasma suficiente para necessitar de intubação produzido pela ketamina ocorre apenas em 0,02% dos casos³³. Quando a ketamina é administrada lentamente, geralmente a respiração é mantida. Entretanto a injeção intravenosa rápida de ketamina pode produzir apnéia transitória. A apnéia é mais frequente em neonatos³¹.

USOS TERAPÊUTICOS

Ketamina e Anestesia

A ketamina foi introduzida há aproximadamente 30 anos com o intuito de atuar como uma droga

monoanestésica que produzisse analgesia, perda da consciência e imobilidade¹³. Em decorrência de importantes efeitos colaterais, como alucinações, distúrbios proprioceptivos e a sensação de flutuar sobre o corpo, não conseguiu ampla aceitação clínica¹².

Entretanto, a ketamina tem importância clínica em algumas situações, como na indução da anestesia em pacientes com choque hemodinâmico; indução da anestesia em pacientes com asma ativa; sedação intramuscular em pacientes não cooperativos, particularmente em crianças; sedação em unidades de tratamento intensivo e na troca de curativos em pacientes queimados¹³.

Ainda há muitas controvérsias em relação ao melhor medicamento para induzir anestesia e que interfira o mínimo no estado hemodinâmico dos pacientes hipovolêmicos após o trauma. Estudos revelam que a ketamina mantém a função cardiovascular, preserva o transporte de oxigênio e causa apenas uma depressão respiratória temporária³⁴. Após a indução do anestésico ketamina em cães submetidos a um modelo experimental de choque hemorrágico, observou-se que houve aumento significativo da pressão venosa central, frequência cardíaca, pressão capilar pulmonar e do índice de resistência pulmonar vascular após a administração de ketamina³⁵. Apesar de novas investigações serem necessárias, a ketamina tem demonstrado ser uma droga segura para a indução anestésica em pacientes hipovolêmicos.

A ketamina não deve ser utilizada como agente anestésico isolado, pois possui ação analgésica visceral baixa e também devido à catalepsia, sugerindo assim a associação com outros produtos que antagonizem seus efeitos estimulantes simpáticos³⁶. Estudos mostram que a administração de ketamina juntamente com a dexmedetomidina na indução da anestesia não foi ideal, pois o efeito cataléptico da ketamina se sobressaiu. Já ao retirar a ketamina na indução e utilizando a dexmedetomidina isoladamente, notou-se a ausência do efeito cataléptico e ao associar a ketamina apenas na manutenção, observaram-se apenas pequenos tremores musculares³⁷.

Em um estudo com cães, verificou-se os efeitos cardiorespiratórios e analgésicos em dois grupos com associação de romifidina ou xilazina com ketamina e verificou-se que ambos os grupos apresentaram hipotermia, bradicardia, hipotensão e redução da frequência respiratória. Na anestesia em equinos verificou-se que a combinação de ketamina, éter gliceril guaiacolato e diazepam foi a melhor para induzir a anestesia³⁸.

Ketamina e Analgesia Preemptiva

A cirurgia e a inflamação tecidual desencadeiam aferência nociceptiva que pode desenvolver sensibilização periférica e hiperalgesia primária, aumentando a responsividade medular para estímulos, nocivos ou não, devido ao fenômeno de wind-up, e outros mecanismos, com indução de sensibilização central e potencialização de longa duração. O bloqueio desses mecanismos, antes do seu desenvolvimento, pode prevenir o aparecimento da sensibilização central.

Desta forma, analgesia preemptiva tem como objetivo enfatizar que a sensibilização central é induzida por estímulo nocivo pré e pós-operatório, consistindo em administrar medicação antinociceptiva antes do início da cirurgia. Tem sido usada para reduzir a dor, o consumo de analgésicos, ou ambos durante toda a intervenção¹².

Os neurotransmissores excitatórios atuando através de receptores NMDA têm sido envolvidos no desenvolvimento da sensibilização central e na potencialização de longa duração³⁹. Essa observação estimulou a avaliação de antagonistas dos receptores NMDA em vários modelos de dor. Na prática clínica, a ketamina representa um dos poucos antagonistas NMDA disponíveis, apresentando ainda propriedade analgésica não relacionada ao receptor NMDA, como a ativação do sistema inibitório descendente monoaminérgico, envolvidos na modulação de processos nociceptivos e geralmente ativados por opióides sistêmicos^{40,41}.

A ketamina tem sido testada em animais e em humanos através de vários modelos de dor e nocicepção. Foi demonstrado, em um ensaio clínico aleatório, que pacientes ao receberem doses repetidas de ketamina (pré-incisional e no intra-operatório) apresentaram menores escores de dor, menor consumo de analgésicos e melhora do humor⁴².

Pequenas doses de ketamina peridural, administradas antes da incisão, apresentam efeitos analgésicos mais eficazes do que administração por via venosa. Este resultado pode relacionar-se a alterações farmacocinéticas da administração peridural. Em estudo aleatório duplamente cego, a administração sistêmica de pequenas doses de antagonistas de NMDA associada à analgesia peridural controlada pelo paciente, com associação de morfina e bupivacaína diminui a dor, a demanda por analgésicos e a incidência de efeitos adversos associados ao uso da morfina peridural, como náuseas e prurido^{43,44}.

