

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
ESCOLA DE VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

Disciplina: Seminários Aplicados

**RECEPTOR NMDA E IMPORTÂNCIA DA CETAMINA NO
TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA**

Jaqueline Andrade Ribeiro da Silva
Orientador: Juan Carlos Duque Moreno

Goiânia
2013

JAQUELINE ANDRADE RIBEIRO DA SILVA

RECEPTOR NMDA E IMPORTÂNCIA DA CETAMINA NO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA

Seminário apresentado à disciplina de Seminários aplicados do curso de Pós-graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Goiás.

Área de Concentração:

Patologia Clínica e Cirurgia Animal

Orientador:

Prof. Dr. Juan Carlos Duque Moreno – EVZ/UFG

Comitê de Orientação:

Profa. Dra. Celina Tie Nishimori Duque – EVZ/UFG

Prof. Dr. Luiz Augusto de Souza – EVZ/UFG

GOIÂNIA

2013

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	4
2. REVISÃO DE LITERATURA	4
2.1. Fisiopatologia da dor crônica	4
2.2. O receptor NMDA.....	9
2.2.1. O papel do receptor NMDA nos processos de dor crônica	10
2.2.2. As subunidades NMDA	12
2.3. A ação analgésica da cetamina	13
2.3.1. Pesquisas envolvendo o uso da cetamina em animais.....	15
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	18
4. REFERÊNCIAS.....	19

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 – Imagem representativa do sistema nociceptivo. Se inicia com a transdução do estímulo nocivo em um potencial elétrico, que será conduzido por fibras aferentes A-delta(δ) ou C (transmissão), seguido pela modulação no corno dorsal da medula espinhal e projeção ao tálamo e em seguida ao córtex sensorial, onde há a percepção do estímulo nocivo..... 4
- FIGURA 2 - Representação da transmissão sináptica. O potencial de elétrico é transformado em uma substância química denominada neurotransmissor, que será o responsável pela estimulação da abertura dos canais pós-sinápticos, permitindo a transmissão do potencial elétrico..... 6
- FIGURA 3 - Esquema representando o receptor NMDA, seus sítios de ligação e os mecanismos de ativação..... 11
- FIGURA 4 – Esquema representando as principais subunidades do receptor NMDA, sítio de ligação da Glicina e do Glutamato. A presença da cetamina impede o influxo de íons pelo bloqueio ao canal do receptor 12

1. INTRODUÇÃO

A dor foi definida pela Associação Internacional para o estudo da dor (IASP) como “uma experiência sensorial com sensação desagradável associada à lesão tecidual presente, potencial ou descrita como tal”. Já a dor crônica, é definida como “dor sem valor biológico aparente, que persiste além do tempo de dano tecidual”. E de acordo com outros pesquisadores como VON KORFF & DUNN, 2008 “a dor crônica é um processo multidimensional que resulta de sensibilização central e periférica em que o processo nociceptivo continua mesmo após a diminuição ou ausência do estímulo” (IASP, 1979; MERSKEY & BOGDUK, 1994).

Até o ano de 2009, nos Estados Unidos, o número estimado de pessoas com dor crônica foi de 76,2 milhões de dólares e os gastos anuais com perda de renda e de produtividade por parte do indivíduo doente, e com seu tratamento, foram de aproximadamente 100 milhões de dólares. Além do prejuízo econômico, pode haver impacto psicológico para o indivíduo com o desenvolvimento de depressão e isolamento social. A dor crônica também pode interferir na via nociceptiva promovendo incessante sensação de dor, hiperalgesia e alodinia, resultando em danos físicos e sinais clínicos como anorexia, insônia, hipertensão e ulceração gastrointestinal (GRUBB, 2010).

Os transtornos físicos e psicológicos ao indivíduo portador de dor crônica estão relacionados principalmente com a ativação dos receptores N-metil-D-aspartato, que aumentam a transmissão de impulsos excitatórios para o sistema nervoso central. Por isso, o número de estudos com fármacos antagonistas que possam contribuir com a terapia analgésica, e a elucidação dos mecanismos que envolvem estes receptores no processo da dor crônica, são relevantes no cenário atual.

Na veterinária, não há uma estimativa de pacientes acometidos e de gastos com a doença, mas foi estabelecido que a dor crônica pode ser resultante principalmente de dor pós-operatória aguda que tenha sido negligenciada, e que os processos que levam à dor crônica em humanos podem ser descritos também em animais, pois há a comprovação que mudanças físicas e psicológicas acontecem da mesma forma em ambas as espécies (EPSTEIN, 2012; GRUBB, 2010). Em relação às questões

emocionais, é muito subjetivo inferir esse tipo de sensação nos animais e, embora provavelmente esses pacientes não sofram de depressão ou isolamento social da mesma forma e no mesmo grau que os seres humanos adultos, pode-se afirmar que essas alterações são passíveis de acontecer nos animais (GRUBB, 2010).

Portanto, a IASP postulou que “a inabilidade de se comunicar verbalmente não exclui a possibilidade do indivíduo estar sujeito às consequências negativas da dor e que, há necessidade de fornecer tratamento adequado a esses pacientes”. Essa questão deve ser aplicada aos pacientes em que a dor não pode ser manifestada verbalmente (MERSKEY & BOGDUK, 1994), como no caso de recém-nascidos e dos animais.

A fisiopatologia da dor crônica envolve vários mecanismos como a sensibilização periférica, que resulta em alteração fenotípica dos nociceptores e lesão de fibras nervosas sensoriais, além da sensibilização central, incluindo a perda da modulação inibitória, redistribuição dos nociceptores nas lâminas da medula espinhal, e mudanças na comunicação interneuronal da medula espinhal e na substância cinzenta no cérebro (PISERA, 2005).

Dentre os mecanismos acima citados, a mudança na excitabilidade do corno dorsal da medula espinhal é atribuída, em parte, à remoção de um bloqueio, exercido pelo íon magnésio, ao receptor NMDA (rNMDA). Com a remoção desse bloqueio, os receptores ficam susceptíveis à ativação pelo neurotransmissor excitatório glutamato, e em consequência, acontecem respostas exageradas ao estímulo nociceptivo (HAMILTON et al, 2005). Por esta razão, pesquisas com o objetivo de evitar ou tratar essas mudanças no SNC têm sido relevantes, em especial aquelas com os fármacos antagonistas dos rNMDA que previnem, diminuem ou suprimem os estados de hiperexcitabilidade no SNC.

