

Utilização da cetamina no tratamento da dor crônica

Use of ketamine in the treatment of chronic pain

DOI:10.34119/bjhrv6n4-189

Recebimento dos originais: 03/07/2023

Aceitação para publicação: 04/08/2023

Pedro Gonzaga de Menezes Neto

Especialista em Anestesiologia

Instituição: Santa Casa da Bahia

Endereço: Avenida Joana Angélica, 79, Salvador, BA, CEP: 40050-001

E-mail: pedrogmneto@hotmail.com

Gustavo Soares Correia

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Santa Cruz

Endereço: Rodovia Jorge Amado, Km 16, Salobrinho, Ilhéus - Bahia

E-mail: gustavo.gsc@live.com

Juan Silva Martins

Graduado em Medicina

Instituição: Faculdades Santo Agostinho

Endereço: Avenida Olívia Flores, 200, Vitória da Conquista-Bahia, CEP: 4040-4755

E-mail: juanmartins.100@gmail.com

Nicholas Zabam de Azevedo

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário dos Guararapes (UNIFG) - Guanambi

Endereço: Avenida Pedro Felipe Duarte, 4911, São Sebastião, Guanambi - BA,

CEP: 46430-000

E-mail: nicholaszabam@hotmail.com

Fernanda Fernandes Fraga

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade FIP Guanambi

Endereço: Av. Governador Waldir Pires, 215, Santa Catarina, Guanambi - BA,

CEP: 46430-000

E-mail: fragagbi@hotmail.com

João Mário Bomfim Chaves

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário dos Guararapes (UNIFG) - Guanambi

Endereço: Avenida Pedro Felipe Duarte, 4911, São Sebastião, Guanambi - BA,

CEP: 46430-000

E-mail: joaomario_cte@hotmail.com

Mariana de Santana Silva

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário dos Guararapes (UNIFG) - Guanambi
Endereço: Avenida Pedro Felipe Duarte, 4911, São Sebastião, Guanambi - BA,
CEP: 46430-000

E-mail: mariana_eng@outlook.com.br

Maria Eduarda Paes

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário dos Guararapes (UNIFG) - Guanambi
Endereço: Avenida Pedro Felipe Duarte, 4911, São Sebastião, Guanambi - BA,
CEP: 46430-000

E-mail: meduardapaesa@gmail.com

Milton Ricardo Brandão da Silva

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário dos Guararapes (UNIFG) - Guanambi
Endereço: Avenida Pedro Felipe Duarte, 4911, São Sebastião, Guanambi - BA,
CEP: 46430-000

E-mail: milton.ricardob5@gmail.com

Sheila de Jesus Santos

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário dos Guararapes (UNIFG) - Guanambi
Endereço: Avenida Pedro Felipe Duarte, 4911, São Sebastião, Guanambi - BA,
CEP: 46430-000

E-mail: santosheila@gmail.com

Yuri Andrade Cardoso de Sena

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Unifc - Salvador
Endereço: Avenida Luís Viana Filho, 8812, Paralela, Salvador, BA, CEP: 41741-590
E-mail: yacsena@gmail.com

Tallita Anny Matos de Menezes

Especialista em Anestesiologia

Instituição: Hospital Semper

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 389, Centro, Belo Horizonte - Minas Gerais

E-mail: tallitanny@gmail.com

RESUMO

Introdução: A dor crônica pode ser definida como dor de caráter persistente quando possui duração superior a três meses. Como alternativa ao uso prolongado de drogas opióides, a cetamina tem sido utilizada como uma opção para o tratamento da dor crônica. Objetivo: Investigar a literatura quanto aos reais benefícios da utilização da cetamina na dor crônica. Métodos: Revisão bibliográfica integrativa. A busca foi realizada nas plataformas LILACS, Scielo, Pubmed e BVS. Resultados: Foram selecionados 15 artigos do ano de 2009 a 2021 para essa revisão. Discussão: A cetamina possui efeitos anti-inflamatórios, antidepressivos, anestésicos dissociativos e também analgésicos. Suas propriedades analgésicas e anestésicas são devidas, além da inibição dos receptores neurais de NDMA. A utilização da cetamina no

