



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA E BIOQUÍMICA

PAULO MONTEIRO DOS SANTOS FILHO

**REPERCUSSÕES EM LONGO PRAZO NO REPERTÓRIO  
COGNITIVO E COMPORTAMENTAL DE CRIANÇAS PÓS-  
ANESTESIADAS COM CETAMINA**

BELÉM-PA

2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA E BIOQUÍMICA

**REPERCUSSÕES EM LONGO PRAZO NO REPERTÓRIO  
COGNITIVO E COMPORTAMENTAL DE CRIANÇAS PÓS-  
ANESTESIADAS COM CETAMINA**

Autor: PAULO MONTEIRO DOS SANTOS FILHO

**Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> CRISTIANE DO SOCORRO FERRAZ-MAIA**

Documento de Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Farmacologia e Bioquímica do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará como requisito para a obtenção do título de Mestre em Farmacologia e Bioquímica.

BELÉM-PA

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD  
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará  
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a)  
autor(a)

---

D722r dos Santos Filho, Paulo Monteiro.  
Repercussões em longo prazo no repertório cognitivo e  
comportamental de crianças pós-anestesiadas com cetamina  
/ Paulo Monteiro dos Santos Filho, Paulo Monteiro dos  
Santos. — 2024.  
X, 62 f. : il. color.

Orientador(a): Prof<sup>a</sup>. Dra. Cristiane do Socorro Ferraz  
Maia  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará,  
Instituto de Ciências Biológicas, Programa de Pós-  
graduação em Farmacologia e Bioquímica, Belém, 2024.

1. Neurofarmacologia, Pediatria, Sedação,  
Anestesia. 2. Cetamina, Farmacologia, Comportamento,  
Cognição. 3. Farmacologia, Comportamento,  
Neurofarmacologia. I. Título.

CDD 615

---

## AGRADECIMENTOS

Palavras apresentam um novo sentido quando transformadas em agradecimento e ganham vida quando partem do coração. Ciente da limitação de palavras e desta secção do trabalho, gostaria de deixar meu muito obrigado a todos os que, de alguma forma, contribuíram com a minha formação pessoal.

À Professora Maria Elena Crespo, agradeço pela gentileza e paciência que me recebe em todas as minhas demandas. E a todos os grandes docentes do Farmabio. Eu não poderia ter tido Professores mais competentes e dedicados.

À Professora Sabrina Cartágenes, obrigado por estar nos primeiros momentos ao meu lado, com sua empatia e tranquilidade, que me guiaram nas decisões teóricas que tomei.

Aos que formam o Laboratório de Farmacologia da Inflamação e do comportamento, deixo meu sincero reconhecimento pelo empenho de todos em fazer ciência e ajudar a formar novos cientistas.

Os agradecimentos que se seguem, talvez, jamais descrevam acuradamente a minha real gratidão

À Renata, Sarah Toledo, Harumi, Laryssa e Carol, obrigado por estarem sempre ao meu lado nos momentos de sol, mas também nas tempestades. Obrigado por me amarem, mesmo eu não sendo merecedor de tal presente

À Professora Cristiane Maia. Obrigado pela contribuição incomensurável à minha formação acadêmica, pelos puxões de orelha carregados de afeto, pelas experiências ímpares e pelo sentimento investido ao longo desses anos. Obrigado por acreditar em mim desde quando eu nem sabia como era jogar “imagem e ação”. Realizar essa conquista na minha vida seria impossível sem a senhora

Ao meu Pai, por sempre estar ao meu lado. Você é o que eu tenho de mais precioso.

“Toda verdade passa por três estágios. Primeiro, é ridicularizada. Em segundo lugar, é violentamente contestada. Terceiro, é aceita como evidente”

**Schopenhauer**

## RESUMO

**Introdução:** O emprego da cetamina como fármaco em protocolos de anestesia pediátrica tem sido amplamente discutido levando-se em conta o aparecimento de alterações neurocomportamentais. Vários estudos pré-clínicos buscaram avaliar mecanismos bioquímicos e moleculares, além de desfechos neurocomportamentais, com a perspectiva de traçar comparativos translacionais entre cérebros não humanos e humanos em desenvolvimento. Entretanto, a compreensão dos possíveis danos ao cérebro em desenvolvimento e as repercussões funcionais em longo prazo ainda é incompleta, e embora um crescente número de publicações tenha relacionado o uso de cetamina em fases críticas do desenvolvimento infantil e várias repercussões cognitivas, as evidências ainda são conflituosas e incompletas quanto aos domínios cognitivos potencialmente suscetíveis aos efeitos neurotóxicos da cetamina. Assim, este trabalho avaliou quatro domínios cognitivos e comportamentais postulando haver alterações comportamentais em pacientes pediátricos submetidos a protocolos de sedoanalgesia com cetamina, além da permanência de tais alterações em função do tempo após cessação do uso da cetamina. **Materiais e métodos:** Foi realizado um estudo descritivo, prospectivo, clínico não randomizado, sendo aplicado o Teste de Triagem do Desenvolvimento - Denver II, em populações de 19/40 crianças de 0 a 5 anos e 11 meses de idade, divididas em dois grupos. Um que recebeu anestesia com Cetamina e o outro constando de crianças anestesiadas com outro fármaco. Os dados foram comparados entre os grupos, sendo feita a mediana feita a partir do Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis, utilizando valores numéricos extratificados no Programa Bioestat, comparando entre si nos domínios Comportamental, Pessoal Social e Cognitivo: Linguagem, Motor fino e motor grosso após 7, 15, 180 e 270 dias de suspensão. Sendo ainda correlacionados com a literatura experimental sobre o assunto. **Resultados e Discussão:** Os presentes dados evidenciaram que após a cessação da administração de Cetamina, pacientes pediátricos apresentaram classes de comportamento atípicos do desenvolvimento, mais acentuado, em relação ao grupo controle. Confirmando que a exposição à essa classe farmacológica pode causar perturbações em alguns domínios comportamentais, como a área pessoal social e cognitivos, como linguagem e coordenação motora. **Conclusão:** Além do prejuízo no desenvolvimento típico da aprendizagem observado, considerando a análise temporal do recorte de tempo utilizada na metodologia, algumas respostas atípicas cognitivo-comportamentais do grupo Cetamina se mantiveram durante um período maior, em comparação ao grupo Controle.

**Palavras-chave:** Comportamento, Cognição, Neurodesenvolvimento, Cetamina, Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

## ABSTRACT

**Introduction:** The use of ketamine as a drug in pediatric anesthesia protocols has been widely discussed taking into account the appearance of neurocomportamental changes. Several preclinical studies sought to evaluate biochemical and molecular mechanisms, as well as neurobehavioral outcomes, with the prospect of drawing translational comparisons between non-human and human developing brains. However, understanding of potential brain damage in development and long-term functional repercussions is still incomplete, and although an increasing number of publications have linked ketamine use in critical stages of childhood development and various cognitive repercussions, the evidence is still conflicting and incomprehensive as to the cognition domains potentially susceptible to the neurotoxic effects of ketamine. Thus, this work evaluated four cognitive and behavioral domains postulating that there are behavioural changes in pediatric patients undergoing ketamine sedoanalgesia protocols, in addition to the persistence of such changes depending on the time after cessation of ketamine use. **Materials and methods:** A descriptive, prospective, non-randomized clinical study was carried out, with the Denver II Development Screening Test being applied, in populations of 19/40 children from 0 to 5 years old and 11 months old, divided into two groups. One who received anesthesia with Cetamine and the other consisting of children anesthetized with another drug. The data were compared between the groups, being made the median made from the non-parametric Kruskal-Wallis Test, using numerical values extracted in the Bioestat Program, comparing with each other in the fields of Behavioral, Social and Cognitive: Language, Thin Motor and Thick Motor after 7, 15, 180 and 270 days of suspension. They are also correlated with the experimental literature on the subject. **Results and Discussion:** The present data showed that after ceasing the administration of Cetamina, pediatric patients presented classes of atypical behavior of development, more pronounced, in relation to the control group. Confirming that exposure to this pharmacological class can cause disturbances in some behavioral areas, such as the social and cognitive personal area, like language and motor coordination. **Conclusion:** In addition to the typical deterioration in the learning development observed, considering the time analysis of the time cutter used in the methodology, some atypical cognitive-behavioral responses in the Cetamine group persisted for a longer period, compared to the Control group.

**Keywords:** Behavior, Cognition, Neurodevelopment, ketamine, Pediatric Intensive Therapy Unit

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1.</b> Desenho do cérebro humano no plano sagital-mediano (midisagittal).....	2
<b>Figura 2:</b> Sinapses glutamatérgicas e trânsito do NMDA nos efeitos de ativação-inativação dos canais iônicos.....	7
<b>Figura 3:</b> Breve linha do tempo a cerca do desenvolvimento histórico da Cetamina.....	10
<b>Figura 4:</b> Estrutura da geometria química da cetamina .....	11
<b>Figura 5:</b> Estrutura química comparando os dois enantiômeros da Cetamina.....	12
<b>Figura 6:</b> Esquema iconográfico dos mecanismos de ação da Cetamina já descritos na literatura.....	13
<b>Figura 7:</b> Mecanismo de indução neurotóxica à exposição de cetamina em cérebros imaturos.....	21
<b>Figura 8:</b> Cadernos dos Manuais técnicos, folhas de aplicação e instrumentos usados para a aplicação do Teste de Triagem Denver II.....	27

## **LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1:</b> Áreas avaliadas no Teste de Denver II e seus respectivos focos de observação.....	28
<b>Tabela 2.</b> Relativo à mediana e aos valores mínimo e máximo de desempenho alcançado em cada domínio por cada grupo nos 4 cortes de tempo em que foram avaliados .....	30
<b>Tabela 3.</b> Referente à comparação dos valores de P entre os Grupos Controle e Experimental nos quatro cortes de tempo avaliados e nos 4 domínios .....	30

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
1.1. Neurodesenvolvimento.....	1
1.2. O uso de anestésicos durante as fases críticas do neurodesenvolvimento.....	3
1.3. Mecanismos gerais de sedoanalgésicos e o papel do N-metil D-aspartato (NMDA).....	5
1.4. Cetamina .....	9
1.5. Cetamina como sedoanalgésico.....	14
1.6. Perturbações no SNC relacionadas à exposição de Cetamina .....	16
1.7. Avaliação Cognitiva e comportamental a partir de testes de desempenho.....	23
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>24</b>
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>25</b>
Tipo de estudo.....	25
População .....	25
Local de realização.....	26
Variáveis.....	26
Análise dos dados .....	28
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>29</b>
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	<b>32</b>
<b>6. CONCLUSÕES</b> .....	<b>36</b>
<b>7. REFERÊNCIAS</b> .....	<b>37</b>
<b>8. COMPROVANTE DE SUBMISSÃO/ACEITE DE ARTIGO CIENTÍFICO</b> .....	<b>56</b>

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Neurodesenvolvimento

O desenvolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC) em humanos é um período longo e complexo que inclui desde os estágios embrionários da gestação, até aproximadamente a terceira década de vida. Ao longo desse percurso, a infância, que compreende o período do nascimento até os 12 anos de idade, é determinante para o sucesso do pleno desenvolvimento e maturação do SNC, tornando-a, assim, uma fase de grande interesse às pesquisas em farmacologia e bioquímica que investiguem os efeitos de fármacos sobre o cérebro em desenvolvimento (Cunha, 2009; Gonçalves-Pinheiro, 2023; Malik & Marwaha, 2024).

Evidências empíricas e experimentais em diversos campos de estudo, especialmente, a partir de estudos com neuroimagens, demonstraram que a total formação do SNC, transcorre até a idade adulta, com significativas mudanças estruturais e funcionais principalmente nos primeiros dez anos de vida (Straiko et al., 2009; Slikker et al., 2007; Liu et al., 2011; Lebel & Beaulieu, 2011).

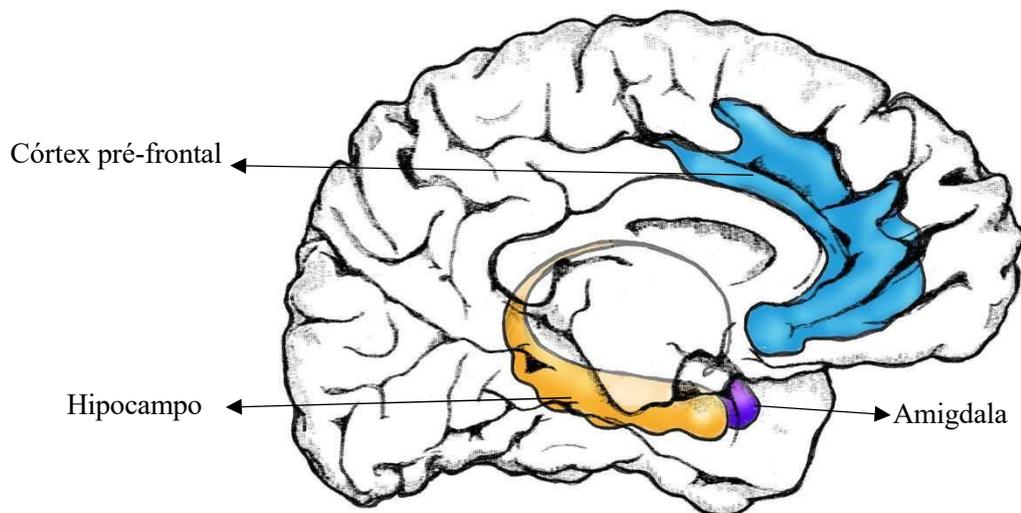
Sendo assim, a alteração da quantidade da substância branca, diretamente relacionada ao aprendizado e maturação na região frontal do SNC, pode acarretar prejuízos em domínios pessoal-social, na linguagem e cognição, além de desordens neurológicas e psiquiátricas (Paus, Keshavan & Giedd, 2008; Gonçalves-Pinheiro, 2023; Malik & Marwaha, 2024).

Por conta disso, um conjunto de evidências sobre as habilidades necessárias para realização comportamentos complexos, como resolução de problemas, cálculo, atividades motoras fino- adaptativas e repertório verbal hábil se correlacionam com os marcos do desenvolvimento humano (Loring, 1999; Zeng et al., 2017).

Os marcos do desenvolvimento humano corresponde, dentre outros, ao refinamento da neurocircuitaria no córtex pré-frontal e hipocampo, áreas relacionadas ao desenvolvimento de habilidades pessoais, coordenação motora fina e linguagem (Figura 1) (Straiko et al., 2009; Gonçalves-Pinheiro, 2023; Slikker et al., 2007; Liu et al., 2011; Lebel & Beaulieu, 2007; Paus, Keshavan & Giedd, 2011). Padrões típicos de tais domínios, podem indicar o sucesso para o desenvolvimento de processos cognitivos superiores como a aprendizagem, cálculo e resolução de problemas (Lenroot & Giedd, 2006; Lebel & Deone, 2018; Miguel et al., 2019; Dipnall et al., 2024).

Além disso, os preditores para esse desenvolvimento são o resultado de fatores fisiológicos intrínsecos, como a expansão morfofisiológica e de componentes do SNC, além de outros aspectos transversais da saúde de um indivíduo (King et al., 2003), que por sua vez se relacionam com atributos pessoais, como a estimulação sensorial, tátil e comportamental no qual o ambiente de um indivíduo é dotado (Bear, 2004).

**Figura 1:** Desenho do cérebro humano no plano sagital-mediano (midisagittal)



A imagem evidencia as áreas relacionadas à cognição e a Processo Cognitivos Superiores. Embora a formação encefálica de cada região seja distinta, um conjunto de pesquisas tem demonstrado a interação de processos cognitivos com uma ou mais região anatômica (Fanselow et al., 2010). Fonte: Adaptado de Godsil et al., 2013.

A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2024; 2012) advoga que os primeiros anos de vida da criança são determinantes para a aprendizagem, citando o conjunto das habilidades citadas anteriormente, como sinalizadores importantes dos estágios do desenvolvimento típico. Por isso, a atenção à criança deve ser mediada pela vigilância de cuidadores e profissionais que com ela lidam, já que, por ser o período em que mais o tecido nervoso amadurece, também está mais sujeito à agravos (Brasil, 2012). Ademais, alterações no SNC são as que mais causam repercussões negativas na interação do indivíduo com o mundo (Crotty et al., 2023;

Becke, Dinkel & Kinderanästhesie, 2013; Boldrini et al., 2018; Machado-Ferraro et al., 2022; Kobayashi 2022). Além de estarem associados a pelo menos 40% dos Transtornos psiquiátricos desenvolvidos na idade adulta (Rice et al., 2024).

Estratégias para o monitoramento da infância e do desenvolvimento cognitivo e comportamental, são uma necessidade justificada porque os danos ocasionados no período da maturação cognitiva, nas fases críticas do desenvolvimento, são os que mais causam prejuízos para um indivíduo interagir funcionalmente com seu ambiente (Boldrini, 2016). Essas condições se relacionam a variantes socio-emocionais, comportamentais, dentre outras que, a depender do prejuízo, podem ter desfechos de componentes irreversíveis no comportamento e na cognição de um indivíduo (Crotty et al., 2023).

Dessa forma, além de fatores genéticos e a influência do ambiente no qual a criança está inserida (Souza & Veríssimo, 2015), alguns fatores críticos extrínsecos, como uso de fármacos psicotrópicos e drogas de abuso, parecem danificar o circuito neural de um cérebro saudável em desenvolvimento e levar à déficits cognitivos (Becke, et al., 2013; Boldrini, 2016; Machado-Ferraro et al., 2021; Kobayashi, 2022). Sendo que o SNC de crianças é extremamente vulnerável a substâncias psicoativas, relacionando-se com expressivas modificações neurais por conta da sua perturbação em processos de plasticidade e maturação (Guerra & Pascual, 2010 e Boldrini, 2016).

Vale ressaltar que o córtex pré-frontal é a última área encefálica a concluir o seu processo de maturação e, por conta disso, a região com maior vulnerabilidade a fatores estressores ambientais e drogas psicotrópicas, visto que essa região possui um papel determinante em funções superiores do SNC, como o planejamento, cálculo e tomada de decisões, além de mostrar-se importante na formação de comportamentos sociais hábeis (CREWS et al., 2007). Sendo que o uso de psicotrópicos, em especial anestésicos e sedativos, tem sido associado a modificações neurais, podendo explicar mudanças à nível emocional, cognitivo e comportamental em cérebros imaturos (PATEL, 2005).

## 1.2 .O uso de anestésicos durante as fases críticas do neurodesenvolvimento

Substâncias psicoativas modificam conexões neurais durante o

desenvolvimento neurológico, por diversas vias, o que induz a perturbação nos processos de plasticidade e maturidade (Crews, 2019; Patel & Patel, 2017; Parson & Raymond 2014). seja pela eficácia limitada ou pelas reações adversas de tais fármacos (Rice et al., 2024).

Reighard et al. (2022), em uma meta-análise, postularam que crianças submetidas à anestesia na “janela de tempo vulnerável”, que compreende o nascimento até os 3 anos de idade, tem um maior risco de perturbações no desenvolvimento do SNC. Os autores recomendam a necessidade da redução da exposição anestésica desnecessária, como única medida capaz de diminuir o risco de prejuízos ao SNC (Walkden; Pickering & Gill, 2018). A falta de uma cuidadosa avaliação pela equipe de profissionais, e a consequente inserção de psicotrópicos adequados e-ou eficazes podem ser a causa da incapacidade de indivíduos para responderem satisfatoriamente a estímulos do seu ambiente, além da dificuldade em resolverem problemas convencionais (Jacobs, 2000; Boldrini, 2016).

