

ARTIGO DE REVISÃO

Ketamina na Dor Neuropática Pediátrica

Ketamine in Pediatric Neuropathic Pain

Adelaide Coelho^{1*}, Hugo Trindade²

Autores

¹Interna de Anestesiologia, Serviço de Anestesiologia, Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada, Portugal.

²Assistente Hospitalar de Anestesiologia, Serviço de Anestesiologia, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal.

Palavras-chave

Criança; Ketamina; Neuralgia/tratamento

Keywords

Child; Ketamine; Neuralgia/drug therapy

RESUMO

Introdução: O objetivo deste trabalho é a revisão da literatura sobre o papel da ketamina como analgésico no tratamento da dor neuropática na população pediátrica.

Métodos: Foi realizada uma revisão narrativa da literatura utilizando os descritores *pain, neuropathic, pediatric, children e ketamine*. A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed. Identificámos 184 artigos versando a dor neuropática pediátrica, mas apenas 3 sobre a administração de ketamina nesse contexto. Dado o reduzido número de entradas relativas ao uso de ketamina na dor neuropática pediátrica, incluímos também trabalhos citados nas publicações inicialmente identificadas, o que impossibilitou a realização de uma revisão sistemática.

Resultados e Discussão: A ketamina é um anestésico dissociativo com um mecanismo de ação múltiplo, que apresenta notável benefício nos casos de dor intratável, em particular do tipo neuropático e que, em doses subanestésicas (analgésicas), pode ser administrada com um elevado perfil de segurança e escassos efeitos adversos. Nas crianças com dor neuropática intratável os fármacos antagonistas dos recetores NMDA, como a ketamina, têm demonstrado melhorar a analgesia e reverter a tolerância e hiperalgesia induzidas por altas doses de opióides. A maioria dos relatos da utilização de ketamina na população pediátrica refere-se a casos de dor neuropática intratável associada a situações de doença oncológica terminal.

Conclusão: Apesar de evidência científica limitada parece existir sustentação para a administração de ketamina em doses analgésicas no tratamento da dor neuropática pediátrica.

ABSTRACT

Introduction: The objective of this work is to review the literature on the role of ketamine as an analgesic in the treatment of pediatric

neuropathic pain.

Methods: A narrative review of the literature was performed using the descriptors pain, neuropathic, pediatric, children and ketamine. The research was carried out in the PubMed database. There were identified 184 articles on pediatric neuropathic pain, but only 3 about the administration of ketamine in this context. Given the small number of entries related to the use of ketamine in pediatric neuropathic pain, we also included works cited in the publications initially identified, so a systematic review was unfeasible.

Results and Discussion: Ketamine is a dissociative anesthetic with multiple mechanisms of action, which has a remarkable benefit in cases of unmanageable pain, particularly cases of neuropathic pain. Subanesthetic (analgesic) doses might be administered with a high safety profile and few adverse effects. In children with unmanageable neuropathic pain, NMDA receptor antagonist drugs such as ketamine have been shown to improve analgesia and reverse tolerance and hyperalgesia induced by high doses of opioids. Most reports of the use of ketamine in the pediatric population refer to cases of intractable neuropathic pain associated with terminal cancer disease.

Conclusion: Although the evidence is limited there seems to be support for the administration of ketamine at analgesic doses in the treatment of pediatric neuropathic pain.

INTRODUÇÃO

De acordo com a International Association for the Study of Pain (IASP), “dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a um dano tecidual real ou potencial e que se expressa por uma reação orgânica e/ou emocional”. É classificada consoante a evolução em aguda ou crónica, por sua origem em oncológica ou não oncológica, e pelo seu mecanismo em nociceptiva, psicogénica ou neuropática (central ou periférica).¹

A dor neuropática resulta de uma lesão ou disfunção do sistema nervoso somatossensorial. É definida pela IASP como a “dor iniciada ou causada por uma lesão ou disfunção primária

*Autor Correspondente:

Adelaide Pinto Coelho

Morada: Avenida D. Manuel I, Matriz 9500 – 370 Ponta Delgada São Miguel – Açores, Portugal.