manejo da dor crônica tem sido evidenciada na fibromialgia, dor do membro fantasma e síndrome de dor complexa regional. Conclusão: A cetamina tem sido utilizada como alternativa terapêutica para diversas condições de dor crônica. Alguns autores ressaltam os efeitos adversos da utilização da cetamina, bem como as suas contraindicações. Além disso, a literatura é escassa em relação a estudos e análises em relação as indicações específicas e ao real benefício da cetamina no tratamento da dor crônica.

Palavras-chave: cetamina, dor crônica, anestesia.

ABSTRACT

Introduction: Chronic pain can be defined as persistent pain when it lasts for more than three months. As an alternative to long-term use of opioid drugs, ketamine has been used as an option for the treatment of chronic pain. **Objective:** To investigate the literature regarding the real benefits of using ketamine in chronic pain. **Methods:** Integrative literature review. The search was performed on LILACS, Scielo, Pubmed and VHL platforms. **Results:** 15 articles from 2009 to 2021 were selected for this review. **Discussion:** Ketamine has anti-inflammatory, antidepressant, dissociative anesthetic and analgesic effects. Its analgesic and anesthetic properties are due, in addition to the inhibition of NDMA neural receptors. The use of ketamine in the management of chronic pain has been evidenced in fibromyalgia, phantom limb pain and complex regional pain syndrome. **Conclusion:** Ketamine has been used as a therapeutic alternative for several chronic pain conditions. Some authors emphasize the adverse effects of the use of ketamine, as well as its contraindications. In addition, the literature is scarce regarding studies and analyzes regarding specific indications and the real benefit of ketamine in the treatment of chronic pain.

Keywords: ketamine, chronic pain, anesthesia.

1 INTRODUÇÃO

A dor é uma experiência que pode ser designada de diversas formas. Recentemente, a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) conceituou a dor como uma experiência de forma sensitiva e emocional desagradável para o indivíduo que, pode ser semelhante ou ainda, associada a uma real ou potencial lesão em tecidos. Essa definição do ano de 2020 abrange diversas experiências relacionadas a dor, em variadas complexidades, sendo aplicável a qualquer condição que desencadeie a sensação dolorosa (DESANTANA et al., 2020).

A dor de caráter crônico pode ser definida como dor persistente quando possui duração superior a um período de três meses. Pode ser ainda reconhecida como dor primária crônica, dor crônica de origem neoplásica, dor crônica após evento cirúrgico ou após um trauma, dor neuropática crônica, dor crônica em região orofacial, cefaleia crônica, dor visceral e ainda musculoesquelética (TREEDE et al., 2015).

Considerado como um problema de saúde, devido a seu potencial incapacitante, estima-se que, do total de 10 adultos, 1 é diagnosticado com dor crônica a cada ano, totalizando em

torno de 60 milhões de pessoas em todo o mundo convivendo com essa condição. Além disso, a dor crônica, muitas vezes, é acompanhada de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs), como a depressão, alterações endócrinas, artrite e asma, elevando a sua taxa de mortalidade (GOLDBERG; MCGEE, 2011).

Devido a sua cronicidade e impacto na qualidade de vida do indivíduo, a dor pode desencadear sequelas, muitas vezes irreversíveis. Problemas de relacionamento em ambiente social, transtornos psíquicos, como a depressão e, ideação suicida, são algumas das consequências da dor crônica. Associado a isso, a avaliação incorreta e o diagnóstico errôneo contribuem ainda mais para a magnitude e piora da condição (GOLDBERG; MCGEE, 2011).

