



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

KÍSSILA MÁRVIA MATIAS MACHADO FERRARO

**REPERCUSSÕES COMPORTAMENTAIS EM LONGO PRAZO DA CETAMINA
COMO SEDATIVO NA TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA: MODELO
EXPERIMENTAL IN VIVO**

BELÉM-PA

2023

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

**REPERCUSSÕES COMPORTAMENTAIS EM LONGO PRAZO DA CETAMINA
COMO SEDATIVO NA TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA: MODELO
EXPERIMENTAL *IN VIVO***

Autora: Kíssila Márvia Matias Machado Ferraro

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Cristiane do Socorro Ferraz Maia

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Luanna de Melo Pereira Fernandes

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

2023

DEDICATÓRIA/AGRADECIMENTOS

Dedico essa tese ao meu colega de trabalho, mas anteriormente preceptor na residência médica, o gênio Dr. Emmerson Carlos Franco de Farias que foi o primeiro a colocar em minha mente e coração a idéia da pós-graduação *stricto senso*.

Dedico esse início de trajetória à minha querida orientadora que sempre me impulsionou a desvendar o belo mundo do desconhecido e sempre me incentivou dizendo que a docência é para mim.

Também dedico essa vitória ao meu marido Victor Ferraro por seu apoio incondicional.

Agradeço a minha amorosa família que sempre me incentivou nos estudos e bradou por cada realização conquistada.

Agradeço aos amigos pelas energias positivas, compreensão nos momentos difíceis e por continuarem ao meu lado.

Agradeço aos membros do LAFICO e laboratórios parceiros, incríveis e admiráveis professores, colegas mestrands, doutorands, alunos de iniciação científica, que tornaram esse período mais alegre/descontraído e enriquecedor.

Agradeço aos professores do programa FARMABIO pela transferência de conhecimento.

Agradeço a UFPA, minha casa, meu lar, por me acolher mais uma vez, e onde desejo sempre ficar.

RESUMO

A cetamina é usada clinicamente em crianças gravemente doentes como adjuvante da sedação, apesar dos efeitos psicodélicos que caracterizam essas drogas análogos da fenciclidina. Poucos estudos relatam as consequências em longo prazo da sedação por cetamina em altas doses durante o neurodesenvolvimento, cujas alterações comportamentais já foram observadas. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi investigar as repercussões em longo prazo no comportamento de ratos expostos ao protocolo de sedação com cetamina no período da infância. Vinte e um ratos Wistar machos (22 DPN) receberam cetamina (40 mg/kg/dia; intraperitoneal; n = 11) ou solução salina (n = 10). Dezesesseis dias após o término do protocolo de administração, os animais foram submetidos aos testes comportamentais do campo aberto, tarefa de reconhecimento de novo objeto, labirinto em cruz elevado (LCE), e nado forçado. Os animais que receberam o protocolo de cetamina aumentaram a deambulação espontânea, mensurada através da distância central percorrida e o *rearing* no campo aberto. Além disso, aumentaram o número de entradas nos braços abertos e a avaliação de risco (RA) no LCE. No teste de nado forçado, exibiram maiores escores no tempo de imobilidade, característico de comportamento do tipo depressivo. Este estudo demonstrou pela primeira vez os efeitos comportamentais deletérios em longo prazo, tais como depressão e aumento da avaliação de risco, exibidos pelo protocolo de sedação com cetamina em modelo de murinos na infância. Este estudo experimental responde a algumas perguntas e “põe em xeque” a segurança da cetamina. Uma melhor compreensão dos efeitos adversos da cetamina na pediatria é uma preocupação para a saúde pública e pode fornecer novos *insights* sobre estratégias de prevenção e novas abordagens terapêuticas em neuropsiquiatria e terapia intensiva.

Palavras-chave: sedação, cetamina, comportamento, pediatria, abstinência, depressão, infância.

ABSTRACT

Background: Clinically, ketamine is used in critically ill children as an adjunct to sedation, albeit the psychedelic effects which characterizes these phencyclidine-like drugs. Few studies have reported the long-term consequences elicited by sedation by ketamine at high doses during the neurodevelopment, which behavioural changes has been reported. Our hypothesis was that ketamine PICU protocol exposure in infancy would have long-term repercussions on behavioural adolescence. Methods: Twenty-one male *Wistar* rats (22 PND) received ketamine (40 mg/kg/day; intraperitoneally; $n=11$) or saline ($n=10$). After sixteen days of administration protocol, animals were submitted to behavioural tests through open field, elevated plus maze (EPM), object recognition, and forced swimming tasks. Results: Animals that received ketamine protocol increased the central distance travelled and rearing in open field apparatus, as a well as the number of entries on open arms and the risk assessment (RA) in EPM equipment. In forced swimming test, ketamine animals exhibited higher scores in immobility time. Conclusion: Our study demonstrated for the first time the long-term hazardous effects as depression and increased risk assessment displayed by ketamine sedation protocol in infant murine models. This experimental study answers some questions and put in check the safety of ketamine. A better understanding of danger effects of ketamine in infant is a concern for public health and may provide new insights into prevention strategies and novel therapeutic approaches in neuropsychiatry and intensive care unit.