E-mail: adelaidepinto Coelho@gmail.com

do sistema nervoso (central, periférico ou autónomo)". Mais recentemente, o *Neuropathic Pain Special Interest Group* da IASP (NeuPSIG) redefiniu dor neuropática como sendo a "dor que surge como resultado direto de uma lesão ou disfunção que afeta o sistema nervoso somatossensorial".^{2,3}

A fisiopatologia da dor neuropática é complexa e parece envolver fenómenos de sensibilização central e periférica. A sensibilização periférica resulta de uma hiperexcitabilidade neuronal local, com aumento da atividade espontânea de neurónios nociceptivos, diminuição do limiar de excitabilidade e ampliação da resposta normal a estímulos nociceptivos, que ocorrem após lesão nervosa periférica.

A sensibilização central implica redução do limiar ou aumento da resposta aos impulsos aferentes, descargas persistentes após estímulos repetidos e ampliação dos "campos recetivos" de neurónios do corno dorsal.²

O diagnóstico é geralmente sugerido pela presença de dor crónica, resistente ao tratamento analgésico tradicional e desproporcional à lesão tecidual, bem como pela presença de um padrão comum de sinais e sintomas. A dor neuropática caracteriza-se pela coexistência de sintomas positivos, que refletem o ganho de função do sistema somatossensorial, como a dor espontânea, alodinia, hiperalgesia, disestesia e parestesia, e sintomas negativos, que indicam a perda de função do sistema somatossensorial, como a hipostesia, anestesia, hipoalgesia e analgesia.²⁻⁴ Podem ainda estar presentes sinais motores como espasmos, distonia, fasciculações, fraqueza e atrofia muscular, e sinais disautónómicos, nomeadamente cianose, eritema, edema, hipersudorese e mau preenchimento capilar. Os descritores mais utilizados para caracterizar a dor neuropática incluem dormência, formigueiro, picada, ardor, calor, queimadura, compressão, aperto, guinada, dor lancinante e choque elétrico.^{2,3}

Estudos epidemiológicos em adultos sugerem uma prevalência de dor crónica com características neuropáticas entre 3,3% a 8,2%.⁵ A dor neuropática também afeta crianças e adolescentes mas a sua incidência é geralmente subestimada por falta de conhecimentos sobre a existência e o diagnóstico deste tipo de dor. A semiologia da dor neuropática em idade pediátrica é comparável à do adulto, contudo a sua etiologia é maioritariamente diferente e as opções terapêuticas mais limitadas devido à falta de estudos de qualidade envolvendo a população pediátrica.^{2,3,6}

Embora os analgésicos tradicionais, como o paracetamol, os anti-inflamatórios não esteroides e os opióides, apresentem segurança e eficácia comprovadas para o controlo da dor na população pediátrica, poucas alternativas terapêuticas estão disponíveis quando estes são insuficientes.^{2,3,6,7}

A ketamina, um anestésico dissociativo com propriedades analgésicas comprovadas, tem demonstrado nos últimos anos ter um papel importante no tratamento da dor neuropática não controlada. Foi descrita pela primeira vez em 1962 e

apresenta diversos mecanismos de ação. É um antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), um agonista dos recetores opióides, e interage com múltiplos canais iónicos. É particularmente vantajosa como anestésico na pediatria devido aos efeitos mínimos sobre as funções respiratória e cardíaca, meia-vida de distribuição e de eliminação curtas e menor incidência de efeitos psicomiméticos quando comparada com os adultos.⁷ No entanto, o seu uso clínico não se limita apenas à anestesia. Tem sido testada como analgésico nos doentes com dor crónica não controlada com opióides e/ou fármacos adjuvantes. Existe, na literatura, uma série de relatos de caso e de pequenas séries clínicas que demonstram a eficácia da ketamina no controlo da dor crónica intratável em adultos. Os relatos em Pediatria são mais escassos mas apresentam consistência com os dados observados em adultos. Portanto, além de ser necessário comprovar a sua eficácia na população pediátrica através da realização de estudos prospetivos e aleatorizados, falta também demonstrar se a ketamina é uma opção segura para uso crónico em crianças, cujos cérebros são imaturos e o metabolismo diferente dos adultos.^{8,9}

O objetivo deste trabalho é a revisão da literatura sobre o eventual papel da ketamina como analgésico no tratamento da dor neuropática na população pediátrica.

