

## Ketamina: atingindo a "maturidade farmacológica"

Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento\*

A 2-(2-cloro-fenil)-2-(metil-amino)-ciclohexanone (C<sub>13</sub> H<sub>16</sub> Cl N O), ou, como é mais conhecida, ketamina, um anestésico sintetizado pela primeira vez em 1963, completa, este ano, 44 anos de utilização nas mais variadas condições patológicas e traumáticas. Dotada de afinidade por vários sítios no sistema nervoso central e periférico, atuando em receptores ionotrópicos como os receptores para glutamato N-metil-D-Aspartato (NMDA), proprionato de α-amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazol (AMPA) e de kainato, além de receptores nicotínicos, muscarínicos, opióides e GABAérgicos do tipo A (GABAA), e também atuando na inibição da recaptção de serotonina e dopamina, assim como na modulação da função de canais iônicos dependentes de voltagem, este fármaco é extremamente útil como anestésico, pois, apesar de sua vasta afinidade por receptores biológicos, é capaz de preservar reflexos simpáticos em pacientes com grande perda de sangue (e conseqüente diminuição da pressão sanguínea), e não interfere na atividade respiratória.

Este fármaco, devido à sua estrutura química, apresenta afinidade maior para receptores NMDA que para os outros tipos de receptores para glutamato, e possui atividade analgésica e alguns efeitos psicomiméticos.

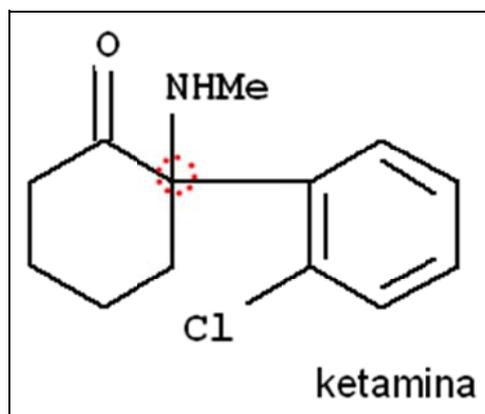
Embora seu maior uso nestas últimas quatro décadas tenha sido para a produção de altas doses de anestesia, evidências indicam que seu uso em pequenas doses para o controle da dor é limitado e, em parte, contraditório.

Vários estudos mostram eficácia limitada ou, mesmo, ausente, dependendo do design empregado para análise de seu efeito analgésico. Inclusive, evidências atuais indicam que o efeito analgésico é, na verdade, de pouca importância considerando a ampla gama de efeitos passíveis de serem causados por essa droga.

Entretanto, é muito interessante a ação da ketamina como anti-hiperalgésico, antialodínico e como agente protetor contra a tolerância a certos medicamentos utilizados para alívio de estados patológicos de dor, como a dor severa aguda, dores neuropáticas e dor do membro fantasma, e outras condições pós-traumáticas crônicas. Neste sentido, uma importante propriedade deste fármaco é sua capacidade de atuar nos receptores NMDA, não envolvidos diretamente na nocicepção fisiológica, mas ativados durante estados prolongados de dor, evitando o fenômeno de sensibilização central e dor patológica.

Esta sensibilização central é um fenômeno no qual um estímulo de intensidade estável resulta em uma percepção maior e progressiva da intensidade da dor. Os receptores NMDA contribuem para este processo de sensibilização por meio de modificações pós-translacionais, ou seja, alterações em seu funcionamento induzidas pelo próprio estímulo doloroso.

Em seu estado de repouso, o receptor NMDA é inativo e não participa da modulação da transmissão da informação sensorial, pois é um canal iônico bloqueado por íons magnésio. A despolarização causada pelo estímulo de alta intensidade ou alterações em sua estrutura (fosforilação de resíduos de serina) por proteínas (chamadas "quinasas")



intracelulares dependentes de cálcio, ativa estes receptores, que passam a participar da transmissão da dor.

