Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics

Journal homepage: www.ipebj.com.br/forensicjournal

Aspectos Farmacologicos e Toxicologicos da Cetamina: Uma Revisão de Literatura

Pharmacological and Toxicological Aspects of Ketamine: A Literature Review

Ketamina, Características Farmacológicas y Toxicológicas: Una Revisión de Literatura

Fernando Ponce¹, André Rinaldi Fukushima²

¹ Universidade de Guarulhos, SP, Brasil

² Universidade São Judas Tadeu, SP, Brasil

Received 12 January 2017

Resumo. A cetamina é um fármaco anestésico desenvolvido na década de 60 pelo laboratório estadunidense Parke & Davis, seu principal uso é anestesia em humanos e animais. É descrito na literatura como “anestésico dissociativo”, devido ao seu uso proporcionar uma intensa sensação de dissociação do meio, perda sensorial marcante e analgesia, assim como amnésia e paralisia do movimento, sem perda real da consciência. Possui propriedades que a tornam útil para procedimentos. Seu mecanismo de ação se baseia no antagonismo dos receptores glutamatérgicos ionotrópicos do tipo N-metil-D-aspartato. Segundo a hipótese glutamatérgica da esquizofrenia, a cetamina é empregada como um possível modelo da esquizofrenia, é utilizada em pesquisas com o intuito de recriar comportamentos semelhantes aos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia em cobaias. Atualmente seu uso ilícito tornou-se popular entre jovens, que a utilizam devido a suas propriedades alucinógenas e dissociativas, tal fato torna evidente a necessidade de maior conhecimento sobre suas propriedades toxicológicas.

Palavras-chave: Cetamina; Farmacologia; Toxicologia.

Abstract. Ketamine is an anesthetic drug developed in the 1960s by the American laboratory Parke & Davis, its main use is anesthesia in humans and animals. It is described in the literature as a "dissociative anesthetic," because of its use providing an intense sensation of

dissociation of the medium, marked sensorial loss and analgesia, as well as amnesia and paralysis of movement, without real loss of consciousness. It has properties that make it useful for Procedures. Its mechanism of action is based on the antagonism of N-methyl-D-aspartate-type ionotropic glutamatergic receptors. Following the glutamatergic hypothesis of schizophrenia, ketamine is used as a possible model of schizophrenia, it is used in research to recreate behaviors similar to the positive and negative symptoms of schizophrenia in guinea pigs. Currently its illicit use has become popular among young people, who use it due to its hallucinogenic and dissociative properties, which makes evident the need for greater knowledge about its toxicological properties.

Keywords: Ketamine; Pharmacology; Toxicology.

Resumen. La ketamina es un fármaco anestésico desarrollado en los años 60 por los EE.UU. laboratorio Parke & Davis, el principal es la anestesia en seres humanos y animales. Se describe en la literatura como "anestésico disociativo" debido a su uso para proporcionar una sensación de intensa disociación medio pérdida notable sensorial y analgesia, amnesia y parálisis, así como el movimiento sin pérdida real de propiedades consciência. Possui que lo hacen útil para procedimientos. Su mecanismo de acción se basa en el antagonismo de receptores de glutamato ionotrópicos del tipo N-metil-D-aspartato. Siguiendo hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia, la ketamina se utiliza como un posible modelo de la esquizofrenia, que se utiliza en la investigación con el fin de recrear los comportamientos similares síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia en ratones. Actualmente su mal uso se ha popularizado entre los jóvenes, que lo utilizan debido a su alucinógena y disociativa, este hecho pone de manifiesto la necesidad de un mayor conocimiento de sus propiedades toxicológicas.

Palabras clave: La ketamina; Farmacología; Toxicología.

1. Introdução

A cetamina é um fármaco anestésico e tem como principal uso a anestesia em humanos e animais¹. Assemelha-se muito, tanto em sua estrutura química quanto farmacologicamente, com o cloridrato de fenciclidina que é uma "droga de rua", que não é utilizada na terapêutica devido à severidade de delírios relacionados ao seu uso e pelo seu pronunciado efeito na percepção sensitiva. Ambos produzem uma anestesia "dissociativa", que se resume em uma intensa sensação de dissociação do meio, perda sensorial marcante e analgesia, assim como amnésia e paralisia do movimento, porém a cetamina produz consideravelmente menos euforia e distorção

sensitiva que a fenciclidina², o que a torna útil para certos procedimentos pediátricos e para anestesia de pacientes com risco de hipotensão e broncoespasmo³.

Atualmente existem estudos que avaliam o seu uso em analgesia preemptiva, seja associado ou não, com a finalidade de reduzir a intensidade da dor pós-operatória⁴, também vem sendo estudada a possibilidade do emprego de seu isômero S(+) associado à morfina no tratamento da dor oncológica⁵.

Outra aplicação da cetamina que na última década vem sendo utilizada para experimentações é o seu papel como indutora de sintomas positivos e negativos similares àqueles associados com a esquizofrenia, tanto em humanos quanto em animais, sendo proposto como um possível modelo de esquizofrenia⁶.

Atualmente ocorre um abuso de seu uso visando as suas propriedades “dissociativas” e alucinógenas com fins não terapêuticos.

