

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS**

**CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**PAULO GABRIEL BALESTRA SILVEIRA AYRES**

**LAÍS MARTINS VASCONCELLOS**

**Uso de infusão de cetamina intravascular para o tratamento de dor crônica e depressão: relato de caso**

**Goiânia**

**2021**

**PAULO GABRIEL BALESTRA SILVEIRA AYRES**

**LAÍS MARTINS VASCONCELLOS**

**Uso de infusão de cetamina intravascular para o tratamento de dor crônica e depressão: relato de caso**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Medicina apresentado na Jornada de Produção Científica do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Orientador: Prof. Me. Ledismar José da Silva

**Goiânia**

**2020**

**Uso de infusão de cetamina intravascular para o tratamento de dor crônica e depressão: relato de caso**

Use of intravascular ketamine infusion for the treatment of chronic pain and depression: case report

Paulo Gabriel Balestra Silveira Ayres, Laís Martins Vasconcellos, Ledismar José da Silva

Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-Goiás), Goiânia, GO, Brasil

**Título resumido:** Infusão de cetamina para tratamento de dor e depressão

**Autor para correspondência:** Ledismar José da Silva, Me., Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-Goiás), Avenida Universitária, 1440, Setor Universitário, 74605-010, Goiânia, GO, Brasil (e-mail: ledismarsilva@gmail.com).

**Resumo**

A dor crônica e a depressão são duas comorbidades que se correlacionam a nível molecular no sistema nervoso central e promovem sofrimento ao paciente, sendo de difícil manejo. A cetamina, um anestésico amplamente conhecido derivado da fenciclidina com propriedades analgésicas, sedativas e antipsicóticas, é uma opção promissora no tratamento dessas duas doenças por atuar, entre outros sítios, no receptor NMDA, responsável pelo input sensorial. Nesse relato, abordamos o caso de uma paciente com cistite intersticial há 13 anos com refratariedade no manejo da dor e da depressão, submetida a infusões seriadas de cetamina intravascular.

**Palavras-chave:** cetamina; dor crônica; depressão; ideação suicida; cistite intersticial

**Abstract**

Chronic pain and depression are two comorbidities that correlate at the molecular level in the central nervous system and cause suffering to the patient, being difficult to manage. Ketamine, a widely known anesthetic derived from phenicyclidine with analgesic, sedative and antipsychotic properties, is a promising option for the treatment of these two diseases by acting, among other sites, on the NMDA receptor, responsible for the sensory input. In this report, we discuss the case of a patient with refractory interstitial cystitis for 13 years to the management of pain and depression, who underwent serial infusions of intravascular ketamine.

**Keywords:** ketamine; chronic pain; depression; suicidal ideation; intersticial cystitis

**Introdução**

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) define a dor como “experiência sensorial e emocional desagradável associada à lesão tecidual real ou potencial, ou descrita em termos desta lesão”. Em 2019, a IASP propôs a criação de um novo comitê e atualização da definição de dor para “experiência sensorial e emocional aversiva tipicamente causada por, ou semelhante à causada por, lesão tecidual real ou potencial”. Por conseguinte, a dor é uma experiência multidimensional e sempre subjetiva, influenciada por graus variáveis de fatores biológicos, psicológicos e sociais. O indivíduo aprende o conceito de dor e suas aplicações com base em suas experiências de vida, o que a torna uma concepção individual e associada a dimensões sensorial, afetiva, cognitiva e neurovegetativas. O relato da sensação dolorosa do indivíduo deve ser respeitado e aceito. Em consonância, a expressão da dor transcende a comunicação verbal e a incapacidade de comunicá-la não nega a possibilidade de sua experiência.(1)

A dor é um importante problema de saúde pública. O estudo Global Burden of Disease de 2016 da Organização Mundial da Saúde (OMS) evidenciou que a dor (lombar e cervical, migrania e distúrbios musculoesqueléticos) está entre as 10 principais causa de incapacidade no brasil. Em destaque, a dor lombar e cervical é a principal causa dessa incapacidade desde 1990.(2)

