

Capítulo 33

EXPLORANDO A QUIRALIDADE DA KETAMINA E SEUS MÚLTIPLOS USOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

ANITA HELENA CARNEIRO IBIAPINA CUNHA¹
EVELINE MELO SALVADOR¹
FRANCISCO MATHEUS LIMA DO NASCIMENTO¹
GABRIELA PESSOA PONTE¹
HARIELLY MARTINS DE FARIAS¹
JOSÉ HENRIQUE LINHARES¹
LETÍCIA MACÊDO AGUIAR NEVES¹
MARÍLIA PINHEIRO CAMPELO¹
LUAN CASTELLI¹
RAIGOR MESQUITA AGUIAR PONTE¹
RENATO DE VASCONCELOS FERNANDES¹
STEFANNY CAMPELO LOPES ARAGÃO¹
VICTOR CARVALHO FERREIRA GOMES¹
HENRY MAGALHÃES LINHARES²
ANA EUGÊNIA MAGALHÃES SANTIAGO LINHARES³

1. Discente - Medicina do Centro Universitário INTA - UNINTA
2. Discente - Farmácia da Universidade Federal do Ceará - UFC
3. Docente - Curso de Fisioterapia do Centro Universitário INTA - UNINTA

Palavras-chave: Ketamina; Depressão; Anestésicos

INTRODUÇÃO

A Ketamina ou também conhecida como Cetamina, é um anestésico dissociativo descoberto na década de 1960 e tem se mostrado uma substância multifacetada com diversas funcionalidades terapêuticas como: Tratamento para depressão, analgesia e sedação em procedimentos pré-hospitalares, e como anestésico para animais. A ketamina é um composto quiral que possui duas formas enantioméricas, conhecidas como (R)-ketamina e (S)-ketamina. Essas duas formas apresentam alguns efeitos diferentes, sendo a (R)-ketamina a mais comumente utilizada clinicamente e apresentando propriedades anestésicas e analgésicas. Ela age principalmente como um antagonista do receptor NMDA, bloqueando a transmissão de sinais de dor no sistema nervoso central. No entanto, a (R)-ketamina também pode causar efeitos colaterais psicoativos, como alucinações e confusão mental (DA SILVA, *et al.*, 2010).

Estes receptores NMDA controlam a plasticidade sináptica e a função da memória. Antagonistas de NMDA, como a fenciclidina e a cetamina, induz a hiperatividade do glutamato no córtex pré-frontal causada pela hipofunção dos receptores NMDA, efeitos esses que podem ser associados a esquizofrenia. Esses fármacos têm a capacidade de imitar o comprometimento cognitivo e os sintomas negativos da esquizofrenia além dos costumeiros sintomas positivos, ao contrário da anfetamina que induz apenas os positivos e, assim, serem usados como um modelo de estudo farmacológico mais apropriado que o modelo dopaminérgico (GONZALEZ-BURGOS; LEWIS, 2012; PIETRASZEK, 2003; THOMAS *et al.*, 2017; YOO *et al.*, 2017).

Os antagonistas dos receptores de NMDA, de modo geral, acentuam sintomas psicóticos

em indivíduos esquizofrênicos e induzem sintomas positivos e negativos semelhantes a este transtorno em indivíduos saudáveis (THOMAS *et al.*, 2017).

O modelo farmacológico da esquizofrenia de cetamina consiste na administração aguda ou repetida de cetamina, um anestésico dissociativo, causando hipofunção dos receptores NMDA (HAUSER; ISBRANDT; ROEPER, 2017). Fundamenta-se na hipótese glutamatérgica da esquizofrenia, a qual presume que a inibição dos receptores NMDA modula o sistema dopaminérgico mesolímbico, levando ao quadro de psicose (THOMAS *et al.*, 2017).

Foi demonstrado que a aplicação repetida de doses subanestésicas de cetamina induz mudanças sutis na distribuição celular de proteínas “sensor de cálcio”, que em parte se assemelham àquelas descritas em cérebros post-mortem de humanos esquizofrênicos (BERNSTEIN *et al.*, 2003). Além disso, sabe-se que a cetamina agrava sintomas negativos e induz ou piora o comprometimento cognitivo (PITSIKAS; BOULTADAKIS; SAKELLARIDIS, 2008).

O objetivo deste estudo foi fornecer uma visão abrangente e atualizada sobre a quiralidade da ketamina e seus múltiplos usos, destacando a importância dessa propriedade na atividade farmacológica do composto.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de janeiro a março de 2023, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, SciELO, Google Acadêmico e Medline. Foram utilizados os descritores ketamina, depressão e anestésicos. Desta busca foram encontrados 13 artigos, sobre a quiralidade da ketamina e seus usos múltiplos. Os critérios utilizados para a seleção dos estudos a serem incluídos nesta revisão foram estudos publicados em periódicos científicos, restrita a estudos nos últimos 10 anos,