Tendo em vista seu grande número de possibilidades e potenciais de uso, sejam para fins terapêuticos ou não, o conhecimento de seu mecanismo de ação, assim como sua farmacocinética, possíveis interações farmacológicas, e por fim, seus aspectos toxicológicos, se tornam ferramentas úteis para alcançar todo o seu potencial de uso e é claro tornar evidente seus riscos como droga de abuso.

2. Revisão Bibliográfica

2.1 Aspectos Farmacológicos e Toxicológicos.

A cetamina (2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)-ciclohexanona) é um fármaco anestésico com o principal uso a anestesia em humanos e animais, foi sintetizado por Stevens e introduzido no mercado pelo laboratório Parke & Davis na década de 1960⁷. É um analogo da fenciclidina (PCP), uma conhecida “droga de rua”, atualmente não há uso terapêutico para o PCP devido a severidade de delírios e pelo pronunciado efeito na percepção sensitiva relacionado a seu uso. A cetamina produz um efeito diferente dos outros agentes anestésicos, esse efeito é descrito na literatura como “anestesia dissociativa”, provocando uma marcante perda sensorial e anestesia, bem como amnésia e paralisia dos movimentos, sem perda real da consciência, os pacientes podem permanecer com os olhos abertos e mover os membros involuntariamente e geralmente apresentam respiração espontânea, não causa dor a injeção ou comportamento excitatório, embora os movimentos involuntários produzidos pela cetamina possam ser confundidos com a excitação anestésica^{2,3}.

Estudos mostram que o glutamato, através dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), possui extrema importância no desenvolvimento e na manutenção dos estados de hiperexcitabilidade central, traduzidos por hiperalgesia, alodinia e dor espontânea^{8,9}.

A cetamina age sobre uma variedade de receptores, incluindo nicotínicos, muscarínicos, opioides μ , δ e κ , atuando sobre os canais de sódio do sistema nervoso central e periférico, os canais monoaminérgicos e os de cálcio voltagem-dependentes^{4,10-12}. A cetamina também bloqueia de maneira não-competitiva os receptores NMDA, sendo que quanto menor sua dose, maior sua especificidade por esses receptores¹³.

Atualmente a cetamina é fornecida como uma mistura racêmica, apesar de o isômero S(+) ser mais potente, ser mais seletivo para os receptores NMDA e ter menos efeitos colaterais que o isômero R(-)^{3,14}.

Apesar de sua lipofilicidade, a cetamina é solúvel em água com um pKa de 7,5 e se encontra comercialmente disponível como 10, 50 ou 100 mg/mL em solução de cloreto de sódio juntamente com o conservante cloreto de benzetônio, a cetamina é normalmente administrada por via intravenosa mas também é eficaz pelas vias intramuscular, oral e retal, sua dose de indução é de 0,5-1,5 mg/Kg IV, 4-6 mg/Kg IM e 8-10 mg/Kg VR, o nível mínimo hipnótico é de 1 μ g/mL, a duração da dose de indução varia de 10 à 15 minutos, seu tempo de meia vida é de aproximadamente 3 horas, seu clearance é 19,1 mL/min/Kg, sua taxa de ligação protéica é de 27% e seu volume de distribuição no estado de equilíbrio é de 3,1L/Kg³. Ela apresenta metabolização hepática pelo sistema citocromo p450 em norcetamina, que é um metabolito ativo com cerca de 33% da ação da cetamina, posteriormente a norcetamina é secretada na urina e na bile¹⁵.

Devido a seu grande volume de distribuição e rápida depuração, ela se torna adequada para infusão contínua, para manutenção anestésica é utilizada uma dose que varia de 25-100 μ g/Kg/min^{14,16}.

Diante da hipótese de hipofunção do receptor NMDA, que parece explicar os comportamentos observados após a administração de antagonistas do receptor NMDA, tem sido demonstrado que várias classes de drogas podem inibir os efeitos neurotóxicos dos antagonistas NMDA, como por exemplo: antagonistas do receptor muscarínico, agonistas dos receptores GABA (p. ex. benzodiazepínicos e barbitúricos), alguns antipsicóticos típicos (haloperidol, tioridazina, loxapina) e

agentes antipsicóticos atípicos (clozapina, flupefiapine, olanzapina). Os agentes antipsicóticos (típicos e atípicos) são antagonistas dos receptores dopaminérgicos. Existem estudos que comprovam que a hiperatividade de dopamina inibe a liberação de glutamato pelos neurônios glutamatérgicos, levando, portanto, a uma hipofunção dos receptores NMDA devido à redução da liberação de glutamato e desenvolvimento de sintomas relacionados à esquizofrenia, portanto o bloqueio dos receptores dopaminérgicos com as drogas antipsicóticas irá reverter esse efeito. Consistindo com esta hipótese, tem sido demonstrado que a administração concomitante de benzodiazepínicos é mais eficaz na prevenção de fenômenos emergenciais causada pela administração de cetamina¹⁶. A combinação de cetamina e midazolam é relatada como sendo mais eficaz do que a cetamina e diazepam na redução das reações emergenciais e menores efeitos no prolongamento da recuperação ocorreram. Tais fenômenos emergenciais têm sido as reações adversas mais frequentemente relatadas da cetamina. Inicialmente diazepam e lorazepam foram recomendados, porém ambos foram gradualmente substituídos por midazolam. O uso de midazolam reduz significativamente a incidência de sonhos desagradáveis e proporciona uma recuperação mais rápida quando comparado ao uso concomitante de cetamina-diazepam, sendo este efeito um reflexo do maior tempo de meia-vida do diazepam¹⁷.