Anteriormente, em uma pesquisa realizada por McCann (2019) foi utilizada a Escala de Avaliação de inteligência pré-escolar (WPPSI-III), com crianças de 10 a 11 anos submetidas à anestesia. O estudo teve como hipótese que alterações morfológicas, como morte celular neuronal, neurogênese prejudicada e formação anormal de axônios, documentadas em animais após anestesia (Stratmann et al., 2013), poderiam levar à reatividade emocional aumentada e problemas na consolidação da memória.

Os autores, então, levantaram a possibilidade de um efeito cumulativo de déficits individuais, somados aos danos neurológicos, tendo como desfecho, prejuízos na atenção e no processamento de informação. O estudo concluiu com a necessidade de maiores investigações para melhor elucidar os mecanismos envolvidos com os efeitos comportamentais observados.

Convém ressaltar que o uso clínico de fármacos que atuam no SNC de crianças, para a realização de diversos procedimentos, tem aumentado consideravelmente em todo mundo (Szántó et al., 2022), paralelo às necessidades impostas pela Pediatria para a realização de intervenções invasivas e dolorosas (Maia et al., 2023).

Por isso, um conjunto de estudos clínicos e experimentais, tem reforçado os

efeitos neurotóxicos de drogas psicoativas. Guerri e Pascual (2010) e Sample et al. (2013), por exemplo, demonstraram que a inserção, especificamente de anestésicos, em fases críticas do desenvolvimento, pode alterar processos neurológicos de maturação e plasticidade.

O dano no desenvolvimento sináptico à administração de anestésicos, sendo a característica molecular diferente a depender do estágio de desenvolvimento cerebral, dose e grau de exposição farmacológica e mecanismo pelo qual a droga atua (Yon et al. 2005).

### 1.3 Mecanismos gerais de sedoanalgésicos e o papel do N-metil D-aspartato (NMDA)

Grande parte dos anestésicos e sedativos, utiliza a via de inibição do aminoácido N- metil D-aspartato (NMDA) e-ou estimulação do ácido  $\gamma$  amino-butírico (GABA), que podem exercer efeitos adversos no desenvolvimento neuronal (Todorovic et al., 2003; Vutskits et al., 2006). Ainda assim, ainda há uma carência de evidências sobre os efeitos comportamentais no longo prazo desse grupo de medicamentos em pacientes pediátricos, com poucos resultados de estudos randomizados (Ing et. al., 2018).

Por outro lado, já é demonstrado em estudos pré- clínicos, que cérebros jovens de animais, quando expostos a drogas anestésicas, apresentaram comportamentos típicos de transtornos mentais, como esquizotipias, além de problemas de memória e disfunções de aprendizagem (Jevrovic-Todorovic, 2016). Na mesma sequência experimentalmente, é relatada extensa neuroapoptose e desenvolvimento sináptico prejudicado. Ambos os eventos, coincidindo com a formação das sinapses. Podendo-se concluir que diferentes regiões do cérebro são mais vulneráveis, a depender do estágio de desenvolvimento (Jevrovic-Todorovic, 2013).

Drogas antagonistas do NMDA, por exemplo, quando mantidas em concentrações prolongadas em cérebros imaturos, como na anestesia e sedação, tendem a formar propriedades intoxicantes e gerar morte celular desencadeando acúmulo de cálcio intracelular, aumento do estresse oxidativo e ativação da via do fator nuclear kappa B (NF-kB) de sinalização nuclear, o que torna os neurônios mais

vulneráveis, mesmo após a retirada da droga (Liao et al, 2011; Shibuta et al. 2015; Wang et al. 2006; Olney et. al., 2003).

Convém ressaltar que os canais de cálcio representam um papel crítico em um conjunto de funções celulares. Nesses canais, estão inclusos todas as proteínas carreadoras, formadoras de poros, usadas para o transporte de íons através do transporte intramembranar. Sendo permitido, dessa forma, uma diversidade de subtipos de canais de cálcio e extenso papel de controle da estrutura e função celular (Cooper & Dimri, 2022).

Assim, o NMDA passou a ser uma via importante para pesquisas sobre a maturação cerebral, por conta da sua atuação para o desenvolvimento dos circuitos neurais (Ewald & Cline, 2022), tendo um importante papel no refinamento de mapas topográficos sensoriais (Cline et al., 1987). A literatura sobre o assunto é bastante documentada e vasta, mostrando que o cérebro imaturo é mais responsivo a drogas que atuam no Receptor NMDA, em comparação ao cérebro adulto (Paule et al., 2011).

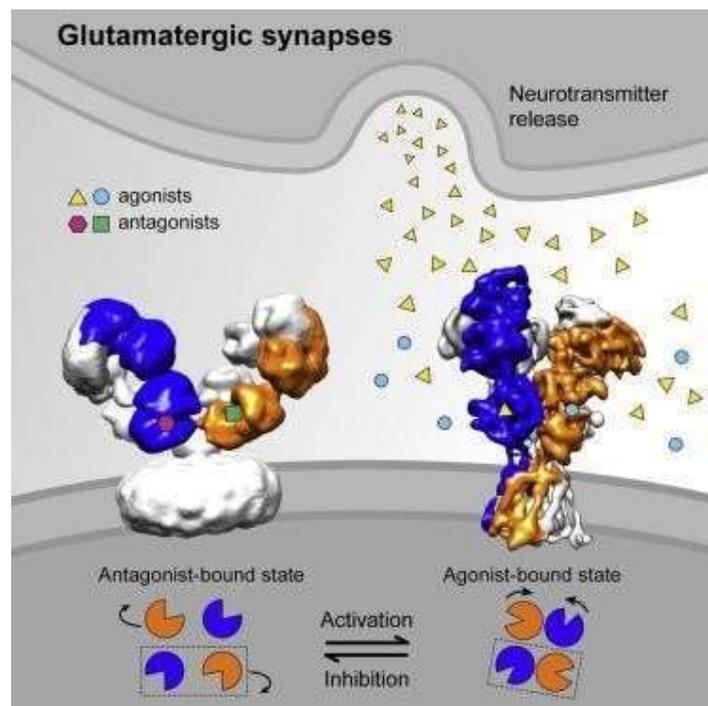
Os receptores do N-metil D-Aspartato estão localizados dentro e fora da célula. Quando são ativados dentro da sinapse, ajudam a regular a sobrevivência sináptica. Estes, são canais iônicos permeáveis ao cálcio, permeáveis ao glutamato, que medeiam a transmissão sináptica e medeiam o aprendizado (Figura 2). Por outro lado, quando o excesso de Glutamato extracelular se liga aos receptores extracelulares do NMDA, podem levar à atrofia sináptica e morte neuronal (Strasburger et al., 2017). Assim, um crescente número de estudos sobre drogas implicadas no metabolismo dos receptores glutamatérgicos, tem buscado correlacionar o seu uso com alterações neurodegenerativas e prejuízos no comportamento e cognição (Harvey et al., 2019; Wang et al., 2005).

Experimentalmente, a literatura já documenta dados robustos em que a exposição repetida a antagonistas não competitivos do NMDA leva a perturbações em vários domínios cognitivos (Verma, 1996). Esses efeitos podem ser explicados pela redução do sistema dopaminérgico pré-frontal, tendo um importante papel na memória de trabalho e cognição (Wang et. al., 2016). Por conta disso, Wright et. al. (2007), convencionaram chamar a atuação do NMDA no cérebro de “onipresente”, concluindo que perturbações em períodos críticos e-ou prolongados do

desenvolvimento, são capazes de resultar em alterações permanentes na estrutura e função cerebral do neurotransmissor.

O sistema Receptor de NMDA, está associado a um catálogo de funções primárias, como aprendizagem e memória (Haberny et al., 2002). Além disso, desempenha um importante papel na Potencialização de longo prazo (Long Term Potentiation - LTP), descrito na literatura como aumento da eficácia sináptica (Wright et al., 2007). A plasticidade sináptica, em especial, utilizando os modelos de aprendizagem celular, se expressam de múltiplas formas, o que inclui a LTP (Volianskis et al., 2013). A Potencialização à longo prazo, é particularmente dependente da ativação de NMDA, ao passo que o mecanismo para fortalecer o desenvolvimento de sinapses no hipocampo, é dependente da ativação dos receptores NMDA (Berberich et al., 2007).

**Figura 2:** Sinapses glutamatérgicas e trânsito do NMDA nos efeitos de ativação-inativação dos canais iônicos



Receptores NMDA são acoplados ao glutamato e canais iônicos, que tem um importante papel no aprendizado e memória. Na Figura 2, é descrito como pequenas moléculas afetam o canal iônico elucidando de forma mais acurada a sinapse glutamatérgica e a transição entre os estados ativos e inativos (Fonte: Zhu et al., 2023)

Estudos mostrando a atividade sináptica mediada pelo NMDA demonstraram a capacidade de promover a integração de neurônios recém-nascidos, provavelmente por um mecanismo ontogenético, evolutivamente conservado na formação de mapas sensoriais dependentes da atividade (Tashiro et al., 2006). Por outro lado, efeitos neuroprotetores de drogas antagonistas no NMDA falharam em ensaios clínicos, devido à seus efeitos colaterais (Chen & Lipton, 2006). Isso porque, acredita-se que a sua ativação excessiva, por aminoácidos excitatórios, é fundamental no desenvolvimento de uma série de distúrbios neurológicos e cognitivos (Lipton, 2006).

O SNC expressa maior suscetibilidade à toxicidade em que os receptores do NMDA são expostos, nos primeiros anos de vida (Myamoto et al., 2001). Tais conclusões advinham de resultados de pesquisas anteriores, que fármacos antagonistas do NMDA, teriam efeitos profundos, prejudiciais e irreversíveis (Behar et al., 1999), levando-se em consideração que o mecanismo antagonístico pode gerar conexões menos ou até mesmo disfuncionais (Haberny et al., 2002). Esses prejuízos se correlacionariam diretamente com comportamento novo, aprendizado e memória. Ao passo que prejuízos nessa área, implicariam em mudanças no metabolismo neuronal pelo desequilíbrio proteico, durante atividade sináptica dependente de tal atividade e expressão gênica, alterando seu funcionamento (Scheetz & Constantine-Paton, 1994; Scheetz; Nairn & Constantine Paton, 2000).

Sabe-se que em condições normais, os receptores do aminoácido N-metil D-Aspartato, tem o potencial de mediar danos celulares. Contudo, quando na saída excessiva, pode resultar em uma liberação ainda maior de glutamato, e estimulação do receptor. Mecanismo descrito como “espiral da morte” (Choi, 1988), por conta dos danos causados ao tecido, subjacente aos prejuízos na plasticidade cerebral, aprendizado e memória.

Esse conjunto de dados, levou ao questionamento sobre quais mecanismos estariam envolvidos no processo neurodegenerativo apoptótico no cérebro imaturo na exposição de fármacos que utilizassem a via dos receptores NMDA. Wang et al. (2014), por exemplo, demonstrou haver comprometimento significativo de LTP em mamíferos imaturos, administrados com cetamina. Ao passo que Guo et al. (2018), administrando o mesmo fármaco e realizando em murinos o Teste do Labirinto Aquático de Morris, utilizado para avaliar aprendizagem espacial e memória, também

demonstrou haver prejuízos na neuroplasticidade e LTP.

Além disso, autores como Ikonomidou et al. (1999) e Olney et al (2003), por exemplo, utilizando exames de imagens, já haviam demonstrado que a Cetamina, antagonista não competitivo, seletivo, do NMDA pela via glutamatérgica, quando administrada em ratos com 7 dias de vida, desencadeava robusta resposta neurodegenerativa. Concluiu-se, que a janela de tempo da vulnerabilidade do SNC a drogas antagonistas do NMDA, eram maiores no período da sinaptogênese ou “surto de crescimento cerebral” (U, 1979), onde são mais sensíveis a distúrbios sinápticos em seu ambiente específico. No entanto, para manter a vida das crianças em idade pré-escolar, que corresponde desde o nascimento até os três anos de idade, em Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIPed/ Pediatric Intensive Care Units - PICU), ainda que apresentem um maior risco de distúrbios do desenvolvimento do SNC (Walkden, Graham, Anthony & Gil, 2019; McCann et al., 2019).

#### 1.4. Cetamina

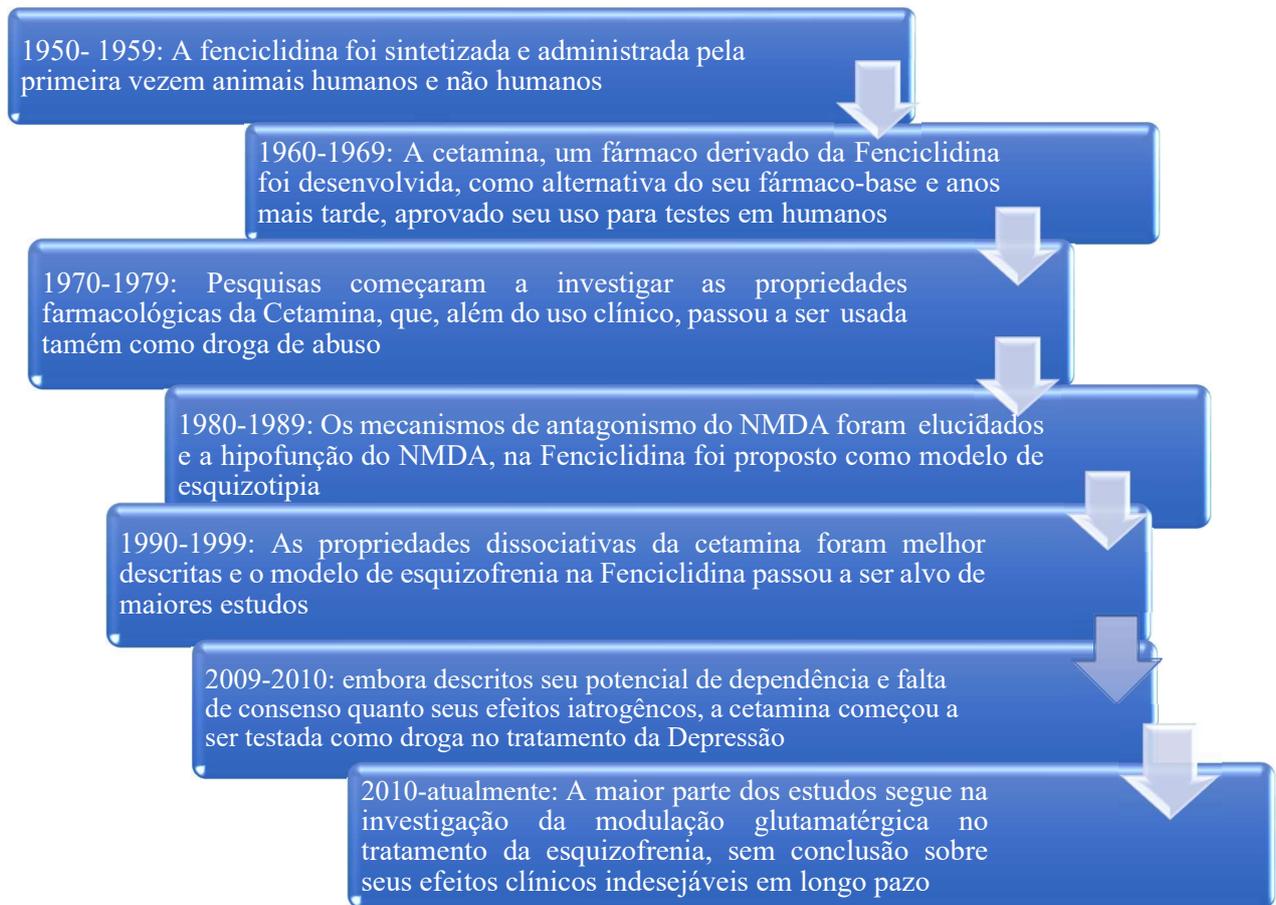
Woodbridge (1957), havia definido como características da sedação ideal, o bloqueio das funções sensoriais, motoras, cognitivas e autonômicas. Seguindo essa linha para o desenvolvimento de sedoanalgésicos, em 1950 foi proposta a Fenciclidina pela *Park Davis Company*, tendo sua patente farmacológica publicada somente por Chen e colaboradores, em 1959 (figura 3). Os pesquisadores observaram em columbídeos e murinos, falta de sensibilidade e hiperlocomoção à exposição da droga. Esses efeitos foram atribuídos a mecanismos monoaminérgicos e demonstraram antagonismo parcial à administração de clorpromazina (Chen et al., 1959).

Os estudos veterinários mostravam-se robustos, como em murinos e caninos, descrevendo um “estado de embriaguez” (Domino, 1964), sendo que em primatas, a droga foi utilizada em 1960, pela primeira vez para imobilizá-los para realização de exames de imagens (Arpaci et al., 2023; Domino, 2010). Um pouco antes, a Fenciclidina também foi investigada no uso clínico humano, atestando sua segurança para uso anestésico (Meyer et al., 1959; Greinfeinstein et al., 1959).

Contudo, o fármaco mostrou efeitos psicométricos graves à longo prazo (Lahti et al., 2001), além de um estado alarmante de psicose no estágio de recuperação (Domino & Lubi, 2012), que impediu sua continuação de uso clínico em humanos,

mantendo, contudo, seu uso veterinário (Chen et al., 2015).

**Figura 3:** Breve linha do tempo a cerca do desenvolvimento histórico da cetamina.



Fonte: Do autor, adaptado de Tyler et al (2017).

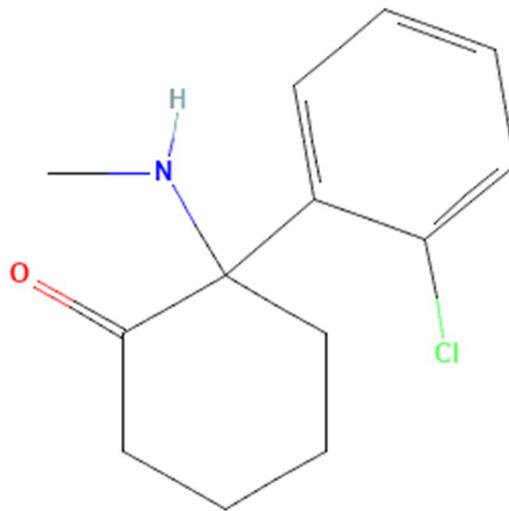
Doze anos depois, foi sintetizado o Cloridrato de 2-(o-clorofenol) -2-(metilamino) - ciclo-hexano, ou CI-581, posteriormente conhecido como Cetamina (Figura 4). Sendo demonstrado pela primeira vez, a droga como antagonista não competitivo, seletivo do NMDA, um subtipo do Glutamato (Anis & Lodge, 1981; Lodge & Mercier, 2015). Esse composto, embora apresentando efeitos semelhantes aos do seu fármaco-base se tornou mais promissor, com tempo menor de duração e maior estabilidade hemodinâmica e respiratória, ganhando ampla aceitação,

principalmente para a indução anestésica de pacientes pediátricos (Zendehboudi e Vesal, 2024; Jansen, 2001; Ponce & Fukusjima, 2018).

Sua geometria química consiste de um ácido aril-ciclo-alquilamina (figura 4) hidrossolúvel, se apresenta na forma de cristais brancos (fórmula molecular  $C_{13}H_{16}ClNO$ ), tendo um centro quiral com dois enantiômeros ópticos, com massa molecular de 238g/mol (Figura 5). Sua fórmula química pode incluir como conservantes o cloreto de benzetônio ou clorobutanol. Sua denominação comercial é o Ketalar, sendo a mistura racêmica dos dois enantiômeros de igual quantidade (um opticamente inativo).

O enantiômero ativo é o S (+) (estrutura espacial "S", luz divergida para a esquerda), duplamente mais forte que a forma racêmica e quatro mais forte que o isômero R (-) (Mion & Villeveille, 2013; Zanos et al., 2018; Craven, 2007; Dare et al., 2021; Caliman et al., 2024).