No mesmo estudo da OMS, os distúrbios depressivos se enquadram como a quinta maior causa de anos vividos com incapacidade no Brasil. O distúrbio depressivo maior, à semelhança da dor crônica, possui caráter multidimensional e exige abordagem especializada. A depressão e dor frequentemente estão interligadas e podem exacerbar as condições físicas e psicológicas, dificultando o tratamento e prolongando os sintomas, o que torna a sua abordagem difícil. Os mecanismos e vias comuns desses efeitos ainda não são muito esclarecidos, mas diversos estudos demonstraram que a depressão intensifica os sintomas ou reduz a capacidade de tolerância da dor.(3)

O tratamento convencional da depressão inclui a farmacoterapia, psicoterapia e diversas outras abordagens são destinadas aos pacientes resistentes ao tratamento. Nos últimos anos, houve grande interesse no tratamento dos distúrbios do humor, devido à sua morbidade e natureza refratária. A partir disso, diferentes estudos trataram do uso da cetamina intravenosa no tratamento da dor crônica e depressão, evidenciando efeitos benéficos promissores a curto prazo. Estudos subsequentes demonstraram o potencial benéfico dessa abordagem e a necessidade de estudos a longo prazo, com uma melhor definição para estabelecer a sua prática. Dessa forma, a Sociedade Americana de Anestesia Regional e Medicina da Dor e a Academia Americana de Medicina da Dor desenvolveram em 2018 uma diretriz de consenso sobre o uso de cetamina para o tratamento da dor crônica. Da mesma forma, a Associação Americana de Psiquiatria publicou em 2017 uma declaração de consenso no uso de cetamina no tratamento de distúrbios do humor com quadros acentuados e associados ou quando existe refratariedade ao tratamento conservador.(4,5)

A cetamina é uma substância disponível como mistura racêmica derivada da fenciclidina desenvolvida na década de 1960 e possui propriedades anestésicas, analgésicas e antipsicóticas. É um fármaco seguro e amplamente utilizado devido ao seu potencial anestésico e analgésico, efeito rápido e sedação hemodinamicamente estável pelo estímulo simpático sem afetar a função respiratória.Apesar de documentados efeitos favoráveis, ela deve ser usada com cautela. Entre suas limitações, a administração oral implica em baixa biodisponibilidade e alta taxa de efeitos colaterais devido sua metabolização de primeira passagem por via hepática, sendo a administração intravenosa a de melhor escolha.(6) As principais contraindicações para seu uso incluem doença cardiovascular mal controlada, disfunção hepática, psicoses, delirium e abuso de substâncias ativas, sendo a elevação da pressão intracraniana e intraocular contraindicações relativas.(7,8)

Destarte, considerando as evidências científicas promissoras atuais e a escassez de pesquisas que abordem o uso da cetamina no tratamento de dor crônica e distúrbios depressivos de forma seriada, o presente estudo busca compreender melhor a relação dessas condições clínicas e os efeitos benéficos promissores da infusão intravenosa de cetamina, como terapia alternativa à convencional.

**Relato de caso**

Paciente de 33 anos com quadro de cistite intersticial acompanhado de um histórico progressivo de dor crônica e depressão resistente. Ela foi diagnosticada com cistite intersticial aos 20 anos de idade, quando iniciou tratamento com urologista. O tratamento inicial incluiu o uso de amitriptilina e mudanças de hábitos alimentares, sem melhora. Desde então realizou diversos tratamentos para o quadro urológico, sem melhora significativa, e atualmente faz acompanhamento regular com especialista para avaliação cistoscópica e necessidade recorrente de hidrodistensão e dilatação da uretra associado a retenção urinária com eventual uso de sondagem vesical.

Na mesma época do diagnóstico de cistite intersticial iniciou o tratamento para o controle da dor com amitriptilina, seguido de codeína associado a paracetamol e tramadol. Contudo, após cerca de 1 ano de acompanhamento, referiu piora significativa do humor com dor persistente apesar do tratamento farmacológico proposto. Procurou especialista em dor que iniciou tratamento clínico com opióides fortes, sem melhora significativa. Houve uma piora progressiva da dor com o tempo e foi sugerido o implante de bomba de infusão de morfina intratecal. A paciente relatou uma melhora relativa da dor após o procedimento, contudo, com o progredir da doença, não ficou satisfeita com a melhora na eficácia do medicamento e houve a necessidade de aumentar a dosagem dos medicamentos.