Embora seja uma condição reconhecida e bastante comum, o manejo da dor crônica ainda é considerado um desafio. A terapêutica farmacológica pode variar a depender da etiologia da dor crônica, podendo ainda, ser associada a mudanças comportamentais e processuais que podem favorecer o alívio da condição. Apesar disso, os ensaios clínicos randomizados que avaliam fármacos na fisiologia da dor evidenciam que, menos da metade dos pacientes diagnosticados relatam alívio significativo da dor clínica e, descrevem ainda efeitos adversos, especialmente associados a opióides (ISRAEL et al., 2021).

Nessa perspectiva, como alternativa ao uso prolongado de drogas opióides, a cetamina tem sido utilizada como uma opção para o tratamento da dor crônica. A cetamina é um fármaco com ação analgésica e sedativa que atua como antagonista dos receptores NMDA. Outrossim, a cetamina é capaz ainda de atuar promovendo a diminuição da dor crônica por meio receptores e canais de recaptação iônica. Assim, este trabalho, tem como objetivo investigar a literatura quanto aos reais benefícios da utilização da cetamina na dor crônica (DE MACÊDO et al., 2019).

2 METÓDOS

Trata-se de uma pesquisa do tipo qualitativa de revisão bibliográfica da literatura integrativa com o objetivo de investigar os benefícios da administração da cetamina em pacientes que convivem com dor crônica.

Para tanto, foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e US National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information (PUBMED/MEDLINE) com os descritores “cetamina” e “dor crônica”.

Foram selecionados artigos originais do tipo revisão sistemática, revisão sistemática com metanálise e ensaios clínicos, publicados nos últimos 13 anos, em língua inglesa e portuguesa. Foram excluídos artigos que não discutiam a utilização da cetamina na dor crônica e as revisões de literatura do tipo narrativa.

3 RESULTADOS

Na tabela 1 apresenta-se a quantidade de artigos publicados por ano de publicação referente ao uso da cetamina em pacientes convivendo com dor crônica.

Tabela 1: Número de artigos por ano de publicação.

Ano de publicação	N
2012	6
2013	8
2014	4
2015	10
2016	6
2017	13
2018	12
2019	10
2020	11
2021	18
2022	0

Fonte: Menezes Neto et al., 2023.

Na tabela 2 estão apresentados os estudos selecionados para a discussão desta revisão integrativa de acordo com os itens de inclusão e que foram considerados pertinentes.

Tabela 2: Estudos incluídos para discussão da revisão integrativa.

Ano	Título	Periódico	Resumo
2021	Ketamine for the Treatment of Chronic Pain: A Comprehensive Review.	Health Psychology Research	Revisão acerca do uso da cetamina como alternativa terapêutica para a dor crônica.
2021	Ketamine Use for Cancer and Chronic Pain Management	Front Pharmacol.	Revisão sobre a utilização da cetamina na dor oncológica crônica.
2020	What's new in chronic pain pathophysiology	Canadian Journal of Pain	Discussão acerca das novas vias de sinalização e modulações da dor crônica.
2020	Management of Post-Amputation Pain.	Rhode Island Medical Journal	Revisão sobre a utilização da cetamina no tratamento da dor crônica de membro fantasma pós amputação
2019	Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies.	British Journal of Anaesthesia	Revisão acerca dos determinantes da dor crônica e estratégias de prevenção direcionadas aos fatores biológicos,

			sociodemográficos, emocionais e estilo de vida.
2019	Ion Transporters, Channelopathies, and Glucose Disorders	International Journal of Molecular Sciences	Descrição dos defeitos em canais iônicos e transportadores que desempenham funções essenciais em células excitáveis.
2019	Ketamine and depression: a narrative review	Drug Design, Development and Therapy	Revisão acerca do uso da cetamina como droga para o tratamento da depressão
2018	Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms.	Pharmacological Reviews	Discussão acerca do uso terapêutico, farmacocinética e metabolismo da cetamina.
2017	Ketamine for pain	F1000Res	Revisão com 189 artigos originais acerca do uso da cetamina na dor
2016	Oral ketamine for the treatment of pain and treatment-resistant depression	The British Journal of Psychiatry	Revisão acerca da utilização da cetamina no tratamento da depressão resistente
2014	Ketamine for chronic pain: risks and benefits	British Journal of Clinical Pharmacology	Revisão acerca dos riscos e benefícios da utilização da cetamina no tratamento da dor crônica
2013	Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial	American Journal of Psychiatry	Estudo controlado randomizado para analisar a eficácia antidepressiva da cetamina em pacientes com diagnóstico de transtorno depressivo maior resistente ao tratamento convencional
2012	Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain.	Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.	Estudo randomizado duplo cego, controlado por placebo para avaliar o grau de toxicidade e a eficácia da utilização da cetamina em pacientes com dor oncológica.
2011	Absence of long-term analgesic effect from a short-term S-ketamine infusion on fibromyalgia pain: a randomized, prospective, double blind, active placebo-controlled trial.	European Journal of Pain	Estudo randomizado duplo-cego ativo para avaliar a eficácia da infusão de cetamina em pacientes com fibromialgia.
2009	Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1	The journal of the international Association for the Study of pain	Estudo duplo cego randomizado acerca da utilização da cetamina no tratamento de pacientes diagnosticados com Síndrome de dor complexa regional

Fonte: Menezes Neto et al., 2023.

4 DISCUSSÃO

Israel et al (2021) discutiram acerca dos fatores de risco que propiciam o aparecimento da dor crônica. Os autores evidenciaram que, os indivíduos idosos são os mais atingidos devido

a presença de múltiplas comorbidades e, ser mulher também está associado a maior exacerbação dessa condição pois, as mulheres possuem um limiar algico diferente dos homens, o que inclui sensação de maior intensidade a estímulos que são nocivos. Associam ainda que, níveis reduzidos de vitamina D no organismo provocam modulações endócrinas e neurológicas que afetam no surgimento da cronicidade da dor (MILLS; NICOLSON; SMITH, 2019).

Estudos genéticos relatam que a codificação dos estímulos algicos está fortemente associada com os atributos hereditários de cada indivíduo, incluindo mutações e atividades enzimáticas específicas. Cerca de 7% a 10% dos caucasianos, por exemplo, tem deficiência de CYP2D6, uma enzima essencial para o metabolismo da codeína e por isso o fármaco torna-se ineficaz nessa população. Além disso, existem outras vias genéticas, além dos fármacos opióides que afetam diretamente a síndrome da dor crônica, como as canalopatias (COHEN; LEMA, 2020).

As canalopatias referem-se a mais de 30 condições que designam a causa de defeitos genéticos na função de canais iônicos. Os defeitos podem ser adquiridos, como os fenômenos autoimunes e os efeitos tóxicos das drogas ou ainda hereditárias. Essas alterações desencadeiam a dor reconhecida em pacientes diagnosticados com fibrose cística e alterações endócrinas, como diabetes mellitus (DEMIRBILEK et al., 2019).

A fisiopatologia da dor crônica implica no aumento da sensibilidade, via receptor NMDA (receptores N-metil-D-aspartato) que, independe do impulso fisiológico inicial. Reconhecida como uma sinalização contínua que permanece mesmo quando os estímulos já foram encerrados, a sensibilização periférica e central nociceptiva na dor crônica é responsável pela amplificação e continuação dos sintomas clínicos. A identificação desses mecanismos de ação permite o gerenciamento por meio de terapias farmacológicas, como o bloqueio dos receptores de NMDA (ISRAEL et al., 2021).

Os receptores de NMDA atuam na transmissão sináptica, na neuroplasticidade encefálica e ainda no processo de neurodegeneração do Sistema Nervoso Central (SVC), de forma a modular a indução e sensibilização do limiar da dor a nível de eixo neuronal, cronificando-a. Fármacos, como a cetamina, são capazes de inibir esses receptores de forma não competitiva, inibindo, conseqüentemente, as vias de sinalização da dor crônica (ISRAEL et al., 2021).

Derivada da fenilciclohexilamina, a cetamina possui efeitos anti-inflamatórios, antidepressivos, anestésicos dissociativos e também analgésicos. Suas propriedades analgésicas e anestésicas são devidas, além da inibição dos receptores neurais de NDMA, a atuação em

receptores colinérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos e receptores de canais voltagem dependentes (ZANOS et al., 2018).

Comercialmente, a cetamina está disponível em forma de mistura racêmica e em enantiômetro. Após administrada, essa droga possui uma meia vida de redistribuição entre 7 a 15 minutos, depuração de $15\text{ml/kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ e meia vida de eliminação que varia entre duas a três horas. A cetamina possui metabolização hepática e é dependente do citocromo P450, ao ser injetada em humanos, as concentrações de cetamina reduzem e as de norcetamina, metabólito da droga, aumentam consideravelmente (NIESTERS et al., 2014).

A utilização da cetamina no manejo da dor crônica tem sido evidenciada em diversos ensaio clínicos. Sigtermans et al (2009) avaliaram pacientes diagnosticados com Síndrome de Dor Complexa Regional (CRPS) que foram tratados com opióides, antiepiléticos, relaxantes musculares e antidepressivos e que, não apresentaram melhora da dor crônica. Esses pacientes foram submetidos a infusões contínuas de cetamina em dose de $2,0\text{mg/h}$ a cada 70kg , resultando ao final da infusão em aproximadamente $22,2\text{mg}$ em um período em torno de $4,2$ dias, o que foi capaz de diminuir de maneira substancial os escores de dor até a décima segunda semana de tratamento (SIGTERMANS et al., 2009).

Além disso, a cetamina pode ser administrada ainda como alternativa terapêutica no alívio dos sintomas de transtornos depressivos. A cetamina intravenosa na dose de $0,5\text{mg/kg}$ durante 40 minutos é capaz de atenuar os sintomas em horas e dias após o início do tratamento, podendo ter seu efeito prolongado por até uma semana, especialmente em pacientes resistentes ao tratamento. Foram avaliadas doses de $0,2\text{mg/kg}$, mas, não foi observado melhora no tratamento do transtorno depressivo. Em indivíduos diagnosticados com transtorno depressivo maior e transtorno bipolar a neurotransmissão e a plasticidade neuronal possuem anormalidades conectivas, como nos sistemas ácidos gama-aminobutírico (GABA), em receptores NMDA, o qual a cetamina é capaz de atuar de forma específica e rápida (CORRIGER; PICKERING, 2019).

Schoevers et al (2016) discutiram acerca da utilização da cetamina no manejo da depressão. Os autores relatam que, os pacientes depressivos unipolar ou bipolar tratados com cetamina em doses de $1,25\text{mg/kg}$ via oral por um período de duas semanas relataram alívio dos sintomas. Além disso, pacientes em paliatividade tratados com cetamina relataram melhora de sintomas como ansiedade, depressão e dor (SCHOEVERS et al., 2016).

Os estudos de Murrough et al (2013) corroboram com a eficácia do uso da cetamina como alternativa terapêutica no tratamento de transtornos depressivos resistentes a fármacos convencionais. Foram observadas melhoras na gravidade do quadro depressivo em apenas uma

infusão de cetamina na dose de 0,5mg/kg infundido em 40 minutos após um período de 24 horas, com taxas de respostas satisfatórias que variaram entre 64% a 28%, evidenciando a aplicabilidade via receptores de NMDA (MURROUGH et al., 2013).

Apesar de ser considerada uma droga bastante segura e eficaz no tratamento da dor crônica de diversas patologias, a cetamina possui especificidades e é contra indicada em alguns grupos de pacientes. Pacientes psicóticos, diagnosticados com Transtorno Pós-Traumático (TEPT), comprometimento cardiovascular, doenças renais, esquizofrênicos e em pacientes com menos de três meses de vida, a utilização da cetamina deve ser realizada com cautela, devido ao risco de exacerbação de sintomas, hepatotoxicidade e complicações no manejo da via aérea (CULP; KIM; ABDI, 2021).

Os benefícios da administração da cetamina no manejo da cronicidade da dor em pacientes oncológicos está bem documentada, apesar disso, Hardy et al (2012) relatam acerca da toxicidade do fármaco nesta condição. Em estudo, os autores incluíram 185 pacientes com dor crônica refratária a tratamentos neoplásicos que foram submetidos a infusões subcutâneas de cetamina em doses de 100mg, 200mg e 500mg, preparadas diluídas em cloridrato de cetamina 200mg/2mL, por um período de 5 dias. Foram relatados toxicidade a nível neuronal e cardíaco. Sintomas dissociativos, como desconexão e alucinações foram predominantes no grupo tratado com cetamina quando comparados ao placebo (HARDY et al., 2012).

Niesters, Martini e Dahan (2014) afirmam que o tratamento mais eficiente para o alívio da dor crônica, independente da etiologia, é baseado na associação de outras intervenções, como associação com analgésicos opióides. A cetamina é capaz de interagir com os opióides de forma sinérgica em vias de sinalização inibitórias descendentes, além de ter efeito superior na dor neuropática e ainda, por ser um antagonista de NMDA, a cetamina previne o desenvolvimento da hiperalgesia que é estimulada pelo uso excessivo de opióides (NIESTERS et al., 2014).

Recentemente, verificou-se que, a cetamina oferece benefícios no tratamento da dor crônica de pacientes com membro residual e membro fantasma. A dor do membro fantasma é de origem neurogênica e é comumente tratada com fármacos opióides, antidepressivos tricíclicos e a gabapentina. Com os estudos neuromodulatórios, observou-se que a cetamina é capaz de bloquear a sensibilização e a hiperexcitabilidade do membro fantasma ou residual, melhorando a dor em curto prazo (MODEST et al., 2020).

Um estudo prospectivo realizado com 776 pacientes avaliou os efeitos do uso da cetamina no tratamento da dor crônica de origem não oncológica. A maioria dos estudos demonstrou efeitos benéficos da cetamina na administração, especialmente na dor neuropática crônica, fibromialgia, lesão de medula espinhal, enxaqueca crônica e isquemia de membros.

Outros 4 estudos demonstraram benefício da utilização da droga após 48 horas da administração de pelo menos 10 horas, evidenciando que a cetamina promove o alívio da dor a curto prazo (JONKMAN et al., 2017).

5 CONCLUSÃO

Essa revisão integrativa conclui que, a cetamina tem sido utilizada como alternativa terapêutica para diversas condições de dor crônica, como a dor do membro fantasma, fibromialgia e síndrome de dor complexa regional. Outrossim, tem sido utilizada ainda em pacientes refratários ao tratamento da depressão e as evidências tem demonstrado melhora clínica satisfatória, impactando positivamente no curso da doença.

No entanto, alguns autores ressaltam os efeitos adversos da utilização da cetamina, especialmente relacionados a alterações neuronais, cardiovasculares e hepáticas. A cetamina é contra indicada em alguns grupos de pacientes, o que também deve ser levado em consideração ao optar por essa via terapêutica. Além disso, a literatura é bastante escassa em relação a estudos e análises em relação as indicações específicas e ao real benefício da cetamina no tratamento da dor crônica.

REFERÊNCIA

- COHEN, Ivan; LEMA, Mark J. What's new in chronic pain pathophysiology. **Can J Pain.**, [S. l.], v. 4, n. 4, p. 13–18, 2020.
- COHEN, Steven P. *et al.* Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. **Reg Anesth Pain Med.**, [S. l.], v. 43, n. 5, p. 521–546, 2018.
- CORRIGER, Alexandrine; PICKERING, Gisèle. Ketamine and depression: a narrative review. **Drug Des Devel Ther.**, [S. l.], v. 13, n. 2019, p. 3051–3067, 11 jun. 2019.
- CULP, Clayton; KIM, Hee Kee; ABDI, Salahadin. Ketamine Use for Cancer and Chronic Pain Management. **Front Pharmacol.**, [S. l.], v. 11, p. 1-16, 23 jun. 2021.
- CULP, Clayton; KIM, Hee Kee; ABDI, Salahadin. Ketamine Use for Cancer and Chronic Pain Management. **Front Pharmacol.**, [S. l.], v. 11, p. 1-16, 2020.
- DE MACÊDO, Jacquelinny Lopes de Macêdo *et al.* Utilização da Cetamina no Tratamento da Dor Aguda/Crônica em Seres Humanos. **Rev. Mult. Psic.**, [S. l.], v. 13, n. 44, p. 169-184, 2019.
- DEMIRBILEK, Huseyin *et al.* Ion Transporters, Channelopathies, and Glucose Disorders. **Int J Mol Sci.**, [S. l.], v. 20, n. 10, p. 1-22, 2019.
- DESANTANA, Josimari Melo *et al.* Definição de dor revisada após quatro décadas. **Brazilian Journal of Pain**, [S. l.], v. 3, n. 3, p. 197-8, 2020.
- GOLDBERG, Daniel S; MCGEE, Summer J. Pain as a global public health priority. **BMC Public Health.**, [S. l.], v. 11, n. 770, p. 1-5, 2011.
- HARDY, Janet *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. **J Clin Oncol .**, [S. l.], v. 30, n. 29, p. 3611-3617, 26 jun. 2012.
- ISRAEL, Jacob E. *et al.* Ketamine for the Treatment of Chronic Pain: A Comprehensive Review. **Health Psychol Res.**, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 1-12, 2021.
- JONKMAN, Kelly *et al.* Ketamine for pain. **F1000Research**, [S. l.], v. 2017, n. 6, p. 1-8, 21 jul. 2017.
- MILLS, Sarah E E; NICOLSON, Karen P; SMITH, Blair H. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. **Br J Anaesth.**, [S. l.], v. 123, n. 2, p. 273-283, 2019.
- MODEST, Jacob M *et al.* Management of Post-Amputation Pain. **R I Med J (2013)** ., [S. l.], v. 103, n. 4, p. 19-22, 2 jul. 2020.
- MURROUGH, James W *et al.* Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. **Am J Psychiatry** ., [S. l.], v. 170, n. 10, p. 1134-1142, 12 jun. 2013.

NIESTERS, Marieke; MARTINI, Christian; DAHAN, Albert. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. **Br J Clin Pharmacol.**, [S. l.], v. 77, n. 2, p. 357–367, 2014.

NOPPERS, Ingeborg *et al.* Absence of long-term analgesic effect from a short-term S-ketamine infusion on fibromyalgia pain: a randomized, prospective, double blind, active placebo-controlled trial. **Eur J Pain.**, [S. l.], v. 15, n. 9, p. 942-949, 2011.

SCHOEVERS, Robert A. *et al.* Oral ketamine for the treatment of pain and treatment-resistant depression. **The British Journal of Psychiatry**, [S. l.], v. 2016, n. 208, p. 108-113, 15 jun. 2016.

SIGTERMANS, Marnix J *et al.* Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1. **The journal of the international Association for the Study of pain**, [S. l.], v. 145, n. 3, p. 304-311, 2009.

TREEDE, Rolf-Detlef *et al.* A classification of chronic pain for ICD-11. **Pain**, [S. l.], v. 156, n. 6, p. 1003–1007, 2015.

ZANOS, Panos *et al.* Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. **Pharmacol Rev.**, [S. l.], v. 70, n. 3, p. 621–660, 2018.