Sua administração concomitante com drogas que requeiram metabolismo hepático irá estender seu tempo de meia-vida, graças à competição pelas enzimas do sistema citocromo p450, conseqüentemente, se combinada com benzodiazepínicos ou barbitúricos ocorrerá um aumento no tempo de recuperação de cerca de 30%¹⁸.

A administração de cetamina acompanhada de clonidina (agonista dos receptores de catecolaminas α_2) bloqueia a liberação de norepinefrina pelos nervos simpáticos, reduzindo significativamente os efeitos simpaticomiméticos da cetamina.¹⁹ A infusão contínua de esmolol (bloqueador dos receptores β_1) reduziu os efeitos inotrópicos e cronotrópicos no coração de uma maneira dose-dependente²⁰. Existem evidências de que a cetamina possui efeito adrenérgico ligando-se diretamente a receptores α e β ²¹. Essas observações sugerem que os efeitos simpaticomiméticos da cetamina ocorrem devido a uma combinação de um aumento da estimulação do SNC mediada pelo sistema simpático, um possível efeito direto e pela ação da cetamina bloqueando a recaptação de catecolaminas. Tal como ocorre em

fenômenos de emergência, benzodiazepínicos são empregados para reduzir os efeitos simpaticomiméticos devido a sua ação inibitória GABAérgica central²².

Outra característica da cetamina que a diferencia de qualquer outro anestésico parenteral é seu efeito estimulante sobre o sistema cardiovascular, mesmo tendo um efeito inotrópico negativo, causando aumento da frequência cardíaca e um aumento da resistência vascular sistêmica e pulmonar, elevando então a pressão arterial sistêmica e pulmonar²³.

Estabilidade cardiovascular é relatada em pacientes de cirurgia cardíaca sob anestesia por cetamina e diazepam ou midazolam, no entanto existem relatos onde houve um aumento significativo da frequência cardíaca e pressão arterial após intubação de pacientes hipertensos principalmente em casos onde houve a indução de anestesia com cetamina e midazolam¹⁷. A cetamina causa controvérsia sobre o ritmo cardíaco, alguns pesquisadores relatam aumento de sensibilidade do miocárdio às catecolaminas, enquanto outros relatam uma diminuição no potencial arritmogênico. Tais informações sugerem um efeito antiarrítmico sobre o miocárdio e um efeito arritmogênico indireto induzindo um efeito simpaticomimético^{24,25}.

Por fim, a experiência clínica demonstra que arritmias cardíacas ocorrem raramente na anestesia com cetamina²⁶.

A cetamina atua como depressor respiratório leve, de uma maneira dose-dependente. Em um estudo, a cetamina foi administrada por via intravenosa a 3 mg/kg, seguida de infusão contínua de 20 µg/kg/min. Após a indução, os pacientes foram intubados e então foi analisada a respiração espontânea de ar ambiente, a capacidade residual, o volume por minuto e o volume corrente, todos foram mantidos em regularidade, chega-se a conclusão de que com doses clínicas a cetamina mantém a frequência respiratória e o tônus muscular da língua e da faringe bem conservados, porém a respiração pode ser significativamente deprimida em doses elevadas^{27,28}.

No entanto, raros casos de apnéia, obstrução das vias aéreas foram reportados. Quando utilizada em combinação com midazolam para anestesia pediátrica obteve-se casos de hipóxia. Portanto, o monitoramento de pacientes em uso de cetamina por indivíduos e em ambiente capaz de fornecer apoio respiratório se torna essencial^{29,30}. A cetamina parece produzir hipersalivação, causada pelo estímulo dos centros corticais que possuem entradas aferentes para o núcleo salivatório superior, o uso de um fármaco que diminua a liberação de tal secreção (p.

ex. atropina) é recomendado.³¹ Ainda é relatada como sendo um broncodilatador potente, pacientes asmáticos submetidos à cetamina obtiveram redução dos broncoespasmos e da resistência das vias aéreas, tal resposta deve-se a um aumento da estimulação simpática³².

Os eletroencefalogramas avaliados após o uso de cetamina apresentaram padrões epileptiformes nas regiões límbica e talâmica, sugerindo seu efeito como agente proconvulsivante, no entanto não há evidências dos efeitos da cetamina em regiões corticais, como um antagonista do receptor NMDA, é de se esperar que a cetamina possua atividade anticonvulsivante e neuroprotetiva^{33,34}. No entanto, por causa da grande variação entre espécies os dados obtidos de animais são de difícil interpretação, consequentemente, a controvérsia sobre seu efeito pro ou anticonvulsivante persiste³⁵.

Pesquisas com o objetivo de revelar as alterações comportamentais e neuroquímicas causados pelo seu uso indiscriminado têm sido realizadas em modelos animais, demonstrando-se que na dose de 30 e 100 mg/kg, no teste do nado forçado induziu a comportamento depressivo, em ambas dosagens causou hiperlocomoção, relacionado a ação de agonista dopaminérgico, entretanto, em doses altas causou inicialmente hipolocomoção, o que sugere uma ativação dos neurônios noradrenérgicos e serotoninérgicos³⁶. Em macacos e roedores, doses agudas subanestésicas de antagonistas NMDA produziram efeitos comportamentais como hiperlocomoção, deficiência cognitiva, sensorial e motor, comportamento estereotipado e dificuldade de interação social, essa classe de fármacos aumenta os níveis extracelulares da dopamina e glutamato e também os níveis de norepinefrina e acetilcolina no córtex pré-frontal³⁷.