sem filtros de idioma. Foi realizada uma análise preliminar para identificar os termos-chave relacionados ao assunto, incluindo "ketamina", "quiralidade", "enantiômeros", "atividade farmacológica", "Depressão", "Anestésicos" e "usos terapêuticos". Foram definidos critérios de inclusão para selecionar os estudos relevantes, considerando publicações científicas, pesquisas e revisões que abordassem especificamente a quiralidade da ketamina e seus diversos usos terapêuticos. E, foram excluídos os artigos que as informações apropriadas não fossem relatadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Encontram-se na literatura vários conceitos sobre a quiralidade da ketamina e seus múltiplos usos. Algumas pesquisas mostram que a ketamina pode agir de forma seletiva em receptores AMPA, promovendo a liberação de fatores neurotróficos e estimulando a formação de novas conexões neuronais e esses efeitos podem estar associado ao alívio rápido dos sintomas da depressão. Então, nesse estudo, buscamos explorar os efeitos clínicos e terapêuticos da ketamina, levando em consideração a influência dos enantiômeros na sua farmacocinética e farmacodinâmica.

As últimas descobertas científicas relacionadas ao uso da ketamina em diferentes contextos terapêuticos, como o tratamento da depressão resistente ao tratamento e do transtorno de estresse pós-traumático. Os estudos mostraram discussões sobre os procedimentos de ação envolvidos nestas aplicações e as perspectivas futuras para o desenvolvimento de novas abordagens farmacológicas (GONZALEZ-BURGOS; LEWIS, 2012; PIETRASZEK, 2003; THOMAS *et al.*, 2017; YOO *et al.*, 2017).

Os estudos demonstram que a ketamina é uma escolha para utilização em dor aguda na emergência, principalmente em doses baixas,

mas que os pacientes podem apresentar evento adversos leves como tontura (LEOCOVICK, 2023).

De acordo com Motov *et al.* (2019), no estudo comparando a eficácia analgésica e segurança da cetamina em dose intravenosa subdisociativa (SDK) versus morfina em pacientes idosos atendidos na emergência, demonstrou eficácia analgésica equivalente entre as drogas, principalmente entre 30 e 120 minutos, e uma maior taxa de efeitos colaterais quando utiliza-se ketamina.

O estudo que compara cetamina vs morfina de Barrett (2015), onde pode-se perceber novamente similaridade nos resultados de nível de redução e alívio completo da dor. O que evidencia uma não significância marcante para o uso da morfina em substituição à ketamina. Entretanto, em ambos os estudos discutidos, os efeitos colaterais do uso da ketamina parecem estar mais presentes, mesmo que de maneira mais branda, sendo a tontura e desorientação os mais frequentes.

Corroborando, a análise de Bowers e colaboradores (2017), que compara os efeitos da cetamina em contraste ao uso de placebo como adjunto de opioides, mostram os dados dos outros dois estudos em relação ao alívio da dor, quando concluem que seus pacientes tiveram uma grande redução de dor com o tempo (verificados a cada 30 minutos até 120 minutos) e uma maior incidência de efeitos colaterais (27 vs 12), mas que foram considerados toleráveis e não precisaram de recursos adicionais para o manejo.

Concordante com os outros estudos, Beaudoin (2014) em seu trabalho, elucidada que a morfina acrescida de ketamina é uma alternativa promissora à morfina como monoterapia. Demonstrando um decréscimo significativo na intensidade da dor dos pacientes testados. Em

sua pesquisa a autora evidencia também as diferenças entre a utilização de 0.15 mg/kg e 0.3 mg/kg de cetamina em adjunto à morfina, resultando em um menor alívio e menos efeitos colaterais respectivamente, mantendo ainda uma indubitabilidade em afirmar a segurança da droga em ambos os casos.

Um estudo mostrou a comparação do uso da cetamina e da hidromorfona em pacientes com dor aguda após sofrer trauma. Sabe-se que os opioides são a analgesia preferida para pacientes gravemente feridos após trauma. Embora opioides forneçam analgesia eficaz, os efeitos indesejáveis, como depressão respiratória, são limitantes da dose, o que pode resultar na incapacidade de obter o alívio adequado da dor. A ketamina pode ser utilizada para a indução e manutenção da anestesia geral e foi eficaz como agente analgésico primário ou adjuvante em pacientes pós trauma (TAKIEDDINE *et al.*, 2018).

Segundo Zugno *et al.* (2014), seu estudo mostrou que o tratamento com cetamina por sete dias na dose de 25 mg/kg, via i.p., induziu o comportamento esquizofrênico-símile observado pelo decréscimo da porcentagem de inibição pré-pulso. Outro estudo também mostrou que pré-tratamento com olanzapina foi capaz de bloquear a disfunção da inibição pré-pulso em modelo induzido por MK-801 (ZANGRANDO *et al.*, 2013).

De acordo com TAKIEDDINE *et al.* (2018), as consequências da dor em pacientes gravemente feridos incluem exaustão devido à falta de sono, desorientação, agitação, resposta

ao estresse e transtorno de estresse pós-traumático. Os pacientes lembram da dor como a principal fonte de estresse. Dentre os resultados deste estudo, destaca-se que o grupo de pacientes que utilizou ketamina teve menores necessidades de suplementação de oxigênio do que o grupo da hidromorfona, o que pode ser um indicador de melhora da função respiratória. Ainda, que a ketamina pode causar efeitos excitatórios e depressivos no sistema nervoso central, enquanto os opioides causam apenas efeitos depressivos. A ketamina pode causar alucinações e esses efeitos podem ser tratados com o uso de benzodiazepínicos. No entanto, as alucinações podem ser uma compensação razoável de curto e longo prazo em comparação com os efeitos e consequências do uso de opioides.