Alguns medicamentos utilizados na prática clínica possuem antagonismo aos rNMDA, entretanto, ainda não estão disponíveis fármacos antagonistas seletivos (HAMILTON et al, 2005). A cetamina se destaca pelo seu papel antagonista não-competitivo ao receptor NMDA, embora também sejam relatados efeitos em receptores opióides, muscarínicos e em canais de cálcio voltagem-dependentes. Além disso, este fármaco tem propriedades

ativadoras do sistema monoaminérgico descendente inibitório, contribuindo para os efeitos analgésicos (MUIR, 2010).

Reconhecido os papéis da dor crônica no indivíduo e de um novo modelo de tratamento para estes casos, a seguinte revisão tem como propósito descrever a fisiopatologia da dor crônica, definir o papel do receptor NMDA no processo de sensibilização central, e expor pesquisas em animais utilizando a cetamina, que dentre as suas propriedades, demonstra ação antagonista a esse receptor.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Fisiopatologia da dor crônica

O processo nociceptivo se inicia pela detecção de lesão tecidual pelos receptores periféricos do tipo A δ e C. Em seguida, o estímulo nocivo é transformado em um sinal elétrico e transmitido por neurônios aferentes em direção ao corno dorsal da medula espinhal, onde acontece a modulação. Nesse ponto, os sinais aferentes são modificados, podendo ser potencializados ou atenuados, e projetados através dos tratos espinhais para o tronco encefálico e o córtex sensorial, onde ocorre a percepção da dor e sua memória (Figura 1) (MUIR, 2009).

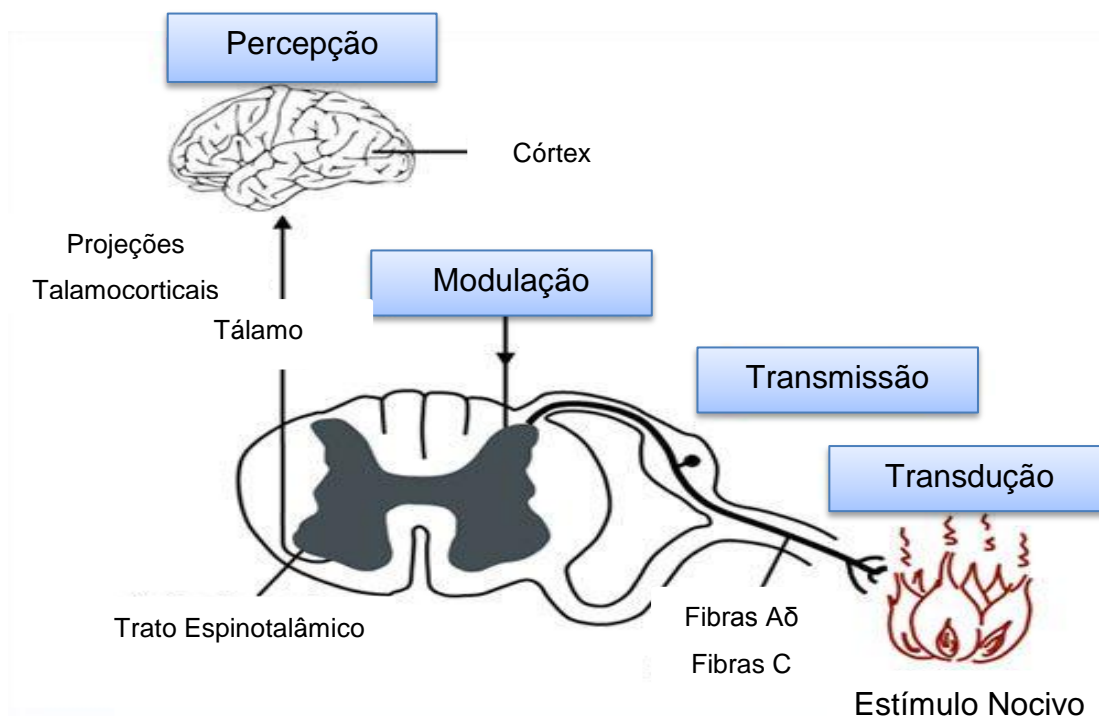


FIGURA 1 – Imagem representativa do sistema nociceptivo. Se inicia com a transdução do estímulo nocivo em um potencial elétrico, que será conduzido por fibras aferentes A-delta(δ) ou C (transmissão), seguido pela modulação no corno dorsal da medula espinhal e projeção ao tálamo e em seguida ao córtex sensorial, onde há a percepção do estímulo nocivo.

Adaptado de FERRANTE, 1993.

As fibras A δ são mielinizadas, de diâmetro intermediário, sua velocidade de condução é intermediária e representam 10% das fibras

sensitivas cutâneas. São responsáveis pela primeira fase da sensação de dor e são sensíveis a estímulos mecânicos de alto limiar. Outras fibras, que correspondem a 20% dos neurônios sensitivos cutâneos são as do tipo A β , que se caracterizam por ter um diâmetro grande, serem mielinizadas e de condução rápida. Contudo, na ausência de dano tecidual ou nervoso, somente transmitem informação referente a estímulos inócuos. As fibras C são fibras de pequeno diâmetro, não mielinizadas, com velocidade de condução lenta e correspondem a 70% dos neurônios sensitivos cutâneos. São responsáveis pela segunda fase da dor, que se caracteriza como uma sensação mais persistente e de queimação, atuando como receptores periféricos de alto limiar para estímulos térmicos, químicos e mecânicos (PISERA, 2005).

A nocicepção envolve a detecção de um estímulo nocivo com o objetivo de proteção e prevenção da injúria tecidual, por meio da geração de um reflexo de retirada e um sinal de alerta ao sistema nervoso central. Esses eventos consistem em complexas estratégias comportamentais para se evitar possíveis contatos futuros com o estímulo prejudicial. Sendo assim, o sistema somatossensorial se torna muito alerta em condições conhecidas por promoverem alto risco de injúria ao tecido (LATREMOLIERE & WOOLF, 2009).

Quando as fibras nervosas nociceptivas são submetidas a um estímulo nocivo, a distensão de seu terminal nervoso provoca a abertura dos canais de sódio (Na⁺) e o influxo desse íon causa a despolarização da membrana neuronal e formação do potencial de ação. Logo, a frequência de disparos de potenciais de ação determina a magnitude da corrente despolarizante e é uma das formas de decodificação da intensidade do estímulo pelo SNC (WOOLF & MA, 2007).