Diante do quadro resistente ao tratamento, a paciente procurou os nossos cuidados para abordagem da dor crônica e depressão. Durante a observação, a paciente apresentava exame neurológico sem alterações, ausência de disfunção cognitiva, motora ou sensitiva. Ademais, queixava-se de piora progressiva do humor, ansiedade, insônia, ganho significativo de peso, fadiga, adinamia e dor pélvica persistente. Relatou ideação suicida e tentativa de suicídio prévia. Encontrava-se em uso de quetiapina 600 mg/dia, escitalopram 20 mg/dia, valproato de sódio 1,5 g, clonazepam 75 mg, morfina intratecal 2.100 mg/dia e morfina oral 1.080 mg/dia.

Após avaliação do caso, foi sugerido a infusão intravascular de cetamina para o tratamento de dor crônica e depressão considerando a resistência ao tratamento farmacológico convencional. O esquema proposto incluía sessões de infusão intravascular de cetamina semanais por oito semanas, realizadas em ambiente hospitalar seguro. As infusões foram preparadas com cetamina em dose única de 1 mg diluído em 100 ml de soro fisiológico 0,9%, sem uso de medicamentos imediatamente antes e depois da infusão.

O escore na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D) antes da primeira infusão foi de 40 e dor de intensidade 9 na Escala Visual Analógica (EVA). Não houve efeitos adversos documentados durante a primeira sessão de infusão de cetamina e a paciente relatou significativa melhora no humor, na percepção de dor e ideação suicida imediatamente após o procedimento. A partir da melhora dos sintomas, foi possível realizar a diminuição da dosagem de morfina oral. Por sua vez, durante a segunda sessão de infusão de cetamina, apresentou sintomas transitórios de náuseas, sintomas dissociativos, dispneia e ataque de pânico, descrevendo como uma das piores sensações de sua vida. A melhora no humor e na percepção da dor persistiram após a segunda infusão de cetamina e foi possível continuar a diminuição da dosagem de morfina oral para 600 mg/dia e a diminuição da dosagem de morfina intratecal para 800 mg/dia. Durante a terceira sessão de infusão de cetamina foi observado os mesmos efeitos adversos relatados anteriormente, apesar de documentada a melhora persistente do humor e percepção da dor com o procedimento. Foi documentado o efeito antidepressivo e analgésico da cetamina pela diminuição dos sintomas depressivos com escore HAM-D de 14 (redução de 65% do valor antes do tratamento) e na percepção da dor através da EVA de 4 (redução de 55% do valor antes do tratamento) durante o tratamento.

Contudo, a paciente abandonou o tratamento proposto de infusões semanais de cetamina devido aos efeitos adversos significativos, apesar do efeito analgésico e antidepressivo documentado. Retornou em consulta duas semanas após a terceira sessão de cetamina com queixa de retorno progressivo da dor e piora do humor com necessidade de reajuste da dosagem de morfina para as conformações iniciais antes da infusão de cetamina e permanece em acompanhamento regular até o momento da pesquisa.

**Discussão**

Nós descrevemos um caso de paciente com histórico de cistite intersticial em tratamento crônico para dor refratária a terapia convencional e depressão. A pesquisa foi realizada seguindo as normas de ética em pesquisa com seres humanos conforme preconizado pelas diretrizes da Resolução 466/12 e complementares. Teve início perante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GOIÁS).

A cistite intersticial ou síndrome da bexiga dolorosa é uma doença crônica incomum caracterizada principalmente por dor pélvica e sintomas urinários com ou sem causa identificada. Está frequentemente associada e confundida com outros distúrbios pélvicos e possui alto impacto na qualidade de vida dos pacientes.(9) A fisiopatologia não é completamente esclarecida e envolve a desregulação sensorial da bexiga associada à anormalidade na camada de células uroteliais apicais que atuam regulando a passagem de cátions na bexiga. De tal forma, é marcada pela perda de mucina e de fatores protetores uroteliais, que determinam a penetração de potássio e outras substâncias lesivas na bexiga. A idade média de apresentação dos sintomas é aos 30 anos, e a sua apresentação e severidade podem ser variáveis. Devido a sua natureza crônica, os pacientes tipicamente evoluem com piora dos sintomas e do prognóstico, podendo ser incapacitante. Em conjunto com o tratamento urológico especializado, a abordagem da cistite intersticial envolve o tratamento precoce da dor para uma melhora da qualidade de vida dos pacientes.(10)

Em correlação com o caso exposto, o tratamento farmacológico da dor deve ser especializado e envolve antidepressivos, antiepiléticos, analgésicos e opióides. Contudo, apenas cerca de 30-40%, dos pacientes com dor crônica em geral apresentam uma melhora adequada com o tratamento farmacológico.(11–13) Paralelamente, a dor crônica e o distúrbio depressivo maior estão usualmente interligados e podem exacerbar as condições físicas e psicológicas, intensificando os sintomas e diminuindo o limiar da dor.(3) Considerando a complexidade dessa comorbidade, o tratamento é prolongado e abordagem difícil. Por sua vez, diversos estudos demonstram efeitos benéficos e promissores da infusão da cetamina intravenosa para o tratamento de dor crônica e depressão. A cetamina é uma droga segura, utilizada desde a década de 1960 e, atualmente, uma alternativa para o tratamento dessas comorbidades devido suas propriedades analgésicas e anestésicas.(14)

A nova definição proposta pela IASP apresenta mudanças no entendimento da dor ao tornar mais clara a distinção dos fenômenos da dor e a nocicepção, demonstrando que a experiência da dor não está reduzida à atividade nas vias sensoriais. Dessa forma, a dor é a experiência definida pela pessoa que a sente, e a nocicepção é o processo de codificação do estímulo lesivo pelo sistema nervoso.(1,15)

A dor pode ser classificada quanto à sua etiologia ou mecanismo neurofisiológico, aspecto temporal ou local afetado. A IASP classifica a dor quanto ao seu mecanismo em: nociceptiva, neuropática e nociplástica. A dor nociceptiva é causada por dano real ou potencial ao tecido não-neural devida à ativação de nociceptores. A neuropática, por sua vez, é causada por uma lesão ou doença ao sistema nervoso somatossensorial, podendo ser de estruturas nervosas periféricas ou centrais. A nociplástica é o termo que define a dor que surge da nocicepção alterada, apesar de não haver evidência clara de dano tecidual real ou ameaçado, causando a ativação de nociceptores periféricos ou evidência de doença ou lesão do sistema somatossensorial que causa a dor.(16,17) Outros autores definem ainda o conceito de dor mista, não presente na taxonomia da IASP, como aquela com sobreposição de sintomas nociceptivos e neuropáticos. O conceito de dor mista é destinada a condições complexas, como a dor oncológica, que abrange lesões ao sistema somatossensorial e a tecido não neural com ativação dos nociceptores.(18)

Em relação ao aspecto temporal, a dor pode ser classificada em aguda e crônica. A aguda possui característica de alerta e é resultado da ativação dos receptores nociceptivos por um estímulo lesivo, pode durar por dias a semanas ou se estender por enquanto houver processo lesivo e de recuperação. A crônica pode ser definida como persistente por mais de três meses, e pode se estender mesmo após o tratamento instituído, muitas vezes associada a condições intratáveis.(19) No entanto, as diferenças entre a dor aguda e crônica são mais evidentes que apenas o aspecto temporal. A dor crônica, desprovida de sua função de alerta, diferencia-se de um sintoma para um problema de saúde em si. Pode ser influenciada por fatores físicos, psicológicos e ambientais e causar prejuízos funcionais e ao bem-estar social e biológico do indivíduo causada pelo sofrimento crônico.(20)

A cetamina possui mecanismo de ação complexo e atua primariamente como antagonista não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) no sistema nervoso central (SNC), intervindo diretamente sobre o input sensorial, mediando as respostas de dor, memória e emoções, com caráter dissociativo. (14) Adicionalmente, promove efeitos secundários sobre múltiplos outros receptores que possuem relação na regulação da dor e humor, como agonista de receptores opióides, antagonista de receptores nicotínicos e muscarínicos, bloqueiam canais de sódio e potássio, possuem alta afinidade com receptores D2 de dopamina e canais de cálcio voltagem dependentes, além de facilitar a atuação do ácido aminobutírico (GABA) e das vias modulatórias descendentes.(4) Estudos recentes demonstraram que o enantiômero S(+)-cetamina é mais potente do que a administração da mistura racêmica ou o isômero R(-), com resultados mais duradouros e satisfatórios.(14) Em estudos pré-clínicos, a cetamina demonstrou reduzir a tolerância aos opióides e a hiperalgesia.(21) Ademais, as infusões de cetamina foram associadas a reduções significativas da dor crônica, podendo gerar uma diminuição de 2 pontos ou 30% no escore de dor, correspondendo a uma melhora robusta, tendo em vista que os parâmetros da dor não são lineares.(22) Sendo esta afirmação corroborada no caso em pauta, uma vez que nossa paciente obteve uma melhora de 5 pontos na escala visual da dor, aproximadamente 55% de alívio.

Diversos estudos publicados foram capazes de demonstrar os efeitos antidepressivos da cetamina, assim como demonstrado inicialmente por Berman et al(23), com a infusão intravenosa em dose única de 0,5 mg/kg de cetamina por 40 minutos. O efeito antidepressivo dos estudos, em média, apresentou maior eficácia com 24h pós-infusão com duração transitória de 1-2 semanas. Ademais, observou-se que infusões únicas IV de cetamina em doses subanestésicas acarretam taxas de resposta de aproximadamente 37 a 71% em pacientes com depressão resistente ao tratamento.(24) A duração do efeito antidepressivo tem sido bastante variável nos estudos clínicos, variando de horas a diversas semanas, com a maioria dos pacientes eventualmente entrando em relapso. Nesse sentido, diversos estudos exploraram ainda a infusão IV seriada de cetamina a fim de manter o efeito analgésico e antidepressivo rápido, porém curto e transitório.(25)

Foi observado que uma única infusão de cetamina em baixa dose pode aliviar rapidamente sintomas depressivos, pensamentos e ações suicidas em pacientes com depressão refratária ao tratamento convencional. Em consonância com ensaios clínicos, observamos na paciente em questão, uma melhora de 65% do humor durante o tratamento, saindo de um escore de depressão grave (40 pontos) para depressão leve (14 pontos) na HAM-D. Outro fator relevante no caso apresentado foi a diminuição expressiva e gradual dos opióides durante o período de tratamento. A diminuição do uso de morfina intratecal e oral utilizados durante o tratamento seriado com infusão de cetamina representa menor efeitos sistêmicos, nefro e hepatotoxicidade, além da melhora na qualidade de vida do paciente. Além disso, foi demonstrado que os efeitos antidepressivos da cetamina podem ser prolongados com esquemas de infusão seriada e intermitente, gerando efeitos terapêuticos mais significativos quando comparados a uma única infusão.(26) Tal efeito é de suma relevância para o controle de pacientes depressivos refratários e de pacientes em situação de risco para suicídio, uma vez que a cetamina tem um potencial terapêutico rápido, seguro e eficaz para essa situação.

Entretanto, apesar da cetamina proporcionar efeitos terapêuticos consideráveis, uma das grandes desvantagens e empecilhos de seu uso são os efeitos adversos ocasionados, tendo como principais: aumento da frequência respiratória, alucinações (principalmente visuais), diplopia, nistagmo, pesadelos, sintomas dissociativos (confusão quanto ao tempo, lugar ou pessoa, ver, ouvir ou sentir coisas que não existem), agitação, náuseas e vômitos.(8) O seu uso a longo prazo está relacionado ao risco de doenças urinárias graves e persistentes, comprometimento cognitivo, dependência química e estão associados à dose e o tempo de exposição. Contudo, carecem estudos que demonstrem os efeitos a longo prazo e da administração seriada de cetamina, tanto para o tratamento da dor quanto da depressão maior. A paciente em questão apresentou sintomas dissociativos, sensação de morte iminente e medo inexplicável a partir da segunda sessão, permanecendo na terceira infusão, sendo cruciais para sua intolerância ao tratamento, apesar de ter uma melhora significativa no humor e na dor.