Sobre sua neurotoxicidade, tem sido demonstrado que ratos com menos de 1,5 meses de idade (equivalente a puberdade nestes animais) são totalmente insensíveis à ação neurotóxica da cetamina, porém, no período entre a puberdade e a vida adulta ocorre uma sensibilização aos efeitos neurotóxicos do fármaco em questão.³⁸ Esta sensibilidade idade-dependente também é consistente em humanos, a comparação dos efeitos emergenciais causados pela cetamina comparando sua incidência entre adultos e crianças feita por *White et al* nos aponta um número muito menor de casos emergenciais em crianças (5 – 15%) do que em adultos (30 – 50%)³⁹. Uma possível explicação para essa peculiaridade de sua ação neurotóxica é a que até a puberdade os mecanismos necessários para que ocorram os efeitos

negativos relativos à hipofunção dos receptores NMDA ainda não estejam completamente desenvolvidos⁴⁰.

2.2 Aplicações Clínicas

Cetamina tem sido utilizada para uma ampla gama de procedimentos, incluindo sedação pré e intra-operatória, único agente anestésico, anestesia balanceada, anestesia local, raquianestesia e analgesia pós-operatória. Seu uso principal é como agente anestésico pré-operatório a fim de reduzir a ansiedade e facilitar a indução da anestesia geral. Indução inalatória ou intravenosa da anestesia geral é muitas vezes inaceitável para crianças, baixas doses de cetamina IM tem sido utilizada com sucesso em crianças. Estudos demonstram que a administração de 2 mg/kg de cetamina IM resultou em um rápido início de dissociação, com uma média de 2,7 min. Embora esta técnica tenha sido criada com o objetivo de ser rápida, segura e previsível, os tempos de recuperação e alta foram prolongados quando comparado com a administração de um agente inalatório único^{41,42}.

Administrada por via oral a cetamina pode fornecer um grau de sedação semelhante ao da morfina intramuscular, mas com as vantagens potenciais da facilidade de administração e aceitação do paciente⁴³.

Outras técnicas que têm sido investigadas incluem cetamina administrada por via retal na dose de 10 mg/kg para indução da anestesia geral após pré-medicação com midazolam e atropina. Perda de consciência ocorreu após 9 – 15 min a anestesia foi mantida então com bolus intermitentes de cetamina por via intravenosa. Não foram relatadas efeitos adversos além do despertar atrasado^{44,45}. Uma de suas atribuições prováveis é como agente anestésico regional na extremidade superior e epidural⁴⁶.

A cetamina foi avaliada como um meio de alcançar analgesia pós-operatória em crianças que receberam anestesia por halotano. Analgesia foi considerada satisfatória quando cetamina foi administrada a 1 mg/kg por via intravenosa, no final do procedimento, halotano bloqueou a estimulação cardiovascular normal produzida pela cetamina, demonstrando a capacidade do halotano de afetar a ação simpática da cetamina, uma vez que o halotano é um simpaticolítico conhecido. A recuperação não foi adiada, porém a agitação no despertar foi superior que a relatada quando utilizado apenas o halotano⁴⁷.

A combinação de midazolam com baixas doses de cetamina tem sido utilizada para procedimentos ambulatoriais de cirurgia dermatológica, problemas intra e pós operatórios foram mínimos quando o midazolam foi administrado na dose de 0,03 a 0,05 mg/kg ao longo de um período de 2 min seguido de cetamina numa dosagem de 0,5 a 1,0 mg/kg ao longo de um intervalo de 30 segundos. Pequenas doses adicionais de cetamina e midazolam foram dadas para diminuir respostas a estímulos dolorosos e para manter um nível adequado de sedação. Esse estudo se torna relevante para anestesia odontológica na medida em que contou-se com anestesia local para evitar a dor, diminuindo assim a estimulação do paciente e reduzindo a dose necessária de anestésico⁴⁸.

A combinação de cetamina com diazepam ou midazolam em uma seringa com a finalidade de infusão controlada mostrou-se compatível, sem alteração na cor, separação, precipitação ou mudança de pH⁴⁹. A relevância desses achados é que infusões parecem oferecer o meio mais controlado de anestesia balanceada, o uso de infusões intravenosas contínuas de anestésico e analgésicos está associado com menos efeitos colaterais intra-operatórios e a um menor tempo de recuperação do que a técnica de bolus intermitente⁵⁰.

Em anestesia odontológica, a cetamina é frequentemente utilizada como um suplemento em doses baixas que não induzem à anestesia geral se administrado sozinho. É empregada uma técnica intitulada “sedação dissociativa” que envolve a administração de cetamina como um único agente de infusão intravenosa em baixas doses para o manejo do paciente pediátrico difícil. O objetivo é proporcionar analgesia e amnésia em um nível subanestésico. Foi relatado que os pacientes se mantêm conscientes e cooperativos, com uma analgesia satisfatória e amnésia pós-operatória⁵¹.

A cetamina também é empregada com o objetivo de simular em indivíduos saudáveis comportamentos semelhantes ao da esquizofrenia. Estudos demonstram que a cetamina administrada em doses de 0,1 ou 0,5 mg/kg em indivíduos saudáveis produz comportamentos semelhantes aos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, tal como prejuízo na fluência verbal, alteração de percepção e sintomas relacionados ao estado dissociativo⁵².