MATERIAL E MÉTODOS

Procedeu-se a uma revisão da literatura indexada à PubMed utilizando as palavras-chave "pain", "neuropathic", "pediatric", "children" e "ketamine".

Foram incluídos *case-reports*, estudos de coorte e artigos de revisão sobre dor neuropatia pediátrica, características farmacológicas da ketamina e utilização da ketamina como analgésico no tratamento da dor neuropática pediátrica, nas línguas inglesa e portuguesa e sem restrição cronológica. Estudos realizados em faixas etárias não pediátricas ou que abordassem outros tipos de analgesia para a dor neuropática pediátrica foram excluídos.

Identificámos 184 artigos versando a dor neuropática pediátrica, mas apenas 3 sobre o uso da ketamina nesse contexto. Dado o reduzido número de entradas sobre o tema pretendido incluímos também trabalhos retirados da bibliografia dos artigos selecionados inicialmente, o que impossibilitou a realização de uma revisão sistemática.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A) DOR NEUROPÁTICA PEDIÁTRICA

A dor crónica afeta cerca de 6% das crianças e adolescentes e define-se como a dor que persiste por mais de 3 meses ou para além do período expectável de cicatrização.³ Contudo, a proporção de crianças e adolescentes com dor neuropática é desconhecida, principalmente por dificuldades diagnósticas, o que determina que seja subestimada e subtratada. Os

principais motivos para o subdiagnóstico resultam do fato das crianças em fase não-verbal ou com deficiência cognitiva não conseguirem expressar a sua dor, bem como da falta de questionários de triagem e instrumentos validados para a Pediatria. Apesar de subestimada, a incidência de dor neuropática nas crianças parece ser menor do que nos adultos, devido a uma maior plasticidade do sistema nervoso, com melhor recuperação da função. A evidência também tem demonstrado que a recuperação em crianças pequenas parece ser melhor do que em idades mais avançadas.^{2,3,6}

A semiologia da dor neuropática em idade pediátrica parece ser semelhante à do adulto e os sintomas clássicos são geralmente descritos por crianças mais velhas e adolescentes.³ Por outro lado, as condições clínicas associadas à dor neuropática em crianças são maioritariamente diferentes das encontradas nos adultos. Nos últimos anos observou-se que algumas causas de dor neuropática são mais frequentes em crianças e adolescentes como a síndrome de dor regional complexa (SDRC), a dor do membro fantasma, a dor pós-lesão medular, a dor pós-traumática, a dor neuropática pós-cirúrgica, as neuropatias como a síndrome de Guillain-Barré, os efeitos do cancro e da sua terapêutica, e a anemia falciforme. Além destas condições, algumas etiologias de dor neuropática são raras e específicas da população pediátrica, como as doenças metabólicas (doença de Fabry), neuropatias tóxicas (chumbo, mercúrio), doenças mitocondriais e a eritromelalgia.⁶

B) TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

Até à data todos os estudos disponíveis sobre a terapêutica farmacológica para a dor neuropática foram realizados em adultos. Relativamente à população pediátrica não existem publicações de qualidade que permitam estabelecer normas de orientação para o tratamento deste tipo de dor na Pediatria, existindo apenas relatos de casos clínicos e opiniões de especialistas. Portanto, podemos concluir que praticamente todos os fármacos prescritos para a população pediátrica para esta indicação são extrapolados a partir de dados do adulto. Sabendo que as crianças apresentam perfis metabólicos diferentes dos adultos, é importante que o médico prescritor tenha em mente que esta extrapolação poderá não ser segura.^{2,3}