A sinapse é definida como a passagem dos sinais elétricos entre os neurônios ao longo do sistema nervoso central, e para que isso ocorra, os potenciais de ação são conduzidos até o terminal sináptico, onde a informação do neurônio pré-sináptico será transmitida ao neurônio pós-sináptico na forma de substâncias químicas denominadas neurotransmissores, que ficam armazenados no interior das vesículas sinápticas. Os neurotransmissores são liberados na fenda sináptica e convertem a informação química em elétrica, resultando em um potencial de ação a partir da sua ligação com o receptor do neurônio pós-sináptico, sendo que os principais neurotransmissores no sistema

nociceptivo são o glutamato, a substância P, a neurocinina, e neurotensina (GUYTON & HALL, 2008; GREENE, 2010).

Os neurotransmissores responsáveis por permitir a transmissão da informação de um neurônio para outro podem ser classificados em excitatórios ou inibitórios. Sequencialmente à despolarização da membrana do axônio ocorre a abertura dos canais de cálcio (Ca^{2+}). Este é o sinal para a liberação dos neurotransmissores que, se excitatórios, interagem com o receptor presente na membrana pós-sináptica permitindo a despolarização da membrana. Ao contrário, se forem inibitórios resultarão na hiperpolarização da membrana neuronal (FIGURA 2)(GONG et al, 2010).

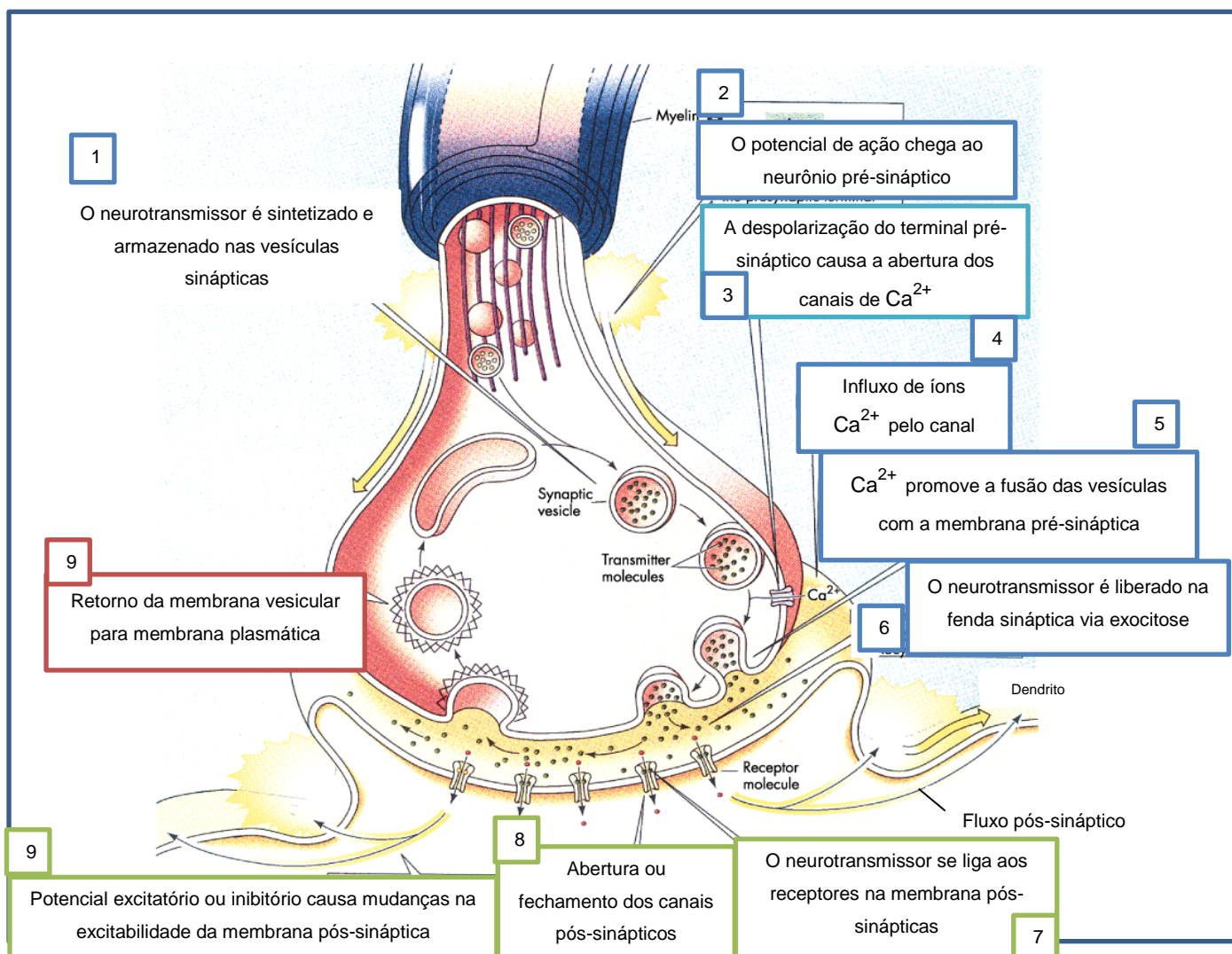


FIGURA 2 - Representação da transmissão sináptica. O potencial de elétrico é transformado em uma substância química denominada neurotransmissor, que será o responsável pela estimulação da abertura dos canais pós-sinápticos, permitindo a transmissão do potencial elétrico.

Adaptado de <http://kin450-neurophysiology.wikispaces.com/Synaptic+Transmission>

A sensibilização periférica é o resultado de alterações nos terminais nociceptivos como resultado de injúria tecidual. Portanto, quando um estímulo intenso provoca lesão tecidual, há a liberação de mediadores inflamatórios como a bradicinina, ácido araquidônico, prostaciclina, prostaglandinas, tromboxanas e leucotrienos, que são responsáveis pela diminuição do limiar de excitabilidade dos nociceptores. Também ocorre uma resposta inflamatória neurogênica devido à lesão de fibras nervosas e em consequência há a liberação de substância P, neurocinina A e calcitonina, que vão contribuir para a sensibilização dos nociceptores e redução de seu limiar de ativação (PISERA, 2005).

Sendo assim, a intensa estimulação de receptores provoca aumento da frequência de impulsos nociceptivos que chegam ao corno dorsal da medula espinhal. Esses impulsos podem ser de magnitude suficiente para induzir o recrutamento de nociceptores silenciosos (considerados de alto limiar e que sob condições normais não disparam), além de ativar as vias mediadas pelo glutamato e pelo receptor NMDA. A prolongada ativação da via nociceptiva resulta em degeneração e remodelação das sinapses e gânglios nervosos, o que pode desencadear mudanças funcionais em neurônios, resultando na transmissão de substâncias por células que antes não tinham essa função, desencadeando o processo de sensibilização central (PISERA, 2005; GREENE, 2010).

