

## Cetamina em Cuidados Paliativos Oncológicos: Um Desafio Experiência de um Serviço

### *Ketamine in Context of Oncologic Palliative Care: A Challenge Experience of a Palliative Care Service*

Olímpia Martins<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-1635-878X>), José Ferraz Gonçalves<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9506-7106>)

#### Resumo:

**Introdução:** A cetamina é um fármaco anestésico dissociativo com propriedades analgésicas e anti-depressivas em doses sub-anestésicas. Pode ter um impacto significativo como adjuvante analgésico na dor não controlada com opióides.

O objectivo deste estudo foi analisar o uso da cetamina em contexto paliativo oncológico.

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo incluindo doentes internados num serviço de Cuidados Paliativos sob terapêutica com cetamina, durante 30 meses.

**Resultados/Discussão:** Analisados 20 doentes, com mediana de idades de 54,5 anos. A cetamina foi usada como adjuvante analgésico em 18, e em 2 no tratamento da depressão. Dos 18, todos referiam dor máxima (10) e 22% apresentava sinais de toxicidade opióide; 73% apresentava dor mista. Foram tratados com a dose mediana de opióide equivalente a 422,5 mg/dia de morfina oral. A dose mediana de cetamina foi 80 mg/dia, intravenosa ou subcutânea contínua, em 90% dos doentes. Verificou-se alívio da dor em 70%, em média ao fim de 4,8 dias. A dose de opióide diminuiu em 12% dos doentes e o número de doses de resgate em 53%. Todos receberam neurolépticos, com ou sem benzodiazepinas. Os efeitos psicomiéticos num doente obrigaram à sua suspensão. Os doentes com depressão apresentaram melhoria do humor como resposta principal à cetamina.

**Conclusão:** Os resultados do estudo sugerem eficácia da cetamina em doses sub-anestésicas no controlo da dor oncológica refractária, parecendo uma opção terapêutica promissora em doentes com dor oncológica de difícil controlo. Sendo, no entanto, a evidência científica insuficiente, é necessária mais investigação para definir o papel da cetamina em Cuidados Paliativos.

**Palavras-chave:** Cetamina; Cuidados Paliativos; Gestão da Dor.

#### Abstract:

**Introduction:** Ketamine is a dissociative anaesthetic agent which has analgesic and antidepressant properties in subanaesthetic doses, and it has been used as an adjuvant treatment for opioid-refractory cancer pain.

The aim of this study was to assess the use of ketamine in a palliative care centre.

**Material and Methods:** Retrospective study for thirty months in an oncologic adult palliative care service of patients undergoing treatment with ketamine.

**Results/Discussion:** Twenty patients were analysed. Ages varied from 26 to 78 years, median of 54.5. Ketamine was used as an adjuvant treatment for opioid-refractory cancer pain in 18 patients, and in two to treat depression. In the first group all patients had unbearable pain and 22% showed signs of opioid adverse effects; 73% had mixed pain. They were treated with high doses of opioids-equivalent to a median dose of 422.5 mg/day of oral morphine. The average dose of ketamine was 85 mg/day, median 80 mg/day, in continuous intravenous or subcutaneous infusion in 90% of them. The dose of opioid decreased in 12% and the rescue opioid dose in 53%. In 70% the pain was relieved. Improvement in pain was found in an average of 4.8 days. All received neuroleptics with or without benzodiazepines. The psychotomimetic side effects in one patient forced to discontinue ketamine. Patients with depression demonstrated an improvement in mood as the main response to a single dose of ketamine.

**Conclusion:** The results of this study showed ketamine efficiency in subanaesthetic doses to help control the cancer pain. Despite being a promising therapeutic approach in palliative care units more research must be carried out to define the role of ketamine in Palliative Care.

**Keywords:** Ketamine; Pain Management; Palliative Care.

#### Introdução

A cetamina é um fármaco anestésico dissociativo com propriedades analgésicas em doses sub-anestésicas. É o mais potente bloqueador dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) disponível a nível clínico. No estado normal de repouso de potencial de membrana o canal iónico é bloqueado pelo magnésio e está inactivo. Porém quando o potencial de

<sup>1</sup>Serviço de Medicina, Centro Hospitalar Tâmega e Sousa – Hospital de S. Gonçalo, Amarante, Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Cuidados Paliativos, IPO - Porto, Porto, Portugal.

