
Cetamina no tratamento da dor crónica

Introdução

A cetamina é um derivado da fenciclidina e foi apresentada na literatura pela primeira vez em 1965. Foi aprovada para uso clínico em 1970 [5]. A cetamina é um anestésico geral dissociativo que em doses subanestésicas tem propriedades analgésicas. É o mais potente bloqueador do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) em uso clínico [2].

A cetamina existe como uma mistura racémica com quantidades iguais de dois isómeros S (+) e R (-). Em alguns países existe apenas na forma do enantiómero S (+). A cetamina é altamente lipofílica e atravessa a barreira hemato-encefálica facilmente [3].

O receptor NMDA é uma proteína transmembranar que actua como um canal para os iões sódio, cálcio e potássio [3]. Os receptores NMDA estão localizados em todo o sistema nervoso e espelha os receptores opióides em localização. O complexo receptor-canal NMDA está envolvido no desenvolvimento da sensibilização central dos neurónios do corno dorsal que transmitem sinais de dor. Nos potenciais de membrana normais em repouso o canal está bloqueado pelo magnésio e é inactivo. Quando o potencial de membrana é alterado por excitação prolongada o canal desbloqueia e o cálcio entra na célula, levando a hiperexcitabilidade neuronal com hiperalgesia, alodinia e redução da resposta aos opióides. Estes efeitos são mediados provavelmente pela formação intracelular de óxido nítrico e monofosfato cíclico de guanosina [2].

A redução da resposta aos opióides resulta da interacção entre os receptores opióides e o receptor-canal NMDA. A activação do receptor opióide resulta na fosforilação e abertura do receptor-canal NMDA levando a uma cadeia de eventos que resulta na infra-regulação do receptor opióide e dos seus efeitos, contribuindo, assim, para a tolerância e hiperalgia [2].

A cetamina tem outras acções, algumas das quais podem contribuir para o seu efeito analgésico, como os efeitos tipo opióide e anti-inflamatórios e interacções com: outros canais do cálcio, potássio e sódio; com a transmissão colinérgica, dopaminérgica e noadrenérgica; e as vias descendentes inibitórias [2].

Farmacologia

A cetamina interaccua com diversos receptores. É um antagonista do receptor NMDA o que requer um canal aberto para que possa aceder ao seu local de ligação no canal [3].

A cetamina interage com os receptores opióides. A S-cetamina tem uma afinidade quase equivalente à da morfina para os receptores opióides μ e δ . O isómero R tem uma afinidade mais fraca para os receptores opióides. No entanto, o efeito analgésico da cetamina não é revertido pela naloxona e não é conhecido o contributo da interacção da cetamina com os receptores opióides para a analgesia [3]

A cetamina tem acções fracas com os receptores muscarínicos e com os receptores da dopamina, da noepinefrina e da serotonina [3]

Tem sido usada por várias vias, mas em cuidados paliativos a via oral (O) e a SC são as mais utilizadas. Por via O a sua biodisponibilidade é de 10 a 20%. No entanto, a sua dose parece não necessitar de ser mais elevada do que se fosse administrada por via IM ou SC porque o seu metabolito norcetamina, produzido na primeira passagem pelo fígado, é activo [4].

Cerca de 90% da cetamina é excretada na urina principalmente como metabolitos conjugados ou hidroxilados e menos de 5% é excretada sem alteração nas fezes e na urina. Não é necessário ajustar a dose na insuficiência renal. A cetamina é metabolizada no fígado sobretudo para norcetamina. Quando administrada por via oral, sofre metabolismo de primeira passagem para norcetamina. Esta tem uma afinidade menor para o receptor-canal NMDA do que a cetamina. A norcetamina tem acção analgésica em roedores, mas não é claro que a tenha em humanos. A

norcetamina é depois metabolizada para o metabolito inactivo dehidronorcetamina. A cetamina induz as enzimas hepáticas e aumenta o seu próprio metabolismo [2].

Dor crónica

Em cuidados paliativos a cetamina deve ser reservada para a dor que não tenha respondido aos analgésicos clássicos, incluindo opióides e adjuvantes. É sobretudo utilizada na dor neuropática não controlada com outros adjuvantes. Vários estudos mostraram a eficácia da cetamina no alívio agudo da dor crónica não oncológica, principalmente neuropática, mas também noutros tipos, mas os dados sobre a eficácia e a tolerabilidade da cetamina no tratamento a longo prazo da dor crónica são muito limitados [1].