Os processos de aprendizagem e memória no sistema nervoso central têm importante correlação com os mecanismos da dor crônica. Foi descrito que a percepção da dor ocasionou a formação de diferenças estruturais no cérebro, definindo um padrão único de atividade cerebral caracterizado por instabilidade da anatomia e da função cerebral, como consequência desse processo de aprendizado. Sugeriu-se que o processo de sensibilização central é iniciado por eventos periféricos, mas que são suplementados com mecanismos supra-espinhais de reorganização do SNC, sendo responsáveis pela manutenção desse fenômeno a longo prazo, diferenciando o processo de dor crônica daquele observado na dor aguda (FARMER, 2012).

A dor aguda pós-operatória pode preceder à dor crônica. A primeira inicia-se com a lesão do tecido sendo percebida pelo SNC, pois o

dano tecidual durante o procedimento cirúrgico pode desencadear uma cascata de eventos, tais como a liberação de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e neurotrofinas, de forma a eliminar os agentes responsáveis pela infecção, limitar possíveis danos futuros, e iniciar o reparo (VOSCOPOULOS E LEMA, 2010). Quando esses eventos acontecem em excesso, resultam em respostas anormais dos componentes da via nociceptiva que podem ser descritas como hiperalgesia ou alodinia. A primeira é definida como uma resposta exagerada a estímulos nociceptivos leves, enquanto a segunda é a sensação de dor relacionada à presença de um estímulo sensitivo inócuo (GREENE, 2010).

Conseqüentemente, processos que resultem em dor persistente aguda levam a um estado de dor crônica pela presença de mecanismos que envolvem a neuroplasticidade ou a remodelação física da citoarquitetura neuronal. Além do mais, a perda da modulação descendente inibitória, por meio da extinção da função dos interneurônios, permite a percepção da dor de forma mais exacerbada. Ao mesmo tempo, as células gliais atuam remodelando as sinapses neuronais para intensificar a transmissão nociceptiva (TAVES et al, 2013).

Por isso, a dor pós-operatória deve ser manejada de forma correta, pois a sensação intensa de dor interfere negativamente na recuperação pós-operatória e pode resultar em hiperalgesia e alodinia, devido à prolongada persistência do estímulo nociceptivo. Na dor crônica a resposta à terapia analgésica convencional é pobre, por isso muitos esforços são dirigidos para encontrar fármacos que antagonizem os efeitos negativos da dor aguda. Logo, antagonistas de receptor NMDA, como a cetamina, se tornaram conhecidos, devido a sua capacidade de modulação do processo de sensibilização central. Esses agentes são reconhecidos atualmente como potentes fármacos anti-hiperalgésicos tanto em pesquisas com humanos quanto com animais (SUZUKI, 2009).

2.2. O receptor NMDA

Os receptores NMDA estão presentes em uma variedade de funções e processos no SNC. Durante o desenvolvimento do cérebro os rNMDA atuam nos processos de regulação e controle da estrutura e função das sinapses e depois, apresentam a função de induzir e manter a plasticidade e o desenvolvimento das sinapses, além de serem decisivos para o aprendizado e para a formação e consolidação da memória. Ainda, estão envolvidos na cognição, atenção, humor, ansiedade e em processos básicos, como a atividade locomotora e a respiração (GONDA, 2012).

Por outro lado, podem mediar a toxicidade excitatória, sendo necessários tanto para a supressão como para o desenvolvimento de desordens progressivas neurodegenerativas, tais como as doenças de Huntington, Parkinson e Alzheimer. Embora a maior presença seja predominantemente no SNC, o rNMDA foi identificado também em sítios periféricos somáticos e viscerais, localizados na membrana pós-sináptica dos dendritos (VAN DONGEN, 2009; GONDA, 2012).

A presença de estímulos nociceptivos contínuos é conhecida por promover aumento na atividade de neurônios no corno dorsal da medula espinhal e induzir a sensibilização de fibras C. O número de receptores NMDA em fibras nervosas periféricas aumenta durante a inflamação, o que pode contribuir para a sensibilização periférica na injúria tecidual (PETRENKO et al., 2003). Por esse motivo, pesquisas farmacológicas estão sendo realizadas com o objetivo de identificar agentes que possuam ação antagonista a esse receptor. Em medicina veterinária, os principais fármacos utilizados com esse objetivo são a cetamina e amantadina (LAMONT, 2008).

Os receptores do tipo NMDA são canais catiônicos permeáveis a Na^+ , K^+ e Ca^{2+} e possuem locais de união à glicina e ao Zn^{2+} , que têm ação moduladora alostérica fisiológica. A união da glicina ao receptor NMDA parece ser indispensável para que este responda com normalidade ao glutamato, enquanto a união do Zn^{2+} (que se libera junto ao glutamato a partir das terminações pré-sinápticas) atua como um modulador negativo da ativação do receptor (MUIR, 2009).

2.2.1. O papel do receptor NMDA nos processos de dor crônica

A primeira estação de modulação no SNC inclui o corno dorsal da medula espinhal e os núcleos sensitivos do tronco encefálico. Os corpos neuronais das fibras aferentes periféricas são inseridos nos gânglios da raiz dorsal da medula espinhal e quando um sinal proveniente do nociceptor alcança o sistema nervoso central, algumas alterações podem ocorrer resultando em um estado de hipersensibilidade. Uma vez que estas alterações ocorrem, existe uma redução na intensidade do estímulo necessário para iniciar a sensação de dor e as respostas ao estímulo nociceptivo são exacerbadas (HAMILTON, 2005).

Em condições de repouso, o canal NMDA está bloqueado pelo íon magnésio (Mg^{2+}), alteração na excitabilidade dos neurônios do corno dorsal é atribuída em parte à remoção deste íon do interior do receptor NMDA. Com a retirada desse bloqueio, os receptores estão aptos a serem ativados pelo glutamato (TRANQUILLI, 2004). Mudanças duradouras na excitabilidade dos neurônios estão associadas à liberação repetida do glutamato e a ativação do receptor AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) que produz uma despolarização muito rápida da membrana pós-sináptica (milissegundos), além dos efeitos induzidos pela ativação dos receptores NMDA, que possuem uma ativação mais lenta e mais duradoura (segundos) (PISERA, 2005).

Os íons Mg^{2+} podem bloquear e desbloquear o canal rapidamente, resultando em oscilação do canal em seu estado aberto, impedindo a hiperpolarização da membrana, resultando em estimulação prolongada de certas sinapses glutamatérgicas. No entanto, a despolarização persistente da membrana pode aliviar o bloqueio devido a um menor gradiente elétrico forçando o magnésio para dentro do canal. Assim, a atividade sináptica prolongada pode amplificar o fluxo de corrente através dos canais abertos do rNMDA (FIGURA 3) (GONDA, 2012).