Em 2012, a Organização Mundial de Saúde (OMS) emitiu uma diretriz sobre o controlo da dor persistente em crianças, com o objetivo de fornecer recomendações baseadas na evidência para a gestão do tratamento da dor persistente em crianças dos 0 aos 10 anos, nomeadamente no uso de analgésicos opióides e não opióides e de fármacos coadjuvantes. Esta diretriz também é válida para adolescentes, uma vez que a maioria das evidências refere-se a estudos em doentes dos 0 aos 18 anos. Segundo este documento, a escada analgésica

baseia-se numa abordagem em dois degraus com preferência pelo uso de menor dose de analgésico opióide “forte” ao invés da utilização de opióide “fraco” como a codeína ou o tramadol. Também recomenda o uso de paracetamol e ibuprofeno como analgésicos simples para a dor ligeira. A OMS ressalta ainda que até ao momento não é possível fazer recomendações a favor ou contra o uso de antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção da serotonina, anticonvulsivantes, ketamina e lidocaína para o tratamento da dor neuropática em crianças, embora a experiência clínica na prática diária suporte o uso destes fármacos em Pediatria.¹⁰

C) KETAMINA NA DOR NEUROPÁTICA PEDIÁTRICA

Atualmente, o uso mais frequente da ketamina como analgésico na dor crónica consiste na gestão de episódios de dor neuropática refratária, geralmente em situações em que o uso de altas doses de opióides resultaram no desenvolvimento de tolerância e hiperalgesia grave. A hiperalgesia secundária ao uso de altas doses de opióides parece ser mediada pela ativação de recetores NMDA, o que torna o bloqueio destes recetores pela ketamina uma opção terapêutica pertinente.^{11,12,14} Nas crianças com dor neuropática intratável, o uso de ketamina tem sido descrito como eficaz e seguro quando prescrita em doses analgésicas.^{4,7-9,11-18} Contudo, não existem estudos suficientes sobre a eficácia da ketamina para o controlo da dor crónica, desconhecendo-se os possíveis efeitos a longo prazo.

Apesar de disponível na prática clínica há mais de 40 anos, somente na década de 1990 foi descoberta a sua capacidade de bloquear a sensibilização central induzida por estímulos nociceptivos. No início, pensou-se que os efeitos analgésicos promovidos pela ketamina fossem mediados pela interação com recetores opióides, porém a não reversão da analgesia por naloxona, um antagonista opióide, tornaram improvável essa teoria.¹³ Uma questão importante a respeito da ketamina é se o seu efeito analgésico resulta de uma ação “anti-hiperalgesia” ou de um mecanismo de analgesia específico. A questão pode parecer meramente académica, mas apresenta implicações clínicas. Alguns investigadores demonstraram que o efeito analgésico da ketamina é fraco quando não está implicado o antagonismo dos recetores NMDA. Apesar de todos os avanços, ainda permanece por esclarecer em que medida os mecanismos não-NMDA contribuem para os efeitos analgésicos deste fármaco.^{4,7-9,11-18}

Utilizada cada vez menos como anestésico devido à elevada incidência de efeitos sobre o sistema nervoso central, nomeadamente sedação, sonolência, alucinações visuais, pesadelos, o seu uso como analgésico no tratamento da dor (aguda e crónica) tem superado amplamente a sua anterior indicação. Em doses subanestésicas (analgésicas) pode ser administrada por via oral, intranasal ou transdérmica

com um elevado perfil de segurança e escassos efeitos adversos.^{12,19} As concentrações terapêuticas para anestesia são de 1000 a 2000 ng/mL, que podem ser obtidas com doses endovenosas de 1 a 4,5 mg/kg ou intramusculares de 5 a 10 mg/kg. Pelo contrário, para analgesia não são necessários níveis superiores a 200 ng/mL e tem sido observado efeito analgésico adequado com níveis tão baixos como 40 ng/mL, facilmente obtidos com doses endovenosas de 0,2 a 0,75 mg/kg ou intramusculares de 2 a 4 mg/kg. Quando administrada por via oral para analgesia, níveis tão baixos como 40 ng/mL parecem ser suficientes, uma vez que por esta via ocorre maior produção de norketamina, a qual parece contribuir para prolongar o efeito analgésico do fármaco.¹² Alguns relatos têm demonstrado que a dose oral poderá corresponder a um terço da dose endovenosa, devido aos efeitos analgésicos aditivos do seu metabolito ativo. A grande vantagem do fato de doses tão baixas serem realmente efetivas no controlo da dor consiste na baixa incidência de efeitos adversos, principalmente os relacionados com o sistema nervoso central, os quais podem limitar o seu uso generalizado como analgésico no tratamento da dor neuropática.^{7,11}

D) EVIDÊNCIA DO USO DE KETAMINA NA DOR NEUROPÁTICA PEDIÁTRICA

A maioria dos relatos da utilização de ketamina na população pediátrica refere-se a casos de dor neuropática intratável associada a situações de doença oncológica terminal.