Estudos revelam que a ketamina em baixas doses é segura, agindo como um potente adjuvante dos opióides, tanto na qualidade do alívio da dor quanto

na redução da quantidade de opióide usada no período pós-operatório⁴⁵. Em crianças não foi evidenciado potencialização do efeito de opióides com ketamina por via endovenosa em apendicectomia⁴⁶.

Em pacientes usuários de drogas, o uso da ketamina reduziu a necessidade de opióides para o alívio da dor pós operatória, demonstrando seu potencial para o uso na tolerância crônica⁴⁷. Um estudo observacional revelou que a ketamina reduziu a incidência de náuseas e vômitos em cirurgia plástica, um menor índice de efeitos adversos e boa aceitação pelo paciente⁴⁸.

Estudos em animais têm demonstrado que a ketamina usada por via endovenosa diminui a sensibilização central causada pela formalina em gatos com medula espinhal seccionada no tronco encefálico, obtendo-se melhores resultados quando administrada antes da formalina. Outro estudo em ratos mostrou efeito antinociceptivo da ketamina, assim como outros verificaram redução acentuada da intensidade da dor neuropática induzida em ratos^{49,50}.

Apesar dos estudos mostrarem que a ketamina é capaz de reduzir a sensibilização central, a tolerância e a hiperalgesia induzida por opióides, o consumo de anestésicos, o uso de analgésicos, a incidência de efeitos adversos pós-operatórios, a nocicepção e a dor neuropática, deve-se aguardar maior número de estudos para avaliar a importância da ketamina na analgesia preemptiva.

Ketamina e Depressão

A depressão é uma das mais prevalentes e dispendiosas psicopatologias, sendo causa mundial de morbidade e mortalidade. A farmacoterapia da depressão é cara e largamente prescrita pelos médicos, porém menos da metade dos pacientes alcançam completa remissão após terapia com um único antidepressivo⁵¹. É amplamente aceito que pelo menos 20% dos pacientes com depressão não respondem adequadamente ao tratamento com as drogas antidepressivas, sendo necessária a descoberta de novas drogas antidepressivas⁵².

Além disso, as drogas utilizadas no tratamento da depressão demoram cerca de semanas a meses para produzir um efeito, resultando em morbidade considerável e risco aumentado para comportamento suicidas, principalmente nos primeiros 9 dias após o início do tratamento⁵³.

Estudos revelam que receptores NMDA têm um importante papel na etiologia das psicopatologias como a ansiedade e a depressão^{54,55}. Diversos estudos pré-clínicos têm demonstrado que antagonistas dos receptores NMDA, como o MK-801, AP7, CPP, ne-

ramexane e outros, exibem efeitos ansiolíticos e antidepressivos em ratos⁵¹.

Estudos clínicos sugerem que a administração aguda de ketamina reduz os sintomas de depressão em pacientes que sofrem de depressão maior⁶, e que pacientes com este tipo de depressão quando tratados com uma única dose de ketamina apresentaram rápidos efeitos antidepressivos e esses efeitos permaneceram por cerca de 1 semana⁷.

Evidências sugerem que o BDNF (Brain-derived-neurotrophic factor), uma das inúmeras proteínas endógenas envolvidas na manutenção da sobrevivência e no crescimento dos neurônios cerebrais e periféricos⁵⁶, pode estar relacionado com diversas psicopatologias. Dentro deste contexto, níveis reduzidos de BDNF foram encontrados em cérebros posmorte de pacientes com depressão⁵⁷ e foi visto que a infusão cerebral de BDNF produz efeitos antidepressivos em ratos⁵⁸.

Alguns estudos têm demonstrado que o tratamento antidepressivo crônico, mas não o agudo, induz um aumento da expressão de BDNF em hipocampo de roedores^{59,60}. Interessantemente, um estudo realizado mostrou que o tratamento agudo com altas doses de ketamina (50mg/kg) aumentou os níveis de BDNF em hipocampo de ratos, o que pode indicar que esse seria o provável mecanismo pelo qual a ketamina produziria ação antidepressiva rápida⁵¹.

Ketamina e Neuroproteção

A hipóxia e a isquemia cerebral desencadeiam uma cascata fisiopatológica que culmina em destruição e morte celular¹³. Neurônios isquêmicos liberam glutamato e causam uma superativação dos receptores NMDA que, por sua vez, aumentam os níveis intracelulares de cálcio e resulta em morte celular¹². Dessa forma, os antagonistas dos receptores NMDA têm sido alvo de estudos para a investigação de seus possíveis efeitos neuroprotetores.

Estudos em animais mostram que a ketamina administrada em grandes doses antes e após a lesão isquêmica reduziu o neurodéficit hipóxico e isquêmico, porém a administração de pequenas doses somente após a lesão não demonstrou efeito⁶¹. Outro estudo, que, utilizando modelo de traumatismo cerebral em ratos, demonstrou que a administração intraperitoneal de ketamina (180 mg/kg) 2 horas após a lesão reduziu o tamanho do infarto e o déficit neurológico⁶².