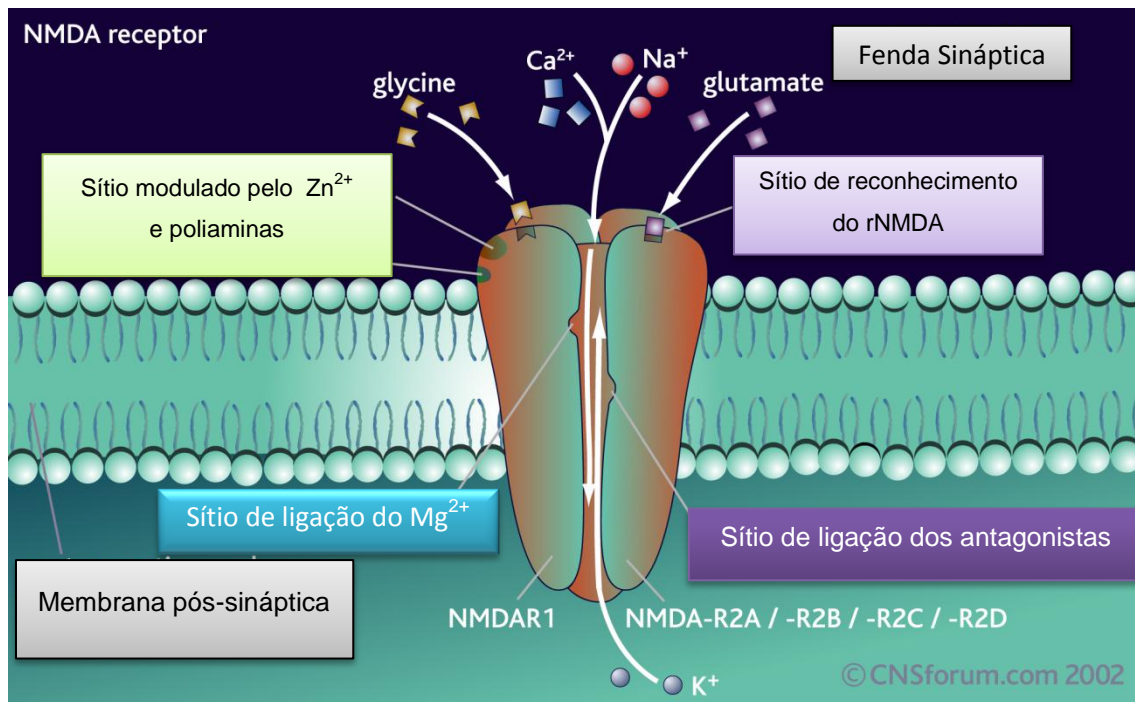


FIGURA 3 - Esquema representando o receptor NMDA, seus sítios de ligação e os mecanismos de ativação.

Adaptado de http://www.cnsforum.com/imagebank/item/hrl_rcpt_sys_NMDA/default.aspx

Estas propriedades plásticas dos receptores de NMDA se tornam importantes, porque a estimulação repetitiva de aferentes nociceptivos por alguns segundos pode levar ao fenômeno conhecido por *Wind-up*, caracterizado por um aumento progressivo da resposta nociceptiva a cada estímulo sucessivo. Além disso, a alta permeabilidade dos rNMDA aos íons Ca^{2+} desencadeia uma ampla variação no potencial de membrana levando a potencial de longa duração (LTP). É por meio desse mecanismo que os receptores NMDA podem estabelecer o alto nível de excitabilidade em redes neurais em que controlam processos de aprendizagem, memória e dor crônica (CHIZH, 2007).

2.2.2. As subunidades NMDA

Pesquisas com tecnologias de clonagem molecular identificaram múltiplas subunidades tetraméricas e heteroméricas do receptor NMDA, incluindo as formas NR1, NR2 e NR3. As subunidades são expressas em várias combinações em todo o SNC e são responsáveis por proporcionar distintas propriedades farmacológicas e diversidade funcional aos receptores. Existem oito isoformas conhecidas da subunidade NR1 formando o sítio de ligação com a glicina, e estão presentes em todos os receptores NMDA no SNC. As subunidades NR2A-NR2D são os sítios de reconhecimento de glutamato encontrados em combinações variadas com NR1. Para que os receptores NMDA sejam funcionais é mandatória a presença da subunidade NR1 em adição a combinações de variáveis da NR2. As duas isoformas da subunidade NR3 podem desempenhar um papel modulador na função do receptor, diminuindo o tempo de abertura do canal e a condutância (FIGURA 4) (HABERNY et al, 2002).