A doença oncológica é um dos principais problemas de saúde mundial e estima-se que uma em cada seiscentas crianças serão diagnosticadas com cancro antes dos dezoito anos de idade. No decorrer da doença, quase todas as crianças experimentam algum tipo de dor, sendo que a sua prevalência aumenta com a progressão da doença. Sendo as crianças um grupo particularmente vulnerável torna-se fundamental um adequado tratamento da dor, de forma a garantir o máximo de qualidade de vida no decorrer da doença e principalmente nos estágios terminais.²⁰

Dor intratável associada à progressão da doença surge em algumas crianças com cancro. Nestas situações, a sedação é muitas vezes utilizada como último recurso para evitar o sofrimento do doente e sua família, com a desvantagem de prejudicar a capacidade da criança de se comunicar e participar em atividades no final de vida. Com o intuito de manter a dor controlada sem prejuízo da função cognitiva têm surgido algumas opções terapêuticas que cumpram estes dois objetivos.²⁰ A ketamina surge como uma opção interessante porque para além de cumprir com os dois objetivos anteriores, apresenta uma grande vantagem quando comparada com alguns fármacos adjuvantes, que consiste no seu rápido início de ação.⁴

O primeiro relato do uso de ketamina na Pediatria remonta a 2001. Klepstad e seus colaboradores reportaram o caso

de uma criança de 12 anos com dor neuropática severa por tumor da coluna cervical (glioblastoma multiforme), a quem foi administrada ketamina por perfusão endovenosa. Durante os seus últimos 67 dias de vida foi-lhe administrada uma perfusão endovenosa de ketamina associada a uma perfusão subcutânea de morfina. A criança apresentou controlo adequado da sua dor e manteve-se acordada, comunicativa e colaborante até ao dia anterior à sua morte. Este caso foi o primeiro relato a demonstrar que a ketamina poderá ser uma alternativa eficaz na dor neuropática severa não controlada com altas doses de opióides.²¹

Em 2004, Tsui e colaboradores relataram o caso de uma criança de 2 anos com dor oncológica severa de características neuropáticas em decorrência de um neuroblastoma metastático. Após admissão hospitalar por dor descontrolada e vários dias de tratamento ineficaz com altas doses de opióides (morfina e metadona), foi iniciada uma perfusão endovenosa de ketamina, devido ao aparecimento de efeitos adversos relacionados às altas doses de opióides, nomeadamente sedação e depressão respiratória. A criança apresentou melhoria significativa da sua dor, bem como do seu estado de consciência, encontrando-se mais alerta e capaz de participar em algumas atividades. Duas semanas após o início da perfusão de ketamina, a criança apresentou deterioração do seu estado clínico, com agravamento da dor, tendo sido associada uma perfusão de morfina. Uma semana depois a criança faleceu com controlo razoável da sua dor. Este caso demonstra que a ketamina não só aliviou o sofrimento da criança como melhorou a sua qualidade de vida, mantendo a capacidade de se comunicar e participar em atividades.²⁰

Uns anos mais tarde, outros autores também relataram casos de crianças com doença oncológica terminal tratadas com ketamina. Conway e colaboradores (2009) descrevem a sua experiência com 2 doentes, uma criança e um adolescente, com dor oncológica terminal resistente ao tratamento opióide, aos quais foi acrescentada ketamina ao seu esquema analgésico habitual, com melhoria significativa dos *scores* de dor e da qualidade de vida (devido à redução da dose total de opióides). Os autores verificaram que o uso de ketamina foi considerado eficaz e seguro porque houve uma estreita colaboração entre médicos, enfermeiros, farmacêuticos e familiares. Também concluíram que devido ao uso histórico da ketamina como agente anestésico e da preocupação com os possíveis efeitos psicómiméticos poderá haver relutância na sua utilização como analgésico, principalmente na população pediátrica.¹⁸