**Figura 4:** Estrutura da geometria química da Cetamina



A cetamina é pertencente à classe farmacológica das fenilciclohexilaminas e é uma molécula multifacetada, que vem contribuindo para domínios em diversos campos de pesquisas pré-clínicas e clínicas, lançando luz sobre mecanismos da fisiopatologia de distúrbios psiquiátricos. É necessário, contudo, a resposta para lacunas na literatura sobre seus efeitos em longo prazo, seus mecanismos e sob quais circunstâncias (Tyler et al., 2017; Jansen, 2001; Chen et al., 2015). Imagem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3821>

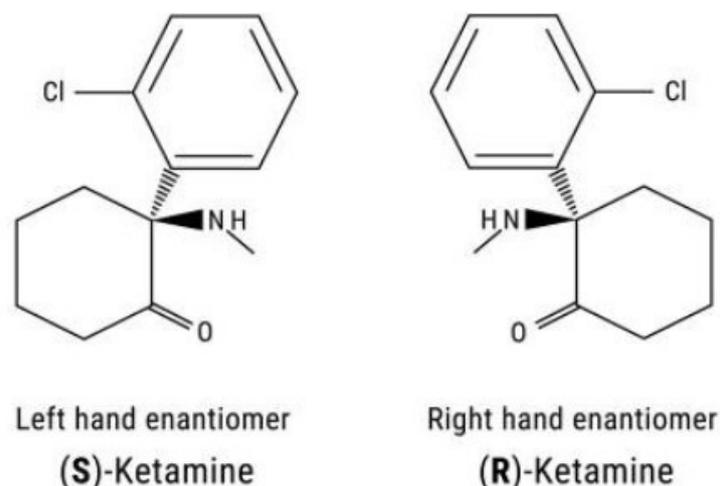
Os dois isômeros ópticos tem afinidades distintas aos processos celulares sobre os quais atuam. Acredita-se que, por conta disso, há uma diferença quanto

aos seus efeitos e potenciais adversos (Kamp et al., 2020).

Do ponto de vista farmacológico, a droga é considerada hemodinamicamente segura para sedação e indução anestésica de pacientes pediátricos (Berman et al., 2000; Li & Vlisides, 2016), já que mantém estabilidade cardiovascular e respiratória (Simonini et al., 2022), sendo que o estado de catatonia, catalepsia e amnésia, considerados como componentes da sedação ideal, é alcançada em doses que variam de 1 a 2 mg/kg em infusão intravenosa entre 10 a 12 minutos (Mion & Villeveille, 2013; Zanos et al., 2018).

Por outro lado, a droga tem grande potencial de abuso e dependência em humanos (Vari et al., 2022; Kobayashi et al., 2022; Wang et al., 2024), tendo um uso recreacional cada vez mais crescente do que comparado ao uso terapêutico e ainda não está totalmente claro se os efeitos observados em doses de abuso, se manifestariam em doses clinicamente relevantes (Strong & Kabajj, 2018).

**Figura 5:** Estrutura química comparando os dois enantiômeros da Cetamina

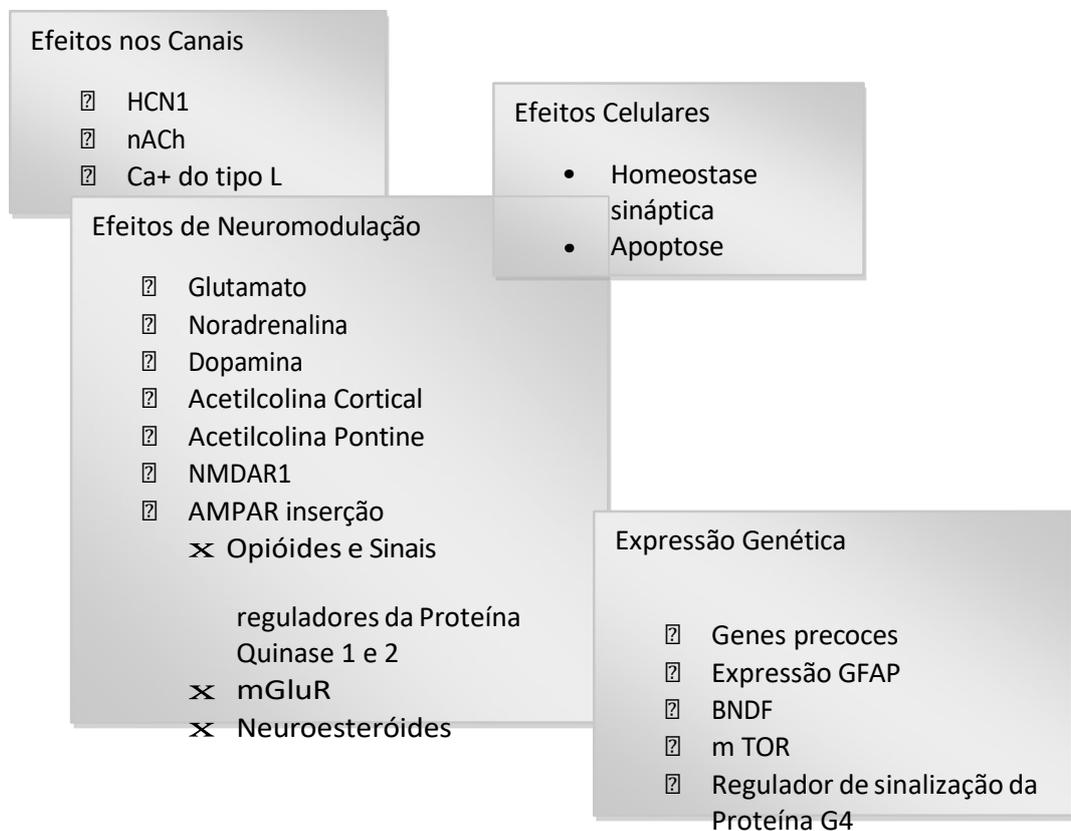


Os enantiômeros (S)-Cetamina e (R)-Cetamina, são dois estereoisômeros, não sobreponíveis um do outro, em quantidades iguais na mistura racêmica da Cetamina. Em humanos, o (S)- é mais potente tanto como anestésico e como sedativo (Zhanos et al., 2018). Figura: adaptado de Jelen et al. (2021).

Sobre sua farmacocinética, a Cetamina tem uma lipossolubilidade ao quántuplo do tiopental, caracterizando sua extensa distribuição e baixa ligação a

proteínas plasmáticas, representando cerca de 10 a 30% (Mion & Villeveille, 2013). O fármaco é metabolizado em norcetamina (80%), um metabólito ativo que é principalmente hidroxilado em 6-hidroxi- norcetamina, sendo excretado principalmente na bile e urina após glucuronocjugação (Noppers et al., 2011). A meia vida de eliminação transita entre 2 a 3 horas e a depuração da eliminação é dependente do fluxo sanguíneo hepático. Mion & Villeveille (2013), em uma revisão da literatura, reuniram estudos em que os autores apontavam que a forma racêmica tem uma farmacocinética menos favorável, já que o isômero R (-), inibe a desmetilação do isômero S (+), em média de 30%.

**Figura 6:** Esquema iconográfico dos mecanismos de ação da Cetamina já descritos na literatura



Mecanismos de ação pelos quais a Cetamina atua: NMDA, Canais de nucleotídeos cíclicos ativados por hiperpolarização, acetilcolina (ACh), receptores nicotérgicos de Acetilcolina (nACh), ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico (AMPA), receptores metabotrópicos do glutamato (mGluR), quinases reguladas por sinalização extracelular (ERK 1 e 2), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), alvo mamífero de rapamicina (m TOR), regulador da sinalização da proteína G4, canais de cálcio do tipo L (Ca<sup>+</sup> tipo L) e proteína glial fibrilar (GFAP) Guilloux et al., (2023) (Fonte: do autor, adaptado de Sleight et al., 2014)

O mecanismo primário pelo qual a Cetamina atua é o bloqueio não competitivo dos receptores NMDA, dentro do sítio de ligação da PCP (Li et al., 2011). Esses receptores são expressos majoritariamente no hipocampo, no córtex cerebral e na medula espinhal, sendo receptores ionotrópicos, ativados pelo Glutamato, principal neurotransmissor excitatório do SNC. O Glutamato tem um importante papel na plasticidade, consolidação da memória e no aprendizado (Celotto et al., 2019). A ativação desse receptor exige a ligação paralela glutamato- glicina, coagonista obrigatório, que promovendo a abertura do canal, permitem o efluxo de Potássio (K<sup>+</sup>), além de Cálcio (Ca<sup>+</sup>) e Sódio (Na<sup>+</sup>) (Li et al., 2011) (Figura 6 ).

Independente seu mecanismo, no contexto clínico, a cetamina é descrita como uma “droga única” (Sinner & Graf, 2008), por ser capaz de apresentar efeitos hipnóticos, analgésicos e amnésicos, com manutenção da atividade cardiorrespiratória. Além disso, é a única droga que se enquadra na classe das drogas anestésicas e sedativas (Ramalho et al. 2017).

Ainda, por ser uma droga broncodilatadora, que preserva as vias aéreas, é a primeira escolha nas cirurgias de cabeça e pescoço, doenças reativas de vias aéreas e cardiopatias, especialmente na pediatria (Kurdi et al., 2014; Jamora & Iravani, 2010).

Contudo, tem-se questionado os possíveis efeitos no comportamento e na cognição após sua retirada. Isso porque, embora amplamente documentados em estudos experimentais (Strong & Kabajj, 2018), ainda não está claro se os efeitos comportamentais se manifestariam em humanos em doses clinicamente relevantes. Além disso, resta o questionamento se tais efeitos permanecem após a sua retirada, em longo prazo e sob quais circunstâncias

### 1.5 Cetamina como sedoanalgésico

Em uma recente revisão da Literatura, Maia et al. (2023), demonstraram que o uso de Cetamina, no ambiente clínico pediátrico, tem aumentado nos últimos anos, como escolha sedoanalgésica, justamente por conta da sua preservação das vias aéreas superiores, bem como por um mecanismo, ainda não bem elucidado, de

modulação da cascata inflamatória (Farshadfar et al., 2022). No entanto, os possíveis efeitos sobre o comportamento e a cognição após a retirada da cetamina são inconclusivos (da Silva et al., 2024).

No mesmo estudo, os autores apontaram que grande parte dos estudos revisitados carece de consenso quanto às características do protocolo utilizado, como dose e fármaco adjuvante. Contudo, em sua grande maioria, as publicações descrevem como principal reação adversa, prejuízos cognitivos e efeitos dissociativos associados diretamente à exposição de pacientes pediátricos à cetamina (Maia et al., 2023).

Contudo, pesquisas pré-clínicas que buscaram elucidar o mecanismo em que os anestésicos utilizam do bloqueio dos canais de cálcio, utilizaram macacos *rhesus* jovens expostos a doses clínicas de anestesia com Cetamina. Nela, os pesquisadores concluíram haver significativa apoptose, detectada com caspase-3, Fluoro-Jade e silver staining (Herrington, et al., 2019). Em um estudo semelhante, com murinos, descreveram um aumento positivo na quantidade de neurônios caspase -3 e Fluoro-Jade, positivos no córtex frontal após 7 dias de nascimentos, em ratos administrados com 6 injeções subcutâneas de Cetamina (20 mg/kg) (Zou et al., 2009). Nesse último estudo, exames microscópicos revelaram condensação e fragmentação celular, características de neuroapoptose aumentada. Além disso, o estudo mostrou haver neurotoxicidade para o tecido cerebral como um todo, por haver aparente aumento de morte celular em áreas como o estriado, hipocampo, tálamo e amígdala, estruturas relacionadas à labilidade emocional e na integração com processos cognitivos (Esperidião-Antônio et al., 2008).

Foi também demonstrado, experimentalmente, com primatas não humanos, que após exposição à cetamina, células gliais da linhagem dos oligodendrócitos sofreram apoptose e tornaram tecidos celulares mais vulneráveis no momento em que começaram a mielinizar os axônios que conectam os neurônios de todo Sistema Nervoso. Sendo que a apoptose neural não foi o único parâmetro considerado pelos pesquisadores quanto aos potenciais efeitos adversos da droga (Creeley et al., 2013), já que também foram documentados mecanismos moleculares interferindo na formação dendrítica neuronal relacionados a disfunções permanentes no SNC (Webb et al., 2001; Vutskits, 2006). Esses fenômenos podem explicar o

desenvolvimento inábil de domínios cognitivos, motores, sociais, dentre outros.

Dessa forma, um número crescente de estudos em humanos (Warner et Al., 2019; Zaccariello, 2019; Gleich et al., 2021; etc.), se interessam pelos desfechos de anestésicos no início da vida. Estudos de coorte, como os de DiMaggio et al. (2011), avaliaram 10.450 irmãos gêmeos com menos de 3 anos, concluindo que à exposição anestésica, propõe um risco duas vezes maior à diagnósticos de desenvolvimento atípico e problemas comportamentais subsequentes.

Entretanto, drogas psicotrópicas, dentre as quais, os anestésicos, são necessárias para a manipulação de diversos procedimentos invasivos na redução da sensibilização álgica (Mccann et al., 2019), por isso, alguns esforços vêm sendo feitos para a minimização dos efeitos adversos, como o uso de algoritmos de sedação e gerenciamento da sedação padronizada (Deeter et al., 2011; Egbuta & Mason, 2021).

#### 1.6. Perturbações no SNC relacionadas à exposição de Cetamina

Entre os agentes anestésicos disponíveis para a sedação em PICU, a cetamina surge como uma das primeiras escolhas pela Sociedade de Medicina de Cuidados Críticos, que indicou a droga como um medicamento sedativo adjuvante em condições particulares, bem como para reduzir o uso de opiáceos e benzodiazepinas na pediatria (Tessari et al., 2022; Ing et al., 2017). assim, a Cetamina continua a ser usada no contexto clínico, por conta de recomendações como a da *Society of Critical Care Medicine*, que em sua última Diretriz, publicada em 2022, apontou o fármaco como droga sedativa entre as primeiras escolhas (Smith et al., 2022), sendo que recentes recomendações, como as da *British Association for Psychopharmacology*, tem recomendado fortemente a avaliação dos desfechos cognitivos e comportamentais de drogas anestésicas.

Contudo, o fármaco, amplamente usada na sedação pediátrica, tem ganhado a atenção das pesquisas clínicas e experimentais. Relacionado na sua estrutura com a Fenciclidina, embora apresentando efeitos semelhantes aos do seu fármaco-base se tornou mais promissor, com menor tempo de duração dos efeitos dissociativos e maior estabilidade hemodinâmica e respiratória, ganhando ampla aceitação, principalmente para a indução anestésica de pacientes pediátricos (Huang et al., 2022, Lin, 2005; Jansen, 2001; Ponce & Fukusjima, 2018; Zanos et al., 2018).

Embora amplamente documentado em estudos experimentais, os efeitos comportamentais consequentes de longa duração em humanos são desconhecidos. Várias literaturas descreveram o comprometimento cognitivo e os efeitos dissociativos como a principal reação adversa, diretamente associada à exposição de pacientes pediátricos (Tessari et al., 2022; Sperotto et al., 2021; Santos, 2023; Jamora & Iravani, 2010).

Entretanto, os efeitos neurotóxicos da Cetamina, foram demonstrados experimentalmente, pela primeira vez, por Olney (1989) administrando o fármaco em murinosadultos. Os resultados dessa pesquisa ficaram conhecidos como “lesões de Olney”, referindo-se a vasculização neuronal anormal, seguida de apoptose em regiões do córtex retrosplenial e córtex cingulado posterior. Essas áreas são responsáveis, respectivamente, pela memória episódica e a orientação visuoespacial. Nesse estudo pioneiro, o autor ainda descreveu uma hipótese glutamatérgica para comportamentos do “tipo” esquizotípias

No mesmo trabalho, foram avaliadas administrações curtas e longas do fármaco. Nessas últimas, houve apoptose neuroral, formando lesões irreversíveis nas áreas de Brodman, que, dentre outras inúmeras funções, é responsável pela compreensão da linguagem (Olney, 1991; Olney, 1995; Morris et al., 2021).

Um estudo realizado com exposição do fármaco em primatas não humanos neonatos mostrou haver apoptose envolvendo os gânglios da base, córtex, tálamo e amígdala, ao passo que o padrão de morte celular neural em cérebros jovens parecia ser mais expresso nas substâncias branca e cinzenta dos gânglios corticais e da base (Todorovic et al., 2013).

Uma das possíveis explicações para déficits cognitivos, além de reduções significativas nos volumes hipocâmpais, ocasionados por lesão cerebral no início do desenvolvimento pode ser explicada por conta dessas alterações. Um conjunto de trabalhos, relatando os efeitos neurotóxicos da exposição de cetamina em crianças, sugere que pode haver mecanismos de lesão neuronal induzido por citocinas inflamatórias (Whitaker et al., 2024; Whitaker et al., 2021; Whitaker et al., 2017).

Outros estudos, como os de Pereira & Hiroaki-Sato (2018), Strasburger et al. (2017) e Chaki (2017), também apontam a participação da Cetamina nas vias responsáveis por gerar resposta neuro-inflamatória. Essa modulação

neuroinflamatória, como demonstrada por Carthy & Ellender (2021), em fases críticas do desenvolvimento cerebral, podem ter como desfecho, comportamentos impulsivos e ansiogênicos, característicos de uma série de transtornos comportamentais.

Dando continuidade às pesquisas experimentais com Cetamina, Ikonomidou et al. (1999; 2000) observaram apoptose em células neurais de primatas não humanos neonatos. Interessados pelos efeitos tóxicos no tecido cerebral, outros pesquisadores também procuraram responder qual o desfecho da exposição da droga no cérebro imaturo. Isso porque, além dos seus efeitos apoptóticos, a exposição da droga parece afetar o desenvolvimento da árvore dendrítica (Vutskits et. al., 2006) e causar toxicidade na medula espinhal (Vranken et al., 2005). Uma hipótese que pode explicar esses eventos, é que o fármaco bloqueia, primariamente, não apenas a transmissão não competitiva de NMDA, pela ligação do sítio da fenciclidina. Contudo, interage também com outras vias de sinalização, como as adenosinergicas mediada pelos receptores opioides (Mazar et al., 2005).

Dentre as linhas de investigação sobre efeitos toxicológicos de anestésicos em cérebros em desenvolvimento, alguns estudos procuraram determinar a neurotoxicidade à exposição cetamínica, especificamente, apontando evidências experimentais *in vitro* e *in vivo* de que o cérebro imaturo pode apresentar apoptose neural generalizada, ao passo subsequente de induzirmorte celular neuronal por um mecanismo que envolve uma supra regulação de compensação de subunidades do receptor de NMDA, desencadeando acúmulo de cálcio intracelular, aumento do estresse oxidativo o que torna os neurônios mais vulneráveis, mesmo após a retirada da droga(Liao et al, 2011; Shibuta et al. 2015; Wang et al. 2006; Xu et al., 2015; Lee et al., 2021;Zhang, 2022).

Assim, tem-se discutido cada vez mais o uso de psicotrópicos em crianças e a cautela quanto à escolha de drogas sedativas e anestésicas de pacientes pediátricos. Sabe-se que a sedação e anestesia são necessárias na Pediatria para a realização de diversos procedimentos, variando desde a inserção de acessos invasivos, a intervenções cirúrgicas críticas (Guthrie, et al, 2019), representando 30% dos procedimentos da prática anestésica (Kaitsalmi, 2024).