Foi observado que a S(+) ketamina pode ter propriedades neuroregenerativas, já que neurônios lesionados de ratos mostraram um aumento significativo da sobrevivência e do crescimento axonal quando foram

tratados com S(+) ketamina e que a GAP-43, proteína envolvida no crescimento e regeneração neuronal, apresentava níveis significativamente maiores quando comparados com o grupo controle não tratado^{63,64}.

Há muitas controvérsias a respeito da neuroproteção induzida por ketamina devido a diferenças de modelos experimentais, doses, início e duração do tratamento, entre outros fatores. Tem sido observado uma proteção praticamente completa do hipocampo após o tratamento prévio com ketamina⁶⁵, porém em outros estudos foi demonstrado que a ketamina pode intensificar a lesão neuronal durante episódios isquêmicos breves e exercer um efeito benéfico após uma isquemia prolongada⁶⁶. Já outros autores observaram que a ketamina não exerce efeitos sobre a isquemia global, enquanto outros observaram efeitos positivos⁶⁷.

No entanto, a ketamina pode ser neurotóxica. Estudos mostraram que neurônios do córtex cerebral de ratos estavam morfológicamente danificados após a aplicação de fenciclidina ou ketamina, porém isto poderia ser evitado pela administração de anticolinérgicos, diazepam ou barbitúricos¹³.

Portanto, embora a ketamina pareça ser uma droga promissora para o tratamento de pacientes com isquemia/hipóxia cerebral aguda, novos estudos ainda são necessários para inseri-la na prática clínica.

Ketamina como Droga de Abuso

O uso da ketamina não está restrito à prática clínica e pesquisa, uma vez que, atualmente, tem sido frequentemente utilizada como droga de abuso em clubes noturnos e festas conhecidas como “raves”⁶⁸. O primeiro caso de uso deste fármaco como droga de abuso foi descrito ainda no ano de 1971 na costa oeste dos Estados Unidos que, devido aos seus efeitos psicomiméticos, lhe atribuiu a expressão de “anestésico dissociativo”⁶⁹. No Reino Unido, no início dos anos 90, o uso recreacional da ketamina disseminou-se largamente⁷⁰.

Embora a cena contemporânea das “dance drugs” seja um fenômeno global, presente em muitos países, ela é um reflexo da expressão da cultura local. Durante os últimos anos o termo “club drugs” tem sido utilizado para definir um grupo heterogêneo de substâncias químicas em permanente evolução que são consumidas com fins recreacionais. Estas substâncias vem sendo extensivamente utilizadas, primeiramente pela cultura “rave” e depois pelo então denominado “club culture”. Estes movimentos são caracterizados pela busca de sensações amplificadas, combinando música eletrônica, uma “maratona” de dança e drogas

de abuso. Após alguns anos do predomínio do consumo de anfetaminas, atualmente o uso de outras substâncias está aumentando, principalmente drogas com efeitos alucinógenos, como a ketamina³².

Devido ao aumento de casos do uso abusivo desta droga na década de 1990, o FDA a classificou como droga de abuso. Trata-se de uma substância que age no sistema límbico e córtex cerebral, aumentando a excitação elétrica dessas regiões, além dos gânglios da base e hipocampo, causando elevação do tônus simpático⁷¹.

Os usuários recreacionais da ketamina a denominam popularmente de “Special K”, “Vitamina K” ou simplesmente “K”^{72,73} e são atraídos pelos efeitos da droga, tais como elevação do humor, euforia, distorções visuais e auditivas, sensações eróticas, empatia, sensação de flutuação sobre o próprio corpo, dentre outros^{10,74}. O uso recreativo da ketamina nos Estados Unidos, em especial por usuários de drogas injetáveis, vem aumentando em grupos de risco, como homossexuais masculinos, e jovens marginalizados⁷⁵.

Estudos em usuários de drogas injetáveis revelaram que a ketamina não é a primeira droga injetável e nem a droga de escolha. Frequentemente, a primeira injeção de ketamina ocorre no contexto do uso de polidrogas e em idades mais avançadas (média de 19 anos)⁷⁶. Outro estudo realizado entre usuários de ecstasy mostra que 29,5% destes fizeram uso de polidrogas e que a ketamina era a droga mais comumente associada (60%)⁷⁷.

Estudos prévios relatam que a ketamina tem ação semelhante a outras drogas de abuso, tais como cocaína e anfetamina, com capacidade de induzir sensibilização após a administração repetida⁷⁸. Considerando que a sensibilização está relacionada com a dependência causada por estas drogas, estudos demonstraram que o uso repetido da ketamina pode, de fato, levar a um padrão compulsivo de seu uso, mesmo após a administração de baixas doses⁷⁹. Desta forma, ocorrendo ou não a dependência após o uso repetido desta substância, os dados apresentados pelo referido estudo, mostram alterações comportamentais e psicoativas que podem causar prejuízos aos usuários.