Estudos semelhantes foram realizados em voluntários esquizofrênicos, nesta pesquisa foram realizadas quatro sessões nas quais se recebia umas das três doses de cetamina (0,1; 0,3 ou 0,5 mg/kg) ou placebo em um estudo duplo-cego. A

cetamina produziu sintomas psicóticos dose-dependente em voluntários saudáveis, e ainda causou um aumento de mesma magnitude nos voluntários esquizofrênicos, os voluntários saudáveis apresentaram sintomas positivos e negativos, além de delírios e distorções visuais e auditivas enquanto aqueles que já apresentavam a patologia demonstraram um aumento nos sintomas positivos e fenômenos semelhantes às alucinações. Ambos os grupos apresentaram desordens nos pensamentos, esses sintomas duraram de 20 a 40 minutos⁵³.

Hipóteses sugerem que os sintomas relacionados a esquizofrenia resultariam de um desequilíbrio entre os sistemas dopaminérgicos cortical e subcortical. O hipofuncionamento do sistema dopaminérgico do córtex pré-frontal pode ser o responsável pelo desenvolvimento de sintomas negativos, enquanto os sintomas positivos poderiam ser atribuídos ao aumento da atividade dopaminérgica no sistema límbico, tanto o sistema cortical e subcortical estão relacionados ao sistema glutamatérgico, sugerindo que sua disfunção poderia portanto precipitar sintomas psicóticos⁵⁴.

2.3 Cetamina e seu uso abusivo.

O uso de drogas psicoativas, não é uma prática nova na história da humanidade, mas sim uma prática considerada universal e milenar, portanto, não é apenas um fenômeno exclusivo da época em que vivemos⁵⁵.

Desde antiguidade é conhecido o uso de diversas substâncias, utilizadas para fins curativos e em homenagem aos deuses em rituais sagrados. A partir do século XVI com a expansão marítima os europeus entraram em contato com as mais diversas culturas, sobretudo quando colonizaram o continente americano, entrando em contato pela primeira vez com a cocaína usada pelos nativos do Andes, com o tabaco utilizado pelas tribos nativas da América do Norte, com o haxixe proveniente dos povos árabes e com o ópio no extremo ocidente. Tais drogas foram empregadas então como tônicos e remédios para vários tipos de patologias e/ou problemas psicológicos. Foi apenas a partir do século XIX que os problemas derivados do uso indiscriminado de drogas se tornaram evidentes^{55 - 57}.

Apesar de ser um fármaco de uso controlado, o seu uso vai além da prática clínica e em pesquisas, uma vez que, atualmente, ele tem sido utilizado cada vez mais como uma droga de abuso, visando suas propriedades “dissociativas” e

alucinógenas⁵⁸. O primeiro caso de seu uso com essa finalidade remete a década de 70 nos Estados Unidos⁵⁹.

Nos anos 90, houve uma disseminação de seu uso recreacional no Reino Unido, devido ao aumento abusivo de seu uso, o FDA a classificou como droga de abuso.⁶⁰ Os usuários de cetamina a denominam popularmente como “Special K”, “Vitamina K”, ou simplesmente “K”(key), podendo também ser denominada como “anestésico de cavalo”^{55,61}. Os usuários são atraídos pelos efeitos da cetamina, que em baixas doses causam efeitos tais como: perda da realidade, despersonalização, sonhos prazerosos ou não, perda de atenção, de habilidade, memória e aprendizado, elevação do humor, euforia, distorções visuais e auditivas, sensações eróticas, empatia. Usuários de doses mais altas relatam experiências de saída do próprio corpo e de experiências de quase morte, como também *flashbacks* que podem durar dias ou semanas após a exposição, vômitos, amnésia, fala arrastada, redução da função motora, delírios, depressão respiratória, taquicardia e bradicardia^{62,63}.

Muitos dos efeitos psicomiméticos dessa droga são transitórios, reversíveis e influenciados pelas condições de tempo, dose e administração⁶⁴.

Usuários sob estudo desenvolveram um estado semelhante ao dos sintomas da esquizofrenia após o uso de cetamina, porém 3 dias após a administração de cetamina, esses sintomas não foram encontrados⁶⁵.

Estudos realizados relatam que a cetamina possui um mecanismo capaz de induzir a sensibilização após administração repetida, semelhante ao de outras drogas de abuso como cocaína e heroína, tais estudos também confirmam que a administração consecutiva de cetamina, mesmo em baixas doses, pode levar a um quadro compulsivo de seu uso⁶⁶.

Normalmente, a cetamina não é a primeira droga utilizada pelos usuários, frequentemente o primeiro contato ocorre em usuários de polidrogas, mais comumente entre usuários de drogas injetáveis, a idade média do primeiro contato é de 19 anos⁶⁷.