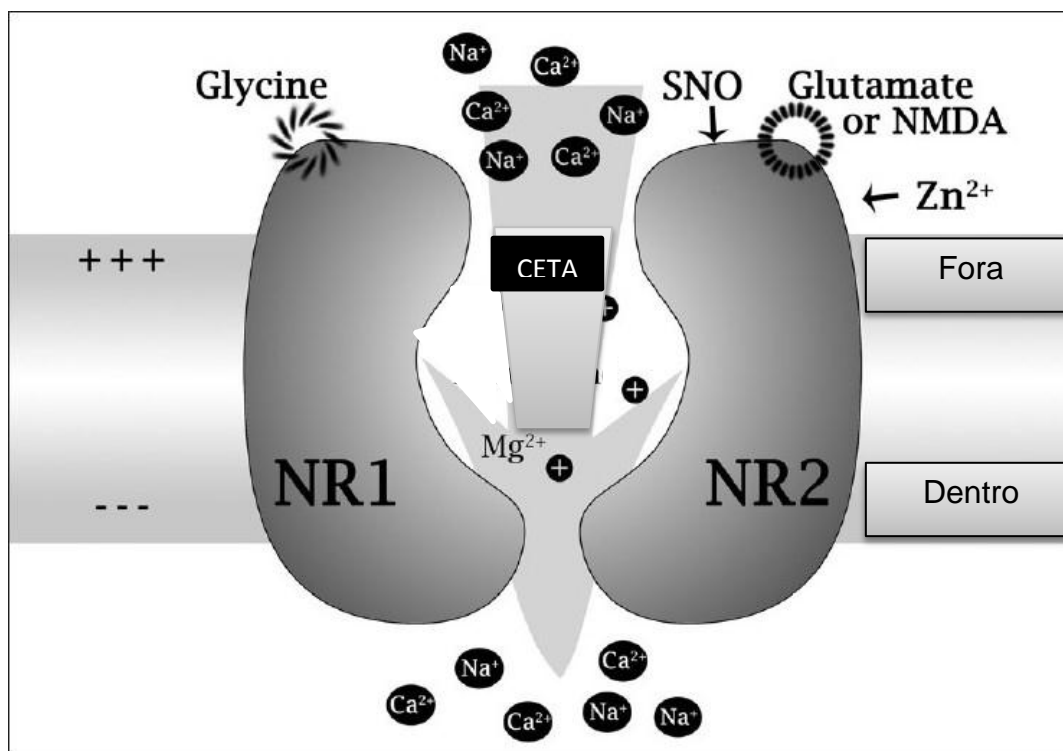


FIGURA 4 – Esquema representando as principais subunidades do receptor NMDA, sítio de ligação da Glicina e do Glutamato. A presença da cetamina impede o influxo de íons pelo bloqueio ao canal do receptor

Adaptado de LIPTON, 2004.

Altos níveis de atividade no receptor NMDA e plasticidade sináptica foram observadas em ratos, no cunículo superior logo após o nascimento, com diminuição em torno das duas semanas subsequentes ao nascimento, que foi atribuída ao aumento da expressão da subunidade NR1. Foi demonstrado que antagonismo ao rNMDA durante o desenvolvimento do cérebro pode resultar em efeitos prejudiciais, como o bloqueio das ligações funcionais, resultando em toxicidade ao sistema nervoso em desenvolvimento (BITTENCOURT-NAVARRETE et al, 2009; HABERNY, 2002).

As subunidades NR2 demonstram um perfil de desenvolvimento anatômico diferencial, e são as principais determinantes da diversidade funcional, produzindo propriedades biofísicas e farmacológicas distintas de receptores NMDA. Sendo assim, determinam características que envolvem a cinética de desativação, nível de condutância do canal, bloqueio do Mg^{2+} e sensibilidade à ação da glicina, portanto, desempenham um papel-chave na distinção farmacológica entre os diferentes tipos de receptores de NMDA. Já a subunidade NR3 é mais raramente encontrada e funciona como um componente negativo inibindo a atividade do receptor de NMDA e está envolvida no desenvolvimento de elementos sinápticos, sendo que sua expressão começa durante a primeira semana pós-natal (GONDA, 2012).

2.3. A ação analgésica da cetamina

Os fármacos antagonistas NMDA bloqueiam o receptor em um sítio específico do canal iônico e esse bloqueio só poderá ocorrer quando o receptor estiver ativado. Esta ativação é regulada pela concentração de glutamato na fenda sináptica, pela despolarização da membrana celular e pela concentração de co-agonistas da glicina. Dentre os fármacos considerados antagonistas do rNMDA, a cetamina apresenta uma rápida cinética de interação com o receptor, sendo que o bloqueio pode se desfazer rapidamente, característica considerada como vantajosa, pois assim há menor chance de neurotoxicidade e degeneração neurológica (CHIZH, 2007).

Atualmente a cetamina é o fármaco mais utilizado como adjuvante na terapia analgésica em humanos. Existem muitos estudos avaliando o efeito

da cetamina na potencialização da analgesia e diminuição dos efeitos adversos dos opioides. Tem-se investigado também a sua capacidade de diminuir os escores de dor e uso de resgates analgésicos no período pós-operatório, além do seu papel em processos de dor crônica. Contudo, os resultados ainda são controversos e os efeitos adversos são apresentados como o principal fator limitante para o seu uso (SUZUKI, 2009).

A cetamina está disponível comercialmente como uma mistura racêmica de dois enantiômeros, S(+) e R(-)-cetamina. Os dois enantiômeros têm diferentes potências e afinidades pelos receptores. A forma S(+) tem aproximadamente quatro vezes mais afinidade pelo sítio ativo do rNMDA e apresenta menor possibilidade de promover efeitos indesejáveis do que a forma R(-). Além disso, as propriedades analgésicas e anestésicas são três vezes mais potentes que na forma R(-). Sendo assim, diversas pesquisas testaram o benefício da forma S(+) em relação à potenciação da analgesia e diminuição dos efeitos adversos (MUIR, 2010).

O efeito prolongado da cetamina pode ser explicado pela ação de seus metabólitos principalmente a nor-cetamina, que apresenta um terço a um quinto da potência dos compostos originais, podendo contribuir significativamente com a ação analgésica prolongada que é atribuída ao fármaco. Por isso, a sua administração em regime de infusão contínua pode promover tanto efeitos analgésicos como efeitos psicomiméticos, mesmo após o período de eliminação do componente principal (EBERT et al, 1997).

As doses utilizadas para estudos em animais são calculadas a partir da equipotência de doses utilizadas em humanos, baseada na determinação da concentração plasmática do fármaco que deve ser de 50 ng/mL para não causar efeitos psicomiméticos e promover ação analgésica. Em equinos a concentração plasmática necessária para causar esses efeitos deve estar entre 50 e 100 ng/mL. Possivelmente, essa distinção no efeito do fármaco entre as espécies, deve-se ao diferente metabolismo da cetamina e seus metabólitos. Portanto, deve-se considerar tal característica no desenvolvimento de pesquisas em animais, e realizar a adequação de doses para as diferentes espécies (PETERBAUER et al, 2008; SUZUKI, 2009).

2.3.1. Pesquisas envolvendo o uso da cetamina em animais

O tratamento da dor pós-operatória tem sido alvo de diversas pesquisas em medicina veterinária, com o objetivo de inserir novos fármacos na terapia analgésica convencional, proporcionando o alívio da dor e melhor recuperação da cirurgia. As duas classes de fármacos mais utilizados para analgesia após o procedimento cirúrgico em animais são opioides e anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Esse tipo de terapia tem como desvantagens, o risco de disforia e depressão respiratória promovidas pelo uso de opioides, e o uso dos AINES, pode resultar em toxicidade renal e gastrointestinal. Tais aspectos limitam o uso desses fármacos como únicas opções na terapia analgésica, principalmente em caso de cirurgias mais invasivas, em que a administração deve ser mais intensa e as doses maiores (WAGNER et al, 2002).