Em 2011, o grupo de Kajiume apresentou o caso de uma criança de 5 anos diagnosticada com meningite causada por linfoma de células T, com dor neuropática severa não controlada com doses crescentes de uma perfusão de fentanil, à qual foi acrescentada uma perfusão endovenosa de lidocaína

e, posteriormente, de ketamina. Este relato demonstrou, mais uma vez, o efeito benéfico da ketamina em crianças com dor neuropática resistente aos opióides.²²

Estudos envolvendo um maior número de crianças e adolescentes foram realizados por Finkle e colaboradores em 2007 e por Taylor e seus colaboradores em 2015. O grupo de Finkle reporta o uso de ketamina em doses subanestésicas em 11 crianças e adolescentes com dor oncológica mal controlada, apesar do tratamento com altas doses de opióides. Uma perfusão endovenosa de ketamina foi administrada a todos os doentes com o objetivo de evitar o acréscimo na dose de opióide. Eles verificaram que, em 8 dos 11 doentes, a ketamina além de vantajosa como fármaco poupador de opióides, permitiu melhorar os *scores* de dor e melhorar a capacidade das crianças interagirem com as suas famílias. Este estudo sugere que a ketamina poderá ser uma opção terapêutica promissora no tratamento da dor oncológica intratável em crianças e adolescentes adequadamente selecionados.¹⁷ Taylor e colaboradores descrevem uma revisão retrospectiva de 14 crianças em estado terminal tratadas com uma PCA (*patient-controlled* analgesia) de ketamina por dor neuropática resistente a analgésicos opióides. Dos 14 doentes, 13 tinham o diagnóstico de doença oncológica. As indicações para o início da ketamina foram o aumento da dor com necessidade de incremento na dose de opióide, nomeadamente morfina, ou aparecimento de dor refratária à terapêutica com opióides. Todos os doentes toleraram as perfusões de ketamina sem alterações significativas dos sinais vitais, depressão respiratória ou efeitos adversos ao nível do sistema nervoso central, o que pode ter sido limitado pelo coadministração de uma benzodiazepina durante as primeiras 48 horas. Independentemente da forma de administração da PCA (doente, enfermeiro ou familiar), todas as crianças apresentaram melhoria subjetiva da sua dor. A maioria das crianças teve alta hospitalar para o domicílio com a PCA de ketamina e, segundo relatos dos familiares, com manutenção de um controlo adequado da dor. Segundo esta revisão, os autores puderam constatar que o tratamento da dor neuropática refratária a altas doses de opióides pode ser conseguida através de uma PCA de ketamina e que esta se trata de uma opção segura e efetiva tanto para tratamento hospitalar como para domicílio.⁴ Apesar destes últimos dois trabalhos envolverem um maior número de crianças, são apenas revisões retrospectivas, mantendo-se a necessidade de realizar estudos prospetivos, controlados e com amostras mais significativas.

CONCLUSÃO

Apesar de evidência científica limitada parece existir sustentação para a utilização da ketamina, em doses subanestésicas (analgésicas), na dor neuropática pediátrica, principalmente nos casos de dor intratável associada

a situações de doença oncológica terminal. Contudo, permanece por definir, de forma objetiva, o grupo de doentes que poderá beneficiar desta terapêutica, bem como estabelecer qual a melhor via de administração, doses, *timing* de início e duração do tratamento consoante a etiologia de base. Importante ressaltar que o estigma associado ao uso de um fármaco anestésico para fins analgésicos, bem como os seus efeitos a nível do sistema nervoso central, poderão representar uma barreira à sua utilização mais generalizada e a longo prazo na dor crónica, principalmente na faixa etária pediátrica.

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.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors report no conflict of interest.