Muitos dos efeitos psicomiméticos dessa droga são transitórios, reversíveis e influenciados pelas condições de tempo, dose e administração⁸⁰. Doses baixas de ketamina, utilizadas pelos adictos, produzem melhora no humor e sintomas psiquiátricos como perda da realidade, despersonalização, alucinações visuais, sonhos prazerosos ou não⁸¹, perda de atenção, de habilidade de aprendizado e de memória. Doses mais altas cau-

sam vômitos, fala arrastada, amnésia, redução da função motora, delírio com ou sem agitação psicomotora, movimentos tônicos-clônicos, taquicardia ou bradicardia, hipotensão e depressão respiratória⁷⁰.

Usuários de altas doses reportam experiências como saída do próprio corpo ou proximidade à morte, como também distúrbios visuais ou flashbacks que podem durar dias ou semanas após a exposição. Os possíveis efeitos sobre a cognição ou psiquiátricos, produzidos pelo uso da droga em longo prazo, não foram suficientemente estudados em usuários⁷³. Tolerância e dependência foram relatadas⁸², porém estudos adicionais são necessários para se determinarem os sintomas da retirada e um tratamento eficaz para ela.

Diversas pesquisas têm sido realizadas com o objetivo de revelar as alterações comportamentais e neuroquímicas causadas pelo uso recreacional da ketamina. Estudo com animais, utilizando-se modelos de depressão e ansiedade revelou que o tratamento agudo com ketamina, nas doses de 30 e 100 mg/kg, no teste do nado forçado induziu um comportamento depressivo. A ketamina em ambas as dosagens causou hiperlocomoção, podendo estar relacionado com ação de agonista dopaminérgico. Entretanto, a ketamina em doses altas causou inicialmente hipolocomoção, sugerindo uma ativação dos neurônios noradrenérgicos e serotoninérgicos⁸³.

Em roedores e macacos, doses agudas e subanestésicas de antagonistas do receptor NMDA produzem fenômenos comportamentais, tais como hiperlocomoção, aumento do comportamento estereotipado, déficits cognitivos e sensoriomotores e impedimento da interação social. Antagonistas do receptor NMDA aumentam os níveis extracelulares da dopamina e glutamato bem como os níveis de noradrenalina e acetilcolina no córtex pré-frontal^{84,85}.

A ketamina utilizada em doses subanestésicas induz um quadro de esquizofrenia em humanos, incluindo sintomas positivos e negativos e alterações na eletrofisiologia do processo de informação cortical⁸⁶⁻⁸⁸. Muitos investigadores sugerem que a exposição repetida do receptor NMDA aos antagonistas pode levar a um quadro de esquizofrenia superior aos efeitos de uma única dose destas drogas. A ketamina e a fenciclidina, antagonistas não-competitivos do receptor de NMDA, exacerbaram sintomas psicóticos em pacientes esquizofrênicos e induziram sintomas positivos e negativos semelhantes a essa doença em indivíduos saudáveis⁸⁷. Estudos também demonstraram que a administração de ketamina (0,1 ou 0,5 mg/kg) em indivíduos saudáveis produziu comportamento semelhante aos sinto-

mas positivos e negativos da esquizofrenia, bem como alterações da percepção, prejuízo na fluência verbal e sintomas similares ao estado dissociativo⁵⁵. Desta forma, os usuários recreacionais de ketamina, podem desenvolver sintomas semelhantes aos da esquizofrenia, já que fazem uso frequente desta droga. Estudo recente revelou que usuários recreacionais de ketamina desenvolveram aumento na dissociação e sintomas similares a esquizofrenia na noite em que fizeram uso da droga. Porém, após 3 dias do uso da ketamina, estes achados não foram observados⁸⁸.

Apesar das ações psicomiméticas serem os principais efeitos adversos decorrentes do uso recreacional de ketamina, outros efeitos tem sido relatados. Estudos mostraram que 10 usuários recreacionais de ketamina por 1 a 4 anos apresentavam diversos sintomas urinários do trato inferior, como disúria, aumento da frequência, urgência urinária, incontinência e hematúria. Além disto, todos os usuários tiveram uma diminuição da capacidade funcional da bexiga para cerca de 30 a 100 ml diária. A maioria apresentava hidronefrose e cerca da metade apresentava algum prejuízo renal. Portanto, estes achados sugerem que o uso crônico de ketamina pode acarretar em insuficiência renal crônica. A etiologia dessas alterações ainda é desconhecida, podendo ser devido a danos cerebrais ou na medula espinhal a causa para essa disfunção. Outra causa sugerida é que ocorram efeitos tóxicos diretos da ketamina e seus metabólitos sobre a mucosa do trato urinário inferior. Além disto, os usuários de ketamina, muitas vezes, usam outras drogas que poderiam colaborar com o aparecimento dessa disfunção⁸⁹. Novas investigações são necessárias para determinar a exata causa dessa patologia.