Estudos demonstram que apesar dos efeitos psicomiméticos serem os principais efeitos adversos do uso da cetamina, outros efeitos têm sido encontrados, um grupo de 10 usuários recreacionais de cetamina que a utilizaram por um período de 1 a 4 anos, apresentavam diversos sintomas do trato urinário como: disúria, aumento da frequência, incontinência, urgência urinária e hematúria, todos os usuários tiveram uma diminuição da capacidade funcional da bexiga entre cerca de

30 – 100 mL diários, grande maioria ainda apresentava hidronefrose e aproximadamente a metade apresentava algum prejuízo renal. Conclui-se portanto que o uso crônico de cetamina pode levar a um quadro de insuficiência renal crônica. Tal efeito ainda não possui causa definida, existem especulações, tais como, um possível efeito tóxico direto dos metabólitos da cetamina sobre a mucosa do trato urinário, porém deve-se levar em conta que muitas vezes os usuários de cetamina consomem outras drogas que poderiam colaborar para o aparecimento de tais lesões. Existe a necessidade óbvia de mais estudos sobre sua toxicidade⁶⁸.

Paradoxalmente, a cetamina tem sido utilizada no tratamento de usuários de drogas, estudos comprovam que o tratamento com cetamina faz com que o tempo de abstinência dos usuários aumente significativamente. Dois estudos realizados, um com dependentes de heroína e outro com dependentes de álcool, demonstrou que 50% e 60%, respectivamente, dos usuários que fizeram tratamento com cetamina se mantiveram em abstinência por um ano^{69,70}.

3. Conclusões

Apesar de possuir muitas propriedades desejáveis, seus efeitos adversos, problemas principalmente emergenciais, têm limitado seu uso.

Suas vias de administração, seu emprego como agente de indução anestésica, ou em baixas doses para facilitar a indução anestésica se mostram satisfatórios, porém seu uso como anestésico único por infusão intravenosa requer mais estudos para estabelecer sua eficácia e segurança.

É claramente um agente anestésico importantíssimo para pacientes asmáticos, devido a sua propriedade broncodilatadora.

O uso de benzodiazepínicos para atenuar efeitos adversos da cetamina é claramente demonstrado, desde que o anestésico intravenoso ideal ainda não está disponível, a combinação de duas drogas intravenosas de curta ação possuindo propriedades farmacológicas complementares, tais como cetamina e midazolam, se torna lógico, porém mais pesquisas são necessárias para confirmar se esta combinação poderá fornecer uma técnica de sedação ideal para adultos e crianças.

Seu emprego em anestesia odontológica se torna útil para certos procedimentos, porém há a necessidade de mais estudos com a finalidade de comprovar sua eficácia e segurança quando comparada com outros agentes anestésicos.

Existe uma deficiência quanto ao acesso de informações seguras sobre esta substância, para a grande maioria dos usuários esta droga, por ser proveniente de um laboratório farmacêutico não oferece maiores riscos. Medidas de prevenção, orientação e principalmente, uma maior fiscalização quanto a sua produção/dispensação devem ser adotadas pelas autoridades competentes, pois, além de seus efeitos sobre o comportamento humano, também é óbvio seu possível uso como droga de estrupo.

Seu uso como droga de abuso vem crescendo em todo o mundo, no entanto, seus efeitos adversos quando utilizado de forma abusiva e seus fenômenos de dependência psicológica e tolerância, assim como formas eficazes de tratar seus usuários ainda não foram devidamente estudados e avaliados.

Referências

1. Oga S, Camargo MMA, Batistuzzo JAO. Fundamentos de Toxicologia. 3ª ed. São Paulo: Atheneu Editora São Paulo; 2008.
2. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Rang & Dale Farmacologia. 6ªed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
3. Gilman AG. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 10ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill;2005.
4. Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM, Garcia JBS. Cetamina e Analgesia Preemptiva. Ver Bras Anesthesiol 2004; 54: 5: 739 – 752. <https://doi.org/10.1590/s0034-70942004000500016>
5. Ishizuka P, Garcia JBS, Sakata RK, Issy AM, Müllich SL. Avaliação da S(+) Cetamina por Via Oral Associada à Morfina no Tratamento da Dor Oncológica. Rev Bras Anesthesiol 2007; 57: 1: 19 – 31. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942007000100003>
6. Vasconcelos SMM, Andrade MM, Soares PM, *et al.* Cetamina: aspectos gerais e relação com a esquizofrenia. Ver. Psiq. Clín. 32(1); 10-16, 2005.
7. Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic in man. Clin Pharmacol Ther. 1965;6:279-291. <https://doi.org/10.1002/cpt196563279>
8. Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. Pain, 1995; 62:259-274. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(95\)00073-2](https://doi.org/10.1016/0304-3959(95)00073-2)
- 9.Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, *et al.* Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. Pain, 1993; 52:259-285. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(93\)90161-H](https://doi.org/10.1016/0304-3959(93)90161-H)