Assim, o canal iônico do receptor NMDA deve estar aberto, ou ativo, para que a ketamina possa se ligar ao receptor, atuando em determinados sítios de ligação. Uma vez ligada ao receptor, a ketamina induz diminuição do tempo e da frequência de abertura do canal, diminuindo a entrada de cálcio, bloqueando cascatas de sinalização intracelular secundárias, que seriam responsáveis pelo efeito de sensibilização central.

O complexo canal-receptor NMDA é ativado apenas por intensa transmissão sináptica de neurônios de segunda ordem e não pela transmissão fisiológica comum. Desta maneira, é de se esperar que a ketamina seja mais efetiva em prevenir a sensibilização central devido a um estímulo nociceptivo do que em bloquear uma dor aguda. Análises de testes clínicos demonstram que a adição de ketamina ao tratamento com drogas opióides para aliviar dores pós-operatórias agudas não melhora a analgesia em níveis significativos. Em contraste, evidências clínicas sugerem que a ketamina pode ser eficaz em aliviar estados de dor patológicos, como dores de câncer e neuropáticas, e diminuir a possibilidade de tolerância a opióides. Isso indica que a ketamina é mais efetiva como um modulador da sensibilização central (anti-alodinia, anti-hiperalgésico e reversor da tolerância a opióides) do que como um analgésico.

Contudo, os efeitos adversos deste fármaco são vários. Também está presente em drogas de abuso, como, por exemplo, a droga conhecida como *special K*, usada por alguns grupos sociais tendenciosos ao uso indiscriminado de psicotrópicos. Os efeitos são descritos como sendo desde uma leve "sensação de voar", desconexão com o corpo, experiências próximas à morte, percepção distorcida e alucinações, até psicose esquizofrênica. Estudos de imagens funcionais do cérebro em usuários recreacionais de ketamina indicam significativo aumento da atividade de receptores dopaminérgicos do tipo D1 no córtex pré-frontal dorsolateral, uma área sabidamente envolvida na memória e julgamento, induzido por esta droga. Existem evidências também de que o tratamento com altas doses de ketamina em ratos leva à neurodegeneração, o que deve ser interpretado como mais um fator a ser considerado em seu uso clínico. Além disso, os usuários abusivos de ketamina demonstram ter dificuldades nas memórias semânticas, episódicas e do trabalho, além de sintomas esquizóides e dissociativos até três dias após o uso.

Entretanto, a ketamina é listada na Organização Mundial da Saúde como um fármaco essencial para o tratamento da dor refratária do câncer. Baixas doses dela diminuem a dor resistente à morfina, reduzem a dose necessária de opióides, diminuem a hiperalgesia após infusão de remifentanil e reduzem a hiperalgesia e alodinia em incisões cirúrgicas. Ela é segura e efetiva para sedação durante procedimentos, especialmente em crianças, apresentando menor quantidade de efeitos adversos do que o uso de opióides. Mesmo assim, várias preparações de ketamina disponíveis comercialmente contêm conservantes com propriedades neurotóxicas e não devem ser aplicadas na região espinal. Também é importante lembrar que a ketamina pode ter papel importante no controle da dor crônica e da dor do câncer, mas os dados clínicos relevantes ainda são limitados.

O conhecimento adequado para realizar a prescrição da ketamina de maneira racional deve ser baseado em demonstrações efetivas e em um grande número de estudos de alta qualidade que investiguem e deliniam os efeitos a curto e a longo prazo. O papel deste fármaco deve ser investigado na terapia da dor de maneira sistemática, já que nestas quatro décadas de existência, ainda pouco se sabe sobre seus mecanismos para controle da dor e sua eficácia em diminuir fenômenos como a sensibilização central e tolerância.

---



**Dor On Line**

[www.dol.inf.br](http://www.dol.inf.br)

---

\* Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, pós-doutorando do laboratório de Inflamação e Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP