

ARTIGO DE REVISÃO

## Quetamina, uma lufada de ar fresco?

Ketamine: a breath of fresh air?

*Miguel Jacob*

*Serviço de Anestesiologia, Centro Hospitalar Universitário do Algarve—Unidade de Faro*

*Departamento de Ciências Biomédicas e Medicina, UAlg*

*Médico VMER*



## Resumo

A quetamina é um fármaco histórico, polivalente na administração e com diversos efeitos fisiológicos. As suas propriedades broncodilatadoras, aliadas à capacidade de manutenção de ventilação espontânea, tem sido estudada com resultados promissores. A quetamina atua no relaxamento do músculo liso da via aérea, em mecanismos de imunomodulação, e na reversão da broncoconstrição. Sendo um fármaco seguro pode ser considerado como terapia de resgate na gestão de uma agudização de asma severa e refratária à terapêutica convencional.

## Abstract

Ketamine is a historical drug, with multiples administration routes and with several physiological effects. Its bronchodilatory properties, coupled with its ability to maintain spontaneous ventilation, have been studied with promising results. Ketamine acts on airway smooth muscle relaxation, influences immunomodulatory mechanisms, and on bronchoconstriction reversal. Being a safe drug can be considered as rescue therapy in the management of severe acute asthma refractory to conventional therapy.

## Introdução

A quetamina é um fármaco clássico em anestesiologia, sobretudo usado pelas suas propriedades anestésicas, mas cuja polivalência tem sido explorada, com resultados admiráveis, sobretudo no que toca ao seu uso *“out of the hospital”*.

As suas propriedades como sedativo, analgésico e potente broncodilatador, aliadas à manutenção da ventilação espontânea e reflexos de via aérea preservados, colocam a quetamina em destaque nos cuidados médicos em urgência e emergência.

Este artigo aborda o perfil respiratório e as propriedades broncodilatadoras deste fármaco.

## Nota histórica e mecanismo de ação

Originalmente conhecida como CI581, a quetamina é um fármaco hidrossolúvel, estruturalmente composto por um átomo de carbono assimétrico com dois enantiómeros: o isómero S<sup>+</sup> e R<sup>-</sup>, sendo o primeiro três vezes mais potente que o segundo.<sup>(1,2)</sup>

As preparações comerciais deste fármaco contêm concentrações iguais dos dois enantiómeros.

A sua ação advém, essencialmente, do antagonismo não competitivo dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), mas exerce atividade, também, nos recetores dos opióides, o que explica as suas propriedades como analgésico<sup>(3)</sup>.

## Farmacodinâmica

A quetamina tem uma grande biodisponibilidade quando administrada por via endovenosa ou intramuscular. O início de ação é rápido, com concentrações de pico aos 60 segundos após administração endovenosa. A duração de ação de um bólus é de cerca de 10-15 minutos. É eliminada por via hepática, com uma semi-vida de 2-3 horas<sup>(1,2)</sup>.

## Propriedades e uso clínico

Este fármaco permite administração intramuscular, intravenosa, oral, intranasal e retal. A biotransformação primária ocorre no fígado. Porém, o principal mecanismo envolve a N-metilação para nor-quetamina pelo citocromo P-450. A nor-quetamina é um metabolismo ativo com um terço da potencia anestésica da quetamina<sup>(12)</sup>.

A farmacocinética é semelhante em adultos e crianças, com a exceção de que nestes últimos a absorção a seguir a injeção intramuscular é mais rápida<sup>(13)</sup>.

## Efeitos na respiração

O efeito da quetamina no padrão respiratório é variável, e por vezes até contraditório. De forma dose-dependente, este fármaco causa um desvio da curva de CO<sub>2</sub> para a direita, mas não altera a inclinação da curva. Ou seja, deprime a ventilação, mas não elimina o drive respiratório em resposta a níveis cres-

centes de dióxido de carbono, permitindo a manutenção da capacidade residual funcional e da ventilação minuto em adultos e em crianças <sup>(4)</sup>.

Estas características tornam a quetamina um fármaco de enorme interesse quando, perante a necessidade de sedar/anestesiá-lo, na presença de uma via aérea previsivelmente difícil, o podemos fazer com risco *minor* de apneia e capacidade de manter o doente em ventilação espontânea.

Além do descrito, a quetamina tem a capacidade de alterar a mecânica respiratória e produzir relaxamento das vias aéreas ao atuar em recetores vários e em cascatas inflamatórias que mediam, por exemplo, o broncospasmo <sup>(5,6,7)</sup>.

### Ação nas catecolaminas

Estudos referem que a quetamina tem a capacidade de aumentar as catecolaminas por bloquear a recaptação de norepinephrina nos neurónios pré-sinápticos. As catecolaminas endógenas atuam nos recetores  $\beta_2$  e levam à broncodilatação <sup>(8)</sup>.

### Ação no músculo liso da via aérea

A quetamina exerce um efeito anticolinérgico no músculo liso brônquico ao diminuir o estímulo vagal. O mecanismo exerce-se por diminuição da entrada de cálcio no músculo liso, o que vai inibir os canais de cálcio tipo L, e a consequente diminuição do cálcio intracelular relaxa o músculo liso das vias aéreas <sup>(9,10)</sup>.

### Ação na imunomodelação

Um dos mecanismos inflamatórios das vias respiratórias prende-se com a ativação dos recetores NMDA no pulmão e vias aéreas, funcionando como *trigger* para lesão pulmonar aguda, caracterizada por edema pulmonar e constrição da via aérea.

A quetamina bloqueia os recetores NMDA e, por conseguinte, a broncoconstrição <sup>(7)</sup>.

Está também demonstrado que níveis aumentados de óxido nítrico medeiam episódios de broncospasmo. A quetamina reduz os níveis de óxido nítrico, por desativação da enzima síntase do óxido nítrico. Por conseguinte, inibe a expressão de mRNA desta enzima, reduzindo a produção de óxido nítrico nos tecidos pulmonares <sup>(6)</sup>.





A libertação de mediadores inflamatórios é mecanismo central em várias patologias respiratórias, como na asma, que cursa com hiperreatividade das vias aéreas. Autores descrevem que uma concentração clinicamente significativa de quetamina suprime a função dos macrófagos, da cascata oxidativa e da produção de citocinas inflamatórias <sup>(5)</sup>.

Está, também, descrita a reversão da broncoconstrição induzida pela histamina e da potenciação da broncodilatação induzida pela adrenalina <sup>(11)</sup>.

Esta função assume extrema relevância em cenários de anafilaxia e agudizações de asma.

### Ação no nervo vago

A fisiopatologia da broncoconstrição é variada, e um dos mecanismos é a libertação de taquicininas pelas fibras C vagais. A quetamina e os seus isómeros têm efeitos espasmolíticos na musculatura lisa da via aérea pré-contraída pelas taquicininas, causando o seu relaxamento <sup>(11)</sup>.

### Evidência em agudizações de asma

Uma agudização de asma é um evento que pode levar a insuficiência respiratória, com conseqüente comprometimento da ventilação e perfusão. Oxigenação, adrenalina, anti-colinérgicos, corticosteroides, teofilina e sulfato de magnésio são terapêuticas utilizadas, dependendo da gravidade da agudização <sup>(14)</sup>.

Entre os agentes “não convencionais”, as propriedades broncodilatadoras da quetamina têm sido estudadas exaustivamente, com resultados promissores.

O papel da quetamina como broncodilatador foi descrito pela primeira vez em 1971 por *Betts e Parkin*. Os autores relatam o caso de uma criança de 5 anos com asma severa após extensa reação alérgica a testes cutâneos. Foi-lhe administrada quetamina, 75mg/kg, via intramuscular, com repetição da administração conforme necessário. Clinicamente, a dificuldade respiratória melhorou significativamente <sup>(15)</sup>. Os autores sugeriram, então, que a quetamina teria propriedades broncodilatadoras. Este caso despertou interesse e motivou grande investigação clínica nas propriedades broncodilatadoras da quetamina.

Um ano depois, *Corssen et al* usou quetamina como indutor anestésico em 40 doentes asmáticos, com idades entre os 5 e 70 anos. 14 doentes eram assintomáticos e 22 fizeram broncospasmo na indução anestésica. Foi administrada que-



tamina endovenosa 1-2mg/kg na indução, e bólus de 0,5-1mg/kg durante a manutenção. Em 22 doentes com broncospasmo na indução anestésica, o estridor reverteu em 19 deles <sup>(16)</sup>. Os autores do estudo concluíram que a quetamina não só preveniu a agudização da asma nos doentes assintomáticos, como aliviou o broncospasmo nos doentes com dificuldade respiratória à indução anestésica.


O efeito da quetamina em doentes sob ventilação mecânica tem sido também alvo de estudos. Num deles, 14 doentes ventilados mecanicamente com broncospasmo foram aleatorizados e divididos em dois grupos, tendo sido administrada quetamina 1mg/kg versus placebo (soro fisiológico). Os doentes medicados com quetamina mostraram uma melhoria clínica e na PO<sub>2</sub> e PCO<sub>2</sub>, sugerindo que a quetamina pode ser útil no tratamento do broncospasmo em doentes ventilados mecanicamente <sup>(17)</sup>.

A extensão do benefício depende da extensão da obstrução da via aérea. *Huber et al* refere que a redução da resistência das vias aéreas a seguir ao uso de quetamina é diretamente proporcional à obstrução brônquica pré-existente <sup>(18)</sup>.

Os efeitos da quetamina em emergência pré-hospitalar, em doentes com agudização de asma, foi estudada por *Petrillo et al*. O autor avaliou dez crianças com asma severa que não responderam à terapia habitual. Foi administrada quetamina 1mg/kg, seguida de perfusão 0,75mg/kg/h durante 1 hora. O *score* clínico de asma, sinais vitais e fluxo expiratório máximo foram avaliados 10 minutos antes e 1 hora depois de iniciada a perfusão de quetamina. Verificou-se uma diminuição clinicamente significativa do *score* de asma, da frequência respiratória e da necessidade de oxigénio. Porém, não foi observada melhoria significativa no fluxo expiratório máximo <sup>(19)</sup>.

## Conclusão

A quetamina é um fármaco versátil e de preço acessível. Devido às suas propriedades broncodilatadoras, tem sido experimentada com esse propósito, sobretudo em doentes com patologia refratária à terapêutica convencional, com resultados promissores e, nalguns estudos, adiando a necessidade de ventilação mecânica. No entanto, a sua indicação como terapêutica de primeira linha em patologia respiratória carece ainda de maior investigação científica, sobretudo no que respeita à dose óptima e à duração do tratamento, fatores não mencionados na maioria dos estudos existentes.

Tendo em conta o perfil seguro deste fármaco, pode-se concluir que a quetamina é um potente broncodilatador, e pode ser considerado como terapia de resgate na gestão de uma agudização de asma severa e refratária à terapêutica convencional. 

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Stevenson C. Ketamine: A review. Update in Anaesthesia. 2005;20:25–9.
- 2- Reich DL, Silvey G. Ketamine: An update on the first twenty-five years of clinical experience. Can J Anaesth. 1989;36:186–97.
- 3- Hendaus MA, Jomha FA, Alhammadi AH. Is ketamine a lifesaving agent in childhood acute severe asthma?. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:273–279.
- 4- Bourke DL, Malit LA, Smith TC. Respiratory interactions of ketamine and morphine. *Anesthesiology*. 1987;66:153–6.
- 5- Chang Y, Chen TL, Sheu JR, Chen RM. Suppressive effects of ketamine on macrophage functions. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005;204:27–35.
- 6- Zhu MM, Qian YN, Zhu W, Xu YM, Rong HB, Ding ZN, et al. Protective effects of ketamine on allergen-induced airway inflammatory injury and high airway reactivity in asthma: Experiment with rats. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2007;87:1308–13.
- 7- Sato T, Hirota K, Matsuki A, Zsigmond EK, Rabito SF. The role of the N-Methyl-D-Aspartic acid receptor in the relaxant effect of ketamine on tracheal smooth muscle. *Anesth Analg*. 1998;87:1383–8.
- 8- Mathewson HS, Davis TA. Bronchodilator properties of ketamine. *Respir Care*. 1997;42:292–3.
- 9- Nehama J, Pass R, Bechtler-Karsch A, Steinberg C, Notterman DA. Continuous ketamine infusion for the treatment of refractory asthma in a mechanically ventilated infant: Case report and review of the pediatric literature. *Pediatr Emerg Care*. 1996;12:294–7.
- 10- Pabelick CM, Jones KA, Street K, Lorenz RR, Warner DO. Calcium concentration-dependent mechanisms through which ketamine relaxes canine airway smooth muscle. *Anesthesiology*. 1997;86:1104–11.
- 11- Hirota K, Sato T, Rabito SF, Zsigmond EK, Matsuki A. Relaxant effect of ketamine and its isomers on histamine-induced contraction of tracheal smooth muscle. *Br J Anaesth*. 1996;76:266–70.
- 12- Ebert B, Mikkelsen S, Thorkildsen C, Borgbjerg FM. Norketamine, the main metabolite of ketamine, is a non-competitive NMDA receptor antagonist in the rat cortex and spinal cord. *Eur J Pharmacol*. 1997;333:99–104.
- 13- Grant IS, Nimmo WS, McNicol LR, Clements JS. Ketamine disposition in children and adults. *Br J Anaesth*. 1983;55:1107–11.
- 14- Goyal S, Agrawal A. Ketamine in status asthmaticus: A review. *Indian J Crit Care Med*. 2013;17(3):154–161.
- 15- Betts EK, Parkin CE. Use of ketamine in an asthmatic child. *Anesth Analg*. 1971;50:420–1.
- 16- Corssen G, Gutierrez J, Reves JG, Huber FC, Jr Ketamine in the anesthetic management of asthmatic patients. *Anesth Analg Curr Res*. 1972;51:588–96.
- 17- Hemmingsen C, Nielsen PK, Odorico J. Ketamine in the treatment of bronchospasm during mechanical ventilation. *Am J Emerg Med*. 1994;12:417–20.
- 18- Huber FC, Jr, Reves JG, Gutierrez J, Corssen G. Ketamine: Its effect on airway resistance in man. *South Med J*. 1972;65:1176–80.
- 19- Petrillo TM, Fortenberry JD, Linzer JF, Simon HK. Emergency department use of ketamine in pediatric status asthmaticus. *J Asthma*. 2001;38:657–64.