Funding sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Submissão: 28 de setembro, 2018 | Aceitação: 12 de novembro, 2018
Received: 28th of September, 2018 | Accepted: 12th of November, 2018

REFERÊNCIAS

- Merskey H. Pain terms. International Association for the Study of Pain. Pain. 1979;6:249-52.
- Toste S, Palhau LI Amorim R. Dor neuropática em idade pediátrica. Rev Soc Port Med Fis Reabil. 2015;27:22-9.
- Serrano SC, Barbosa SM, Queiroz EJ, Campos FG, Santos AP. Peculiarities of neuropathic pain in children. Rev Dor. 2016; 17(Suppl 1): S110-2.
- Taylor M, Jakacki R, May C, Howrie D, Maurer S. Ketamine PCA for treatment of end-of-life neuropathic pain in pediatrics. Am J Hosp Palliat Care. 2015;32:841-8. doi: 10.1177/1049909114543640.
- Smith BH, Torrance N. Epidemiology of neuropathic pain and its impact on quality of life. Curr Pain Headache Rep. 2012; 16: 191-8. doi: 10.1007/s11916-012-0256-0.
- Walco GA, Dworkin RH, Krane EJ, Lebel AA, Treede R. Neuropathic pain in children: special considerations. Mayo Clin Proc. 2010; 85 (suppl): S33-S41.
- Bredlau AL, McDermott MP, Adams H, Dworkin RH, Venuto C, Fisher S, et al. Oral ketamine for children with chronic pain: a pilot phase 1 study. J Pediatr. 2013; 163: 194-200. doi: 10.1007/s11916-012-0256-0.
- Bell RF, Eccleston C, Kalso E. Ketamine as adjuvant to opioids for cancer pain. A qualitative systematic review. J Pain Symptom Manage. 2003;26: 867-75.
- Ben-Ari A, Lewis MC, Davidson E. Chronic administration of ketamine for analgesia. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2007;21:7-14.
- WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. WHO2012. [2014 Aug 30]. Available from: URL: http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html
- Legge J, Ball N, Elliott DP. The potential role of ketamine in hospice analgesia: a literature review. Consult Pharm. 2006;21:51-7.
- López-Millán JM, Sánchez-Blanco C. Utilización de ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico. Rev Soc Esp Dolor. 2007; 1: 45-65.
- Vadivelu N, Schermer E, Kodumudi V, Belani K, Urman RD, Kaye AD. Role of ketamine for analgesia in adults and children. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2016; 32: 298-306.
- Silva FC, Dantas RT, Citó MC, Silva MI, Vasconcelos SM, Fonteles MM, et al. Ketamina, da anestesia ao uso abusivo: artigo de revisão. Rev Neurocienc. 2010;18:227-37.
- Luft A, Mendes FF. Low S(+) ketamine doses: a review. Rev Bras Anesthesiol. 2005; 55: 4: 460 - 9.
- Persson J. Ketamine in pain management. CNS Neurosci Ther. 2013; 19:396-402.
- Finkle JC, Pestieau SR, Quezado ZM. Ketamine as an adjuvant for treatment of cancer pain in children and adolescents. J Pain. 2007;8:515-21. doi: 10.1016/j.jpain.2007.02.429
- Conway M, White N, St. Jean C, Zempsky WT, Steven K. Use of continuous intravenous ketamine for end-stage cancer pain in children. J Pediatr Oncol Nurs. 2009;26:100-6. doi: 10.1177/1043454208328768.
- Alvarez-Ríos JJ, Vanegas-Hernández MA, López-Beltrán AM, Manrique-Carmona L. Ketamina: 35 años después. Anest México 2004;1:60-65.
- Tsui BCH, Davies D, Desai S, Malherbe S. Intravenous ketamine infusion as an adjuvant to morphine in a 2-year-old with severe cancer pain from metastatic neuroblastoma. J Pediatr Hematol Oncol. 2004;26:678-80. doi: 10.1097/01.mph.0000140656.96085.2c
- Klepstad P, Borchgrevink P, Hval B, Flaas S, Kaasa S. Long-term treatment with ketamine in a 12-year-old girl with severe neuropathic pain caused by a cervical spinal tumor. J Pediatr Hematol Oncol. 2001;23:616-9.
- Kajime T, Sera Y, Nakanuno R. Continuous intravenous infusion of ketamine and lidocaine as adjuvant analgesics in a 5-year-old patient with neuropathic cancer pain. J Palliat Med. 2012;15:719-22. doi: 10.1089/jpm.2011.0097.