Por fim, destaca-se que a infusão seriada de cetamina por um período maior de tempo apresenta uma alternativa mais segura e eficaz no tratamento da dor e depressão, especialmente, quando comparadas em regime de infusão IV única, eis que releva as propriedades antidepressivas e analgésicas da cetamina permitindo maior tolerância aos efeitos adversos e potencializando seu efeito transitório e curto.

**Conclusão**

Embora a cetamina seja uma alternativa promissora para o manejo da dor crônica e depressão, no caso em questão não obtivemos êxito no tratamento proposto devido aos efeitos adversos não bem tolerados pela paciente (alucinações, sensação de morte iminente e sintomas dissociativos).(8) Somado a isso, a ausência da constância da sensação de bem-estar desestimulou o seguimento do tratamento pela paciente. É relevante mencionar o papel da pandemia COVID-19 durante o tempo do estudo interferindo nas regularidades das infusões e contribuindo para o prejuízo do quadro clínico. Contudo, como demonstrado pelas evidências científicas atuais, foi observado um alívio considerável, porém temporário da dor e do humor, o que salienta o papel da cetamina no tratamento desses distúrbios em dosagem subanestésica.(4,5) Considerando o exposto em estudos clínicos recentes, a infusão intravenosa de cetamina em doses baixas seria mais eficaz e bem tolerada através da infusão contínua por um certo período de tempo, comparada à aplicação em dose única. Diante disso, estudos clínicos padronizados são necessários para compreender melhor a relação entre a dor crônica e o distúrbio depressivo maior, assim como, destacar a abordagem terapêutica com o uso da cetamina para essas condições, tendo em vista a melhora do paciente.

**Referências**

1. IASP. IASP’s Proposed New Definition of Pain Released for Comment - IASP [Internet]. IASP’s Proposed New Definition of Pain Released for Comment. 2019. p. 1–2. Available from: https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=9218

2. Marinho F, de Azeredo Passos VM, Carvalho Malta D, Barboza França E, Abreu DMX, Araújo VEM, et al. Burden of disease in Brazil, 1990–2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet [Internet]. 2018;392(10149):760–75. Available from: https://vizhub.

3. IsHak WW, Wen RY, Naghdechi L, Vanle B, Dang J, Knosp M, et al. Pain and Depression: A Systematic Review. Harv Rev Psychiatry. 2018;26(6):352–63.

4. Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk ES, Wasan AD, Hurley RW, 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. 2018;43(5):521–46.

5. Sanacora G, Frye MA, McDonald W, Mathew SJ, Turner MS, Schatzberg AF, et al. A consensus statement on the use of ketamine in the treatment of mood disorders. JAMA Psychiatry. 2017;74(4):399–405.

6. Andrade C. Oral ketamine for depression, 1: Pharmacologic considerations and clinical evidence. J Clin Psychiatry. 2019;80(2):2–5.

7. Bell RF, Kalso EA. Ketamine for pain management. Schmerz. 2019;3:1–8.

8. Yang Y, Maher DP, Cohen SP. Emerging concepts on the use of ketamine for chronic pain. Expert Rev Clin Pharmacol [Internet]. 2020;13(2):135–46. Available from: https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1717947

9. Oyelowo T. Bladder Pain Syndrome (Interstitial Cystitis). Mosby’s Guid to Women’s Heal. 2007;36–7.

10. McLennan MT. Interstitial cystitis: Epidemiology, pathophysiology, and clinical presentation. Obstet Gynecol Clin North Am [Internet]. 2014;41(3):385–95. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2014.05.004

11. Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: Risks and benefits. Br J Clin Pharmacol. 2014;77(2):357–67.