<https://revista.spmi.pt> – DOI: 10.24950/O/280/19/1/2020

membrana é alterado resultante de estimulação prolongada, o canal desbloqueia e o cálcio entra dentro das células. Daqui resulta a hiperexcitabilidade neuronal com consequente hiperalgesia e alodinia, assim como uma diminuição de resposta aos opióides.<sup>1,2</sup> Devido ao seu mecanismo de acção, a cetamina é responsável por outras acções, algumas das quais podem contribuir para o seu efeito analgésico.<sup>1</sup> Estes incluem efeitos *opioid-like* e anti-inflamatório, assim como interacções com outros canais de cálcio, sódio e potássio, transmissão colinérgica, dopaminérgica e noradrenérgica e vias inibitórias descendentes.<sup>3</sup>

Em doses sub-anestésicas, a cetamina tem efeitos analgésicos, sendo, por isso, usada para o tratamento de dor aguda em situações de pós-operatório ou pós-traumáticas e sedação intensiva ou procedimentos cirúrgicos ou de imagem fora do bloco operatório. Foi também reportada a diminuição da intensidade da dor em doentes com dor neuropática de várias etiologias: neoplásica, nevralgia pós-herpética, síndrome de dor complexa regional, neuropatia glossofaríngea, neuropatia diabética, dor em membro fantasma.<sup>4</sup>

Apesar de ter sido usada como analgésico em vários contextos clínicos, o aumento da preocupação relativamente à sua potencial toxicidade neuropsiquiátrica, do tracto urinário e hepatobiliar resultou num decréscimo no uso da cetamina para dor crónica não oncológica e possivelmente dor oncológica.<sup>5-7</sup>

Uma revisão de cetamina em doses sub-anestésicas em dor crónica não oncológica (maioritariamente em dor neuropática, mas também isquémica, fibromialgia e outras) identificou 29 estudos randomizados e concluiu que a cetamina conduz a alívio sintomático, os efeitos secundários podem limitar o seu uso<sup>8</sup> e o uso prolongado deve ser restrito a estudos controlados.<sup>9</sup> Uma revisão sistemática de analgesia para dor em membro fantasma chegou a conclusões idênticas.<sup>10</sup> Há evidência em ensaios clínicos randomizados de benefício na síndrome da dor regional complexa, com alívio, persistindo o seu efeito 4-6 semanas além da duração da infusão de cetamina.<sup>11,12</sup>

Outra revisão sistemática da cetamina como adjuvante dos opióides na dor oncológica encontrou apenas dois estudos de suficiente qualidade.<sup>13,14</sup>

Nos doentes oncológicos, os dados da eficácia da cetamina como analgésico vem de estudos de caso, estudos retrospectivos ou estudos não controlados em doentes com dor refractária neuropática, óssea ou relacionada com mucosite.<sup>15</sup>

No contexto de Cuidados Paliativos, a cetamina deverá ser reservada para dor que não responde ao tratamento analgésico convencional, incluindo opióides e adjuvantes.<sup>15</sup>

Embora indicada e usada para tratamento de dor oncológica crónica como adjuvante dos opióides, existem poucos estudos clínicos que demonstrem claramente a eficácia da cetamina neste tipo de dor.<sup>16</sup>

Além do seu efeito analgésico como adjuvante dos opióides, a cetamina tem efeitos antidepressivos embora segundo Zanos *et al* não seja a cetamina propriamente dita, mas

um dos seus metabolitos- a hidroxinorquetamina- o responsável pelos efeitos antidepressivos do fármaco.<sup>17</sup>

Zarate e colaboradores fizeram um estudo randomizado em doentes portadores de depressão major e refratários aos antidepressivos tradicionais, tratados com infusão de cetamina ou placebo. Os doentes que receberam cetamina mostraram melhoria significativa da depressão comparados com os que receberam placebo. O efeito resultou de uma única dose intravenosa de cetamina, com início dentro de duas horas após a infusão, tendo-se mantido durante uma semana.<sup>18</sup>