O primeiro estudo em animais envolvendo o uso da cetamina para analgesia foi realizado em cadelas submetidas à ovariectomia, publicado no ano de 2000 por SLINGSBY & WATERMAN-PEARSON. Foram administradas sub-doses de cetamina por via intramuscular (IM) no pré-operatório e no final da cirurgia com o intuito de determinar os potenciais benefícios do fármaco com a administração pré-operatória. A pesquisa demonstrou que a cetamina pode promover analgesia em cães após injeção IM, no entanto falhou em demonstrar o poder analgésico duradouro utilizando uma única dose, sendo que a administração pré-operatória conferiu maiores benefícios que a mesma dose administrada no pós-operatório. Os autores sugeriram que estudos fossem realizados com a utilização da cetamina por infusão contínua, pois em humanos esse método já havia mostrado resultados satisfatórios na promoção da analgesia.

Deste modo, a hipótese de que baixas doses de cetamina promoveria ação analgésica mais prolongada foi investigada, quando administrada em regime de infusão contínua (CRI). Para isso, foram incluídos no estudo, cães submetidos à amputação de membros torácicos, os quais receberam CRI de 10 µg/kg/min até o final da cirurgia, no momento da extubação. Em seguida, a CRI foi diminuída para 2µg/kg/min e administrada durante 20 horas. A dor pós-operatória foi avaliada por 18 horas no hospital, e

depois a avaliação foi realizada pelos proprietários em casa durante três dias. O resultado foi que baixas doses de cetamina promoveram analgesia e conforto no período pós-operatório, pois o grupo que recebeu tratamento com a cetamina apresentou menores escores de dor no tempo 12 e 18 horas, e pela significativa observação de melhores escores de atividade, realizada pelos proprietários no terceiro dia pós-operatório. Entretanto, os autores sugeriram que mais estudos seriam necessários para determinar a melhor dose e identificação de outros procedimentos e espécies para as quais haveria benefício no uso do fármaco (WAGNER et al., 2002).

De acordo com ARENDT-NIELSEN et al. (1995) a cetamina não poderia atuar como um analgésico preemptivo, por que somente poderia inibir a atividade ao rNMDA quando seu canal iônico estivesse aberto por meio de um estímulo nociceptivo. Sendo assim, SARRAU et al. (2007) escolheram estudar o efeito da administração pós-operatória de cetamina no controle da dor. Para isso, foram utilizadas cadelas submetidas à mastectomia que receberam um bolus de cetamina ao final do procedimento cirúrgico, seguido por uma infusão contínua durante seis horas. Foi avaliado o efeito poupador de morfina e o comportamento alimentar das cadelas no período pós-operatório. Os autores concluíram que a maior dose foi mais efetiva em relação à melhora no comportamento alimentar das cadelas, no entanto o fármaco não foi promissor em relação ao efeito poupador de morfina no período pós-operatório, contudo, afirmaram que CRI de cetamina destaca-se como um procedimento analgésico adjuvante e seguro para o manejo da dor grave associada à cirurgia de tecido cutâneo.

A S-cetamina também foi objeto de estudo em pôneis, pois de acordo com estudos em humanos a sua utilização está associada com altas taxas de eliminação, menor duração de ação e menor número de efeitos adversos quando comparada às mesmas doses da cetamina racêmica. Portanto foram investigadas as concentrações plasmáticas da cetamina racêmica e da S-cetamina, na resposta do reflexo nociceptivo de retirada (NWR) em seis pôneis. Com este fim, eletrodos foram fixados na pele da região do nervo lateral digital palmar para estimulação transcutânea, e foram atribuídos escores de 0 a 5 para as reações individuais após cada estimulação. A dose de cetamina racêmica utilizada foi 0,6mg/kg e 0,3mg/kg de S-cetamina,

seguidas por uma CRI de 20µg/kg/min de cetamina racêmica e 10µg/kg/min de S-cetamina. Os autores concluíram que ambas tiveram um efeito significativo no NWR em pôneis em estação e, portanto, podem ser consideradas como doses antinociceptivas, sendo que a cetamina racêmica apresentou efeito mais duradouro em relação a S-cetamina. Além disso, os efeitos adversos foram observados em ambos os tratamentos e por isso, as vantagens da utilização desse fármaco devem ser avaliadas. Foi sugerido que a aplicação clínica requer alguns ajustes na dose do bolus, para reduzir as concentrações plasmáticas iniciais e minimizar a ocorrência de efeitos adversos, logo a eficácia analgésica da S-cetamina na dor aguda ou crônica deve ser estudada em equinos, incluindo métodos físicos e comportamentais para a avaliação da dor (PETERBAUER et al, 2007).

Embora exista a dificuldade em se estabelecer qual o verdadeiro papel analgésico da cetamina, as doses e vias de administração, os estudos acima demonstram a evidência de resultados positivos com o uso deste fármaco para analgesia em animais, permitindo a conclusão de que seu efeito é promissor para o tratamento da dor, mas ainda existe a necessidade de mais pesquisas nesta área.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dor pós-operatória quando não tratada pode se transformar em um processo de dor crônica, em que há a presença de mecanismos complexos de plasticidade do sistema nervoso central, que resultarão em um estado patológico degradante ao indivíduo por suas alterações físicas e psicológicas, além de ter pobre resposta à terapia analgésica convencional. Sendo assim, todos os esforços devem ser concentrados para evitar os processos que levem à dor crônica, principalmente em casos cirúrgicos, em que o fornecimento de uma analgesia preemptiva e pós-operatória adequada, podem ser determinantes para não formação de sensibilização central e periférica.

O conhecimento das propriedades estruturais e da forma com que o receptor NMDA pode contribuir para o fenômeno de sensibilização central e *Wind-up*, trouxe um novo horizonte para pesquisas farmacológicas objetivando o tratamento da dor crônica. Nesse contexto, a determinação da cetamina como um fármaco que pode antagonizar esse processo motivou as pesquisas envolvendo seu uso.

A cetamina possui grande potencial analgésico e a realização de pesquisas explicando a farmacocinética e demonstrando de que maneira a concentração plasmática podem contribuir para a determinação da dose nas diferentes espécies, resultam em maior aproveitamento das propriedades analgésicas do fármaco, sendo que o melhor regime de administração é em infusão contínua.