Contudo, muitos cuidadores de crianças submetidas à sedação e anestesia relatam preocupação com os efeitos adversos, ao passo que a equipe médica sugere

que quaisquer efeitos prejudiciais enquadrar-se-iam como “leves”. Contudo, a precisão dessa conclusão não está totalmente clara e carece de consenso na literatura (Yan & Jiang, 2014). Por isso, os parâmetros da assistência pela Equipe de Enfermagem e a observação comportamental por Psicólogo em ambiente hospitalar, tendo como resultado a comunicação interdisciplinar, podem proporcionar a redefinição e ajuste dos fármacos, que possam reduzir os possíveis prejuízos da sedação e anestesia (Acioly et al., 2019).

Ainda assim, os dados experimentais tem gerado cada vez mais falta de consenso quanto a persistência de metabólitos ativos em longo prazo, responsáveis por efeitos colaterais indesejáveis no ambiente hospitalar, especialmente sobre fármacos amplamente aceitos, como a Cetamina (Simonini et al., 2022). Uma recente meta-análise de Reighard et al. (2022), por exemplo corroborando os dados de DiMaggio et al. (2011), que num estudo de coorte com 10.450 irmãos gêmeos associou os efeitos da anestesia pediátrica com o fármaco à incidência 60% maior do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) do que os não submetidos a nenhum procedimento anestésico e-ou anestesia com outro fármaco.

Um outro grupo de estudos, embora tenha postulado, também em um estudo de coorte, com 20.788 crianças, que a exposição anestésica antes dos 3 anos de idade possa ter como desfecho o Transtorno do Espectro Autista, concluiu que, apesar de evidenciarem suscetibilidade a tal conjunto de comportamentos atípicos, os dados precisam ser melhor investigados para que se possa estabelecer uma relação mais robusta entre a exposição ao agente anestésico e o atraso no desenvolvimento (Wen et al., 2016; Wu et al., 2024; Berner et al., 2024).

Seguindo a mesma linha de investigações, Wang et al. (2016), ao estudarem a neurotoxicidade envolvida pela Cetamina nos receptores NMDA, confirmaram hipóteses de estudos anteriores, de que o fármaco, quando em exposições prolongadas, altera a função do receptor, também aumenta a geração de espécies reativas de oxigênio (ERO/ROS), implicado em prejuízos neurais.

Mais recentemente, um estudo *in vitro* de Yang & Long (2022), investigando a neurotoxicidade induzida pelas ERO/ROS, em neurônios do hipocampo, concluiu que diferentes doses do fármaco, mesmo após 24 horas promoveu atividades de

espécies reativas de oxigênio, mostrando considerável efeito de piroptose hipocampal. O mecanismo que pode explicar tal processo, é porque os neurônios são extremamente sensíveis a alterações em seu ambiente sináptico (Liu et al., 2011). Ao passo que a Cetamina promove um maior bloqueio dos receptores NMDA, especialmente em neurônios imaturos, o que pode determinar a vulnerabilidade à toxicidade induzida pela droga em cérebros jovens (Jin et. al., 2013).

Uma cascata de eventos prejudiciais pode ocorrer a partir de tais condições, como excitotoxicidade glutamatérgica, estresse oxidativo e neuroinflamação (McClean & Ferrero, 2004), diretamente relacionados a prejuízos como atrasos no aprendizado e problemas de coordenação motora ampla (Figura 5). No cérebro imaturo, essas podem ser a chave para a compreensão de fenômenos de prejuízos cognitivos e déficits de aprendizagem, características do desenvolvimento atípico (Mwaniki et al., 2012).

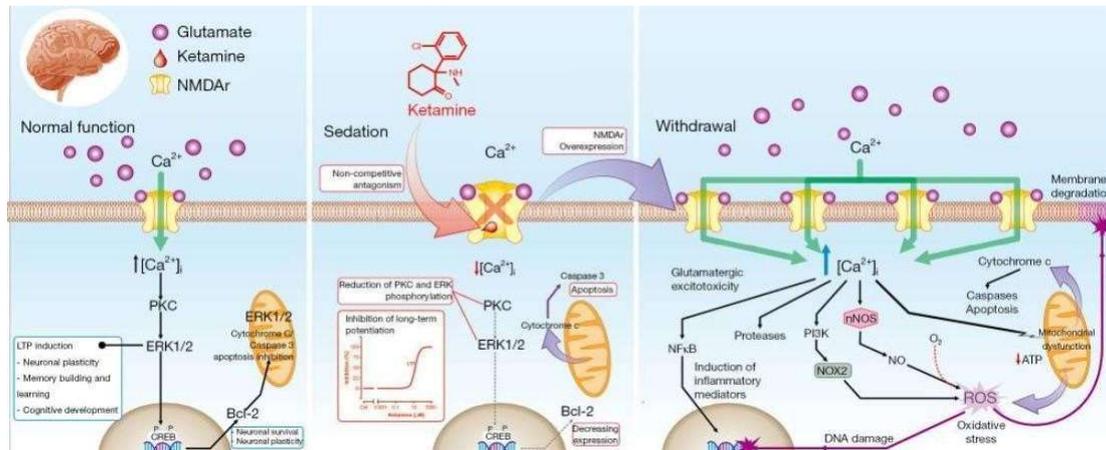
Assim, baseados em dados empíricos e estudo de caso, Ferrero-Machado et. al. (2021), descreveram um lactente jovem que, submetido à anestesia geral com o fármaco citado, apresentou, mesmo após a alta hospitalar, comprometimento em áreas motoras, cognitivas, de aprendizado e fala.

Interessados pela forma como a cetamina atinge bioquimicamente o organismo, foi conduzido um estudo experimental com roedores no início da fase da adolescência em que foram observados danos oxidativos sistêmicos e hipocampais, além de alterações de padrões de comportamento no período de abstinência da substância, após uso recreativo (10mg/kg/dia 3dias consecutivos) (Cartágenes et al. 2020). O mesmo grupo de trabalho, demonstrou anteriormente, a partir de um estudo experimental com ratas adolescentes, que a retirada da Cetamina, produzia classes de comportamento ansiogênico, déficits de memória de curto prazo e sintomas depressivos (Cartágenes et al., 2016). Vale ressaltar que um conjunto de pesquisas procurou determinar a variante dos mecanismos específicos para o desenvolvimento dessa neurotoxicidade, sendo experimentalmente, maior expressas em murinos fêmeas (Auer, 1996).

Dando continuidade a problemática da neurotoxicidade e suas repercussões, a literatura tem relatado efeitos imediatos pós-uso, como delírios e alucinações (Dart, 2024). Esses efeitos foram descritos como dissociativos, para

caracterizar a forma de “separar a mente do corpo” (Marguilho et al., 2023). Tais características farmacológicas, levaram alguns autores, como Ferraro-Machado et al (2021) a questionarem se esses efeitos se manteriam à longo prazo e sob que circunstâncias.

**Figura 7:** Mecanismo de indução neurotóxica à exposição de cetamina em cérebros imaturos



Ao contrário de outras drogas anestésicas e sedativas, a Cetamina não afeta os receptores GABA, porém, é um antagonista não-competitivo do NMDA. Especialmente o enantiômero S da Cetamina, apresenta maior afinidade, bem como o quádruplo da potência do enantiômero R. Várias hipóteses surgem como possível explicação de indução neurotóxica, como o intenso fluxo de Cálcio ( $Ca^{+}$ ), que forma uma cascata de eventos neurodegenerativos, incluindo a neuroinflamação e estresse oxidativo. Esses mecanismos podem ser uma das possíveis explicações para sua implicação em atrasos no desenvolvimento cognitivo e comportamental em desenvolvimento (Le Dare et al., 2020; Imagem: Ferraro-Machado et al., 2021).

Recentemente, uma revisão sistemática, evidenciou que o uso do fármaco tem sido associado à dependência, sintomas como irritação, ansiedade e alteração nos padrões do sono em adultos (Worrel & Gold, 2021). Entretanto, contraditoriamente, a droga foi aprovada para o tratamento da Depressão crônica e da dependência de álcool e outras drogas (Orhurhu et al., 2022). Esses estudos investigam vias discretas farmacogenômicas, incluindo um polimorfismo do gene do fator neurotrófico derivado do cérebro (Brain-derived neurotrophic factor - BDNF) associado a efeitos antidepressivos reduzidos (Peskin, Gudín & Schatman, 2023; Meshkat et al., 2021). Porém, alguns grupos de pesquisa recomendam cautela quanto ao seu uso, já que a maioria dos pacientes com ideação suicida, tratados com doses subanestésicas de Cetamina (0,5mg/kg i.v.), apresentou remissão dos

sintomas uma semana após a retirada da droga (Bartoli et al., 2017; idem, 2020; Wilkinson et al., 2018; idem, 2021).

Além disso, os efeitos hemodinâmicos estáveis que alimentaram a justificativa da escolha terapêutica do fármaco, foram recentemente questionados, quando em uma Revisão Sistemática, foram relataram 312 casos de overdose e evolução para óbito em 138, sendo que a cetamina foi preponderante em 89,1% e 79%, respectivamente (Chavez, Wilffert & Sanchez, 2024), lançando luz sobre a vigilância da prescrição adequada.

Assim, apesar das robustas conclusões dos estudos experimentais e clínicos sobre os efeitos recreativos, há uma escassez de trabalhos sobre o uso terapêutico da Cetamina em humanos. Por outro lado, estudos experimentais administrando o fármaco em doses contínuas, causou uma potencialização dos efeitos estimulantes, característico da sensibilização comportamental (Trujillo et al., 2007; Trujillo et al., 2011; Rocha et al., 2017). O fenômeno descrito nas pesquisas, refere-se ao resultado da neuroadaptação, ocasionando hipersensibilidade à determinadas drogas e a estímulos à elas relacionados (Robinson & Berridge, 2001).

Esses efeitos repetidos e as consequências neuroadaptativas causadas pela droga, podem ser a chave para a compreensão da motivação patológica para a obtenção da mesma, característico do uso recreativo, sugerindo que a infusão contínua de Cetamina, mesmo em contexto hospitalar, possa levar ao desenvolvimento do desejo pela droga (Bates & Trujillo, 2019).

Assim, não há um consenso na literatura sobre os efeitos à médio e longo prazo dessa substância em humanos, sugerindo a necessidade de investigações adicionais. Patton et. al. (2017), por exemplo, sugeriram em seus estudos que a Cetamina poderia ter efeitos neuroprotetores, no entanto, em recente pesquisa, Zhang et al. (2023) concluíram que a validade do fármaco na neuroproteção permanece obscura e seus mecanismos controversos.

Por outro lado, a toxicidade do fármaco já foi bem descrita (Strong & Kabajj, 2018; Orhurhu et al., 2021; Huang et al., 2022), com carência na literatura sobre os efeitos do fármaco no *long term*, ainda mais, quando utilizado em cenários críticos, como nas Unidades de Terapia Intensiva Pediátricas (UTIPed). Essa lacuna de evidências sobre os efeitos negativos da sedação e anestesia mediada pela cetamina

em pacientes pediátricos causa desconforto à equipe multiprofissional, e pode interferir no próprio procedimento e nos cuidados assistenciais ao paciente, bem como no seu acompanhamento (Cleveland & Oskaynak et al., 2021).

Isso porque os estudos sobre o uso terapêutico de cetamina em UTI pediátrica, atestam sua eficácia sem mencionar seus efeitos em longo prazo (Sahyon, 2021). Por isso, o resultado de novas pesquisas, garantirá aos profissionais que trabalham em Unidades de Terapia Intensiva, resultados que favoreçam a melhor escolha do protocolo de sedação e anestesia a ser adotado em indivíduos cujo adoecimento é crítico e o poder de decisão inócuo. Principalmente quando há uma linha frágil entre a decisão terapêutica e o risco de morte.

### 1.7. Avaliação Cognitiva e comportamental a partir de testes de desempenho

Embora haja uma carência de estudos que transponham os dados experimentais para o cenário clínico (Maia et. al., 2023), há por outro lado, uma crescente preocupação sobre a neurotoxicidade induzida pela anestesia no cérebro imaturo (McCann et. al., 2019).

Estudos de coorte, tem em comum, a limitação de seus resultados serem conflitantes entre os efeitos comportamentais apresentados e os resultados adversos do neurodesenvolvimento, gerando inconclusões nas pesquisas e na atuação profissional (Rappaport et al., 2015), fazendo com que a FDA, inclua, obrigatoriamente, nos rótulos, advertência quanto aos potenciais iatrogênicos dos anestésicos em crianças (FDA, 2016).

À luz da complexidade da determinação se os danos descritos experimentalmente em animais, se observariam em humanos, recomendações como as da *British Association for Psychopharmacology*, fortemente sugerem avaliação comportamental e cognitiva de crianças pós-anestesiadas, dado que perturbações em tais domínios podem flutuar em função do tempo e sendo que os testes de Triagem, podem fornecer suporte para esclarecer o desfechos e tratamentos adequados (Rogers et. al., 2023), sendo necessária a vigilância do desenvolvimento infantil (Organização Pan-Americana de Saúde - OPAS, 2005).

Apesar disso, não há um consenso quanto ao instrumento adequado para a

avaliação de pacientes, ficando grande parte desses, limitados à parâmetros biológicos (Costa et al., 2015), desconsiderando em muitos desses, que o desenvolvimento humano é a equação de fatores biológicos, emocionais, psicológicos e comportamentais.

Dentre os testes de desempenho infanto-juvenil, o Teste de Triagem do Desenvolvimento Denver II, é um instrumento hábil, recomendado pela Sociedade Brasileira de Pediatria (2016), usado com alta frequência no Brasil (Santos et al., 2022), dado suas características particularmente oportunas: é completo em sua avaliação, é de rápida e fácil aplicabilidade e permite a detecção precoce de perturbações no desenvolvimento cognitivo, comportamental e motor de crianças de 0 a 6 anos de idade, sendo ainda reconhecido por esse último ponto, como um dos principais instrumentos da Associação Pan-Americana de Pediatria (2016) (Barrat & Mover, 2000).

O referido teste, é organizado em 125 itens divididos em 4 áreas: Pessoal-Social (25 itens), Coordenação motora fina (29 itens), Linguagem (39 tópicos) e Coordenação motora grossa (32 componentes avaliativos). Esses, são agrupados e solicitados conforme a idade do avaliando em que se demanda maior grau de dificuldade, podendo alguns dessas unidades ser questionada ao responsável da criança e outras observadas ao momento da aplicação, conforme o Teste indica.

Pode-se considerar que esse Teste enquadra-se no terreno dos modelos de triagem para intervenção precoce (Dutra, 2021). Isso porque, comportamentos que são identificados como modelos ou falhas de aprendizagem funcional, podem indicar a maneira hábil para responder ao mundo, como adulto. Sobre aprendizagem funcional, pode-se dizer que é a capacidade de adquirir padrões de comportamentos que sejam duradouros e que modifiquem outros comportamentos, sem prejuízos em outros domínios do repertório (Gaiato, 2008). Sendo que a ampliação do repertório, constitui o modelo mais funcional de aprendizagem, já que o indivíduo aprende e asair do seu habitual para novas formas de comportamento, em especial, como as que são avaliadas no Denver que requer: ações motoras e que utilizem o suporte verbal.

Essas avaliações se mostram interessantes nas investigações que estudem efeitos comportamentais do uso de psicotrópicos, porque o desenvolvimento de um cérebro saudável, dá suporte não apenas para habilidades cognitivas, mas também,

aos outros sistemas, incluindo o combate a infecções. (Center on the Developing Child at Harvard University, 2020). Além das habilidades emocionais de gerenciamento de emoções, conjugadas na arquitetura neuronal (Cattan et al., 2022)

Na sequência dessa linha de investigações, o presente trabalho, se baseou na hipótese de que a Cetamina, como sedoanalgésico, mesmo quando usada em doses clínicas padronizadas, pode induzir alteração cognitiva e comportamental, que podem permanecer em longo prazo, quando administradas em fases críticas do neurodesenvolvimento, mesmo após a suspensão da administração do fármaco.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral:**

Avaliar possíveis alterações emocionais, comportamentais e cognitivas em longo prazo de pacientes pediátricos, criticamente adoecidos, submetidos ao protocolo de anestesia com Cetamina.

### **2.2 Objetivos específicos:**

1. Identificar sinais de desenvolvimento atípico, a partir do Teste Denver II, aplicando o questionário aos cuidadores de pacientes submetidos num recorte de sete, quinze, cento e oitenta e duzentos e setenta dias após a suspensão do fármaco;
2. Associar a história prévia do paciente com os sinais apresentados nos meses após a suspensão do uso de Cetamina;

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de ética da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, sob número 3.749.278, com a seguinte ressalva: “é importante”, obedecendo todos os critérios estabelecidos para o estudo com seres humanos, inclusive no que diz respeito aos princípios da bioética, da beneficência, da não-maleficência e da autonomia, assegurado através do Termo de Assentimento Livre e esclarecido (TALE) (anexo 1) garantindo o anonimato e o direito de desistir a qualquer momento da pesquisa (Resolução 466/2012).

#### **3.1 Tipo de estudo**

O estudo proposto classifica-se como descritivo, prospectivo, clínico não randomizado.

#### **3.2 População**

Foram avaliados 17 pacientes das Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), do Hospital Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (HFSCMP) e do Hospital Pronto Socorro Municipal (HPSM) Dr. Mario Pinotti, que foram submetidos à anestesia de zero a 5 anos e 11 meses. A amostra foi dois grupos por conveniência. O primeiro grupo (G1/ grupo controle), foi formado por pacientes que, no mesmo corte de tempo, fizeram uso de outro anestésico, que não a cetamina, e avaliados na janela de tempo de sete, quinze, cento e oitenta (6 meses) e duzentos e setenta (9 meses) dias após a suspensão do fármaco. O segundo grupo (G2/ grupo experimental) foi formado pelos pacientes que receberam anestesia com cetamina, avaliados nos mesmos recortes de tempo que o G1. A identificação do paciente, checklist de coleta de dados, escalas de maturação, escore e interpretação do Teste de Denver, estarão presentes no protocolo de pesquisa.

##### **3.1.1 Critérios de inclusão**

Foram incluídos dados de pacientes UTIP da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará nas Unidades Dr. Sidney Barbosa e São Cosme (UTI Centenário) e do Hospital Pronto Socorro Municipal Dr. Mario Pinotti, de ambos os gêneros, dentro da faixa etária de 0 à 6 anos de idade incompletos (5 anos e 11 meses) que fizeram

usode anestesia, cujos responsáveis assinaram o TALE.

### 3.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos portadores de doença neurológica grave aguda e /ou crônica, ou pacientes que tenham recebido anestesia desconhecida em outro Hospital do qual não se tenha acesso ao seu histórico de internação, ou ainda, que os responsáveis tenham se recusado e ou desistido de participar da pesquisa.

## 3.2 Local de realização

A coleta de dados foi realizada presencialmente em sala do ambulatório pediátrico da Santa Casa de Misericórdia do Pará, Sala da Enfermagem do Pronto Socorro Municipal e on-line, através de chamada de vídeo pelo aplicativo WhatsApp caso o paciente, tendo recebido alta esteja impossibilitado de retornar a Belém para acompanhamento. Essa modalidade híbrida tem amparo pela resolução 11/2018 do Conselho Federal de Psicologia(CFP).

## 3.3 Variáveis

### 3.2.1 Variáveis de desfecho ou dependentes

- Alteração cognitivo e comportamental.

### 3.2.2 Variáveis de exposição, risco ou independência.

- Tempo pós-sedoanalgesia.

### 3.3 Instrumento de análise

Foi utilizado o Teste de Triagem do Desenvolvimento Denver II (figura 8), que consiste em 125 itens divididos em área pessoal-social, motor fino-adaptativa, linguagem e motora ampla, agrupados em classes de comportamentos conforme a Tabela 1. Esses itens foram registrados pelo pesquisador durante a testagem, combinada com o relato dos cuidadores apresentando-os como passou (P); falhou (F); recusou (R) e não observado (NO).

**Figura 8:** Cadernos dos Manuais técnicos, folhas de aplicação e instrumentos usados para a aplicação do Teste de Triagem Denver II.



Os materiais de aplicação referem-se desde a interação hábil do avaliando com o objeto, bem como a sua participação em manuseá-los. Fonte: [casadopsicologo.com.br](http://casadopsicologo.com.br)

**Tabela 1:** Áreas avaliadas no Teste de Denver II e seus respectivos focos de observação

Área pessoal-familiar	Busca explorar as habilidades de socialização da criança dentro e fora do seu ambiente familiar, através da interação entre o entrevistador e a criança, bem como à perguntas relacionadas ao padrão de comportamento desta.
Área da motricidade fino-Adaptativa	Analisa a sincronia olho-mão e a manipulação de pequenos objetos, como caneta, sino, bola e brinquedos de montar.
Área da linguagem	Observa a produção de sons pela criança e suas habilidades sem reconhecer e usar a linguagem.
Área da motricidade ampla	Analisa a criança em movimentos que envolvam a musculatura ampla, como correr, andar, pular, sentar, etc

Fonte: Do autor

O resultado final foi dado como normal, na ausência de falhas ou com apenas uma cautela; suspeito para atraso, dois ou mais alertas e-ou mais atrasos; e intestável, quando houver recusa em fazer o teste. Todos os procedimentos e orientações acerca das formas de avaliação dessas áreas estão descritos no manual do DENVER II traduzido pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

### 3.2 Análise dos dados

Os resultados foram obtidos da seguinte forma: foi calculado o número de falhas de cada indivíduo (quando obteve mais de 6 falhas por domínio, conforme orientação do material de aplicação do Teste) e comparado entre os dias e entre os grupos nos quatro domínios que o teste avalia: Pessoal- Social, Coordenação motora fina, Linguagem, Coordenação motora grossa. Para tanto, a análise estatística foi feita no Programa de análise Bioestat 5.3, a partir do Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis, utilizando valores numéricos transformados em postos e agrupados em um conjunto de dados, considerando o valor de p, como significativo, menor ou igual ( $\leq$ ) que 0,05.

#### 4. RESULTADOS

Como observado na Tabela 2 e 3, foi demonstrado que a exposição a Cetamina, mesmo após 270 dias de suspensão, compromete o desempenho pessoal-social, da coordenação motora grossa e fina, além da linguagem na população amostral. Isso pode ser evidenciado pelos valores das medianas do Grupo Experimental, que não retornaram aos níveis basais, em contraste com o Grupo Controle que, a partir dos 180 dias, retornou aos níveis medianos de 0, com números estatisticamente irrelevantes nos dois últimos recortes temporais, em todos os domínios avaliados.

Os dados apresnetam um dado particularmente interessante no domínio da Linguagem, no qual a mediana do número de falhas, estável no 15º e 180º dia, aumentou no 270º dia de avaliação.

Na tabela 3, os desempenhos do grupo controle na Coordenação motora grossa e na Linguagem no 180º e 270º dias permaneceram iguais a zero, que não foi possível identificar estatisticamente valor de performance, já que qualquer um superior a 0, seria estatisticamente relevante.

## 5. RESULTADOS

**Tabela 2.** Relativo à comparação do grupo controle e experimental em cada dia do recorte de tempo

Domínio	7 dias	15 dias	180 dias	270 dias
Pessoal Social	U:9 P:0.0 022	U:6 P: 0.007	U: 3 P: 0.0001	U: 5 P: 0.0004
Coordenação motora fina	U:8 P:0.0 017	U: 7.5 P: 0.0013	U: 15.50 P: 0. 0002	U: 3 P: 0.0002
Linguagem	U:20 P:0.0 479	U: 15.50 P: 0.0159	Não determinado	Não determinado
Coordenação motora grossa	Não determinado	Não determinado	Não determinado	Não determinado

Na tabela 2 estão descritos os valores de P e o de U de Mann-Whitney, esse último, utilizado pela não-homogeneidade das amostras, comparando duas amostras de tendências centrais.

**Tabela 3.** Comparação do grupo experimental e controle na avaliação de Kruskal-Wallis

Domínio	7 dias		15 dias		180 dias		270 dias	
	Controle	Experimental	Controle	Experimental	Controle	Experimental	Controle	Experimental
Pessoal Social K-w: P= 0,009	2,5 (0,25- 5,75)	11 (9 - 13)	0,5 (0 – 4,25)	7 (6-13)	0,5 (0- 175)	6 (5-9)	0 (0 – 0,75)	5 (3-6)
Coordenação motora fina K-w: P=0,06	1,0 (0,25 – 3,75)	7 (4 - 9)	1 (0 – 2,75)	7 (4 – 9)	0,5 (0 – 2,5)	4 (4 – 6)	0 (0 – 1)	5 (2- 5)
Linguagem K-w: P=0,8714	1 (0 – 3)	3 (2 – 10)	1 (0 – 2,75)	3 (2 – 10)	0 (0 – 0,75)	3 (2 – 7)	0 (0-0)	5 (3 – 8)
Coordenação motora grossa K-w: P= 0,2752	0 (0-1)	8,5 (7 – 13,75)	0 (0-1)	8.5 (7 – 13,75)	0 (0-0)	7.5 (5 – 10)	0 (0-0)	6 (5,75 – 8,75)

Na tabela 3, são comparados os valores de p entre os grupos, sendo que o Domínio da Linguagem a partir da 3ª avaliação e a Coordenação Motora já na primeira, no Grupo Controle, obteve valores igual a 0, inviabilizou a análise, já que qualquer valor seria estatisticamente discrepante.

## 6. DISCUSSÃO

Os dados apresentados sugerem comprometimento nas áreas pessoal-social, motora e linguística. Tais distúrbios duraram até 9 meses em comparação com o grupo de controle, que, embora mostrando comportamentos comuns à retirada da anestesia, retornaram ao comportamento esperado para o seu grupo etário, de acordo com os marcadores das observações do Denver II. É importante ressaltar que tais domínios têm sido explorados em pesquisas que investigam eventos neurofarmacológicos no desenvolvimento do SNC (Rogers et al., 2023, Fu et al., 2022). Além disso, muitas dessas pesquisas tem correlacionado tais perturbações com futuras desordens psiquiátricas e comportamentos agressivos (Michelotti et. al., 2022; Michelotti et al., 2018).

O atraso na avaliação clínica adequada é um fator condicional para o início, escalada e resolução do desfecho clínico, causando agravamentos sistêmicos. A falha no fluxo da progressão para os cuidados respiratórios pode indicar um dos fatores da consequência da hospitalização na Unidade de Terapia Intensiva e do tratamento com anestésicos broncodilatadores, como a cetamina como primeira escolha, negligenciando eventos iatrogênicos comportamentais e cognitivos. (Sahyoun et al., 2021; Egbuta & Easley, 2022).

Estes dados sintonizam com preocupações como a recomendação da Administração Federal de Alimentos e Drogas Norte-americana (FDA), que publicou nota técnica afirmando que o uso indiscriminado ou a falta do manejo adequado de anestésicos gerais e sedativos em crianças ou em mulheres grávidas durante o terceiro trimestre pode resultar em efeitos iatrogênicos ao cérebro das crianças. (FDA, 2016). Assim como dos atuais guiedlines das Sociedades internacionais do paciente crítico pediátrico, advogando que a barreira mais notável desse grupo de pacientes diz respeito a heterogeneidade de idade, estágio do desenvolvimento, gravidade da doença e, por conseguinte, do perfil farmacocinético e farmacodinâmico do esquema de sedoanalgesia (Jackson et al., 2024).

Machado-Ferraro e colaboradores (2022), em um estudo de caso, mostrou que, mesmo em doses terapêuticas, medicamentos antagonistas NMDA não competitivos, como a cetamina, podem contribuir para distúrbios nas áreas comportamentais e cognitivas de um paciente pediátrico, mesmo após a

hospitalização. Esse mecanismo envolve, principalmente, o desequilíbrio de cálcio citoplasmático, mediado pelos receptores NMDA contribuindo para necroptose e consequente surgimento de um leque de distúrbios neurológicos e cognitivos, como os observados nesse estudo (Liu et al., 2024).

Experimentalmente, um conjunto de pesquisas, tem documentado a vacuolização neuronal, degeneração neuronal em regiões específicas e morte celular no tecido nervoso. Não se sabe, contudo, quais os mecanismos induzem neurotoxicidade em humanos. Autores como Yuan et al (2024), Kawamura et al (2024), dentre outros, apontam a idade do cérebro imaturo, como um dos fatores que afetariam a extensão dessa toxicidade.

Por outro lado, a cetamina tem sido amplamente recomendada na prática pediátrica devido à sua estabilização hemodinâmica e preservação do trato respiratório (Smith et al., 2022; Ponce e Fukushima, 2017; Flick et al., 2009; Wang & Suaib 2005; Verma, 1998), Embora, alguns estudos questionem tais efeitos, descrevendo óbitos relacionados preponderantemente ao uso de cetamina (Chaves, Wilffert & Sanchez, 2024). No entanto, seus possíveis efeitos comportamentais e cognitivos foram ignorados, como observado na droga precursora, a fenciclidina, que apresentou efeitos de psicose (Wang, 2009; Morgan e Curran, 2012; Chen & Lipton, 2006), bem como dificuldades na recuperação da atividade locomotor (Wang, 2016), padrão semelhante aos descritos em estudos que descrevem perturbação na locomoção de sujeitos experimentais expostos à droga (Langova et. al., 2023).

Nossos dados demonstraram alterações psicomotoras em lactentes que fizeram esquema sedoanalgésico com cetamina, que não se recuperaram mesmo após um período prolongado de nove meses. Um estudo recente (Schep et al., 2023), especificamente interessado nos efeitos da droga em doses padrão, associou a administração da droga com diversos contextos iatrogênicos no motor fino-adaptativo e, mais precisamente, nos domínios motores brutos, semelhante aos dados descritos anteriormente avaliando processos mnemônicos motores (Morgan et al., 2004).

No entanto, não há consenso na literatura sobre quais mecanismos estão diretamente envolvidos em tais processos e sob quais circunstâncias (Wright et al., 2007). Embora já se saiba que as células glutamatérgicas piramidais do córtex-pré frontal, estão envolvidas em seus efeitos (Guilloux et al., 2023). Dessa forma estes

dados que correlacionaram os achados pré-clínicos, com os efeitos comportamentais e cognitivos, tornam-se pioneiros, uma vez que após a hospitalização não há padronização no que diz respeito ao acompanhamento de pacientes pós-anestésicos que podem correlacionar efeitos comportamentais iatrogênicos.

Alguns autores postulam que parece haver neuroapoptose em estágios críticos de desenvolvimento quando expostos a esta classe de drogas (Schep et al. 2023; Berberich et al., 2007; Tashiro et al., 2007), como visto nos dados apresentados em que as regiões cerebrais relacionadas aos domínios apresentados nos resultados, como o córtex pré-frontal e hipocampo (Chen et al., 2006; Morgan & Curran, 2006).

Morgan & Curran (2006), interessados em como a cetamina pode perturbar os receptores NMDA espalhados pelo cérebro, demonstraram inúmeros danos em várias áreas, especialmente nas regiões do córtex pré-frontal, de domínios relacionados à fluência verbal, linguagem e processamento verbal / semântico, o que pode explicar o dano no campo da linguagem encontrado no presente estudo.

Uma possível explicação seria que a cetamina, a fim de manter as características ideais de anestesia, requer administração contínua, que pode manter, como visto por até 9 meses, ou mais, efeitos colaterais e/ou toxicidades, negligenciados ou mal descritos (Lipton et al., 2006; Miyamoto et al., 2001; Scheetz & Paton, 1994). No entanto, estudos, como o atual, têm a limitação de se concentrar em uma população específica de indivíduos com suas próprias populações. Por outro lado, correlaciona os dados experimentais, provenientes dos achados pré-clínicos, com as condições reais de vida e risco da droga (Montastruc et al., 2019; Montastruc & Taillefer, 2024).

Ainda assim, há um crescente esforço para correlação bem estabelecida de dados experimentais que possam ser transpostos com precisão na prática clínica, uma vez que muitos dos mecanismos envolvendo os receptores glutamatérgicos, onde a cetamina atua, não são totalmente conhecidos (Wojtas et al., 2023; Ikonomidou et al., 1999; Chen et al., 1959).

Sabe-se que o acúmulo de cálcio dentro da célula promove uma cascata de efeitos que definem mudanças na plasticidade neuronal, por exemplo, afetando repertórios comportamentais e cognitivos no SNC. Assim, variáveis como a frequência e o tempo da ativação sináptica do receptor NMDA pode resultar em redução do

LTP, sugerindo-se uma das hipóteses de neurotoxicidade na exposição cetamínica.

Os prejuízos cognitivos a longo prazo demonstrados nos resultados anteriores, com especial ênfase nos domínios pessoal-social e motor grosso levantam várias questões relacionadas ao papel da cinética da cetamina (Dobbing et al., 1979; Mion et al., 2013).

Exames com neuroimagem, por exemplo, demonstraram tanto em humanos como em animais não-humanos que a cetamina podem levar a perfusão mais prolongada do fármaco e, portanto, alterar regiões neurais envolvidas em processos psiquiátricos e comportamentais (Vlerick et al., 2019) Devido a essa solubilidade e baixa ligação às proteínas plasmáticas (cerca de 27%), é rapidamente absorvida pelo cérebro e redistribuída. (Lodge & Anis, 1982). Esta redistribuição em tecidos menos perfundidos resulta em efeitos psicodinâmicos tardios, uma vez que alguns autores advogam que a infusão de bolus ou a perfusão contínua podem contribuir para efeitos a longo prazo, incluindo os indesejáveis (Lodge & Mercier, 2005; Lin, 2015; Jansen & Darracot-Cankovic, 2001), como os observados neste caso no repertório comportamental e cognitivo.

Além disso, a cetamina demonstra atividade não tão bem descrita nos receptores GABA, já que a droga é um agonista menos ativo em tais receptores e, como descrito, é expressa em todo SNC pelos receptores NMDA. Por sua vez, quando o NMDAr bloqueia os neurônios gabaérgicos, promove a desregulação GABA e glutamato, podendo ser a chave para entender seus eventos excitotóxicos.

## 7. CONCLUSÕES

Este paradigma demonstrou que o uso sedoanalgésico da cetamina em crianças em idade pré-escolar, gravemente doentes, se correlaciona com atrasos cognitivos em longo prazo no desenvolvimento cognitivo regular em todas as áreas dos quatro domínios avaliados, como já demonstrado em ensaios pré-clínicos. Por outro lado, a relação entre o uso clínico e os dados pré-clínicos ainda é escassa, porém, imperativa. Historicamente a cetamina tem sido usada para promover manejo anestésico. Assim, as variáveis que atuam sobre o comportamento e a cognição é uma tendência recente dos estudos que precisam ser correlacionados para uma melhor compreensão dos transtornos do desenvolvimento, exigindo assim o progresso desse campo de investigação, com um maior recorte temporal, comparados com parâmetros bioquímicos e outras que sigam essa sequência de trabalhos.

## 8. REFERÊNCIAS

AANS, American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), Congress of Neurological Surgeons (CNS), European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT), European Society of Neuroradiology (ESNR), European Stroke Organization (ESO), Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), Society of Interventional Radiology (SIR), Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS), and World Stroke Organization (WSO); Sacks D, Baxter B, Campbell BCV, Carpenter JS, Cognard C, Dippel D, Eesa M, Fischer U, Hausegger K, Hirsch JA, Shazam Hussain M, Jansen O, Jayaraman MV, Khalessi AA, Kluck BW, Lavine S, Meyers PM, Ramee S, Rüfenacht DA, Schirmer CM, Vorwerk D. *Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke*. *Int J Stroke*. 2018 Aug;13(6):612-632. doi: 10.1177/1747493018778713. Epub 2018 May 22. PMID: 29786478.

Auer, R N *et al*. Effect of age and sex on N-methyl-D-aspartate antagonist-induced neuronal necrosis in rats. *Stroke* , [s. l.], 1996. DOI <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8614941/>.

Acioly, Paloma Gonçalves Martins; Paiva, Eny Dórea; SILVA, Tatiana Pífano da. Intervenções de enfermagem para o paciente pediátrico em pré-operatório. *Revista Nursing*, [s. l.], p. 2999-3005, 10 maio 2019. Disponível em: <https://www.revistanursing.com.br/index.php/revistanursing/article/download/349/331/640>.

Arpacı AH, Özkoçer SE, Güneş E, Elmas Ç, Işık B. Effects of recurrent ketamine exposure on brain histopathology in juvenile rats. *Turk J Med Sci*. 2023 Feb;53(1):19-28. doi: 10.55730/1300-0144.5554. Epub 2023 Feb 22. PMID: 36945933; PMCID: PMC10388022.

Barratt, M.S.; Mover, V.A. Pediatric resident and faculty knowledge of the Denver II. *Arch Pediatr Adolesc Med*, v.154, n.4, p.411-3, Apr. 2000

Bartoli , Francesco *et al*. Ketamine as a rapid-acting agent for suicidal ideation: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* , [s. l.], 2017. DOI 10.1016/j.neubiorev.2017.03.010.

Bartoli F, Wilkinson ST. Ketamine and esketamine for suicidal ideation: Recent progress and practical issues. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2020;54(2):206-207. doi:[10.1177/0004867419894064](https://doi.org/10.1177/0004867419894064)

Bates MLS, Trujillo KA. Long-lasting effects of repeated ketamine administration in adult and adolescent rats. *Behav Brain Res*. 2019 Sep 2;369:111928. doi: 10.1016/j.bbr.2019.111928. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31034850; PMCID: PMC6648670.

Bear, Laurel M *et al.* Early identification of infants at risk for developmental disabilities. *Pediatr Clin North Am*, [s. l.], 2004. DOI <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2004.01.015>.

Behar, T N *et al.* Glutamate acting at NMDA receptors stimulates embryonic cortical neuronal migration. *J Neurosci*, [s. l.], 1999. DOI 10.1523/JNEUROSCI.19-11-04449.1999.

Bell, R. F; Moore, R. A. Intravenous ketamine for CRPS: *Making too much of too little?* *Pain*, [s. l.], 2010. DOI 10.1016/j.pain.2010.03.014.

Becke K, Siebert C, Dinkel M. Kinderanästhesie--Macht Narkose dumm? [Does anesthesia harm children's brain?]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2013 Apr;48(4):240-5. German. doi: 10.1055/s-0033-1343758.

Berberich, Sven *et al.* The role of NMDAR subtypes and charge transfer during hippocampal LTP induction. *Neuropharmacology*, [s.l.], 2007. DOI <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2006.07.016>.

Berner K, Oz N, Kaya A, Acharjee A, Berner J. mTORC1 activation in presumed classical monocytes: observed correlation with human size variation and neuropsychiatric disease. *Aging (Albany NY)*. 2024 Jul 26;16(14):11134-11150. doi: 10.18632/aging.206033. Epub 2024 Jul 26. PMID: 39068671; PMCID: PMC11315394.

Boldrini M, Fulmore CA, Tartt AN, Simeon LR, Pavlova I, Poposka V, Rosoklija GB, Stankov A, Arango V, Dwork AJ, Hen R, Mann JJ. Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. *Cell Stem Cell*. 2018 Apr 5;22(4):589- 599.e5. doi: 10.1016/j.stem.2018.03.015.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde da criança : crescimento e desenvolvimento / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – Brasília : *Ministérioda Saúde*, 2012.

Brinner, Ben. Cognitive and Interpersonal Dimensions of Listening in Javanese Gamelan Performance. *Readings in Ethnomusicology*, [s. l.], 2010. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/41700049>.

Brinner B., Downing G; American Health Information Community Personalized HealthCare Workgroup. Advancing patient-centered pediatric care through health information exchange: update from the American Health Information Community Personalized Health Care Workgroup. *Pediatrics*. 2009 Jan;123 Suppl 2:S122-4. doi: 10.1542/peds.2008-1755N. PMID19088228.

Brunton, Laurence L. (Org.). As Bases farmacológicas da terapêutica de *Goodman & Gilman*. 13. ed. Porto Alegre: *Artmed*, 2019.

Carthy E, Ellender T. Histamine, Neuroinflammation and Neurodevelopment: A Review. *Front Neurosci*. 2021 Jul 14;15:680214. doi: 10.3389/fnins.2021.680214. PMID: 34335160; PMCID: PMC8317266. Caliman-Fontes AT, Vieira F, Leal GC, Carneiro BA, Quarantini-Alvim Y, Andrade TV, Mello RP, Gadelha A, Lacerda ALT, Quarantini LC. Ketamine for catatonia: A novel treatment for an old clinical challenge? A systematic review of the evidence. *Schizophr Res*. 2024 Aug 2;271:355-370. doi: 10.1016/j.schres.2024.07.055. Epub ahead of print. PMID: 39098303.

Campos, Élisson Marcos Lima. Gravidez não planejada na Unidade Básica de Saúde de uma cidade rural do interior do Estado do Pará. Trabalho de Conclusão de Curso. Especialização em Saúde da Família. *Universidade Federal do Pará*. Santarém. PA. 2020. Disponível em: <https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/28958>

Cattan, S., Fitzsimons, E., Goodman, A., Phimister, A., Ploubidis, G. B., and Wertz, J. (2022). *Early childhood inequalities* IFS Deaton Review of Inequalities. IFS.

Cartágenes, Sabrina Carvalho, A retirada de cetamina promove efeito ansiogênico, déficit de memória de curto prazo e alterações no comportamento depressivo em ratas adolescentes. Defesa de Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Pará. *Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas*. 2016

\_\_\_\_\_ Retirada de cetamina resulta em alterações no comportamento emocional de ratas adolescentes e desbalanço oxidativo no hipocampo e córtex pré-frontal. Defesa de Tese de Doutorado. Universidade Federal do Pará. *Programa de Pós-graduação em Neurociências e Biologia Celular*. 2021.

Cartágenes SC, da Silveira CCSM, Pinheiro BG, Fernandes LMP, Farias SV, Kobayashi NHC, de Souza PHFS, Prado AFD, Ferreira MKM, Lima RR, de Oliveira EHC, de Luna FCF, Burbano RMR, Fontes-Júnior EA, Maia CDSF. "K-Powder" Exposure during Adolescence Elicits Psychiatric Disturbances Associated with Oxidative Stress in Female Rats. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Nov 9;15(11):1373. doi: 10.3390/ph15111373. PMID: 36355545; PMCID: PMC9698848.

Cattan, S., Fitzsimons, E., Goodman, A., Phimister, A., Ploubidis, G. B., and Wertz, J. 2022. *Early childhood inequalities* IFS Deaton Review of Inequalities. IFS.

Center on the Developing Child at Harvard University. *Connecting the brain to the rest of the body: early childhood development and lifelong health are deeply intertwined*. 2020. Internet. Disponível em: [https://46y5eh11fhgw3ve3ytpwxt9r-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2020/06/wp15\\_health\\_FINALv2.pdf](https://46y5eh11fhgw3ve3ytpwxt9r-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2020/06/wp15_health_FINALv2.pdf)

Chaki S, Watanabe M. mGlu2/3 receptor antagonists for depression: overview of underlying mechanisms and clinical development. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023. Oct;273(7):1451-1462. doi: 10.1007/s00406-023-01561-6. Epub 2023 Jan 30. PMID: 36715750.

Chaves TV, Wilffert B, Sanchez ZM. The use of ketamine to cope with depression and post-traumatic stress disorder: A qualitative analysis of the discourses posted on a popular online forum. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2020 Sep 2;46(5):613-624. doi: 10.1080/00952990.2020.1769118. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32529853.

Chen, Graham et al. The Pharmacology Of 1-(1-Phenylcyclohexyl) Piperidine- Hcl. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, [s. l.], 1959.

Chen , Huei-Sheng Vincent; LIPTON, Stuart A. The chemical biology of clinically tolerated NMDA receptor antagonists. *J Neurochem* , [s. l.], 2006. DOI 10.1111/j.1471-4159.2006.03991.x.

Carthy, Elliott; Ellender , Tommas. Histamine, Neuroinflammation and Neurodevelopment: A Review. *Front Neurosci* , [s. l.], 2021. DOI 10.3389/fnins.2021.680214.

Celotto, Andrea Carla *et al.* Participação dos receptores metabotrópicos de glutamato e da via de sinalização por óxido nítrico no desenvolvimento da esquizofrenia. *Manuscripta Medica*, [s.l.],2019.Disponível em: <https://manuscriptamedica.com.br/revista/index.php/mm/article/view/25>.

Choi, D W *et al.* Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* , [s. l.], 1988.DOI10.1016/0896-6273(88)90162-6.

Chu, Peggy Sau-Kwan et al. The destruction of the lower urinary tract by ketamine abuse: a new syndrome?. *Bju Int* , [s. l.], v. 102, n. 11, p. 1616-22, 2008. DOI <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2008.07920.x>.

Cline, H T *Et al.* N-methyl-D-aspartate receptor antagonist desegregates eye-specific stripes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, [s. l.], 1987. DOI 10.1073/pnas.84.12.4342.

Gance-Cleveland B, Ozkaynak M. Multidisciplinary Teams are Essential for Developing Clinical Decision Support to Improve Pediatric Health Outcomes: An Exemplar. *J Pediatr Nurs*. 2021 May-Jun;58:104-106. doi: 10.1016/j.pedn.2020.08.012. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32855005.

Cooper D, Dimri M. Biochemistry, Calcium Channels. 2022 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): *StatPearls Publishing*; 2023 Jan-. PMID: 32965869.

Costa, E., Cavalcante, L., Dell'AglioD., et al. Perfil do desenvolvimento da linguagem de crianças do município de Belém, segundo o Teste de Triagem Denver II. *Cefac*. 2015. <https://doi.org/10.1590/1982-0216201517418514>

Craven R. Ketamine. *Anaesthesia*. 2007 Dec;62 Suppl 1:48-53. doi: 10.1111/j.1365-2044.2007.05298.x. PMID: 17937714.

Crews, S Embryonic CNS Development: Neurogenesis, Gliogenesis, Cell Fate, and  
Paulo Monteiro dos Santos Filho *Mestrado em Farmacologia e Bioquímica – Pag. 521*

Differentiation, *Genetics*, Volume 213, Issue 4, 1 December 2019, Pages 1111- 1144, <https://doi.org/10.1534/genetics.119.300974>

Crotty, Jennifer E *et al.* Cognitive Development. *Pediatr Rev* , [s. l.], 2023. DOI <https://doi.org/10.1542/pir.2021-005069>.

Creeley, C *et al.* Propofol-induced apoptosis of neurones and oligodendrocytes in fetal and neonatal rhesus macaque brain. *Br J Anaesth* , [s. l.], 2013. DOI <https://doi.org/10.1093/bja/aet173>.

Cunha, X.M. *et al.* Morphological aspects of the somatic nervous system. *Revista conexão e ciência*. 2009. Vol. 5. N.4. [doi.org/10.24862/ccco.v15i4.1268](https://doi.org/10.24862/ccco.v15i4.1268).

Da Silva PSL, Kubo EY, da Motta Ramos Siqueira R, Fonseca MCM. Impact of Prolonged Continuous Ketamine Infusions in Critically Ill Children: A Prospective Cohort Study. *Paediatr Drugs*. 2024 May 19. doi: 10.1007/s40272-024-00635-9. Epub ahead of print. PMID: 38762850

Daré, B Le *et al.* History of Ketamine: An ancient molecule that is still popular today. *Ann Pharm Fr* ., [s. l.], 2022. DOI 10.1016/j.pharma.2021.04.005.

Dart RC. Can mind-altering prescription medicines be safe? Lessons from ketamine and esketamine. *Clin Toxicol (Phila)*. 2024 Aug;62(8):477-482. doi: 10.1080/15563650.2024.2380773. Epub 2024 Aug 2. PMID: 39091275.

Deeter, Kristina H *et al.* Successful implementation of a pediatric sedation protocol for mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* ., [s.l.],2011.DOI 10.1097/CCM.0b013e318206cebf.

DiMaggio C, Sun LS, Li G. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesth Analg*. 2011 Nov;113(5):1143-51. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182147f42. Epub 2011 Mar 17. PMID: 21415431; PMCID: PMC3164160.

Dipnall LM, Yang JYM, Chen J, Fuelscher I, Craig JM, Silk TJ. Childhood development of brain white matter myelin: a longitudinal T1w/T2w-ratio study. *Brain Struct Funct*. 2024 Jan;229(1):151-159. doi: 10.1007/s00429-023-02718-8

Daré, B Le *et al.* History of Ketamine: An ancient molecule that is still popular today. *Ann Pharm Fr* ., [s. l.], 2022. DOI 10.1016/j.pharma.2021.04.005.

Dobbing, J; Sands, J. Comparative aspects of the brain growth spurt. *Early Hum Dev* ., [s. l.], 1979. DOI [https://doi.org/10.1016/0378-3782\(79\)90022-7](https://doi.org/10.1016/0378-3782(79)90022-7).

Domino EF. Taming the ketamine tiger. 1965. *Anesthesiology*. 2010 Sep;113(3):678-84. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181ed09a2. PMID: 20693870.

Domino, Edward F.; Luby, Elliot D. Phencyclidine/Schizophrenia: One View Toward

the Past, The Other to the Future. *Journal List* , [s. l.], v. 38, n. 5, 5 maio 2012. DOI <https://doi.org/10.1093%2Fschbul%2Fsbs011>.

Dutra, L.P. et al. Instrumentos de avaliação do desenvolvimento infantil em prematuros: uma revisão integrativa. *Revista científica multidisciplinar*. 2021. Vol.5. 6ª edição DOI: [10.47820/recima21.v5i6.5357](https://doi.org/10.47820/recima21.v5i6.5357)

Egbuta , Chinyere; Mason, Keira P. Current State of Analgesia and Sedation in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Clin Med* . , [s. l.], 2021. DOI <https://doi.org/10.3390/jcm10091847>.

Egbuta C, Easley Rb. Update on ventilation management in the Pediatric Intensive Care Unit. *Paediatr Anaesth*. 2022 Feb;32(2):354-362. doi: 10.1111/pan.14374. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34882910.

Esperidião-Antonio, Vanderson *et al*. Neurobiologia das emoções. *Archives of Clinical Psychiatry* , [s. l.], v. 35, n. 2, 2008. DOI <https://doi.org/10.1590/S0101-60832008000200003>.

Ewald, Rebecca C.; Cline, Hollis T. NMDA Receptors and Brain Development. *Biology of the NMDA Receptor*. , [s. l.], 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5287/>.

Farshadfar K *et al*. The effects of nebulized ketamine and intravenous magnesium sulfate on corticosteroid resistant asthma exacerbation; a randomized clinical trial. *Asthma Res Pract*. 2021 Nov 30;7(1):15. doi: 10.1186/s40733-021-00081-1. PMID: 34847965; PMCID: PMC8630847.

Flick RB, Surlis NO, Lam JS, McNaughton CH, Jacobson MA, Hutson PH. Dose-dependent effect of CDPPB, the mGluR5 positive allosteric modulator, on recognition memory is associated with GluR1 and CREB phosphorylation in the prefrontal cortex and hippocampus. *Neuropharmacology*. 2009 Oct-Nov;57(5-6):531-8. doi: 10.1016/j.neuropharm.2009.07.022.

Food and drug administration. FDA review results in new warnings about using general anesthetics and sedation drugs in young children and pregnant women. *FDA Drug Safety Communication*. 2016. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-availability/fda-drug-safety-communication-fda-review-results-new-warnings-about-using-general-anesthetics-and-sedation-drugs-in-young-children-and-pregnant-women>

Fu N, Zhu R, Zeng S, Li N, Zhang J. Effect of Anesthesia on Oligodendrocyte Development in the Brain. *Front Syst Neurosci*. 2022 May 18;16:848362. doi: 10.3389/fnsys.2022.848362

GAIATO, M. S.O.S. Autismo: Guia completo para entender o transtorno do espectro autista. 2. ed. São Paulo: *nVersos*, 2019. 254

Gleich, Stephen J *et al.* Neurodevelopment of children exposed to anesthesia: design of the Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) study. *Contemp Clin Trials*, [s. l.], 2015. DOI 10.1016/j.cct.2014.12.020.

Gonçalves- Pinheiro, Bruno. Investigação dos efeitos da cafeína e SCH58261 sobre as alterações comportamentais e no estresse oxidativo, e papel dos receptores A2A na potenciação de longo prazo após intoxicação por etanol em padrão binge em ratos fêmeas da adolescência a fase adulta. Tese de Doutorado. *Programa de Pós-Graduação em Neurociências e biologia celular* [s. l.], 25 nov. 2022 Disponível em: [https://sigaa.ufpa.br/sigaa/public/programa/noticias\\_desc.jsf?lc=lc=en\\_US&id=271-ica=11564923](https://sigaa.ufpa.br/sigaa/public/programa/noticias_desc.jsf?lc=lc=en_US&id=271-ica=11564923).

Guerri C, Pascual M. Mechanisms involved in the neurotoxic, cognitive, and neurobehavioral effects of alcohol consumption during adolescence. *Alcohol*. 2010 Feb;44(1):15-26. doi: 10.1016/j.alcohol.2009.10.003. PMID: 20113871.

Guilloux JP, Nguyen TML, Gardier AM. La kétamine : un neuropsychotrope au mécanisme d'action innovant [Ketamine: a neuropsychotropic drug with an innovative mechanism of action]. *Biol Aujourd'hui*. 2023;217(3-4):133-144. French. doi: 10.1051/jbio/2023026. Epub 2023 Nov 29. PMID: 38018940.

Guo D, Gan J, Tan T, Tian X, Wang G, Ng KT. Neonatal exposure of ketamine inhibited the induction of hippocampal long-term potentiation without impairing the spatial memory of adult rats. *Cogn Neurodyn*. 2018 Aug;12(4):377-383. doi: 10.1007/s11571-018-9474-4. Epub 2018 Feb 22. PMID: 30137874; PMCID: PMC6048013.

Guthrie DB, Boorin MR, Sisti AR, Epstein RH, Romeiser JL, Lam DK, Gan TJ, Bennett-Guerrero E. Retrospective Comparison of Intramuscular Admixtures of Ketamine and Dexmedetomidine Versus Ketamine and Midazolam for Preoperative Sedation. *Anesth Prog*. 2021 Mar 1;68(1):3-9. doi: 10.2344/anpr-67-04-02. PMID: 33827122; PMCID: PMC8033577.

Greifenstein Fe, Devault M, Yoshitake J, Gajewski Je. A study of a 1-aryl cyclo hexyl amine for anesthesia. *Anesth Analg*. 1958 Sep-Oct;37(5):283-94. PMID: 13583607.

Hartley T, Maguire Ea, Spiers Hj, Burgess N. The well-worn route and the path less traveled: distinct neural bases of route following and wayfinding in humans. *Neuron*. 2003 Mar 6;37(5):877-88. doi: 10.1016/s0896-6273(03)00095-3. PMID: 12628177.

Haberny, Kathleen A. *et al.* Ontogeny of the N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptor System and Susceptibility to Neurotoxicity. *Toxicological Sciences*, [s. l.], 2003. doi: 10.1093/toxsci/68.1.9. PMID: 12075105.

Harvey M, Sleight J, Voss L, Bickerdike M, Dimitrov I, Denny W. KEA-1010, a ketamine

ester analogue, retains analgesic and sedative potency but is devoid of Psychomimetic effects. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019 Dec 19;20(1):85. doi: 10.1186/s40360-019-0374-y. PMID: 31856925; PMCID: PMC6923863.

Herrington JA, Del Rosso L, Capitanio JP. Behavioral effects of postnatal ketamine exposure in rhesus macaque infants are dependent on MAOA-LPR genotype. *Dev Psychobiol.* 2019 May;61(4):605-614. doi: 10.1002/dev.21843. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30868562; PMCID: PMC7441824.

Huang , Wenlong *et al.* Zebrafish (*Danio rerio*): A potential model to assess developmental toxicity of ketamine. *Chemosphere*,[s.l.], 2022.DOI <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.133033>.

Ikonomidou, C *et al.* Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* , [s. l.], 1 jan. 1999. DOI 10.1126/science.283.5398.70.

Ing, Caleb *et al.* Age at Exposure to Surgery and Anesthesia in Children and Association With Mental Disorder Diagnosis. *Anesth Analg*, [s. l.], 2017. DOI 10.1213/ANE.0000000000002423.

Jackson SS, Lee JJ, Jackson WM, Price JC, Beers SR, Berkenbosch JW, Biagas KV, Dworkin RH, Houck CS, Li G, Smith HAB, Ward DS, Zimmerman KO, Curley MAQ, Horvat CM, Huang DT, Pinto NP, Salorio CF, Slater R, Slomine BS, West LL, Wypij D, Yeates KO, Sun LS. Sedation Research in Critically Ill Pediatric Patients: Proposals for Future Study Design From the Sedation Consortium on Endpoints and Procedures for Treatment, Education, and Research IV Workshop. *Pediatr Crit Care Med.* 2024 Apr 1;25(4):e193-e204. doi: 10.1097/PCC.0000000000003426.

Jamie S. *et al.* Ketamine - More mechanisms of action than just NMDA blockade, *Trends in Anaesthesia and Critical Care*, Volume 4, Issues 2-3, 2014, <https://doi.org/10.1016/j.tacc.2014.03.002>.

Jamora, Christopher; Iravani, Mohamad. Unique clinical situations in pediatric patients where ketamine may be the anesthetic agent of choice. *Am J Ther* , [s. l.], 2010. DOI 10.1097/MJT.0b013e3181ddc984.

Jansen KL. The nonmedical use of ketamine, part two: A review of problem use and dependence. *J Psychoactive Drugs.* 2001 Apr-Jun;33(2):151-8. doi: 10.1080/02791072.2001.10400480. PMID: 11476262.

Jevtovic-Todorovic , Vesna *et al.* General Anesthetics and Neurotoxicity: How Much Do We Know?. *Anesthesiol Clin*, [s. l.], 2016. DOI 10.1016/j.anclin.2016.04.001.

Jevtovic-Todorovic, V *et al.* Anaesthetic neurotoxicity and neuroplasticity: an expert group report and statement based on the BJA Salzburg Seminar. *Br J Anaesth* , [s. l.], 2013. DOI <https://doi.org/10.1093/bja/aet177>.

Jin, Jianhui *et al.* The blockade of NMDA receptor ion channels by ketamine is enhanced in developing rat cortical neurons. *Neurosci Lett.*, [s.l.],2013. DOI <https://doi.org/10.1016%2Fj.neulet.2013.01.034>.

Kaitsalmi J, Vehkakoski T, Karlsson L, Salanterä S. Nurses and the disabled child's perspective in the anaesthesia procedure preparation process using a picture schedule. *Int J Qual Stud Health Well-being.* 2024 Dec;19(1):2356927. doi: 10.1080/17482631.2024.2356927. Epub 2024 May 27. PMID: 38801136; PMCID: PMC11134046.

Kawamura A, Tsuboi K, Oka A, Sakaguchi H, Suzuki Y. Anesthesia management in a child with mucopolysaccharidosis and toxic epidermal necrolysis: A case report. *Paediatr Anaesth.* 2024 Jan;34(1):89-91. doi: 10.1111/pan.14746. Epub 2023 Aug 14. PMID: 37577929.

Kamp, Jasper *et al.* Ketamine Pharmacokinetics. *Anesthesiology*, [s. l.], 2020. DOI <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000003577>.

Ko, Wen-Ru *et al.* Risk of autistic disorder after exposure to general anaesthesia and surgery: a nationwide, retrospective matched cohort study. *Eur J Anaesthesiol* , [s. l.], 2015. DOI <https://doi.org/10.1097/eja.000000000000130>.

King, Gillian *et al.* A conceptual model of the factors affecting the recreation and leisure participation of children with disabilities. *Phys Occup Ther Pediatr* , [s. l.], 2023.

Kobayashi Natália Harumi, *et. al.* Ketamine plus Alcohol: What We Know and What We Can Expect about This. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 15;23(14):7800. doi: 10.3390/ijms23147800. PMID: 35887148; PMCID: PMC9323326.

Kurdi MS, Theerth KA, Deva RS. Ketamine: Current applications in anesthesia, pain, and critical care. *Anesth Essays Res.* 2014 Sep-Dec;8(3):283-90. doi: 10.4103/0259-1162.143110. PMID: 25886322; PMCID: PMC4258981.

Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology.* 2001 Oct;25(4):455-67. doi: 10.1016/S0893-133X(01)00243-3. PMID: 11557159.

Lamsal, Ritesh *et al.* Pediatric neuroanesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*, [s. l.], 2018. DOI <https://doi.org/10.1097/aco.0000000000000630>.

Liu, Fang *et al.* Ketamine-induced neurotoxicity and changes in gene expression in the developing rat brain. *Curr Neuropharmacol* , [s. l.], 2011. DOI 10.2174/157015911795017155.

Lin C, Ketamine and kids: an update. *Paediatr Anaesth.* 2005 Feb;15(2):91-7. doi: 10.1111/j.1460-9592.2005.01475.x.

Lebel C, Beaulieu C. Longitudinal development of human brain wiring continues from childhood into adulthood. *J Neurosci*. 2011 Jul 27;31(30):10937-47. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5302-10.2011

Lebel C, Deoni S. The development of brain white matter microstructure. *Neuroimage*. 2018 Nov 15;182:207-218. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.12.097.

Le Daré B *et al*. Histoire de la kétamine : une molécule ancienne qui a toujours la cote [History of Ketamine: An ancient molecule that is still popular today]. *Ann Pharm Fr*. 2022 Jan;80(1):1-8. French. doi: 10.1016/j.pharma.2021.04.005. Epub 2021 Apr 26. PMID: 33915159.

Lee, Yulim *et al*. Interval-dependent neurotoxicity after multiple ketamine injections in late postnatal mice. *J Anesth* . , [s. l.], 2021. DOI 10.1007/s00540-020-02876-7.

Lenroot RK, Giedd JN. Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(6):718-29. doi: 10.1016/j.neubiorev.2006.06.001.

Lipton, Stuart A *et al*. Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: memantine and beyond. *Nat Rev Drug Discov* . , [s. l.], 2006. DOI <https://doi.org/10.1038/nrd1958>. Lodge D, Anis NA, Burton NR. Effects of optical isomers of ketamine on excitation of cat and rat spinal neurones by amino acids and acetylcholine. *Neurosci Lett*. 1982 Apr 26;29(3):281-6. doi: 10.1016/0304-3940(82)90330-5. PMID: 7048142.

Lodge D, Mercier MS. Ketamine and phencyclidine: the good, the bad and the unexpected. *Br J Pharmacol*. 2015 Sep;172(17):4254-76. doi: 10.1111/bph.13222. Epub 2015 Jul 28. PMID: 26075331; PMCID: PMC4556466.

Lorring. Proceedings of the International Scientific Conference AIFI 2017. Therapeutic Exercise: Foundations, Evidences and Clinical Reasoning in Physiotherapy Practice: Rome, Italy. 12-13 October 2017. *Arch Physiother*. 2019 Dec 17;9(Suppl 1):17. doi: 10.1186/s40945-019-0069-0. PMCID: PMC6915863.

Low SJ, Roland CL. Review of NMDA antagonist-induced neurotoxicity and implications for clinical development. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004 Jan;42(1):1-14. doi: 10.5414/cpp42001. PMID: 14756381.

Machado-Ferraro KM, Soriano-de-Mello DS, de Moura IP, da Silveira CCSM, de Farias ECF, Maia MLF, de Sales SCD, Carvalho AEV, Magno IMN, Fontes-Júnior EA, Maia CSF. Long-lasting neurocognitive disorders: a case report of previously undescribed adverse effects after ketamine sedation and analgesia in a pediatric patient. *Ann Transl Med*. 2022 Jan;10(2):113. doi: 10.21037/atm-21-2292.

Maia MLF, Pantoja LVPS, Da Conceição BC, Machado-Ferraro KM, Gonçalves JKM, Paulo Monteiro dos Santos Filho *Mestrado em Farmacologia e Bioquímica – Pag. 527*

Dos Santos-Filho PM, Lima RR, Fontes-Junior EA, Maia CSF. Ketamine Clinical Use on the Pediatric Critically Ill Infant: A Global Bibliometric and Critical Review of Literature. *J Clin Med*. 2023 Jul 12;12(14):4643. doi: 10.3390/jcm12144643. PMID: 37510758; PMCID: PMC10380297.

Malik F, Marwaha R. Developmental Stages of Social Emotional Development in Children. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024*. PMID:30521240.

Marguilho M, Figueiredo I, Castro-Rodrigues P. A unified model of ketamine's dissociative and psychedelic properties. *J Psychopharmacol*. 2023 Jan;37(1):14-32. doi: 10.1177/02698811221140011. Epub 2022 Dec 17. PMID: 36527355; PMCID: PMC9834329.

Mazar, Julia *et al*. Involvement of adenosine in the antiinflammatory action of ketamine. *BasicSciences Divisions*, [s. l.], 1 jul. 2005. DOI <https://doi.org/10.1097/00000542-200506000-00017>.

McCann ME, et al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial. *Lancet*. 2019 Feb 16;393(10172):664-677. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32485-1. Epub 2019 Feb 14. Erratum in: *Lancet*. 2019 Aug 24;394(10199):638. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31958-0. PMID: 30782342; PMCID: PMC6500739.

McLean C, Ferriero D. Mechanisms of hypoxic-ischemic injury in the term infant. *Semin Perinatol*. 2004 Dec;28(6):425-32. doi: 10.1053/j.semperi.2004.10.005. PMID: 15693399.

Mclean, Claire; Ferriero, Donna. Mechanisms of hypoxic-ischemic injury in the term infant. *Semin Perinatol*, [s. l.], 2004. DOI 10.1053/j.semperi.2004.10.005.

Mcelvery. What is Ketamine Assisted Therapy?. *Quantum Integral Healing*. 2022. *Internet*. Disponível em <https://www.quantumintegralhealingarts.com/quantum-blog/ketamine-assisted-therapy-san-francisco>.

Mccann, Mary Ellen *et al*. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial. *The Lancet*, [s. l.], 2019. DOI [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32485-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32485-1).

Mehić E *et al*. Increased anatomical specificity of neuromodulation via modulated focused ultrasound. *PLoS One*. 2014 Feb 4;9(2):e86939. doi: 10.1371/journal.pone.0086939. PMID: 24504255; PMCID: PMC3913583.

Meyer, John S.; Greifenstein, F.; Devault, M. A new drug causing symptoms of sensory deprivation neurological, electroencephalographic and pharmacological effects of sernyl. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, v. 129, n. 1, p. 54-61, 1959.

Mion, Georges; Villevieille, Thierry. Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neuroscience & Therapeutics*, [s. l.], 2013. DOI <https://doi.org/10.1111/cns.12099>.

Michelotti P, Franscescon F, Müller TE, Rosemberg DB, Pereira ME. Ketamine acutely impairs memory consolidation and repeated exposure promotes stereotyped behavior without changing anxiety- and aggression-like parameters in adult zebrafish. *Physiol Behav*. 2022 Apr 1;247:113708. doi: 10.1016/j.physbeh.2022.113708.

Michelotti P, Quadros VA, Pereira ME, Rosemberg DB. Ketamine modulates aggressive behavior in adult zebrafish. *Neurosci Lett*. 2018 Sep 25;684:164-168. doi: 10.1016/j.neulet.2018.08.009.

Miguel PM, Pereira LO, Silveira PP, Meaney MJ. Early environmental influences on the development of children's brain structure and function. *Dev Med Child Neurol*. 2019 Oct;61(10):1127-1133. doi: 10.1111/dmcn.14182.

Miyamoto, K *et al.* Involvement of enhanced sensitivity of N-methyl-D-aspartate receptors in vulnerability of developing cortical neurons to methylmercury neurotoxicity. *Brain Research*, [s. l.], 2001. DOI 10.1016/s0006-8993(01)02281-8.

Montastruc F, Taillefer de Laportalie T. Drug-induced psychiatric disorders: A pharmacovigilance update. *Therapie*. 2024 Mar-Apr;79(2):173-179. doi: 10.1016/j.therap.2023.09.007. Epub 2023 Oct 31. PMID: 37957053.

Montastruc JL, Benevent J, Montastruc F, Bagheri H, Despas F, Lapeyre-Mestre M, Sommet A. What is pharmacoepidemiology? Definition, methods, interest and clinical applications. *Therapie*. 2019 Apr;74(2):169-174. doi: 10.1016

Morris, R. G. M. *et al.* N-methyl-d-aspartate receptors, learning and memory: chronic intraventricular infusion of the NMDA receptor antagonist d-AP5 interacts directly with the neural mechanisms of spatial learning. *European Journal of Neuroscience*, [s. l.], 14 jan. 2003. DOI <https://doi.org/10.1111/ejn.12086>.

Meshkat S, Rodrigues NB, Di Vincenzo JD, Ceban F, Jaber S, McIntyre RS, Lui LMW, Rosenblat JD. Pharmacogenomics of ketamine: A systematic review. *J Psychiatr Res*. 2021 Nov 23;145:27-34. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.11.036. Epub ahead of print. PMID: 34844049.

Morgan CJ, Mofeez A, Brandner B, Bromley L, Curran HV. Acute effects of ketamine on memory systems and psychotic symptoms in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Jan;29(1):208-18. doi: 10.1038/sj.npp.1300342.

Morgan CJ, Curran HV. Acute and chronic effects of ketamine upon human memory: a review. *Psychopharmacology* (Berl). 2006 Nov;188(4):408-24. doi: 10.1007/s00213-006-0572-3.

Mwaniki , Michael K *et al.* Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet* , [s. l.], 2012. DOI 10.1016/S0140-6736(11)61577-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22244654/>. Acesso em: 31 maio 2023.

Noppers, Ingeborg *et al.* Effect of rifampicin on S-ketamine and S-norketamine plasma concentrations in healthy volunteers after intravenous S-ketamine administration. *Anesthesiology*, [s. l.], 2011. DOI <https://doi.org/10.1097/aln.0b013e318218a881>.

Olney , Jhon W. *et al.* Drug-induced Apoptotic Neurodegeneration in the Developing Brain. *Brain Pathology* , [s. l.], 2002. DOI <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2002.tb00467.x>.

OMS. Care for child development: improving the care of young children. *World Health Organization*. 2012. Internet Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548403>

\_\_. Children: new threats to health. *World Health Organization*. 2012. Internet Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/children-new-threats-to-health>

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Manual para vigilância do desenvolvimento infantil no contexto da AIDPI. Washington, D.C.: OPAS, © 2005. (Serie OPS/FCH/CA/05.16.P)

Patel MM, Patel BM. Crossing the Blood-Brain Barrier: Recent Advances in Drug Delivery to the Brain. *CNS Drugs*. 2017 Feb;31(2):109-133. doi: 10.1007/s40263-016-0405-9.

Patton MS, Lodge DJ, Morilak DA, Girotti M. Ketamine Corrects Stress-Induced Cognitive Dysfunction through JAK2/STAT3 Signaling in the Orbitofrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2017 May;42(6):1220-1230. doi: 10.1038/npp.2016.236. Epub 2016 Oct 17. PMID: 27748739; PMCID: PMC5437880.

Parsons MP, Raymond LA. Extrasynaptic NMDA receptor involvement in central nervous system disorders. *Neuron*. 2014 Apr 16;82(2):279-93. doi: 10.1016/j.neuron.2014.03.030.

Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci*. 2008 Dec;9(12):947-57. doi: 10.1038/nrn2513

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. doi: 10.1007/s40262-016-0383-6. PMID: 27028535.

Pereira, Vitor Silva; Hiroaki-Sato , Vinícius Antonio. A Brief History Of antidepressant drug development: from tricyclics to beyond ketamine. *Acta Neuropsychiatr*, [s. l.], 2018. DOI 10.1017/neu.2017.39.

Peskin E, Gudín J, Schatman ME. Increased Demand for Ketamine Infusions and Associated Complexities. *J Pain Res.* 2023 Jan 28;16:295-299. doi: 10.2147/JPR.S403323. PMID: 36744115; PMCID: PMC9891072.

Pontes, Alice Fonsesa *et. al.* O impacto da hospitalização na criança e na família. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 12, e111111234161, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i12.34161>.

Ponce, Fernando; Fukushima, André Rinaldi. Aspectos Farmacológicos e Toxicológicos da Cetamina: Uma Revisão de Literatura. *Brazilian Journal of Forensic Sciences : Medical law and Bioethics*, [s. l.], 2017. DOI [https://doi.org/10.17063/bjfs6\(2\)y2017210](https://doi.org/10.17063/bjfs6(2)y2017210).

Ramalho L, Alves CFDS, Lannig G, Torres ILS, Fregni F, Gauer G, Caumo W. S-Ketamine's Effect Changes the Cortical Electrophysiological Activity Related to Semantic Affective Dimension of Pain: A Placebo- Controlled Study in Healthy Male Individuals. *Front Neurosci.* 2019 Sep 13;13:959. doi: 10.3389/fnins.2019.00959. PMID: 31611759; PMCID: PMC6753200.

Rappaport BA, Suresh S, Hertz S, et al. Anesthetic neurotoxicity--clinical implications of animal models. *N Engl J Med* 2015; 372: 796-7. [PubMed: 25714157]

Reighard, Charles *et al.* Anesthetic Exposure During Childhood and Neurodevelopmental Outcomes A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology: JAMA Netw Open*, [s. l.], 16 jul. 2022. DOI 10.1001/jamanetworkopen.2022.17427.

Rice LJ, Cannon L, Dadlani N, Cheung MMY, Einfeld SL, Efron D, Dossetor DR, Elliott EJ. Efficacy of cannabinoids in neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders among children and adolescents: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2024 Feb;33(2):505-526. doi: 10.1007/s00787-023-02169-w.

Rocha, Angelica; Hart , Nigel; Trujillo , Keith A. Differences between adolescents and adults in the acute effects of PCP and ketamine and in sensitization following intermittent administration. *Pharmacol Biochem Behav* ., [s. l.], 2017. DOI 10.1016/j.pbb.2017.04.007.

Robinson, Terry E.; Berridge, Kent C. Incentive-sensitization and addiction. *Addiction*, Paulo Monteiro dos Santos Filho

[s.l.], 3 maio 2002. DOI <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2001.9611038.x>.

Roberts, Edward, *et. al.* Abnormalities in white matter microstructure associated with chronic ketamine use. *Neuropsychopharmacology*. 2014 Jan;39(2):329-38. doi: 10.1038/npp.2013.195. Epub 2013 Aug 9. PMID: 23929545; PMCID: PMC3870785.

Rogers JP, Oldham MA, Fricchione G, Northoff G, Ellen Wilson J, Mann SC, Francis A, Wieck A, Elizabeth Wachtel L, Lewis G, Grover S, Hirjak D, Ahuja N, Zandi MS, Young AH, Fone K, Andrews S, Kessler D, Saifee T, Gee S, Baldwin DS, David AS. Evidence-based consensus guidelines for the management of catatonia: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2023 Apr;37(4):327- 369. doi: 10.1177/02698811231158232. Epub 2023

Sahyoun C, Cantais A, Gervais A, Bressan S, Löllgen R, Krauss B; Pediatric Emergency Medicine Comfort and Analgesia Research in Europe (PemCARE) group of the Research in European Pediatric Emergency Medicine. Pediatric procedural sedation and analgesia in the emergency department: surveying the current European practice. *Eur J Pediatr*. 2021 Jun;180(6):1799-1813. doi: 10.1007/s00431-021-03930-6. Epub 2021 Jan 28. Erratum in: *Eur J Pediatr*. 2021 Jun;180(6):1815- 1816. doi: 10.1007/s00431-021-03980-w. PMID: 33511466; PMCID: PMC8105204.

Santos C, Valentim AM, Félix L, Balça-Silva J, Pinto ML. Longitudinal effects of ketamine on cell proliferation and death in the CNS of zebrafish. *Neurotoxicology*. 2023 Jul;97:78-88. doi: 10.1016/j.neuro.2023.05.008. Epub 2023 May 15. PMID: 37196828.

Santos, J.A.T, et al., Propriedades psicométricas do Teste de Triagem do Denver II: Teste de triagem do desenvolvimento. *Ciência e saúde coletiva*. Vol.3. <https://doi.org/10.1590/1413-81232022273.40092020>

Scheetz AJ, Constantine-Paton M. Modulation of NMDA receptor function: implications for vertebrate neural development. *FASEB J*. 1994 Jul;8(10):745-52. doi: 10.1096/fasebj.8.10.8050674. PMID: 8050674.

Scheetz AJ, Nairn AC, Constantine-Paton M. NMDA receptor-mediated control of protein synthesis at developing synapses. *Nat Neurosci*. 2000 Mar;3(3):211-6. doi: 10.1038/72915. PMID: 10700251.

Shibuta S, Morita T, Kosaka J, Kamibayashi T, Fujino Y. Only extra-high dose of ketamine affects l-glutamate-induced intracellular Ca(2+) elevation and neurotoxicity. *Neurosci Res*. 2015 Sep;98:9-16. doi: 10.1016/j.neures.2015.04.005. Epub 2015 Apr 28. PMID: 25933549.

Sperotto F, Giaretta I, Mondardini MC, Pece F, Daverio M, Amigoni A. Ketamine

Prolonged Infusions in the Pediatric Intensive Care Unit: a Tertiary-Care Single-Center Analysis. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2021;26(1):73-80. doi: 10.5863/1551-6776-26.1.73. Epub 2021 Jan 4. PMID: 33424503; PMCID: PMC7792146.

Strasburger, S E *et al.* What is the mechanism of Ketamine's rapid-onset antidepressant effect? A concise overview of the surprisingly large number of possibilities. *J Clin Pharm Ther.*, [s. l.], 2017. DOI 10.1111/jcpt.12497.

Short B, Fong J, Galvez V, Shelker W, Loo Ck. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. *Lancet Psychiatry.* 2018 Jan;5(1):65-78. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30272-9. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28757132.

Stratmann, Stratmann *et al.* Beyond anesthetic properties: the effects of isoflurane on brain cell death, neurogenesis, and long-term neurocognitive function. *Anesthesia and Analgesia*, [s. l.], 1 fev. 2010. DOI <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181af8015>.

Simonini, Alessandro *et al.* Advantages of ketamine in pediatric anesthesia. *De Gruyter*, [s. l.], 6 jun. 2022. DOI <https://doi.org/10.1515/med-2022-0509>.