Keywords: Sedative, ketamine, behavioural, paediatric, withdrawal, depression, infancy

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Linha do tempo: um breve histórico da cetamina

Figura 2 – Fórmula molecular da cetamina e características farmacodinâmicas de seus enantiômeros

Figura 3 – Composição corporal conforme a faixa etária.

Figura 4 - Fórmula estrutural da cetamina e seus enantiômeros e metabólitos.

Figura 5 - Farmacocinética da cetamina com ênfase na faixa etária pediátrica e na Unidade de Terapia Intensiva pediátrica.

Figura 6 – Mecanismo de ação da cetamina.

Figura 7 – Mecanismo de neurotoxicidade induzida pela retirada da cetamina, *withdrawal*.

Figura 8 – Farmacodinâmica na abstinência da cetamina.

Figura 9 – Efeitos deletérios e terapêuticos da cetamina.

Figura 10 – Mecanismos relacionados a neuroplasticidade com respectiva faixa etária.

Figura 11 - Código de marcação das caudas dos animais

Figura 12 - Desenho experimental.

Figura 13 - Esquema dos testes de comportamento

Figura 14 - Arena utilizada no teste do campo aberto

Figura 15 – Tarefa de Reconhecimento de novo objeto

Figura 16 – Diagrama esquemático do aparato do labirinto em Cruz Elevado

Figura 17 – Desenho esquemático do aparato para o teste do nado forçado

Figura 18 - Efeitos em longo prazo na pediatria após protocolo de sedação com 40 mg/kg/dia de cetamina por cinco dias no desempenho motor espontâneo no teste de campo aberto em modelo de murinos.

Figura 19 - Efeitos em longo prazo na emocionalidade na pediatria após protocolo de sedação com 40 mg/kg/dia de cetamina por cinco dias no desempenho motor espontâneo no teste de campo aberto em modelo de murinos.

Figura 20 - Efeitos em longo prazo da exploração na pediatria após protocolo de sedação com 40 mg/kg/dia de cetamina por cinco dias no desempenho motor espontâneo no teste de campo aberto em modelo de murinos.

Figure 21 - Efeitos em longo prazo da memória na pediatria após protocolo de sedação com 40 mg/kg/dia de cetamina por cinco dias na tarefa de reconhecimento de objetos em modelo de murinos.

Figure 22 - Efeitos em longo prazo no comportamento do ansioso na pediatria após protocolo de sedação com 40 mg/kg/dia de cetamina por cinco dias no teste do Labirinto em cruz elevado (LCE) em modelo de murinos.

Figura 23 - Efeitos em longo prazo da avaliação de risco na pediatria após protocolo de sedação com 40 mg/kg/dia de cetamina por cinco dias no teste do Labirinto em cruz elevado (LCE) em modelo de murinos.

Figure 24 - Efeitos em longo prazo de comportamento do tipo depressivo na pediatria após protocolo de sedação com 40 mg/kg/dia de cetamina por cinco dias no teste do Nado Forçado em modelo de murinos.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Efeitos a longo prazo demonstrando alterações na tigmotaxia e avaliação de risco na pediatria após protocolo de sedação com 40 mg/kg/dia de cetamina por cinco dias no teste do Labirinto em cruz elevado (LCE) em modelo de murinos.

LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS

UTIP: Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

PCP: fenciclidina

NMDA: N-methyl-D-aspartato

NMDAr: receptor de N-methyl-D-aspartato

GABA: ácido gama-aminobutírico

AMPA: ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico

EAS: exacerbação da asma severa

LCR: líquido cefalorraquidiano

BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro

S100B: S100 beta

GSK-3: glicogênio sintase quinase-3

mTORC1: alvo mamífero do complexo 1 da rapamicina

SNC: Sistema nervoso central

NIH: Instituto Nacional de saúde

DPN: Dias pós-natal

CPF: córtex pré-frontal

NOS: óxido nítrico sintase

CSP: patologias de estresse crônico

LCE: Labirinto em Cruz Elevado

AR: Avaliação de risco

NF-kB: fator nuclear kappa B

%TBA: percentagem de tempo no braço aberto

EBF: Entrada no braço fechado

SPA: Posição de atenção esticada

LAFICO: Laboratório de Farmacologia da Inflamação e do Comportamento

KISS: *Ketamine Infusion Sedation Study*

AINEs: Anti-inflamatórios não esteroidais

SARNePI: Sociedade Italiana de Anestesia Neonatal e Pediátrica e Cuidados Intensivos

SCCM: *Society of Critical Care Medicine*

ESPNIC: Sociedade Européia de Terapia Intensiva Pediátrica e Neonatal

FDA: *Food and Drug Administration*

Nac: núcleo acumbens

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS	16
3. MATERIAIS E MÉTODOS	17
3.1 ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO.....	17
3.2 PROTOCOLO DE SEDAÇÃO COM CETAMINA	17
3.3 ENSAIOS COMPORTAMENTAIS	19
3.3.1 Teste do Campo aberto	20
3.3.2 Tarefa de Reconhecimento de novo objeto	21
3.3.3 Teste do Labirinto em Cruz elevada	22
3.3.4 Avaliação de risco	23
3.3.5 Teste do Nado forçado	24
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	24
4. RESULTADOS	26
5. DISCUSSÃO	32
6. CONCLUSÕES.....	36
7. REFERÊNCIAS.....	37
8. ACEITE DO COMITE DE ÉTICA E PESQUISA	48
9. COMPROVANTE DE SUBMISSÃO/ACEITE DE ARTIGO CIENTÍFICO..	49

1 INTRODUÇÃO

Como “impressões na areia”, as repercussões em longo prazo nos pacientes pós alta da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) costumam ser dotadas de grande curiosidade quanto a sua gênese, visto que, doenças psicológicas estão sendo identificadas mesmo após anos de alta da unidade (KO et al., 2022).

Pesquisas sobre esse tema surgem, pois a UTIP é composta de pacientes pediátricos estratificados em diferentes faixas etárias iniciando no período pré-natal (da concepção ao nascimento) e findando na adolescência (10 a 20 anos). Nesse ínterim tem-se o período pós-natal: neonato (0-28 dias), lactente (29 dias a 2 anos), pré-escolar (2 a 7 anos) e escolar (7 a 10 anos) (LÓPEZ, LAURENTYS-MEDEIROS, 2001, apud NARDES, PASTURA, 2021).

Esses indivíduos recebem constantemente analgosedativos, durante o período de internação, devido a ocorrência de intervenções associadas ao desconforto físico/emocional com duração prolongada, como a ventilação mecânica invasiva (SPEROTTO et al., 2021; TESSARI et al., 2022). Essa e outras intervenções como procedimentos invasivos de inserção de sondas e catéteres, assim como o uso de muitos medicamentos simultaneamente, e ambiente com barulho e luz em excesso, tornam a UTIP um ambiente estressor (MONDARDINI et al., 2023).

Visando o conforto na terapia intensiva pediátrica, a fim de nortear a escolha dos medicamentos com melhor efeito terapêutico, minimizando condutas com subdoses ou sobredoses que geram dor e angústia/agitação durante uso, ou delirium e síndrome de abstinência iatrogênica na retirada, estudos como o de Van Dijk e Ista (2022) direcionaram novas estratégias com ferramentas de avaliação numéricas. Porém, a inexistência da padronização de protocolo de sedoanalgesia na UTIP em nível mundial, resulta em maior atenção às diretrizes que são constantemente revisadas sobre o tema (MONDARDINI et al., 2023).

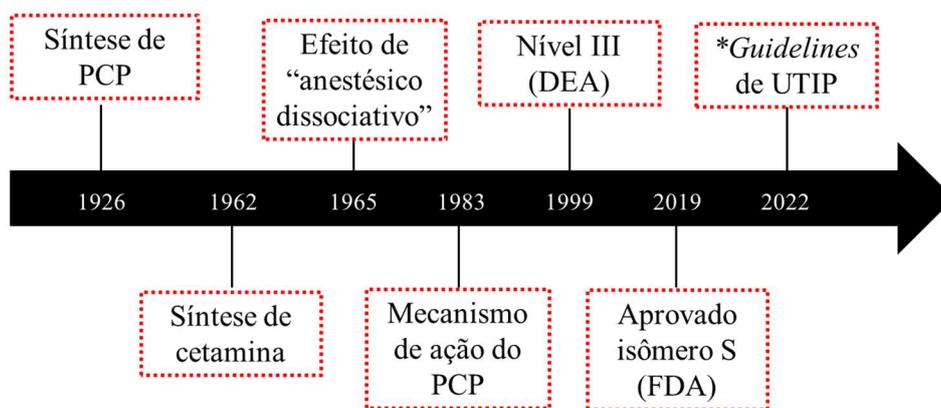
Como pioneira, em 2006, a Sociedade de Terapia Intensiva Pediátrica indicou como arsenal terapêutico opióides, benzodiazepínicos, hidratato de cloral, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e fármacos alfa 2 agonista (clonidina) (PLAYFOR et al., 2006). Após dez anos, a Sociedade Européia de Terapia Intensiva Pediátrica e Neonatal (ESPNIC) identificou ferramentas de avaliação para vigilância de analgesia, sedação, delirium e abstinência

(HARRIS et al., 2016). Somente em 2022 surgiram recomendações formais do uso da cetamina na UTIP com a Sociedade Italiana de Anestesia Neonatal e Pediátrica e Cuidados Intensivos (SARNePI) que a recomendou para sedação difícil, e a *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) que indicou a cetamina como segunda escolha na sedação (AMIGONI et al., 2022; SMITH et al., 2022). Porém, qual o fundamento de seu uso?

1.1 USO CLÍNICO DA CETAMINA

A cetamina foi criada na década de 60 pelo farmacêutico americano Calvin Stevens no laboratório Parke & Davis, derivada de uma substância psicodélica, a fenciclidina (PCP) (SMITH; LARIVE; ROMANELLI, 2002; MORGAN; CURRAN, 2011). Em 1999, seu uso passou a ser terapêutico, por ter efeito analgésico, sedativo e anestésico, de forma dose dependente, e classificado em nível III de segurança por possuir moderado potencial de abuso (ANNETA et al., 2005; CORAZZA; ASSI; SCHIFANO, 2013; DEA, 2023). Em março de 2019, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a esketamina, o S-enantiômero da cetamina, para depressão resistente ao tratamento (KIM et al., 2019). A figura 1 apresenta uma linha do tempo do surgimento da cetamina.

Linha do tempo – Um breve histórico da cetamina



*SCCM (Society of Critical Care Medicine) e SARNePI (European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care).

Figura 1 - Um breve histórico da cetamina. Fonte: protocolo de pesquisa adaptado de VOLLENWEIDER; KOMETER, 2010.

Essa metamorfose do recreativo para o terapêutico tornou a cetamina um potencial para uso na UTIP. Desse modo, sua segurança começou a ser questionada em estudos como o de Tessari e cols. (2022) que evidenciaram baixa repercussão hemodinâmica no protocolo *ketamine infusion Sedation Study* (KISS). No entanto, suas propriedades farmacológicas tornam compreensível a dualidade de sua segurança.

1.1.1 Estrutura química

A cetamina é quimicamente conhecida como [2-O-clorofenil-2-(metilamino) ciclohexanona]. É uma mistura racêmica composta por igual quantidade de dois isômeros (R- e S- enantiômeros), imagens especulares entre si que não são sobreponíveis. Devido à existência de apresentações dos medicamentos na forma racêmica e como S-isômero, as investigações das afinidades com receptores e possíveis efeitos tem ocorrido. Como exemplo, a dextrocetamina, isômero-S, tem maior afinidade em antagonizar o receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) do que o isômero -R e portanto apresenta menos efeitos indesejáveis em longo prazo, tais como alterações cognitivas e relacionadas aos efeitos psicodélicos por precisar de menores doses para ter efeito analgésico ou anestésico (JELEN et al., 2021; VOLLENWEIDER, KOMETER, 2010).

Segundo Bonaventura e cols. (2021), o enantiômero -S tem maior afinidade aos receptores opióide mu e kappa no cortex pré-frontal (CPF), que resulta em hiperlocomoção, e aumento da atividade metabólica e do tônus de dopamina no córtex pré-frontal medial (mPFC), o que justifica um maior risco de abuso. O R- isômero, ainda em estudo, demonstrou maior afinidade com receptor do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), reduzindo o tempo de imobilidade e hiperlocomoção em testes com animais, sugerindo menor risco de adição e efeito antidepressivo (BONAVENTURA et al., 2021). A figura 2 ilustra os isômeros e suas propriedades.

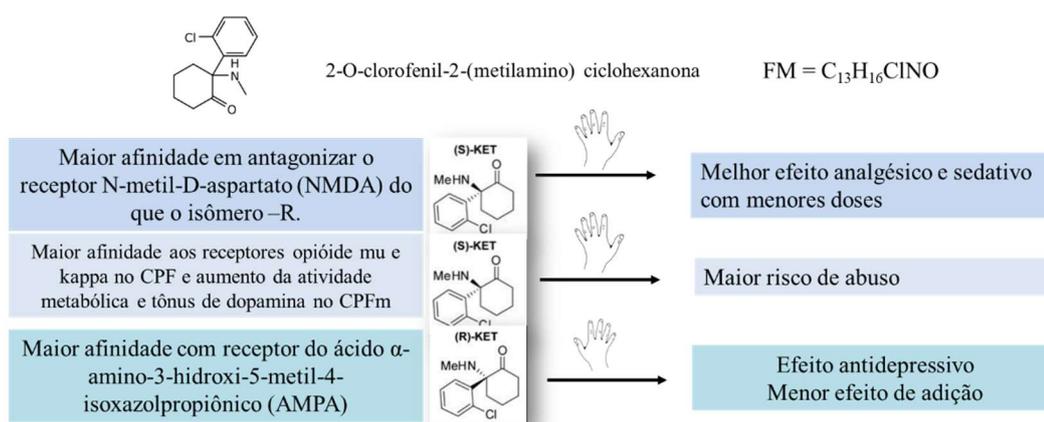


Figura 2 - Fórmula molecular da cetamina e características farmacodinâmicas de seus enantiômeros. Fonte: Protocolo de pesquisa.

1.1.2 Farmacocinética da cetamina com ênfase na pediatria e UTIP

Peculiaridades pediátricas como alteração na composição corporal e imaturação de órgãos e sistemas tornam a cinética das drogas menos previsível do que no adulto (VAN DEN ANKER et al., 2018; VALENTINE, KUMMICK, 2022). Essas alterações são mais evidentes na fase neonatal. Já na idade entre 5 e 15 anos a ligação protéica e o estado de equilíbrio não diferem de forma estatisticamente significativa do adulto (DUARTE, 1994).

A farmacocinética envolve absorção, distribuição, metabolismo e excreção/eliminação de drogas. Em UTIP ocorre influência na absorção por fatores específicos do paciente como pH gástrico, fluxo sanguíneo regional, área de superfície, motilidade e estado de ingestão nutricional. Por isso, alternativas de administração devem ser consideradas no doente crítico que forneça absorção completa ou 100% de biodisponibilidade (VALENTINE, KUMMICK, 2022).

A via terapêutica prioritária de administração da cetamina com 100% de biodisponibilidade é a intravenosa, podendo ser realizada em infusão contínua ou intermitente, pois seu tempo de meia-vida é curto (7 a 11 minutos). Outras vias de administração, tais como intramuscular, retal e peridural também são utilizadas (CARTÁGENES et al., 2019; GALES; MAXWELL, 2018; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012). Devido a via de uso determinar a biodisponibilidade, estudos avaliaram que a via oral tem se assemelhado a sublingual e bucal em 26% (SIMONS, 2022). O conhecimento de outras vias contribui com a prática segura para alternativa futura de substituição à via intravenosa. Porém, devido ao seu efeito dissociativo, o uso recreativo tem se expandido, possuindo diversas vias, inclusive a inalatória (CARTÁGENES et al., 2019).

Dados específicos na pediatria são escassos, mas sabe-se que em crianças, adolescentes e adultos, a via intranasal apresenta biodisponibilidade de 35 a 50%. O tempo de pico no plasma em crianças de 2 a 9 anos varia conforme a via de administração em aproximadamente 20 minutos para intranasal e 45 minutos para retal. Em crianças de 2 a 6 anos, se for realizado a administração pela via intranasal, o efeito sedativo inicia em 5 a 8 minutos com duração de 34 a 46 minutos. Se a via oral for escolhida, o início da sedação é dependente da dose (menor tempo com maior dose) (TAKETOMO, 2022).

Em modelos animais, a cetamina é comumente administrado por via intraperitoneal, subcutâneo ou intraventricular. A via intraperitoneal é rapidamente absorvida, pois envolve

uma superfície ampla e ricamente vascularizada, sendo assim os fármacos chegam à circulação sistêmica com velocidade elevada (FANTONI; CORTOPASSI, 2008).

A cetamina com seu peso molecular de 238 g/mol, pKa 7.5 e apenas 27% de ligação proteica confere características de ampla solubilidade em água e lipídios, permitindo sua formulação em solução aquosa, apresentando facilidade em atravessar a barreira hematoencefálica, atingindo níveis séricos no Sistema Nervoso Central (SNC). Por isso, possui fácil distribuição pelo corpo com volume de distribuição médio ponderado de 252L/70 kg (95% CI, 200 a 304 L/70 kg e depuração média ponderada de 79 L/h (a 70 kg; 95% CI, 69 a 90 L/h a 70 kg), para valores alométricos entre crianças (KAMP et al., 2020).

Como a composição da água corporal varia amplamente durante o crescimento, a cetamina apresenta um menor volume de distribuição na pediatria em comparação com o adulto (SIMONINI et al., 2022). Na UTIP, alterações no débito cardíaco, fluxo sanguíneo regional, permeabilidade capilar e volume tecidual afetam a distribuição da droga (VALENTINE, KUMMICK, 2022). A figura 3 ilustra a composição corporal conforme a faixa etária.

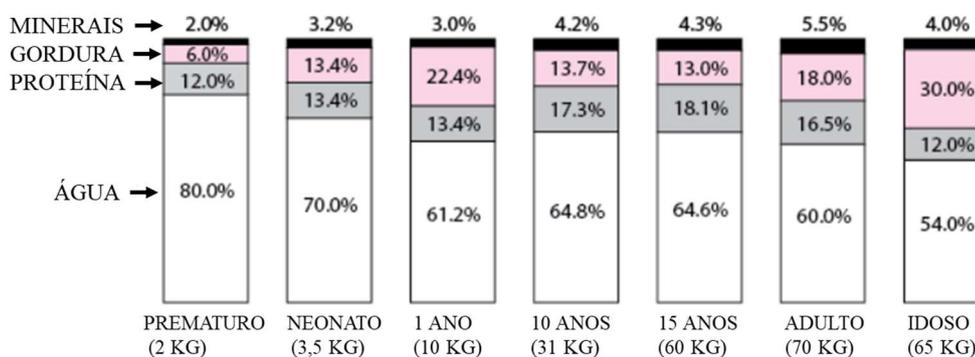


Figura 3 – Composição corporal conforme a faixa etária. Fonte: Adaptado de BECHARD, WROE, ELLIS, 2008.

Após rápida distribuição, cerca de 80% do processo de excreção da cetamina ocorre pela metabolização hepática pelo citocromo P450, no qual seus principais metabólitos estão apresentados na figura 4.

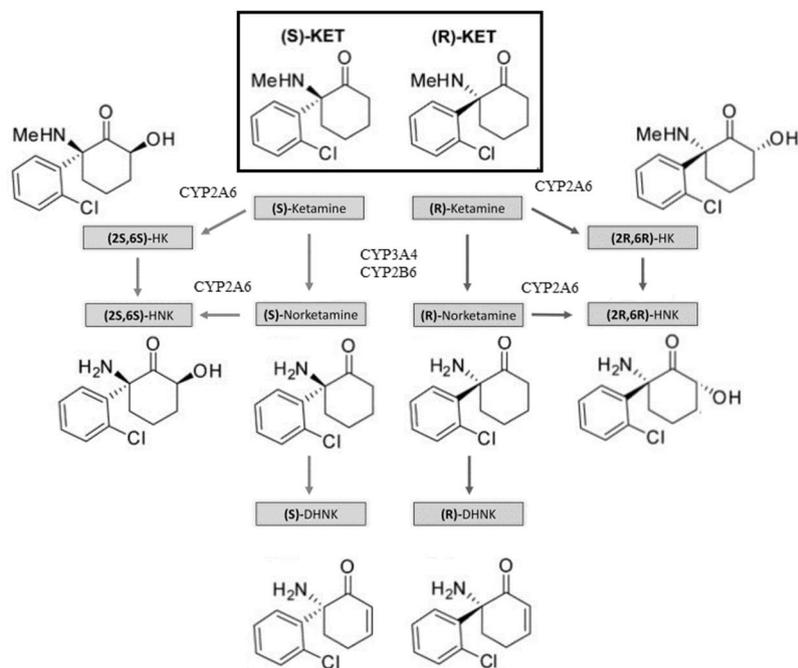


Figura 4 – Fórmula estrutural da cetamina e seus enantiômeros e metabólitos. Legenda: HK, hidroxicetamina; HNK, hidroxinorcetamina; DHNK, dehidronorcetamina. Fonte: Protocolo de pesquisa.

Seus metabólitos têm atividades independentes do antagonismo do receptor NMDA, podendo alterar a função de circuitos neurais de domínios cognitivos por meio de mecanismos únicos (ZANOS et al., 2016; RIGGS et al., 2021). A norketamina, quando administrada por via intravenosa, atinge pico de concentração sanguínea em 30 minutos, tem 1/5 a 1/3 da potência da cetamina, podendo prolongar seu efeito se realizada infusão contínua ou doses repetidas, uma vez que, a meia-vida de eliminação é de aproximadamente cinco horas. É metabolizada principalmente pelo CYP3A4, mas também por CYP2C9 e CYP2B6 (FANTONI; CORTOPASSI, 2008; MION; VILLEVIEILLE, 2013; WRIGHT, ANDERSON, 2022).

A diminuição da atividade enzimática do sistema citocromo P450 presente em neonatos e crianças de até 1 ano de idade, assim como em pacientes de UTIP com hipotermia e queimaduras, revela a necessidade de maiores doses para atingir um efeito mais duradouro de sedação (VALENTINE, KUMMICK, 2022).

Por sua vez, a excreção pela urina e fezes na sua forma inalterada corresponde a 10% da sua biodisponibilidade. No entanto, outras formas de excreção são possíveis, tais como a intestinal (pela bile) e pulmonar (CARTÁGENES et al., 2019; GALES; MAXWELL, 2018). Na pediatria a taxa de filtração glomerular varia conforme a faixa etária, porém é na neonatologia que se encontra a menor taxa, assim como menor excreção biliar por diminuição de enzimas transportadoras. Na UTIP tanto a disfunção renal quanto hepática pode prolongar a depuração e a eliminação da droga e aumentar sua meia-vida (VALENTINE, KUMMICK, 2022). A figura 5 ilustra a farmacocinética da cetamina.

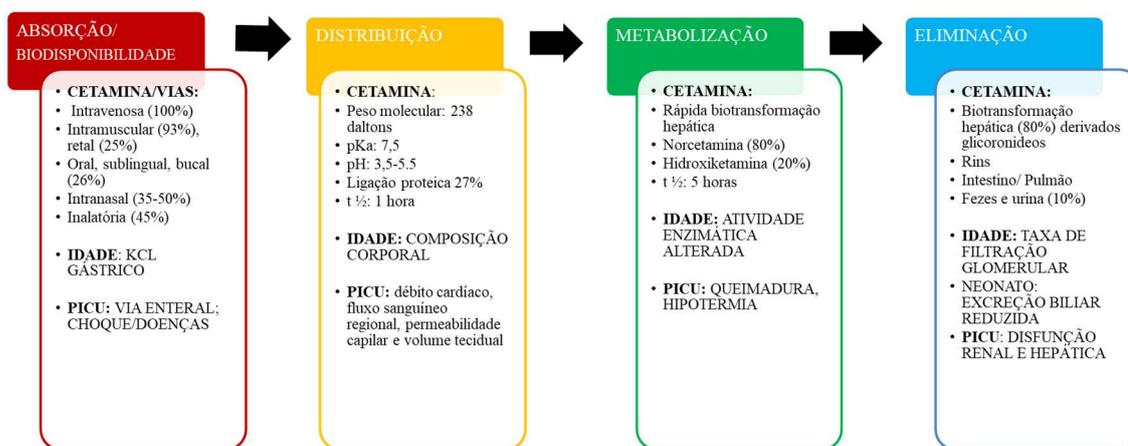


Figura 5- Farmacocinética da cetamina com ênfase na faixa etária pediátrica e na Unidade de Terapia Intensiva pediátrica. Fonte: Protocolo de Pesquisa.

1.1.4 Farmacodinâmica durante e após a biodisponibilidade da cetamina

Por sua vez, o efeito da cetamina no organismo foi inicialmente elucidado em 1983 por meio de seu precursor, a fenciclidina, como antagonista dos receptores NMDA. A inibição não seletiva da cetamina no receptor pós-sináptico impede o influxo de cálcio para a célula neuronal, impedindo a despolarização sináptica e consequentemente afetando o potencial de longa duração (KOHR; DURIEUX, 1998).

Posteriormente, a cetamina demonstrou agir de forma direta e indireta mais abrangente, além do antagonismo não competitivo do receptor NMDA, interferindo no receptor ácido gama-aminobutírico (GABA) dos interneurônios gabaérgicos, ativando o receptor AMPA, alterando a sinalização do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e tropomiosina quinase B, além do alvo mamífero do complexo 1 da rapamicina (mTORC1) (LI et al., 2010). Na via gabaérgica, a cetamina é agonista dos receptores gabaérgicos, gerando propriedades anestésicas. Além disso, este anestésico é ativador dos receptores AMPA, apresentando rápido efeito

antidepressivo (LI; VLICIDES, 2016; NATOLI, 2020). Como antagonista do receptor NMDA, a cetamina gera anestesia dissociativa, amnésia, inibição da percepção do sensorio e analgesia, além de produzir efeito de hipnose quando inibe canais cíclicos ativados por hiperpolarização (HCN) (LI; VLICIDES, 2016; NATOLI, 2020).

Além disso, a cetamina também tem como alvo a sinalização da quinase regulada por sinal extracelular, seguido da glicogênio sintase quinase-3 (GSK-3) e rompimento da habênula lateral (NUNES-PEREZ et al., 2021; YANG et al., 2018). Outros mediadores neuroquímicos afetados são os sistemas de receptores monoaminérgicos, opióides, colinérgicos e adenosinérgicos. Sabe-se que o sistema adenosinérgico está envolvido na redução da atividade motora produzida pela cetamina, por meio do receptor A2a de adenosina (MANDRYK et al., 2005). Tanto os efeitos terapêuticos quanto adversos são compreendidos quando comparamos os alvos da cetamina nos diversos locais de ação. Na via opioide, a cetamina é agonista dos receptores opióides mu, gama, kapa e sigma, exercendo efeito de antinocicepção central.

Outro mecanismo associado à cetamina é o bloqueio de canais dependentes de voltagem de sódio, causando redução da atividade parassimpática, efeito inotrópico negativo cardíaco (por redução da entrada de cálcio), e efeito analgésico na dor neuropática (por inibição do fluxo de potássio). Apresenta ainda efeitos relacionados à presença de taquicardia, por inibição da recaptação de noradrenalina no transportador; hiperlocomoção e comportamentos estereotípicos por inibir a recaptação da dopamina; e efeitos antidepressivos, por inibição da recaptação de serotonina. A cetamina ainda pode antagonizar receptores nicotínicos e serotoninérgicos, assim como ser agonista parcial do receptor D2 dopaminérgico (LI; VLICIDES, 2016; NATOLI, 2020).

Existe interação do receptor NMDA com outros receptores. Quando a cetamina bloqueia o receptor NMDA que recebe aferência do neurônio nociceptivo primário ativado na periferia; esse receptor que está no neurônio sensorial de segunda ordem no corno dorsal da medula espinhal irá atenuar o desenvolvimento da sensibilização central, garantindo a tolerância aos opióides e hiperalgesia, demonstrando uma ação analgésica (NATOLI, 2020).

Outra interação é conhecida como teoria da desinibição em que o receptor NMDA presente em um interneurônio gabaérgico sofre antagonismo pela cetamina. Essa desinibição promove liberação de glutamato em região cortical que estimulam células piramidais por meio de receptores NMDA e AMPA liberando BDNF, causando um efeito antidepressivo

(VOLLENWEIDER; KOMETER, 2010). A figura 6 abaixo exemplifica os mecanismos de ação da cetamina ainda biodisponível no organismo.