Paradoxalmente ao seu uso como droga de abuso, a ketamina tem sido utilizada no tratamento de usuários de drogas. Estudos revelam que o tratamento destes usuários com ketamina aumenta significativamente o tempo de abstinência. Um estudo realizado com dependentes de heroína mostrou que após um ano, 50% dos dependentes que fizeram sessões repetidas com ketamina mantiveram-se em abstinência⁹⁰. Outro estudo desta vez realizado com dependentes de álcool mostrou que 60% dos pacientes alcoólicos que fizeram o tratamento com ketamina permaneceram mais de um ano em total abstinência⁹¹.

O uso da ketamina como droga de abuso vem aumentando no mundo, inclusive no Brasil. No entanto, os efeitos adversos que esta pode ocasionar quando usada de forma abusiva e indiscriminada, ainda não foram suficientemente estudados⁷³. Os fenômenos de

tolerância e dependência têm sido descritos⁸², mas estudos adicionais são necessários para se determinar os sintomas de abstinência, assim como formas eficazes de tratá-la.

CONCLUSÃO

A ketamina é uma droga de neurofarmacologia complexa, uma vez que a mesma interage com vários tipos de receptores em diversos locais de ligação, incluindo os receptores de glutamato, tanto NMDA quanto não-NMDA, opióides, gabaérgicos, serotoninérgicos, além de agir, direta ou indiretamente sobre as monoaminas (acetilcolina, noradrenalina e dopamina)⁵. Foi introduzida inicialmente com o intuito de atuar como uma droga monoanestésica que produzisse analgesia, perda da consciência e imobilidade. No entanto, não conseguiu ampla aceitação clínica devido à ocorrência de importantes efeitos colaterais, como alucinações, distúrbios proprioceptivos e a sensação de flutuar sobre o corpo.

É possível que seja necessário revisar as indicações para o uso da ketamina, tendo em vista o conhecimento atual¹³. A ketamina tem apresentado perspectivas promissoras. Estudos recentes envolvendo seus mecanismos de ação, efeitos neuronais e analgésicos motivaram sua reavaliação e ampliação de seu uso. Ademais, a disponibilidade do isômero S(+) ketamina que poderia causar menos efeitos adversos do que a mistura racêmica despertou novamente o interesse por esta droga. Vários estudos têm demonstrado propriedades de analgesia preemptiva da ketamina em relação à dor pós-operatória. Outros estudos revelaram uma ação antidepressiva rápida da ketamina. Além disto, a ketamina apresentou efeitos neuroprotetores em estudos animais. Embora a ketamina seja um campo promissor, essas ações precisam ser melhor estudadas para serem utilizadas na clínica.

No entanto, o seu uso não tem sido restrito à prática clínica e pesquisa. A ketamina apresenta potentes efeitos alucinógenos que produz nos usuários melhora do humor, despersonalização, delírios, sensação de flutuar fora do corpo, depressão respiratória, podendo levar à morte. Com uma frequência cada vez maior vem sendo encontrada em festas, disseminando-se como droga de abuso, na maioria das vezes em associação com outras substâncias, sempre na busca de sensações ampliadas.

Além disto, há um número de efeitos potenciais da ketamina que podem ser descritos como adversos ou prejudiciais, com uma crescente evidência de sintomas de tolerância e dependência entre seus usuários

recreativos. Uma síndrome de abstinência, incluindo características psicóticas, está começando a ser descrita. Mais pesquisas sobre o uso recreacional da ketamina são necessárias, em especial no Brasil, bem como dados que mostrem a morbidade e mortalidade pelo uso desta substância como droga de abuso.

Concluindo, embora um campo promissor, o papel da ketamina na analgesia, depressão e neuroproteção precisa ser melhor investigado. Da mesma forma, a sua utilização como droga de abuso requer exaustiva investigação científica.