Há estudos e casos que indicam que a cetamina é eficaz no tratamento da dor oncológica crónica ou produz resultados positivos, mas de modo imprevisível [5]. Um estudo randomizado não mostra eficácia no uso de cetamina em comparação com placebo [6]. Outro estudo não demonstrou vantagem no uso da cetamina na dor oncológica nociceptiva ou neuropática e que há mais efeitos indesejáveis [7]. Revisões sistemáticas mostram que há poucos estudos randomizados e que os dados não permitem determinar os benefícios e riscos da cetamina como adjuvante dos opióides no alívio da dor oncológica de controlo difícil [8,9]. A qualidade dos estudos é muito baixa, pelo que são necessários estudos randomizados de melhor qualidade [8,9].

Efeitos indesejáveis

A cetamina aumenta a actividade do sistema nervoso simpático e causa taquicardia e hipertensão intracraniana [2]. A cetamina pode provocar em cerca de ¼ dos doentes sonhos vívidos, ilusões, alucinações, e alterações da imagem corporal e do humor (efeito psicotomimético) quando usada como anestésico para procedimentos dolorosos quando a dose já está a diminuir. A incidência reduz-se para 10% com o uso de midazolam. Com doses

analgésicas sub-anestésicas produz um efeito semelhante, embora menos frequentemente, que pode ser controlado com uma benzodiazepina ou haloperidol. As doses sub-anestésicas associam-se a alterações da atenção, da memória e do julgamento e têm sido usadas como um modelo farmacológico da esquizofrenia aguda [2]. Os efeitos indesejáveis mais frequentes são sonolência, alucinações e reacções cutâneas no local da infusão SC [10].

O aumento da hipertensão intracraniana e as convulsões têm sido consideradas contra-indicações absolutas para o uso da cetamina, mas os dados mostram que a cetamina é segura na hipertensão intracraniana e que na realidade a cetamina pode mesmo reduzir a tensão intracraniana [3].

A hipertensão arterial, a insuficiência cardíaca, a doença cardíaca isquémica e acidentes vasculares cerebrais são contraindicações relativas. É necessário usar a cetamina com cuidados em doentes com história de doença psiquiátrica, epilepsia, glaucoma e porfiria aguda intermitente [2]. Os doentes com hipertiroidismo têm um risco acrescido de hipertensão e taquicardia. A cetamina aumenta as secreções das vias respiratórias e da saliva. Sensibiliza o reflexo do vômito e leva raramente a laringospasmo. Na insuficiência hepática grave deve considerar-se a redução da dose [2].

Ocorrem fenómenos psicotomiméticos dependendo da dose em cerca de 40% dos doentes a fazer cetamina SC, menos por via oral: euforia, disfasia, embotamento afectivo, retardamento psicomotor, sonhos vívidos, pesadelos, alteração da atenção, memória e julgamento, ilusões, alucinações e alteração da imagem corporal [2].

Podem ocorrer delirium, sonolência, tonturas, diplopia, visão turva, nistagmo, alteração da audição, hipertensão, taquicardia, hipersalivação, náuseas e vômitos. Em doses anestésicas, são muito comuns movimentos tónico-clónicos (> 10%), mas não foram comunicados em doses analgésicas por via oral ou parentérica [2].

Podem desenvolver-se sintomas urinários ao fim de alguns dias de uso de cetamina que incluem frequência, urgência, incontinência, disúria, hematúria e dor no hipogastro. Embora o mecanismo exacto destes sintomas não seja claro, a cetamina tem um efeito irritante directo no tracto urinário superior e inferior. As investigações podem mostrar cistite intersticial, hiperactividade do destrusor, diminuição da capacidade da bexiga, refluxo vesico-ureteral, hidronefrose, necrose papilar e disfunção renal. Foi descrito dano com insuficiência renal irreversível [2]. Se um doente a fazer cetamina desenvolve sintomas urinários sem evidência de infecção, deve considerar-se a interrupção da cetamina. Os sintomas geralmente diminuem várias semanas após a suspensão da cetamina, mas em alguns indivíduos que usam abusivamente da cetamina os sintomas persistiram apesar da abstinência.

Testes anormais da função hepática foram associados com o uso e o abuso da cetamina. As alterações podem aparecer após 4 ou 5 dias, embora o intervalo de tempo seja muito variável. Foram descritas dilatação ou estreitamento do canal biliar comum. Pode haver dor abdominal. A causa é desconhecida, mas há a possibilidade de haver um efeito tóxico da cetamina ou de um dos seus metabolitos sobre o esfíncter de Oddi. Com a abstinência os testes, a dor abdominal e os canais biliares geralmente normalizam [2].