4 REFERÊNCIAS

1. ARENDT-NIELSEN, L.; GRAVEN-NIELSEN, T. SVARRER, H.; SUENSSON, P. The influence of low back pain on muscle activity and coordination during gait: a clinical and experimental study. **Pain**, Amsterdam, v. 64, p. 231-240, 1995.
2. BITTENCOURT-NAVARRETE, R.E.; NASCIMENTO, I.C.; SANTIAGO, M. F.; MENDEZ-OTERO, R. NMDA receptor blockade alters the intracellular distribution of neuronal nitric oxide synthase in the superficial layers of the rat superior colliculus. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.42, n. 2, p.189-196. 2009.
3. CHIZH, B.A. Low dose ketamine: a therapeutic and research tool to explore N-methyl-Daspartate (NMDA) receptor-mediated plasticity in pain pathways. **Journal of Psychopharmacology**, Oxford, v.21, n. 3, p. 259-271, 2007.
4. EBERT, B.; MIKKELSEN, S.; THORKILDSEN, C. Norketamine, the main metabolite of ketamine, is a non-competitive NMDA receptor antagonist in the rat cortex and spinal cord. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 333, n. 1, p. 99– 104, 1997.
5. EPSTEIN, M. Neuropathic pain: conditions that cause pain signaling to go awry: a look at what can result in this maladaptive pain state in veterinary patients. **DVM Newsmagazine**, v. 43, n. 2, p. 4, 2012.
6. FARMER, M.A; BALIKI, M.N.; APKARIANA, V. A dynamic network perspective of chronic pain. **Neuroscience Letters**, Limerick, v. 520, n. 2, p. 197– 203, 2012.
7. FERRANTE, F.M. Acute pain management. **Anesthesia & Analgesia**, Oxford, v.76, n.1, p. 102-103, 1993.
8. GONDA, X. Basic Pharmacology of NMDA Receptors. **Current Pharmaceutical Design**, San Francisco, v.18, n. 5, p. 1558-1567, 2012.
9. GONG, K.R.; CAO, F.L.; HE, Y.; GAO, C.Y.; WANG, D. D.; LI, H.; ZHANG, F.K.;AN, Y.Y.; LIN, C. CHEN, J. Enhanced excitatory and reduced inhibitory synaptic transmission contribute to persistent pain-induced neuronal hyper-responsiveness in anterior cingulate cortex. **Neuroscience**, Palo Alto, v. 171, n. 4, p. 1314–1325, 2010.

10. GREENE, S. A. Chronic Pain: Pathophysiology and Treatment Implication: Topical Review. **Topics in Companion Animal Medicine**, Amsterdam, v. 25, n. 1, p. 5-9, 2010.
11. GRUBB, T. Introduction: Chronic Pain. Guest editorial. **Topics in Companion Animal Medicine**, Amsterdam, v. 25, n. 1, p. 1-4, 2010.
12. GUYTON, A.L.; HALL, J. E. capítulo. In: **Fisiologia humana e mecanismos de doenças**. Guanabara Koogan, ed, Rio de Janeiro, p. 43-67, 2008.
13. HABERNY, K.A.; PAULE, M.G.; SCALLET, A.C.; SISTARE, F.D.; LESTER, D.S. Ontogeny of the N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptor System and Susceptibility to Neurotoxicity. **Toxicological Sciences**, Orlando, v. 68, n. 1, p. 9–17, 2002.
14. HAMILTON, S.M.; JOHNSTON, S.A.; BROADSTONE, R. V. Evaluation of analgesia provided by the administration of epidural ketamine in dogs with a chemically induced synovitis. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 32, n. 1, p. 30–39, 2005
15. LAMONT, L.A. Adjunctive Analgesic Therapy in Veterinary Medicine. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal practice**, Philadelphia, v. 38, n. 6, p.1187–1203, 2008.
16. LATREMOLIERE, A.; WOOLF, C. J. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity: Critical Review. **The Journal of pain**, v. 10, n. 9. p. 895-926, 2009.
17. LIPTON, S.A. Paradigm shift in NMDA receptor antagonist drug development: Molecular mechanism of uncompetitive inhibition by memantine in the treatment of Alzheimer's disease and other neurologic disorders, **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 6, n. 6, p. 61–74, 2004.
18. MERSKEY, H.; BOGDUK, N. Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. **IASP Press**, Seattle, 1994.
19. MUIR, W.W. NMDA Receptor Antagonists and Pain: Ketamine. **The Veterinary Clinics of North America. Equine practice**, Philadelphia, v. 26, n. 1, p. 565–578, 2010.
20. MUIR, W.W. Physiology and pathophysiology of pain. In: Gaynor JS, Muir WW, editors. Handbook of veterinary pain management. 2nd edition, Mosby Elsevier, St Louis, p. 14, 2009.

21. PETRENKO, A. B.; YAMAKURA, T.; BABA, H.; SHIMOJI, K. The Role of N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptors in Pain: A Review. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford v.97, n. 1, p.1108-16, 2003.
22. PISERA, D. Fisiologia da Dor. In: OTERO, P. E. **Dor: Avaliação e tratamento em pequenos animais**. São Paulo : Interbook. p.30-75. 2005.
23. SARRAU, S.; JOURDAN, J.; DUPUIS-SOYRIS, F.; VERWAERDE, P. Effects of postoperative ketamine infusion on pain control and feeding behaviour in bitches undergoing mastectomy. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 48, n. 12, p. 670-676, 2007.
24. SLINGSBY, L.S; WATERMAN-PEARSON, A.E. The post-operative analgesic effects of ketamine after canine ovariohysterectomy—a comparison between pre- or postoperative administration. **Research in Veterinary Science**, London, v. 69, n. 1, p. 147–152, 2000.
25. SUZUKI, M. Role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in postoperative pain management. **Current Opinion in Anaesthesiology**, London, v. 22, n. 5, p. 618–622, 2009.
26. TAVES, S.; BERTA, T.; CHEN, G.; JU, R.R. Microglia and Spinal Cord Synaptic Plasticity in Persistent Pain. **Neural Plasticity**, v. 2013, n.1, p. 1-10, 2013
27. TRANQUILLI, W.J.; LAMONT, L.A.; GRIMM, K.A. capítulo. In: **Pain Management for the Small Animal Practitioner**. Teton New Media, ed, Jackson, WY, pp 15-33, 2004.
28. VON DONGEN, A.M. Biology of the NMDA Receptor. **Frontiers in Neuroscience**. North Carolina, v. 978, n.1, p.4200-4414, 2009.
29. VON KORFF, M.; DUNN, K. M. Chronic pain reconsidered. **Pain**, Amsterdam, v. 138, n. 3, p. 267-276, 2008.
30. VOSCOPOULOS, C.; LEMA, M. When does acute pain become chronic? **British Journal of Anaesthesia**. Oxford, v. 105, n. 1, p. 69-85, 2010.
31. WAGNER, A.E.; WALTON, J.A.; HELLYER, P.W.; GAYNOR, J.S. MAMA, K.R. Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 221, n. 1, 2002.
32. WOOF, C.J.; MA, Q. Nociceptors - Noxious Stimulus Detectors. **Neuron**, Cambridge, v. 55, n. 3, p. 353–364, 2007.