REFERÊNCIAS

1. Focchi GRA. Dependência de drogas: uma abordagem para leigos. *Psychiatr on line Braz* 2004;9:1-15.
2. Pratta EMMS, Santos MA. Levantamento dos motivos e dos responsáveis pelo primeiro contato de adolescentes do ensino médio com substâncias psicoativas. *SMAD. Rev Elet Saúde Mental Álcool Drog* 2006;2:1-17.
3. Laranjeira R, Surjan J. Conceitos básicos e diagnóstico. *J Bras Depend Quím* 2001;2:2-6.
4. Smith KM, Larive LL, Romanelli F. Club drugs: methylenedioxymethamphetamine, flunitrazepam, ketamine, hydrochloride and γ -hydroxybutyrate. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59:1067-76.
5. Garcia JBS. Cetamina uma nova leitura. *Prática Hospitalar*. 2007;53:214-6.
6. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;47:351-4.
7. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-Methyl-D-Aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2006;63:856-64.
8. Umbricht D, Schmid L, Koller R, Vollenweider FX, Hell D, Javitt DC. Ketamine-induced deficits in auditory and visual cortex-dependent processing in healthy volunteers: implications for models of cognitive deficits in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatr* 2000;57:1139-47.
9. Duncan EJ, Madonick SH, Parwani A, Angrist B, Rajan R, Chakravorty S, et al. Clinical and sensorimotor gating effects of ketamine in normals. *Neuropsychopharmacol* 2001;25:72-83.
10. Glabe RS. Acute toxic effects of club drugs. *J Psych Drugs* 2004;36:303-13.
11. Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM, Garcia JBS. Cetamina e Analgesia Preemptiva. *Rev Bras Anestesiol*. 2004;54:739-52.
12. Luft A, Mendes FF. S(+) Cetamina em Baixas Doses: Atualização. *Rev Bras Anestesiol*. 2005;55:460-9.
13. Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: Teaching an Old Drug New Tricks. *Anesth Analg*. 1998; 87: 1186-93.
14. Hemelrijck JV, White P. Nonopioid Intravenous Anesthesia. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (eds.). *Clinical Anesthesia*. 3th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, p.312-27.
15. Pleninger EG, Durieux ME, Himmelseher S. Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers. *Anesthesiol* 2002;96:357-66.
16. Jaksch W, Lang S, Reichhalter R, Raab G, Dann K, Fitzal S. Perioperative small-dose S(+)-ketamine has no incremental beneficial effects on postoperative pain when standard-practice opioid infusions are used. *Anesth Analg*. 2002;94:981-6.
17. Lauretti GR, Lima ICPR, Buscatti RY, Reis MP. Avaliação clínica dos efeitos hemodinâmicos, analgésicos, psicodélicos e de bloqueio neuromuscular da cetamina racêmica e de seu S(+) isômero. *Rev Bras Anestesiol*. 2000;50:357-62.
18. Duval neto GF. Anestésicos Venosos. In: Manica J (eds.). *Anestesiologia*

- Princípios e Técnicas. 3th ed. Porto Alegre: Artmed, 2004, p.560-97.
19. Bannerman DM, Good MA, Butcher SP, Ramsay M, Morris RG. Distinct components of spatial learning revealed by prior training and NMDA receptor blockade. *Nature*. 1995;378:182-6.
20. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Farmacologia*. 6ª. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007, 920p.
21. Gonzales JM, Loeb AL, Reichard PS, Irvine S. Ketamine inhibits glutamate-, N-methyl-D-aspartate- and quisqualate-stimulated cGMP production in cultured cerebral neurons. *Anesthesiology*. 1995;82:205-13.
22. Gordh T, Karlsten R, Kristensen J. Intervention with spinal NMDA, adenosine and NO systems for pain modulation. *Ann Med*. 1995;27:229-34.
23. Hustveit O, Maurset A, Oye I. Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, and muscarinic receptors. *Pharmacol Toxicol*. 1995;77:355-9.
24. Raeder JC, Stenseth LB. Ketamine: a new look at an old drug. *Curr Opin Anesthesiology*. 2000;13:463-8.
25. Smith DJ, Bouchal RL, deSanctis CA, Monroe PJ, Amedro JB, Perrotti JM, et al. Properties of the interaction between ketamine and opiate binding sites in vivo and in vitro. *Neuropharmacology*. 1982;26:1253-60.
26. Vasconcelos SMM, Andrade MM, Soares PM, Chaves BG, Patrocínio MCA, Sousa FCF, et al. Cetamina: aspectos gerais e relação com a esquizofrenia. *Rev Psiq Clín* 2005;32:10-6.
27. Martin DC, Watkins CA, Adams RJ, Nason LA. Anesthetic effects on 5-hydroxytryptamine uptake by rat brain synaptosomes. *Brain Res*. 1988;455:360-5.
28. Crisp T, Perrotti JM, Smith DL, Stafinsky JL, Smith DJ. The local monoaminergic dependency of spinal ketamine. *Eur J Pharmacol*. 1991;194:167-72.
29. Tonelli DG, Andreolini R. Antagonistas 5-HT₃: uma nova classe de ansiolíticos? O exemplo do ondansetron. *Rev Psiq Clín* 2000;27:272-9.
30. Fisher K, Coderre TJ, Hagen NA. 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;20:358-73.
31. Craven R. Ketamine. *Anaesthesia*. 2007;62:48-53.
32. WHO, Expert Committee on Drug Dependence, thirty-four report. Geneva. 2006
33. Green SM, Li J. Ketamine in adults: what emergency physicians need to know about selection and emergence reactions. *Acad Emerg Med*. 2000;7:278-81.
34. Luna SPL, Nogueira CS, Cruz ML, Massone F, Castro GB. Romifidine or xylazine combined with ketamine in dogs premedicated with methotrimprazine. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*. 2000;37:93-8.
35. Fraga AO, Malbouisson LMS, Prist R, Silva MR, Auler Júnior JOC. Indução anestésica após o tratamento do choque hemorrágico: Estudo experimental comparando a ketamina e o etomidato. *Rev Bras Anestesiologia*. 2006;56:377-90.
36. Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson, GJ. Preanesthetics and anesthetic adjuncts. In: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson, GJ. Lumb & Jones veterinary anesthesia. 3th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, p.183-209.
37. Hatschbach E, Massone F, Santos GJG, Beier SL. Parametria da associação do midazolam ou diazepam em cães pré-tratados pela atropina e tratados pela dexmedetomidina e quetamina. *Cienc Rural*. 2006;36:536-43.
38. Guedes AGP, Natalini CC. Anestesia em equinos com síndrome cólica-análise de 48 casos e revisão de literatura. *Cienc Rural*. 2002;32:535-42.
39. Schulte H, Sollevi A, Segerdahl M. The synergistic effect of combined treatment with systemic ketamine and morphine on experimentally induced windup-like pain in humans. *Anesth Analg*. 2004;98:1574-80.
40. Pekoe GM, Smith DJ. The involvement of opiate and monoaminergic neuronal systems in the analgesia effects of ketamine. *Pain*. 1982;12:57-73.
41. Lodge D, Johnson KM. Noncompetitive excitatory amino acid antagonists. *Trends Pharmacol Sci*. 1990;11:81-6.
42. Argiriadou H, Himmelseher S, Papagiannopoulou P, Georgiou M, Kanakoudis F, Giala M, et al. Improvement of pain treatment after major abdominal surgery by intravenous S(+)-ketamine. *Anesth Analg*. 2004;98:1413-8.
43. Xie H, Wang X, Liu G, Wang G. Analgesic effects and pharmacokinetics of a low doses of ketamine preoperatively administered epidurally or intravenously. *Clin J Pain*. 2003;19:317-22.