10. 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. <https://doi.org/10.1213/00000539-199610000-00031>
11. Hirota K, Lambert DG. Ketamine its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *Br J Anaesth*, 1996; 77: 441-444. <https://doi.org/10.1093/bja/77.4.441>
12. Pekoe GM, Smith DJ. The involvement of opiate and monoaminergic neuronal systems in the analgesic effects of ketamine. *Pain*, 1982; 12: 57-73. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(82\)90170-1](https://doi.org/10.1016/0304-3959(82)90170-1)
13. Eide PK, Stubhaug A, Breivik H *et al.* Ketamine: relief from chronic pain through actions at the NMDA receptor. *Pain*, 1998; 72:289-291. <https://doi.org/10.1097/00006396-199708000-00042>
14. White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine – Its Pharmacology and Therapeutic Uses. *Anesthesiology*, 56: 119 – 136, 1982. <https://doi.org/10.1097/00000542-198202000-00007>
15. Chang T, Glazko AJ. Biotransformation and disposition of ketamine. *Int Anesthesiol Clin*. 1974; 12(2):157-77. <https://doi.org/10.1097/00004311-197412020-00018>
16. Bergman SA. Ketamine: Review of Its Pharmacology and Its Use in Pediatric Anesthesia. *Anesth Prog* 46:10-20 1999.
17. Cartwright PD, Pingel SM: Midazolam and diazepam in ketamine anesthesia. *Anaesthesia* 1984; 59:439-442. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1984.tb07312.x>
18. Reich DL, Silvey G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth*. 1980; 36:186-197. <https://doi.org/10.1007/BF03011442>
19. Munro HM, Sleight JW, Paxton LD. The cardiovascular response to ketamine: the effects of clonidine and lignocaine. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1993; 37:75-78. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1993.tb03602.x>
20. Gold MI, Brown M, Coverman S, Herrington C. Heart rate and blood pressure effects of esmolol after ketamine induction and intubation. *Anesthesiology*. 1986; 64:718-723. <https://doi.org/10.1097/00000542-198606000-00007>
21. Bevan RK, Rose MA, Duggan KA. Evidence for direct interaction of ketamine with alpha 1- and beta 2-adrenoceptors. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1997; 24:923-926. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1997.tb02720.x>
22. Appel E, Dudziak R, Palm D, Wnuk A. Sympathoneuronal and sympathoadrenal activation during ketamine anesthesia. *Eur J Clin Pharmacol*. 1979; 16:91-95. <https://doi.org/10.1007/BF00563113>

23. Jacobson JD, McGrath CJ, Smith EP. Cardiorespiratory effects of induction and maintenance of anesthesia with ketamine-midazolam combination, with and without prior administration of butorphanol or oxymorphone. *Am J Vet Res.*1994; 55:543-550.
24. Jackson APF, Dhadphale PR, Callaghan ML. Haemodynamic studies during induction of anaesthesia for open heart surgery using diazepam and ketamine. *Br J Anaesth.*1978;50:375-377. <https://doi.org/10.1093/bja/50.4.375>
25. Tuman KJ, McCarthy RJ, Ivankovich AD. Perioperative hemodynamics using midazolam-ketamine for cardiac surgery. *Anesth Anaig.* 1988; 67:s238. <https://doi.org/10.1213/00000539-198802001-00238>
26. Aya AG, Robert E, Bruelle P, et al. Effects of ketamine on ventricular conduction, refractoriness, and wavelength: potential antiarrhythmic effects-a high-resolution epicardial mapping in rabbit hearts. *Anesthesiology.* 1997; 87:1417-1427. <https://doi.org/10.1097/00000542-199712000-00021>
27. Bourke DL, Malit LA, Smith TC. Respiratory interactions of ketamine and morphine. *Anesthesiology.* 1987;66:153-156. <https://doi.org/10.1097/00000542-198702000-00008>
28. Mankikian B, Cantineau JP, Sartene R. Ventilatory pattern of chest wall mechanics during ketamine anesthesia in humans. *Anesthesiology.* 1986; 65:492-499. <https://doi.org/10.1097/00000542-198611000-00007>
29. Green SM, Rothrock SG. Transient apnea with intramuscular ketamine [letter; comment]. *Am J Emerg Med.*1997; 15:440-441. [https://doi.org/10.1016/S0735-6757\(97\)90146-7](https://doi.org/10.1016/S0735-6757(97)90146-7)
30. Roelofse JA, Roelofse PG. Oxygen desaturation in a child receiving a combination of ketamine and midazolam for dental extractions. *Anesth Prog.* 1997; 44:68-70.
31. Furuyama F, Murakami M, Oiwa T, Nishino H. Differences in thermal salivation between the FOK rat (a model of genotypic heat adaptation) and 3 other rat strains. *Physiol Behav.* 1998;63:787-793. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(97\)00541-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(97)00541-6)
32. Corssen G, Gutierrez J, Reves JG. Ketamine in the anesthetic management of asthmatic patients. *Anesth Anaig.*1972; 81:588-596.
33. Pfenninger E, Himmelseher S. Neuroprotection by ketamine at the cellular level: Review [in German]. *Anaesthesist.* 1997; 46(suppl 1):47-54. <https://doi.org/10.1007/PL00002465>
34. Sagratella S. NMDA antagonists: antiepileptic-neuroprotective drugs with diversified neuropharmacological profiles. *Pharmacol Res.* 1995; 32:1-13. [https://doi.org/10.1016/S1043-6618\(95\)80002-6](https://doi.org/10.1016/S1043-6618(95)80002-6)
35. Kugler J, Doenicke A. Ketamine-anticonvulsive and proconvulsive actions. *Anaesthesist.* 1994; 43(suppl 2):S2-S7.
36. Hayase T, Yamamoto Y, Yamamoto K. Behavioral effects of ketamine and toxic interactions with psychostimulants. *BMC Neurosci.* 2006; 7:1-10. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-7-25>