Sinner B, Graf BM. Ketamine. *Handb Exp Pharmacol.* 2008;(182):313-33. doi: 10.1007/978-3-540-74806-9\_15. PMID: 18175098. Sleigh, J. *et al.* Ketamine – More mechanisms of action than just NMDA blockade. *Trends in anaesthesia and critical care.* Vol 4. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tacc.2014.03.002>

Smith, HAB *et al.* Society of Critical Care Medicine Diretrizes de Prática Clínica sobre Prevenção e Manejo da Dor, Agitação, Bloqueio Neuromuscular e Delirium em Pacientes Pediátricos Gravemente Enfermos com Consideração do Ambiente da UTI e Mobilidade Precoce. *Medicina Intensiva Pediátrica. Society of Critical Care Medicine* 2022, 23 (2), e74- e110. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002873>.

Slikker, William Jr *et al.* Ketamine-Induced Neuronal Cell Death in the Perinatal Rhesus Monkey. *Toxicological Sciences*, [s. l.], p. 145-158, 10 abr. 2007. DOI <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm084>.

Straiko, Megan M.W. *et al.* Lithium protects against anesthesia-induced developmental neuroapoptosis. *Anesthesiology*, [s. l.], 2009. DOI: [doi.org/10.1097%2FALN.0b013e31819b5eab](https://doi.org/10.1097%2FALN.0b013e31819b5eab).

Strong CE, Kabbaj M. On the safety of repeated ketamine infusions for the treatment of depression: Effects of sex and developmental periods. *Neurobiol Stress.* 2018 Sep 21;9:166-175. doi: 10.1016/j.ynstr.2018.09.001. PMID: 30450382; PMCID: PMC6236511.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. *Puericultura*. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/especiais/pediatria-para-familias/cuidados-com-a-saude/consulta-de-puericultura/>

Souza, Juliana Martins & Veríssimo, Maria de Lá O. Desenvolvimento infantil: análise de um novo conceito. *Revista Latino-americana de Enfermagem*. 2015. ISSN: [1518-8345](#) Volume/Número/Paginação/Ano: v. 23, n. 6, p. 1697-1104, nov./dez. 2015

Szántó, Dorottya *et al.* Pediatric Neuroanesthesia — a Review of the Recent Literature. *Patient Safety in Anesthesia : Current Anesthesiology Reports*, [s. l.], 6 out. 2022. doi: 10.1097/ACO.0000000000000630. PMID: 29985182.

Tashiro, Ayumu *et al.* NMDA-receptor-mediated, cell-specific integration of new neurons in adult dentate gyrus. *Nature* , [s. l.], 2007. DOI 10.1038/nature05028.

Tessari A, Sperotto F, Pece F, Pettenuzzo G, Porcellato N, Poletto E, Mondardini MC, Pettenuzzo A, Daverio M, Amigoni A. Is ketamine infusion effective and safe as an adjuvant of sedation in the PICU? Results from the Ketamine Infusion Sedation Study (KISS). *Pharmacotherapy*. 2023 Jul;43(7):622-631. doi: 10.1002/phar.2754. Epub 2022 Dec 29. PMID: 36567489.

Trujillo KA, Zamora JJ, Warmoth KP. Increased response to ketamine following treatment at long intervals: implications for intermittent use. *Biol Psychiatry*. 2008 Jan 15;63(2):178-83. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.02.014. Epub 2007 Jun 13. PMID: 17568566.

Trujillo, Keith A *et al.* The neurobehavioral pharmacology of ketamine: implications for drug abuse, addiction, and psychiatric disorders. *ILAR J*, [s. l.], 2011. DOI 10.1093/ilar.52.3.366.

Tyler , Marshall W *et al.* Classics in Chemical Neuroscience: Ketamine. *ACS Chem. Neurosci*, [s. l.], 2017. DOI <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.7b00074>.

Vallance, Patrick; Smart, Trevor G. The future of pharmacology. *British Pharmacological Society: Special Issue: A Special Issue to Commemorate the 75th Anniversary of the British Pharmacological Society*, [s. l.], 2 fev. 2009. DOI <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706454>.

Vari MR, Ricci G, Cavallo M, Pichini S, Sirignano A, Graziano S. Ketamine: From Prescription Anaesthetic to a New Psychoactive Substance. *Curr Pharm Des*. 2022;28(15):1213-1220. doi: 10.2174/1381612828666220510115209. PMID: 35538799.

Verma A, Moghaddam B. NMDA receptor antagonists impair prefrontal cortex function as assessed via spatial delayed alternation performance in rats: modulation by dopamine. *J Neurosci*. 1996 Jan;16(1):373-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-01-00373.1996. PMID: 8613804; PMCID: PMC6578732.

Vlerick L, Peremans K, Dockx R, Audenaert K, Baeken C, Saunders JH, Polis I. The long-term effects of single and repeated subanaesthetic ketamine administration on regional cerebral blood flow in healthy dogs measured with <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2019 Mar 30;285:18-24. doi: 10.1016/j.psychnres.2019.01.005.

Vranken, J H *et al*. Neuropathological findings after continuous intrathecal administration of S(+)-ketamine for the management of neuropathic cancer pain. *Pain*, [s. l.], 2005. DOI 10.1016/j.pain.2005.06.014.

Vutskits, Laszlo *et al*. Effect of ketamine on dendritic arbor development and survival of immature GABAergic neurons in vitro. *Toxicol Sci*, [s. l.], 2006. DOI <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj180>.

Volianskis, Arturas *et al*. Different NMDA receptor subtypes mediate induction of long-term potentiation and two forms of short-term potentiation at CA1 synapses in rat hippocampus in vitro. *J Physiol*, [s. l.], 2012. DOI <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.247296>.

Yang, Qiange; Long, Feiyu. MiRNA-384-5p targets GABRB1 to regulate ketamine-induced neurotoxicity in neurons. *Turk Neurosurg*, [s. l.], 2022. DOI <https://doi.org/10.5137/1019-5149.jtn.36367-21.2>.

Yon JH, Daniel-Johnson J, Carter LB, Jevtovic-Todorovic V. Anesthesia induces neuronal cell death in the developing rat brain via the intrinsic and extrinsic apoptotic pathways. *Neuroscience*. 2005;135(3):815-27. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.03.064. Epub 2005 Sep 8. PMID: 16154281.

Yuan W, Xiao Y, Zhang Y, Xiang K, Huang T, Diaby M, Gao J. Apoptotic mechanism of development inhibition in zebrafish induced by esketamine. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2024 Jan;482:116789. doi: 10.1016/j.taap.2023.116789. Epub 2023 Dec 15. PMID: 38103741.

Walkden, Graham J; Pickering, Anthony E; Gill, Hannah. Assessing Long-term Neurodevelopmental Outcome Following General Anesthesia in Early Childhood: Challenges and Opportunities. *Anesth Analg*, [s. l.], 2019. DOI 10.1213/ANE.0000000000004052.

Wanderer Jp, Rathmell Jp. Ketamine as an antidepressant: a brief research history. *Anesthesiology*. 2014 Jul;121(1):A29. doi: 10.1097/01.anes.0000450454.48366.e7. PMID: 24936933.

Warner Do, *et al*. Neuropsychological and Behavioral Outcomes after Exposure of Young Children to Procedures Requiring General Anesthesia: The Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) Study. *Anesthesiology*. 2018 Jul;129(1):89-105. doi:10.1097/ALN.0000000000002232. PMID: 29672337; PMCID: PMC6008202.

Warner, David O *et al.* Performance on the Operant Test Battery in young children exposed to procedures requiring general anaesthesia: the MASK study. *Br J Anaesth*, [s. l.], 2019. DOI 10.1016/j.bja.2018.12.020.

Wang K, Wang Y, Zhang T, Chang B, Fu D, Chen X. The Role of Intravenous Anesthetics for Neuro: Protection or Toxicity? *Neurosci Bull.* 2024 Aug 17. doi: 10.1007/s12264-024-01265-4. Epub ahead of print. PMID: 39153174.

Wang CX, Shuaib A. NMDA/NR2B selective antagonists in the treatment of ischemic brain injury. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2005 Apr;4(2):143-51. doi: 10.2174/1568007053544183.

Wang, Cheng *et al.* Relationship between ketamine-induced developmental neurotoxicity and NMDA receptor-mediated calcium influx in neural stem cell-derived neurons. *Neurotoxicology*, [s. l.], 2017. DOI 10.1016/j.neuro.2016.04.015.

Wilkinson, Samuel T *et al.* The Effect of a Single Dose of Intravenous Ketamine on Suicidal Ideation: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta- Analysis. *Am J Psychiatry*, [s. l.], 2018. DOI 10.1176/appi.ajp.2017.17040472.

Whitaker, Emmett E *et al.* Selective induction of IL-1 $\beta$  after a brief isoflurane anesthetic in children undergoing MRI examination. *J Anesth*, [s. l.], 2017. DOI 10.1007/s00540-016-2294-y.

Whittaker E, Dadabayev AR, Joshi SA, Glue P. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of ketamine in the treatment of refractory anxiety spectrum disorders. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2021 Dec 15;11:20451253211056743. doi: 10.1177/20451253211056743. PMID: 34925757; PMCID: PMC8679040.

Whitaker T, Farrand KF, Thase ME. A Phase 2 Open Label Study of Efficacy, Safety, and Tolerability of SLS-002 (Intranasal Racemic Ketamine) in Adults with MDD at Imminent Risk of Suicide. *Psychopharmacol Bull.* 2024 Mar 4;54(1):8-17. PMID: 38449472; PMCID: PMC10913863.

White, P F; Trevor, A J; Way, W L. Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology*, [s. l.], 1982. DOI <https://doi.org/10.1097/00000542-198202000-00007>.

Wojtas A, Bysiek A, Wawrzczak-Bargiela A, Szych Z, Majcher-Maślanka I, Herian M, Maćkowiak M, Gołombiowska K. Effect of Psilocybin and Ketamine on Brain Neurotransmitters, Glutamate Receptors, DNA and Rat Behavior. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 16;23(12):6713. doi: 10.3390.

Wright, L.K.M. *et al.* Behavioral effects associated with chronic ketamine or remacemide exposure in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, [s.l.], 2007. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2006.12.004>.

Wilkinson ST, Rhee TG, Joormann J, Webler R, Ortiz Lopez M, Kitay B, Fasula M, Elder C, Fenton L, Sanacora G. Cognitive Behavioral Therapy to Sustain the Antidepressant Effects of Ketamine in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *Psychother Psychosom.* 2021;90(5):318-327. doi: 10.1159/000517074. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34186531.

Webb, S J *et al.* Mechanisms of postnatal neurobiological development: implications for humandevelopment. *Dev Neuropsychol*, [s. l.], 2001. DOI 10.1207/S15326942DN1902\_2.

Wen C, Zhang M, Zhang Y, Sun F, Ma J, Hu L, Lin G, Wang X. Brain metabolomics in rats after administration of ketamine. *Biomed Chromatogr.* 2016 Jan;30(1):81-4. doi: 10.1002/bmc.3518. Epub 2015 Jun 23. PMID: 26014584.

Wojtas A, Bysiek A, Wawrzczak-Bargiela A, Szych Z, Majcher-Maślanka I, Herian M, Maćkowiak M, Gołombiowska K. Effect of Psilocybin and Ketamine on Brain Neurotransmitters, Glutamate Receptors, DNA and Rat Behavior. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 16;23(12):6713. doi: 10.3390.

Woodbridge Pd. Changing concepts concerning depth of anesthesia. *Anesthesiology.* 1957 Jul-Aug;18(4):536-50. doi: 10.1097/00000542-195707000-00002. PMID: 13444698.

Worrell SD, Gould TJ. Therapeutic potential of ketamine for alcohol use disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021 Jul;126:573-589. doi: 0.1016/j.neubiorev.2021.05.006. Epub 2021 May 11. PMID: 33989669.

Wright , L.K.M. *et al.* Behavioral effects associated with chronic ketamine or remacemide exposure in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, [s.l.], 2007. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2006.12.004>.

White PF, WAY WL, TREVOR AJ. Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology.* 1982 Feb;56(2):119-36. doi: 10.1097/00000542-198202000-00007. PMID: 6892475.

Wu X, Wen G, Yan L, Wang Y, Ren X, Li G, Luo Y, Shang J, Lu L, Hermenean A, Yao J, Li B, Lu Y, Wu X. Ketamine administration causes cognitive impairment by destroying the circulation function of the glymphatic system. *Biomed Pharmacother.* 2024 Jun;175:116739. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116739. Epub 2024 May 16. PMID: 38759288.

Xiao, J. *et al.* Potential Neurotoxicity of Ketamine in the Developing Rat Brain. *Toxicol Sci*, [s.l.], 2009. DOI <https://doi.org/10.1093%2Ftoxsci%2Fkfn270>.

Xu, Haiyang *et al.* The role of miR-124 in modulating hippocampal neurotoxicity

induced by ketamine anesthesia. *Int J Neurosci*, [s. l.], 2015. DOI 10.3109/00207454.2014.919915.

Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, Pereira EFR, Albuquerque EX, Thomas CJ, Zarate CA Jr, Gould TD. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev*. 2018 Jul;70(3):621-660. doi: 10.1124/pr.117.015198. Erratum in: *Pharmacol Rev*. 2018 Oct;70(4):879. doi: 10.1124/pr.116.015198err. PMID: 29945898; PMCID: PMC6020109.

Zaccariello, Michael J *et al*. Patterns of neuropsychological changes after general anaesthesia in young children: secondary analysis of the Mayo Anesthesia Safety in Kids study. *Br J Anaesth*, [s. l.], 2019. DOI 10.1016/j.bja.2019.01.022.

Zhang , Li-Min *et al*. S-ketamine administration in pregnant mice induces ADHD- and depression-like behaviors in offspring mice. *Behavioural Brain Research*, [s. l.], 5 set. 2023. DOI <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.113996>.

Zeng, Nan *et al*. Effects of Physical Activity on Motor Skills and Cognitive Development in Early Childhood: A Systematic Review. *Biomed Res Int* ., [s. l.], 13dez. 2017. DOI 10.1155/2017/2760716

Zendehboudi M, Vesal N. Comparison of cardiopulmonary effects of propofol, ketamine-propofol and isoflurane anesthesia in the domestic chicken (*Gallus gallus domesticus*). *Vet Anaesth Analg*. 2024 Sep-Oct;51(5):449-457. doi: 10.1016/j.vaa.2024.06.005. Epub 2024 Jun 18. PMID: 39142984.

ZHU, Shuja *et al*. Mechanism of NMDA Receptor Inhibition and Activation. *Cell Press*. DOI: 10.1016/j.cell.2016.03.028.

## 9. COMPROVANTE DE SUBMISSÃO/ACEITE DE ARTIGO CIENTÍFICO



## ANEXOS

### ANEXO 1 - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Resolução 466/2012 CNS/CONEP)

#### TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado

Sr.(a) \_\_\_\_\_,

responsável pelo menor: \_\_\_\_\_

Solicitamos a sua autorização para realizarmos pesquisa intitulada “REPERCUSSÕES EM LONGO PRAZO NO REPERTÓRIO COGNITIVO E COMPORTAMENTAL DE CRIANÇAS PÓS- ANESTESIADAS COM CETAMINA”, que está sendo realizada pelos pesquisador Paulo Monteiro dos Santos Filho, sob orientação da prof. Dra. Cristiane do Socorro Ferraz Maia.

Com esse estudo, objetiva avaliar desordens neurológicas e parâmetros oxidativos e imunológicos ocasionadas pela cetamina em pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.

Informamos que o(a) Senhor(a) tem a garantia de acesso, em qualquer etapa do estudo, a qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e, caso sinta necessidade, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará.

O(A) Senhor(a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa e, caso seja solicitado, terá acesso a todas as informações. Não existirão despesas ou compensações pessoais para o participante em qualquer fase do estudo.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos (meio acadêmico e científico) e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS Nº 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao **sigilo e confidencialidade dos dados coletados**. Os resultados da pesquisa não serão em nenhuma hipótese divulgados dados que permitam a sua identificação.

Este termo consta de duas vias, sendo que uma ficará com o(a) Senhor(a) e a outra com os pesquisadores responsáveis. Abaixo está o consentimento livre e esclarecido para ser assinado, caso não tenha restado qualquer dúvida

**ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:**

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa e que me sinto perfeitamente esclarecido(a) sobre o conteúdo da mesma, ficando claros para mim os propósitos da pesquisa e as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Declaro ainda que por minha **livre vontade, aceito participar da pesquisa** e cooperar com todas as informações, podendo retirar meu consentimento a qualquer momento sem necessidade de justificar o motivoda desistência, sem penalidades.

Belém, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável

Declaro que assisti a explicação dos pesquisadores ao entrevistado, que compreendeu e retirou suas dúvidas, assim como eu, sobre tudo o que será realizado na pesquisa.

\_\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido desse profissional para participar desse estudo.

\_\_\_\_\_  
(Pesquisador responsável)

\_\_\_\_\_  
Pesquisador responsável:

Paulo Monteiro dos Santos Filho  
Rg: 3850251                      CPF: 008515852-64  
Endereço: Travessa Dr. Moraes, 1225, bairro Batista Campos.  
Belém-Pa.Cep: 66045-0590  
Telefone: 98535-5735  
Email: paulo.filho@icb.ufpa.br

Cristiane do Socorro Ferraz Maia

CPF: 42416981234

Endereço: Universidade Federal do Pará. Rua Augusto Corrêa, 01, Guamá,  
Belém-Pa.Cep:66075-110

Telefone: 99161-3690 Email: [crismaia@ufpa.br](mailto:crismaia@ufpa.br)

## ANEXO 2 - TERMO DE COMPROMISSO DO PESQUISADOR

Ao Comitê de Ética em Pesquisa – CEP DA FSCMPA

Eu, Paulo Monteiro dos Santos Filho, que realizarei a pesquisa intitulada **“REPERCUSSÕES EM LONGO PRAZO NO REPERTÓRIO COGNITIVO E COMPORTAMENTAL DE CRIANÇAS PÓS-ANESTESIADAS COM CETAMINA”**, declaro que:

- Estou ciente e assumo o compromisso de cumprir os termos da resolução n.º 466/2012, de 12 de Dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde e demais resoluções complementares à mesma, será conduzido conforme requisitos e diretrizes estipuladas e toda a regulamentação complementar relativa à ética em pesquisa que envolva seres humanos.
  - Assumo o compromisso de zelar pela privacidade e pelo sigilo das informações, que serão obtidas e utilizadas para o desenvolvimento da pesquisa;
  - Os materiais e as informações obtidas no desenvolvimento deste trabalho serão utilizados apenas para se atingir o(s) objetivo(s) previsto(s) nesta pesquisa e não serão utilizados para outras pesquisas sem o devido consentimento dos voluntários;
  - Os materiais e os dados obtidos ao final da pesquisa serão arquivados sob a responsabilidade da pesquisadora responsável pelo estudo, que também será responsável pelo descarte dos materiais e dados, caso os mesmos não sejam estocados ao final da pesquisa.
- Não há qualquer acordo restritivo à divulgação pública dos resultados;
- Os resultados da pesquisa serão tornados públicos através de apresentação em encontros científicos ou publicação em periódicos científicos, quer sejam favoráveis ou não, respeitando-se sempre a privacidade e os direitos individuais dos sujeitos da pesquisa;
  - O CEP será comunicado da suspensão ou do encerramento da pesquisa por meio de relatório apresentado anualmente ou na ocasião da suspensão ou do encerramento da pesquisa com a devida justificativa;
  - O CEP será imediatamente comunicado se ocorrerem efeitos adversos, resultantes desta pesquisa, com o voluntário;

Belém, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

---

Paulo Monteiro dos Santos Filho

Rg: 3850251

CPF: 008515852-64

Endereço: Travessa Dr. Moraes, 1225, bairro Batista Campos. Belém-Pa.Cep:

66045-0590 Telefone: 98535-5735

Email: paulo.filho@icb.ufpa.br