44. Kararmaz A, Kaya S, Karaman H, Turhanoglu S, Ozyilmaz MA. Intraoperative intravenous ketamine in combination with epidural analgesia: postoperative surgery after renal surgery. *Anesth Analg.* 2003;97:1092-6.
45. Aida S, Yamakura T, Baba H, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. Preemptive analgesia by intravenous low-dose ketamine and epidural morphine in gastrectomy: a randomized double-blind study. *Anesthesiology.* 2000;92:1624-30.
46. Elhakim M, Khalafallah Z, El-Fattah HA, Farouk S, Khattab A. Ketamine reduces swallowing-evoked pain after paediatric tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47:604-9.
47. Haller G, Waerber JL, Infante NK, Clergue F. Ketamine combined with morphine for the management of pain in an opioid addict. *Anesthesiology.* 2002;96:1265-6.
48. Friedberg BL. Propofol ketamine anesthesia for cosmetic surgery in the office suite. *Int Anesthesiol Clin.* 2003;41:39-50.
49. Nagasaka H, Nakamura S, Mizumoto Y, Sato I. Effects of ketamine on formalin-induced activity in the spinal dorsal horn of spinal cord-transected cats: differences in response to intravenous ketamine administered before and after formalin. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000;44:953-8.
50. Burton AW, Lee DH, Saab C, Chung JM. Preemptive intrathecal ketamine injection produces a long-lasting decrease in neuropathic pain behaviors in a rat model. *Reg Anesth Pain Med.* 1999;24:208-13.
51. Garcia LS, Comim CM, Valvassori SS, Réus GZ, Barbosa LM, Andrezza AC, et al. Acute administration of ketamine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases BDNF levels in the rat hippocampus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32:140-4.
52. Crown WH, Finkelstein S, Berndt ER, Ling D, Poret AW, Rush AJ, et al. The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:963-71.
53. Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA.* 2004;292:338-43.
54. Javitt DC. Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry.* 2004;9:984-97.
55. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51:199-214.
56. Lewin GR, Barde YA. Physiology of the neurotrophins. *Annu Rev Neurosci.* 1996;19:289-317.
57. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res.* 2002;109:143-8.
58. Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav.* 1997;56:131-7.
59. Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci.* 1996;16:2365-72.
60. De Foubert G, Carney SL, Robinson CS, Destexhe EJ, Tomlinson R, Hicks CA, et al. Fluoxetine-induced change in rat brain expression of brain-derived neurotrophic factor varies depending on length of treatment. *Neuroscience.* 2004;128:597-604.
61. Hoffman WE, Pelligrino D, Werner C, Kochs E, Albrecht RF, Schulte am Esch J. Ketamine decreases plasma catecholamines and improves neurologic outcome from incomplete cerebral ischemia in rats. *Anesthesiology.* 1992;76:755-62.
62. Shapira Y, Lam AM, Eng CC, Laohaprasit V, Michel M. Therapeutic time window and dose response of the beneficial effects of ketamine in experimental head injury. *Stroke.* 1994;25:1637-43.
63. Himmelseher S, Aucther M, Pfenninger E, Georgieff M. S(+)-ketamine prevents loss of mitochondrial transmembrane potential, increases glucose uptake and induces GAP-43 and MAP-2 expression in hippocampal neurons after glutamate exposure. *Anesthesiology.* 1996;85:7-11.
64. Himmelseher S, Pfenninger E, Georgieff M. The effects of ketamine-isomers on neuronal injury and regeneration in rat hippocampal neurons. *Anesth Analg.* 1996;83:505-12.
65. Marcoux FW. Glutamate mediated excitotoxicity and experimental stroke. In: Kempinski O. Glutamate-transmitter and toxin. Munich: Zuckschwardt, 1993, p.76-85.
66. Church J, Zeman S. Ketamine promotes hippocampal CA1 pyramidal neuron loss after a short-duration ischemic insult in rats. *Neurosci Lett.* 1991; 123: 65-8.
67. Jantzen JP. Cerebral neuroprotection and ketamine. *Anaesthesist.* 1994;43:41-7.