37. O'Donnell P, Grace A.A. Phencyclidine interferes with hippocampal gating of nucleus accumbens neuronal activity in vivo. *Neuroscience*. 1998; 87:823-30. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(98\)00190-0](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(98)00190-0)
38. Farber NB, Price MT, Labruyere J, Fuller TA, Olney JW. Age dependency of NMDA antagonist neurotoxicity. *SocNeurosci Abstracts*. 1992; 18:1148.
39. White PF, Ham J, Way WL. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology*. 1980; 52:231. <https://doi.org/10.1097/00000542-198003000-00008>
40. Olney JW, Farber MD, Nuri B. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52:998-1007. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950240016004>
41. Cook DR, Stiller R, Dayton P: Pharmacokinetics of ketamine in infants and small children. *Anesthesiology* 1982; 57:A428.
42. Hanallah RS, Patel RI: Low-dose intramuscular ketamine for anesthesia preinduction in young children undergoing brief outpatient procedures. *Anesthesiology*. 1989; 70:598-600.
43. Greeley WJ, Bushman GA, Davis DP, Reves JG: Comparative effects of halothane and ketamine on systemic arterial oxygen saturation in children with cyanotic heart disease. *Anesthesiology* 1986; 65:666-668. <https://doi.org/10.1097/00000542-198612000-00018>
44. Holm-Knudsen R, Sjorgren P, Laub M: Midazolam und ketamin zur rektalen pramedikation und narkoseeinleitung bei kindern. *Anesthesist* 1990; 39:255-257.
45. Duranni Z, Winnie AP, Zsigmond EK, Burnett ML: Ketamine for intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg* 1989; 68:328-332. <https://doi.org/10.1213/00000539-198903000-00026>
46. Ravat F, Dome R, Baechle JP, Beaulaton A, Lenoir B, Leroy P, Palmier B: Epidural ketamine or morphine for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1987; 66:819-822. <https://doi.org/10.1097/00000542-198706000-00019>
47. Forestner JE: Postoperative ketamine analgesia in children. *South Med J* 1988; 81:1253-1257. <https://doi.org/10.1097/00007611-198810000-00013>
48. Scarborough DA, Bisaccia E, Swensen RD: Anesthesia for outpatient dermatologic cosmetic surgery: midazolam-lowdosage ketamine anesthesia. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15:658-663. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1989.tb03605.x>
49. Lechner MD, Kreuscher H: Physikalische kompatibilitat von ketamin und diazepam in infusionslosungen. *Anesthesist* 1989; 38:418-420.
50. White PF: Clinical uses of intravenous anesthetic and analgesic infusions. *Anesth Analg* 1989; 68: 161-171. <https://doi.org/10.1213/00000539-198902000-00017>
51. Dionne RA, Gift HC: Drugs used for parenteral sedation in dental practice. *Anesth Prog* 1988; 35:199-205.

52. Adler CM, Malhotra AK, Elman I, *et al.* - Comparison of ketamine – induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia. *Amer J Psychiat* 156: 1646-9, 1999. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.10.1646>
53. Lahti AC, Holcomb HH, Weiler MA. *et al.* - Effects of ketamine on behavior and rCBF in schizophrenia and normal individuals. *Biol Psychiatry* 41: 165-9, 1997.
54. Kahn RS, Davis KL. New developments in dopamine and schizophrenia. In: Bloom, F.E.; Kupfer, D.J. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press. pp. 1193-201, 1995.
55. 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. *Rev Neurocienc* 2010; 18(2):227-237.
56. Focchi GRA. Dependência de drogas: uma abordagem para leigos. *Psychiatr on line Braz* 2004;9:1-15.
57. 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. <https://doi.org/10.11606/issn.1806-6976.v2i2p01-17>
58. Arditti J, Spadari M, de Haro L, Brun A, Bourdon JH, Valli M. Ketamine - Dreams and realities. *Acta Clinica Belgica*. 2002; 57:31-3. <https://doi.org/10.1179/acb.2002.073>
59. Siegel RK. Phencyclidine and ketamine intoxication: a study of four populations of recreational users. *NIDA Res Monogr*. 1978; 21:119-47.
60. Jansen KL. Non-medical use of ketamine. *BMJ*. 1993; 306:601-2. <https://doi.org/10.1136/bmj.306.6878.601>
61. Dillon P, Copeland J, Jansen K. Patterns of use and harms associated with non-medical ketamine use. *Drug Alcohol Depend*. 2003; 69:23–8. [https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(02\)00243-0](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(02)00243-0)
62. Freese TE, Miotto K, Reback CJ. The effects and consequences of selected club drugs. *J Subst Abuse Treat*. 2002; 23:151-6. [https://doi.org/10.1016/S0740-5472\(02\)00267-2](https://doi.org/10.1016/S0740-5472(02)00267-2)
63. Zacny JP, Galinkin JL. Psychotropic drugs used in anesthesia. Practice, abuse, liability and epidemiology of abuse. *Anesthesiology*. 1999;90:269-88. Dotson JW, Ackerman DL, West LJ. Ketamine abuse. *J Drug Issues*. 1995; 25:751-7. <https://doi.org/10.1177/002204269502500407>
64. Keilhoff G, Becker A, Grecksch G, *et al.* 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* 126: 591-8, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.03.039>

65. 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. *Journal of Psychopharmacology*. 2007; 21:347–52. <https://doi.org/10.1177/0269881107077739>
66. 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. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.02.014>
67. Copeland J, Dillon P. The health and psycho-social consequences of ketamine use. *Int J of Drug Policy*. 2005; 16:122-31. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2004.12.003>
68. 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.
69. 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. <https://doi.org/10.1080/02791072.2007.10399860>
70. 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. <https://doi.org/10.1080/02791072.1997.10400185>