12. Dworkin RH, O’Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update. Mayo Clin Proc [Internet]. 2010;85(3 SUPPL.):S3–14. Available from: http://dx.doi.org/10.4065/mcp.2009.0649

13. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. Pain. 2005;118(3):289–305.

14. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. Clin Pharmacokinet. 2016;55(9):1059–77.

15. Treede RD. The International Association for the Study of Pain definition of pain: As valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. Pain Reports. 2018;3(2):3–5.

16. Merskey H and Bogduk IP. IASP Terminology - IASP [Internet]. Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy. 1994 [cited 2020 May 21]. p. 209–14. Available from: https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Pain%0Ahttps://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698%0Ahttps://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576

17. Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico JA, Rice ASC, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? Pain. 2016;157(7):1382–6.

18. Trouvin AP, Perrot S. New concepts of pain. Best Pract Res Clin Rheumatol [Internet]. 2019;33(3). Available from: https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.04.007

19. Merskey H. The Taxonomy of Pain. Med Clin North Am. 2007 Jan 1;91(1):13–20.

20. Anwar K. Pathophysiology of pain. Disease-a-Month [Internet]. 2016;62(9):324–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2016.05.015

21. Orhurhu V, Orhurhu MS, Bhatia A, Cohen SP. Ketamine Infusions for Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Anesth Analg. 2019;129(1):241–54.

22. Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain. 2001;94(2):149–58.

23. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. Biol Psychiatry. 2000;47(4):351–4.

24. Serafini G, Howland R, Rovedi F, Girardi P, Amore M. The Role of Ketamine in Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review. Curr Neuropharmacol. 2014;12(5):444–61.

25. Corriger A, Pickering G. Ketamine and depression: A narrative review. Drug Des Devel Ther. 2019;13:3051–67.

26. Strong CE, Kabbaj M. On the safety of repeated ketamine infusions for the treatment of depression: Effects of sex and developmental periods. Neurobiol Stress [Internet]. 2018;9:166–75. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2018.09.001

**Anexo**

**Diretrizes para Autores, Revista de Medicina e Saúde de Brasília**

**Fonte:** [**https://portalrevistas.ucb.br/index.php/rmsbr/about/submissions#authorGuidelines**](https://portalrevistas.ucb.br/index.php/rmsbr/about/submissions#authorGuidelines)

**Diretrizes para Autores**

**NORMAS DO ARTIGO**

O manuscrito poderá ser redigido em português, espanhol ou inglês de acordo com as instruções do *International Committes of Medical Journal Editors*(ICMJE) - Normas de Vancouver.

Serão aceitos arquivos em Microsoft Word ou OpenOffice; o manuscrito deverá ser formatado em fonte ***Times New Roman* 12; espaço de 1,5 entre as linhas; todas as margens da página de 2 cm**; sem tabulação no inicio de cada de cada parágrafo; páginas sem numeração; tabelas, gráficos e figuras inseridos no fim do artigo (após as referências) com as respectivas legendas.

**Página título**

A página título deverá conter o titulo do artigo na língua original e em inglês; e titulo resumido na língua original do artigo com até 50 caracteres com espaço.

**Resumo e abstract**

A segunda página deve conter o resumo em língua portuguesa, com no máximo 1800 caracteres com espaço. Em seguida ao resumo citar três a seis palavras chaves de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde publicados pela Biblioteca Virtual em Saúde (http://decs.bvs.br).

A terceira página deve conter o *abstract*em língua inglesa, que deverá ser a tradução fiel do texto em português, com o máximo de 1800 caracteres com espaço. Citando as *key words* de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde ou da *Medical Subject Headings (MeSH)*(http://www.nlm.nih.gov/mesh).

Os resumos e *abstracts* para artigos originais devem ser estruturados contendo objetivo, método, resultados e conclusão. Para artigos de revisão, históricos, especiais e relato de caso o resumo deve sintetizar o conteúdo do artigo sem conter divisões.

Artigos internacionais escritos em inglês ou espanhol devem conter o resumo em português e o abstract em inglês.