68. Arditti J, Spadari M, de Haro L, Brun A, Bourdon JH, Valli M. Ketamine - Dreams and realities. *Acta Clinica Belgica.* 2002;57:31-3.
69. Siegel RK. Phencyclidine and ketamine intoxication: a study of four populations of recreational users. *NIDA Res Monogr.* 1978;21:119-47.
70. Jansen KL. Non-medical use of ketamine. *BMJ.* 1993;306:601-2.
71. Aguaviva JJ, Cuartero R, Martínez JL, Redondo LC, Río T, Foncillas B. Drogas de diseño: un Nuevo paciente crítico. Manejo de las intoxicaciones por drogas consumidas en macrofiestas. *Salud Rural.* 2003;20:1-9.
72. Dillon P, Copeland J, Jansen K. Patterns of use and harms associated with non-medical ketamine use. *Drug Alcohol Depend.* 2003;69:23-8.
73. Jansen KL, Darracot-Cankovic R. The nonmedical use of ketamine, part two: A review of problem use and dependence. *J Psychoactive Drugs.* 2001;33:151-8.
74. Freese TE, Miotto K, Reback CJ. The effects and consequences of selected club drugs. *J Subst Abuse Treat.* 2002;23:151-6.
75. Copeland J, Dillon P. The health and psycho-social consequences of ketamine use. *Int J of Drug Policy.* 2005;16:122-31.
76. Lankenau SE, Sanders B, Bloom JJ, Hathazi D, Alarcon E, Tortu S, et al. First injection of ketamine among young injection drug users (IDUs) in three U.S. cities. *Drug and Alcohol Dependence.* 2007;87:183-93.
77. Yen CF, Hsu SY, Cheng CP. Polysubstance use and its correlates in adolescent ecstasy users in Taiwan. *Addictive Behaviors.* 2007;32:2286-91.
78. Robinson TE, Berridge KC. *Addiction.* *Annu Rev Psychol.* 2003;54:25-53.
79. Trujillo KA, Zamora JJ, Warmoth KP. Increased Response to Ketamine Following Treatment at Long Intervals: Implications for Intermittent Use. *J Biopsych.* 2008;63:178-83.
80. Keilhoff G, Becker A, Grecksch G, Wolf G, Bernstein HG. Repeated application of ketamine to rats induces changes in the hippocampal expression of parvalbumin, neuronal nitric oxide synthase and cFOS similar to those found in human schizophrenia. *Neuroscience.* 2004;126:591-8.
81. Zaczyn JP, Galinkin JL. Psychotropic drugs used in anesthesia. Practice, abuse, liability and epidemiology of abuse. *Anesthesiology.* 1999;90:269-88.
82. Dotson JW, Ackerman DL, West LJ. Ketamine abuse. *J Drug Issues.* 1995;25:751-7.
83. Hayase T, Yamamoto Y, Yamamoto K. Behavioral effects of ketamine and toxic interactions with psychostimulants. *BMC Neurosci.* 2006;7:1-10.
84. Verma A, Moghaddam B. NMDA receptor antagonist impair prefrontal cortex function as assessed via spatial delayed alternation performance in rats: Modulation by dopamine. *J. Neurosci.* 1996;16:373-9.
85. O'Donnell P, Grace A.A. Phencyclidine interferes with hippocampal gating of nucleus accumbens neuronal activity in vivo. *Neuroscience.* 1998;87:823-30.
86. Oranje B, van Berckel BN, Kemner C, van Ree JM, Kahn RS, Verbaten MN. The Effects of a Sub-Anaesthetic Dose of Ketamine on Human Selective Attention. *Neuropsychopharmacology.* 2000;22:293-302.
87. Adler CM, Malhotra AK, Elman I, Goldberg T, Egan M, Pickar D, et al. Comparison of ketamine - induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia. *Amer J Psychiat.* 1999;156:1646-9.
88. Uhlhaas PJ, Millard I, Muetzelfeldt L, Curran HV, Morgan CJA. Perceptual organization in ketamine users: preliminary evidence of deficits on night of drug use but not 3 days later. *J of Psychopharmacology.* 2007;21:347-52.
89. Chu PS, Kwok SC, Lam KM, Chu TY, Chan SW, Man CW, et al. 'Street ketamine'-associated bladder dysfunction: a report of ten cases. *Hong Kong Med J.* 2007;13:311-3.
90. Krupitsky EM, Burakov AM, Dunaevsky IV, Romanova TN, Slavina TY, Grinenko AY. Single versus repeated sessions of ketamine-assisted psychotherapy for people with heroin dependence. *J Psychoactive Drugs.* 2007;39:13-9.
91. Krupitsky EM, Grinenko AY. Ketamine psychedelic therapy (KPT): a review of the results of ten years of research. *J Psychoactive Drugs.* 1997;29:165-83.