Uso e dosagem

Dado o seu perfil de efeitos indesejáveis, a cetamina, como analgésico, deve ser reservada a especialistas de dor ou cuidados paliativos para doentes que não responderam convenientemente a outro tipo de tratamentos.

O uso da cetamina nos doentes com uma sobrevivência esperada relativamente longa, superior a algumas semanas, deve fazer-se uma tentativa de suspender a cetamina ao fim de 2 a 3 semanas, porque o benefício pode manter-se durante semanas ou meses, repetindo depois se

necessário. No entanto, a suspensão não deve ser abrupta depois de ≥ 3 semanas porque pode ocorrer hiperalgesia ou alodinia [2].

As recomendações para a dosagem inicial variam muito. Geralmente, quando se inicia a cetamina usa-se profilacticamente uma benzodiazepina ou um neuroléptico, como, por exemplo, haloperidol, 2 a 5 mg oral aquando da dose inicial e depois à noite, ou lorazepam 1 mg na dose inicial e depois 1 mg 2 vezes por dia, ou diazepam ou midazolam em doses equivalentes. Se o doente ficar sonolento, deve reduzir-se a dose do opióide.

Quando se muda da via subcutânea para a via oral não é necessário alterar a dose, mas ao fim de algumas semanas de uso por via subcutânea, a dose diária total por via oral de 25 a 50% produz a mesma analgesia. Quando se passa da via oral para uma via parentérica é prudente começar com uma dose menor e titular de acordo com as necessidades [2].

Por via oral pode-se usar uma forma preparada na farmácia local ou, se não for possível usa-se directamente da ampola, diluindo conforme for conveniente imediatamente antes da administração, por exemplo, 50 mg em 5 mL e adicionando algo para disfarçar o sabor desagradável como um sumo de fruta ou outro sabor do gosto do doente. A dose inicial é de cerca de 1 mg por kg nas 24 horas em 3 doses por dia e aumentar cerca de 33% a 50% da dose anterior diariamente até atingir a dose eficaz. A dose mais alta descrita foi de 200 mg 4 vezes por dia [2]. Se ocorrerem fenómenos psicotomiméticos ou sonolência que não responda à redução da dose do opióide podem administrar-se doses mais baixas mais frequentemente.

Por via subcutânea deve diluir-se no maior volume possível de soro fisiológico, por ser irritante para a pele [2]. Seguem-se as mesmas regras de dose inicial, intervalo entre as doses e de aumento progressivo das doses. Pode usar-se em bolus repetidos ou em infusão contínua. A dose máxima habitual é de 500 mg/24 h e a máxima dose comunicada foi de 3,6 g/24h.

Por via EV pode usar-se como resgate na dose de 2,5 a 5 mg. Em Infusão contínua pode diluir-se em soro fisiológico ou em glicose a 5% para uma concentração mínima de 1 mg/mL. Por via EV em infusão contínua usa-se a mesma dose e os aumentos de dose como para a via SC ou oral, i.e., dose inicial de cerca de 1 mg/kg, aumentando cerca de 30% a 50% cada 24 horas. Num estudo não houve efeitos psicotomiméticos com doses <300 mg/24h [2]. O uso da cetamina nos procedimentos dolorosos será abordado noutra local.

Referências

1. Persson J. Ketamine in pain management. *CNS Neurosci Ther* 2013;19:396–402.
2. Quibell R, Fallon M, Mihalyo M, Twycross R, Wilcock A. Ketamine. *J Pain Symptom Manage* 2015;50:268-278.
3. Prommer EE. Ketamine for pain: an update of uses in palliative care. *J Palliat Med* 2012; 15:474-483.
4. Broadley KE, Kurowska A, Tookman A. Ketamine injection used orally. *Palliat Med* 1996;10:247-250.
5. MacKintosh D, Brady A, Carr S. Ketamine: a real-world experience in cancer pain. *J Palliat Med* 2012;15:733.
6. Fallon MT, Wilcock A, Kelly CA, et al. Oral ketamine vs placebo in patients with cancer-related neuropathic pain: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4:870-872.
7. Hardy J, Quinn S, Fazekas B, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. *Clin Oncol* 2012;30:3611-3617.
8. Bell RF, Eccleston C, Kalso E. Ketamine as adjuvant to opioids for cancer pain: a qualitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:867–875.
9. Bell RFF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 6. Art. No.: CD003351.

10. Mercadante S. Ketamine in cancer pain: an update. *Palliat Med* 1996;10:225-230.