CONCLUSÃO

Conclui-se nesse estudo que é importante ressaltar que a (R)-ketamina e a (S)-ketamina podem ter diferenças de eficácia, duração e intensidade dos efeitos terapêuticos. Enquanto a (R)-ketamina é amplamente utilizada e estudada em várias condições clínicas, a (S)-ketamina está sendo investigada principalmente para o tratamento da depressão resistente ao tratamento, mas as duas também podem ser utilizadas juntas em determinados fármacos. Assim, sugerimos ampliação dos estudos relacionados ao tema em questão, a fim de melhor avaliar os riscos e benefícios do uso da medicação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARRETT, TYLER W.; SCHRIGER, David L. Move Over Morphine: Is Ketamine an Effective and Safe Alternative for Treating Acute Pain?: September 2015 Annals of Emergency Medicine Journal Club. Annals of Emergency Medicine, v. 66, n. 3, p. 336-337, 2015.

BEAUDOIN, FRANCESCA L. *et al.* Low-dose ketamine improves pain relief in patients receiving intravenous opioids for acute pain in the emergency department: results of a randomized, double-blind, clinical trial. Academic Emergency Medicine, v. 21, n. 11, p. 1193-1202, 2014.

BERNSTEIN, H. G. *et al.* Brain region-specific changes in the expression of calcium sensor proteins after repeated applications of ketamine to rats. Neuroscience Letters, v. 339, n. 2, p. 95-98, 20 mar. 2003.

BOWERS, KAREN J. *et al.* Ketamine as an adjunct to opioids for acute pain in the emergency department: a randomized controlled trial. Academic Emergency Medicine, v. 24, n. 6, p. 676-685, 2017.

DA SILVA, FRANCISCA CHARLIANE CARLOS *et al.* Ketamina, da anestesia ao uso abusivo: artigo de revisão. Revista Neurociências, v. 18, n. 2, p. 227-237, 2010.

GONZALEZ-BURGOS, G.; LEWIS, D. A. NMDA Receptor Hypofunction, Parvalbumin Positive Neurons, and Cortical Gamma Oscillations in Schizophrenia. Schizophrenia, Bulletin, v. 38, n. 5, p. 950-957, 1 set. 2012.

HAUSER, M. J.; ISBRANDT, D.; ROEPER, J. Disturbances of novel object exploration and recognition in a chronic ketamine mouse model of schizophrenia. Behavioural Brain Research, v. 332, p. 316-326, 14 ago. 2017.

LEOCOVICK, LUÃ *et al.* Ketamina no manejo da dor aguda: uma revisão integrativa. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 5, n. 4, p. 1794-1814, 2023.

MOTOV, SERGEY *et al.* Intravenous subdissociative-dose ketamine versus morphine for acute geriatric pain in the emergency department: a randomized controlled trial. The American journal of emergency medicine, v. 37, n. 2, p. 220-227, 2019.

PIETRASZEK, M. Significance of dysfunctional glutamatergic transmission for the development of psychotic symptoms. Polish journal of pharmacology, v. 55, n. 2, p. 133-54, 2003.

PITSIKAS, N.; BOULTADAKIS, A.; SAKELLARIDIS, N. Effects of sub-anesthetic doses of ketamine on rats' spatial and non-spatial recognition memory. Neuroscience, v. 154, n. 2, p. 454-460, 23 jun. 2008.

TAKIEDDINE, SHEILA C. *et al.* Ketamine versus hydromorphone patient-controlled analgesia for acute pain in trauma patients. Journal of surgical research, v. 225, p. 6-14, 2018.

THOMAS, E. H. X. *et al.* The influence of the glutamatergic system on cognition in schizophrenia: A systematic review. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, v. 77, p. 369-387, 1 jun. 2017.

VIEIRA, KAROLINE LIMA. Estudo do efeito comportamental do extrato etanólico de Erythrina velutina em modelo de esquizofrenia-símile induzido por cetamina em camundongos. 2017.

YOO, C.-H. *et al.* Effects of repeated dizocilpine treatment on glutamatergic activity in the prefrontal cortex in an animal model of schizophrenia: An in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study at 9.4T. Neuroscience Letters, v. 637, p. 57-63, 10 jan. 2017.

ZANGRANDO, J. *et al.* Atypical antipsychotic olanzapine reversed deficit on prepulse inhibition of the acoustic startle reflex produced by microinjection of dizocilpine (MK-801) into the inferior colliculus in rats. Behavioural Brain Research, v. 257, p. 77-82, 15 nov. 2013.

ZUGNO, A. I. *et al.* Omega-3 prevents behavior response and brain oxidative damage in the ketamine model of schizophrenia. Neuroscience, v. 259, n. Supplement C, p. 223-231, 2014.