Diversos estudos têm demonstrado que a administração intravenosa de doses sub-anestésicas de cetamina é capaz de induzir efeitos antidepressivos de maneira rápida, em até quatro horas, e prolongada, com duração de sete a quinze dias.<sup>19,20</sup>

O seu uso, contudo, requer algumas precauções dados os efeitos colaterais tais como sonolência, agitação psicomotora, alteração da sensopercepção, taquicardia, aumento de pressão arterial e náuseas. Apesar destes efeitos, a cetamina tem um bom perfil de segurança e as formulações mais modernas tendem a evitar este tipo de ocorrência. O tratamento com cetamina é contraindicado em casos de dependência química, porfiria e esquizofrenia. Além disso, existem condições que oferecem maior risco, como no caso de hipertensão arterial não controlada, acidente vascular cerebral, doença isquémica e enfarte agudo do miocárdio recentes.<sup>21</sup> Dados os relatos de causar hipertensão intracraniana, é desaconselhada nesta situação.<sup>15</sup>

Segundo a Organização Mundial de Saúde, o cancro é responsável por 10% de todas as mortes, sendo que nos países desenvolvidos chega a 20% dos óbitos. Cerca de 80% dos doentes encontram-se em estágio avançado e apresentam dor moderada ou severa. Na maioria das situações é possível controlar a dor utilizando-se a escada analgésica. Contudo em cerca de 20% a dor não é controlada. Neste contexto, a cetamina pode ter impacto positivo quer como adjuvante analgésico principalmente na dor neuropática de difícil controlo quer como antidepressivo em doentes de Cuidados Paliativos.

## Material e Métodos

Este estudo tem como objectivo analisar o uso de cetamina em doentes internados no Serviço de Cuidados Paliativos - IPO Porto- nos anos 2015, 2016 e primeiro semestre de 2017. Trata-se de um estudo retrospectivo, incluindo todos os doentes internados no Serviço de Cuidados Paliativos do IPO- Porto, num período de 30 meses, com idade  $\geq 18$  anos que foram submetidos a tratamento com cetamina.

Os doentes foram avaliados nos 3 dias anteriores e nos 7 posteriores ao tratamento com cetamina. Foi avaliada a analgesia regular - dose diária equivalente de morfina oral, e a analgesia de resgate. Os parâmetros avaliados foram: contexto epidemiológico, diagnósticos, metastização, ECOG, indicação para a introdução de cetamina (adjuvante no controlo da dor; antidepressivo; outra), dose, via, efeitos adversos, resultados na melhoria ou não da dor, repercussão na dose de opióide.

## Resultados

Da análise dos resultados obtidos verificou-se que, no período em estudo foi obtida uma amostra de 20 doentes de acordo com os critérios de inclusão, nove do género feminino e onze do género masculino.

A mediana das idades foi de 54,5 anos (mín.-26; máx.-78).

O diagnóstico mais prevalente foi tumor colo-rectal seguido por tumor ginecológico. A distribuição dos diagnósticos encontra-se resumida na Tabela 1.

**Tabela 1:** Caracterização da metastização nos doentes da amostra (n = 20)

Tumor Primário	Nº de Doentes	(%)
Colo-rectal	4	20%
Ginecológico	3	15%
Mama	2	10%
Gástrico	2	10%
Outros	9	45%

\*O grupo definido por outros inclui: cabeça e pescoço, esófago, pulmão, próstata, pâncreas, pênis, músculo, apêndice e urotélio respectivamente com 5% cada.

Relativamente ao estadiamento, a maioria dos doentes apresentava metástases à distância, principalmente ósseas e ganglionares. Discrimina-se a metastização na Tabela 2.

**Tabela 2:** Caracterização da metastização nos doentes da amostra (n = 20)

Mestastização	Nº de Doentes	(%)
Óssea	12	60%
Ganglionar	11	55%
Pulmonar/Pleural	8	40%
Peritoneal	6	30%
Hepática	4	20%
Pélvica	4	20%
Medular	3	15%
Outros*	8	40%

\*O grupo definido por outros inclui metastização: cutânea, muscular com 10% cada e cardíaca, infiltração vasos sanguíneos, infiltração de nervos, Localmente avançado com 5% cada.

Dos doentes avaliados, sete não apresentavam comorbilidades, sendo os restantes caracterizados na Tabela 3.

O estado funcional avaliado de acordo com a escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), baseado nos registos clínicos, revelou ECOG 3 em 55% dos doentes e ECOG 4 em 45%.

Da análise efectuada 70% (14) dos doentes foram submetidos a cirurgia, 75% (15) a quimioterapia, 60% (12) a radioterapia

**Tabela 3:** Caracterização das comorbilidades nos doentes da amostra (n = 20)

Comorbilidades	Nº de Doentes	(%)
Hipertensão arterial	4	20%
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	4	20%
Dislipidemia	4	20%
Insuficiência cardíaca	3	15%
Arritmia	3	15%
Doença cerebrovascular	3	15%
Patologia tiroidea	3	15%
Psoríase	3	15%
Outra neoplasia maligna	3	15%
Outros	8	40%
Nenhuma	7	35%

\*O grupo definido por Outros corresponde a: doença renal crónica, doença osteoarticular, trombose venosa profunda, síndrome depressiva, cada com 10% respectivamente.

e 45% dos doentes (9) foram submetidos aos três tratamentos.

Dos 20 doentes submetidos ao tratamento com cetamina, esta foi usada em 90% (18) como adjuvante analgésico e em 10% (2) para tratamento da depressão.

Nos doentes nos quais a cetamina foi usada com adjuvante analgésico todos referiam dor de intensidade máxima (10) e 22% (4/18) apresentaram sintomas compatíveis com toxicidade opióide. Em 73% dos casos (13/18) a dor era mista. O componente neuropático foi expresso por disestesia, alodinia, hiperalgesia, sensação de picada, parestesia, parestesia ou hipostesia.

A dose mediana de cetamina foi de 80mg/dia (45 a150) administrada em infusão contínua subcutânea ou endovenosa em 90% dos doentes. Antes do início da administração de cetamina, a mediana da dose equivalente de morfina oral foi de 422,5 mg/dia (90 a 1650) e a dose mediana de resgate foi de 190 mg/dia (20 a 700). Verificou-se melhoria em cerca de 70% dos doentes - a dor foi controlada em 30% e a sua intensidade foi diminuída em 41%. Foi possível reduzir a dose de morfina em 12% dos doentes e o número de doses de resgate em 53%. A melhoria da dor verificou-se em média ao fim de 4,8 dias. Todos os doentes foram submetidos simultaneamente a terapêutica com haloperidol ao qual foi associado, em 75%, benzodiazepinas; 80% dos doentes já estava sob terapêutica com corticosteróides e 60% com anticonvulsivantes (gabapentina) como adjuvantes dos analgésicos, e 20% sob antidepressivos.

Os efeitos secundários mais comuns foram a sonolência e lentificação psico-motora em 6 doentes (35%). Foi referida insónia em 2 doentes (12%). Toxicidade neuropsíquica com alucinações foi observada em 3 doentes (18%), tendo regredido em 2 após redução da dose de cetamina, obrigando à suspensão noutra pela persistência sintomática.

Em dois doentes a cetamina foi usada para tratamento da depressão, em dose única, de 30 mg EV em um doente, já sob terapêutica com lorazepam, e de 25 mg EV no outro, sob terapêutica com mirtazapina e trazodona, objectivando-se melhora transitória do humor de acordo com os registos clínicos.

## Discussão

Neste estudo pudemos verificar o potencial do uso da cetamina em baixas doses, principalmente como adjuvante dos opióides, nas síndromes dolorosas de difícil controlo, como vem sendo referido na literatura.

Apesar de ter sido desenvolvida como agente anestésico dissociativo em 1963, a cetamina mostrou ter propriedades analgésicas potentes e sedativas em baixas doses (sub-anestésicas). O seu efeito analgésico parece ser multifactorial, dado que interage com uma variedade de mecanismos da dor. Estes incluem receptores opióides, capsaicina, monoaminérgicos e muscarínicos, assim como canais de cálcio. Contudo o mais importante é o facto de ser antagonista não competitivo dos receptores NMDA. Estes receptores têm o maior papel na sensibilização central, plasticidade neuronal, tolerância opióide e no desenvolvimento de dor neuropática crónica.<sup>22</sup>

Observamos que a maioria destes doentes oncológicos com dor severa não controlada com altas doses de analgésicos opióides, submetidos a infusões de cetamina em baixa dose obteve alívio da dor.

Mercadante refere vários estudos onde se verificou um efeito sinérgico entre a cetamina e os opióides na dor de doentes oncológicos que deixaram de ter resposta analgésica a altas doses de morfina intravenosa. Em todos houve diminuição da intensidade da dor. Num estudo de Oshima, dos doentes tratados com infusão subcutânea contínua de cetamina na dose de 60-360 mg/dia para dor não controlada com opióides, 72% obtiveram alívio da dor.<sup>23</sup>

No nosso estudo, os resultados mostram que a dose regular de opióides foi reduzida em 12% dos doentes, e as doses de resgate foram reduzidas em 53%.

Os resultados obtidos num estudo clínico controlado e randomizado efectuado por Mercadante *et al* confirmaram que a cetamina foi eficaz como coadjuvante analgésico na dor oncológica neuropática permitindo a redução da dose de opióides.<sup>13</sup>

Todos os doentes foram submetidos a terapêutica com haloperidol ao qual foi associado, na maioria dos casos, benzodiazepinas para prevenção dos efeitos colaterais psicotomiméticos. Apesar disso houve necessidade de redução da dose de cetamina em dois doentes e de suspensão noutra, evidenciando a importância destes efeitos secundários. Um artigo de Mercadante faz referência a um estudo de Ogawa, no qual um grupo de 15 doentes com dor severa por doença oncológica terminal, não aliviada pelos regimes analgésicos convencionais, tratados com infusões endovenosas contínuas de cetamina em doses de 42-480 mg/dia por um período

médio de 18 dias, apesar de receberem neuroléptico para prevenir ou controlar os efeitos secundários da cetamina, a infusão teve que ser suspensa em 2 doentes pelos efeitos psicotomiméticos secundários.<sup>13</sup>

Os efeitos adversos mais relevantes encontrados neste estudo são semelhantes aos referenciados na literatura.

Numa análise retrospectiva de revisão de eficácia e toxicidade da infusão subcutânea de cetamina em 10 doentes com dor neuropática oncológica resistente ao tratamento convencional observou-se que 60% obteve melhora marcada com uma dose média de 300 mg/dia (240-480 mg) por um período médio de 8,5 dias (1-40). Os efeitos adversos mais comuns foram sonolência em 50%, alucinações em 30% e reacções dérmicas em 20%.<sup>23</sup>

Todos os doentes eram avaliados do ponto de vista tensional, e controlados, se necessário, antes da introdução da cetamina. Foram registadas como comorbilidades casos de hipertensão arterial, tal como se pode verificar na Tabela 3, mas não como efeito secundário.

O uso de cetamina como antidepressivo em dose única está de acordo com a literatura. O mecanismo exacto através do qual a cetamina produz efeitos antidepressivos é, contudo, ainda desconhecido.

Embora se mostre com potencial para uso como coanalgésico, Mercadante, num artigo de 2013, salienta a pouca evidência científica do uso da cetamina no tratamento de dor oncológica não responsiva aos opióides.<sup>24</sup> No entanto, dadas as características dos doentes paliativos torna-se difícil a realização de estudos randomizados e com dupla ocultação.

## Conclusão

A cetamina foi usada em CP como adjuvante dos opióides na dor de difícil controlo e em quadros de depressão. Mostrou eficácia no controlo da dor oncológica intensa não responsiva a altas doses de opióides e melhoria da depressão. Os efeitos secundários neurológicos podem obrigar a reduzir ou suspender o fármaco. Estes resultados sugerem eficácia da cetamina em doses sub-anestésicas no controlo da dor oncológica refractária aos opióides e benefício na depressão, parecendo o seu uso uma opção terapêutica promissora em Cuidados Paliativos. ■

## Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de

acordo com a Declaração de Helsinquia da Associação Médica Mundial. Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

### Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

### Correspondence / Correspondência:

Olimpia Martins – olimpiagmartins@hotmail.com

Serviço de Medicina Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Hospital de São Gonçalo, Amarante, Portugal,

Rua da Lama, Nº 76, 4600-758 Telões – Amarante

Received / Recebido: 06/01/2020

Accepted / Aceite: 06/02/2020

Publicado / Published: 17 de Março de 2020

### REFERÊNCIAS

- Persson J. Ketamine in pain management. *CNS Neurosci Ther.* 2013;19:396-402.
- Mion G, Villeveille T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neurosci Ther.* 2013;19:370-80.
- Sleigh J, Martyn H, Voss L, Denny B. Ketamine - more mechanisms of action than just NMDA blockade. *Trends Anaesth Critical Care.* 2014;4:76-81.
- Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg.* 2004;99: 482-95.
- Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;1:CD004603.
- Bell RF. Ketamine for chronic non-cancer pain. *Pain.* 2009;141:210-14.
- Zgaia AO, Irimie A, Sandesc D, Vlad C, Lisencu C, Rogobete A, et al. The role of ketamine in the treatment of chronic cancer pain. *Clujul Med.* 2015;88:457-61. doi: 10.15386/cjmed-500.
- Quibell R, Fallon M, Mihalyo M, Twycross R, Wilcock A. Ketamine. *J Pain Symptom Manage.* 2015;50:268-78. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2015.06.002.
- Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD003351. doi: 10.1002/14651858.CD003351.pub3.
- Zanos, P. Moaddel R, Morris PJ, Georgiou P, Fischell J, Elmer GI, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature.* 2016; 533:481-6. doi: 10.1038/nature17998.
- Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:856-64.
- Berman RM. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry.* 2000;47: 351-4.
- Abdallah CG, Sanacora G, Duman RS, Krystal JH. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a window into a new neurobiology for mood disorder therapeutics. *Annu Rev Med.* 2015;66:509-23. doi: 10.1146/annurev-med-053013-062946.
- Cetamina. [consultado setembro 2017] Disponível em: <http://www.ipan.med.br/cetamina>
- Fitzgibbon EJ, Hall P, Schroder C, Seely J, Viola R. Low dose ketamine as an analgesic adjuvant in difficult pain syndromes: a strategy for conversion from parenteral to oral ketamine. *J Pain Symptom Manage.* 2002;23:165-70.
- Mercadante S. ketamine in cancer pain: an update. *PalliatMed.* 1996; 10: 225-230
- Mercadante S. ketamine: to be or not to be. *Ann Palliat Med.* 2013; 2:37-9
- Quibell R, Fallon M, Mihalyo M, Twycross R, Wilcock A. Ketamine. *J Pain Symptom Manage.* 2015;50:268-78. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2015.06.002.
- Bell RF. Ketamine for chronic non-cancer pain. *Pain.* 2009;141:210-4. doi: 10.1016/j.pain.2008.12.003.
- Alviar MJ, Hale T, Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD006380.
- Sigtermans MJ, van Hilten JJ, Bauer MC, Arbous MS, Marinus J, Sarton EY, et al. Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Pain.* 2009;145:304-11. doi: 10.1016/j.pain.2009.06.023.
- Niesters M, Martini C, Dahan A. ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol.* 2013; 77:357-67. doi: 10.1111/bcp.12094.
- Mercadante S, Arcuri E., Tirelli W, Casuccio A. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. *J Pain Symptom Manage.* 2000; 20:246-52.
- Yang CY, Wong CS, Chang JY, Ho ST. Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain. *Can J Anaesth.* 1996; 43: 379-83.