**Texto do artigo**

Deverá ser iniciado a partir da quarta página. Os artigos originais devem conter obrigatoriamente Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão e Referências. Os relatos de caso devem conter Introdução, Relato do Caso, Discussão, Conclusão e Referências.

Os artigos de revisão, históricos e especiais devem conter ao final do texto uma conclusão ou justificativa da relevância do assunto no contexto atual.

Os artigos originais que envolvam seres humanos necessariamente devem conter nos Métodos o numero do protocolo de aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa (CEP).

**Referências**

As referências devem ser numeradas de forma consecutivas em algarismos arábicos sobrescritos por ordem de entrada no texto (sistema numérico). Conforme as Normas de Vancouver citar todos os autores das referências até o máximo de seis; ultrapassando este numero acrescentar et al.

Alguns exemplos de citações que estão de acordo com as Normas de Vancouver (http://www.icmje.org):

Artigo em revista:

Autor(es). Título do Trabalho. Titulo abreviado do periódico. Ano; volume (número do fascículo): Página inicial-final do artigo.

Dahlöf B. Cardiovascular disease risk factors: epidemiology and risk assessment. Am J Card. 2010; 105(1): 3A-9A.

Bolland MJ, Wang TK, van Pelt NC, Horne AM, Mason BH, Ames RW, et al. Abdominal aortic calcification on vertebral morphometry images predicts incident myocardial infarction. J Bone Miner Res. 2010; 25(3): 505-12.

American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics - 2009 Update. Circulation. 2009; 119(3): e21-e181.

Capítulo de livro:

Autor(es) do capítulo. Título do capítulo. In: Autor(es). Título. Edição. Local de Publicação: editora; ano. Página inicial-final do capítulo.

Mitchell RN, Schoen FJ. Blood Vessels. In: Kumar V,AbbasAK, Fausto N, Mitchell RN. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 8th ed.Philadelphia: Elsevier, 2009.

Livro:

Autor(es). Título. Edição. Local de Publicação: editora; ano.

Chagas CR, Menke CH, Vieira RJS, Boff RA. Tratado de Mastologia da SBM. 1ª ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2011.

Material disponível na internet:

Autor(es) pessoa ou entidade. Título da matéria. [acesso em dd mmm aaaa]. Disponível em: endereço eletrônico

Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Manual de Normas de Vancouver: referências e citações. [acesso em24 out 2011]. Disponível em: http://www.pucpr.br/biblioteca/sibi/manual\_vancouver\_12\_05.pdf

**Tabelas, gráficos e figuras**

Devem ser numeradas em algarismos arábicos de forma independente na ordem que aparece no texto. As legendas devem permitir uma perfeita compressão, independe de explicação no texto.

Em gráficos e figuras o titulo e a legenda explicativa de forma breve e clara aparecem na parte inferior. As tabelas não podem possuir linhas verticais, com o titulo incluído na parte superior e a legenda explicativa quando necessária apresentada na parte inferior.

**Abreviaturas e Nomenclatura**

Abreviaturas devem ser utilizadas somente quando necessárias, sendo descritas por extenso na primeira menção e seguidas pela abreviatura entre parênteses.

As medidas de valores de mensuração, radiação e laboratorial devem ser baseadas nas Unidades do Sistema Internacional (http://www.bipm.org), disponível em língua portuguesa no INMETRO (http://www.inmetro.gov.br/infotec/publicacoes/Si.pdf).

Em relação a medicamentos apenas o nome genérico deve ser citado nos artigos.

### Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista; caso contrário, deve-se justificar em "Comentários ao Editor".
2. O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em [Diretrizes para Autores](https://portalrevistas.ucb.br/index.php/rmsbr/about/submissions#authorGuidelines), na seção Sobre a Revista.
3. A identificação de autoria do trabalho foi removida do arquivo e da opção Propriedades no Word, garantindo desta forma o critério de sigilo na avaliação cega pelos pares, conforme instruções disponíveis em [Assegurando a Avaliação Cega por Pares](https://portalrevistas.ucb.br/index.php/rmsbr/about/editorialPolicies#peerReviewProcess).