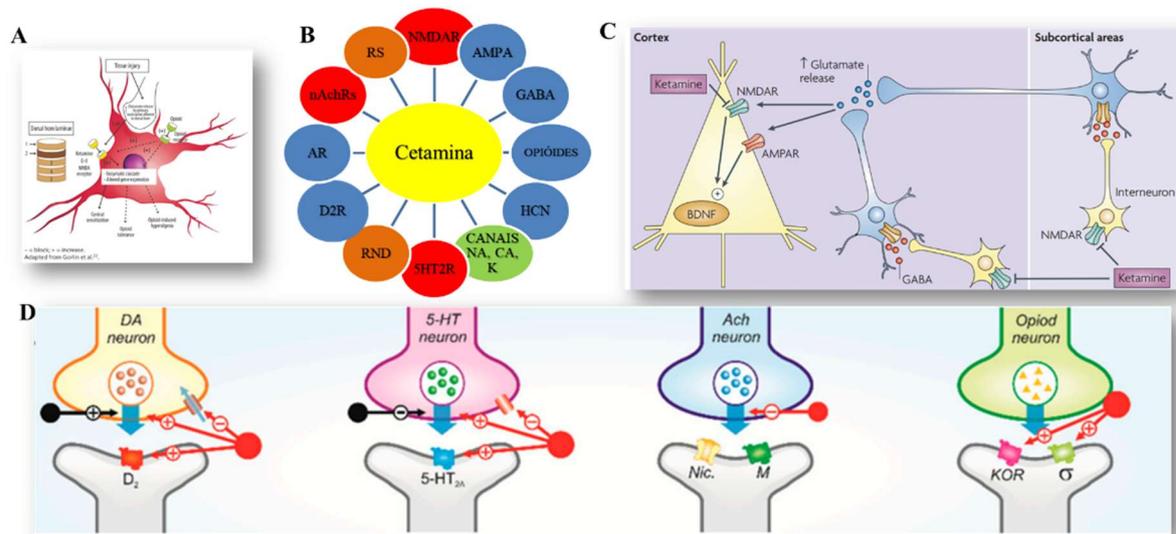


Figura 6 - Mecanismo de ação da cetamina. Painele A representa interação do NMDAR com receptor opióide. Painele B representa um diagrama dos agonistas marcados em azul, antagonista em vermelho, bloqueio em verde e inibição em laranja. Painele C representa a teoria da desinibição: Interação gabaérgica e receptor AMPA. Painele D representa em vermelho a interação da cetamina com as vias dopaminérgicas, serotoninérgicas, muscarínicas e opióides na inibição (-) ou estimulação (+) Legenda: NMDA, N-methyl-D-aspartato; AMPA, ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico; GABA, ácido gama-aminobutírico; HCN, canais cíclicos ativados por hiperpolarização; D2R, Receptor D2 de dopamina ; RND, recaptação de noradrenalina-dopamina; RS, recaptação de serotonina; nAChRs, receptores nicotínicos de acetilcolina; AR, receptor de adenosina; 5HT2, receptor 5HT2. Fonte: Adaptado de NATOLI, 2022; VOLLENWEIDER; KOMETER, 2010; KOBAYASHI et al., 2022.

Os efeitos da cetamina no organismo humano continuam mesmo quando esta não está mais biodisponível. Após sua retirada, conhecida como *withdrawal* e traduzida em português por abstinência, os efeitos costumam ser antagonônicos na liberação de neurotransmissores e ativação de receptores, alterando transmissões sinápticas. A figura abaixo exemplifica o efeito da superexpressão ou *upregulation* dos receptores NMDA após retirada da cetamina e do aumento de glutamato na fenda sináptica, com superestimulação da sinalização intracelular de segundos mensageiros como resultado do influxo de cálcio, que acarreta excitotoxicidade com estresse oxidativo, dano mitocondrial e celular (MACHADO-FERRARO et al., 2022).

A figura 7 exemplifica os efeitos da retirada da cetamina.

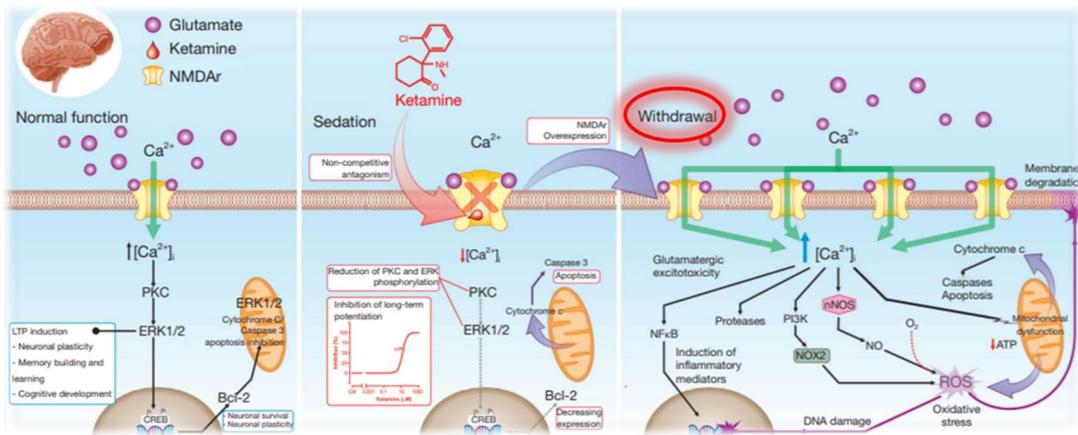


Figura 7 – Mecanismo de neurotoxicidade induzida pela retirada da cetamina, *withdrawal*. Fonte: Adaptado de Machado-Ferraro et al., 2022.

Os efeitos da retirada da cetamina também geram toxicidade em receptores NMDA não neuronais como os astrócitos (HOGAN-CANN, ANDERSON, 2016). Nesse momento, a liberação de dopamina e serotonina é inibida alterando outras transmissões sinápticas além da glutamatérgica (KOBAYASHI et al., 2022). A figura 8 ilustra a farmacodinâmica pós retirada da cetamina.

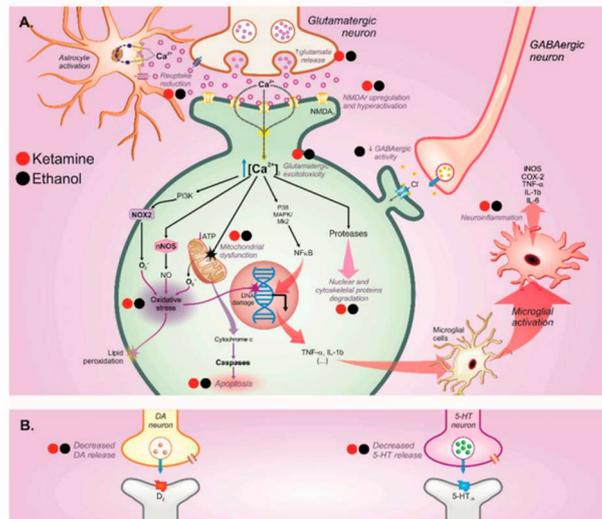


Figura 8 – Farmacodinâmica na abstinência da cetamina. Os pontos em vermelho mostram a interferência da retirada da cetamina na sinapse glutamatérgica (cor verde), dopaminérgica (cor amarela) e serotoninérgica (cor rosa), além de efeitos no astrócito e no interneurônio gabaérgico. Fonte: KOBAYASHI et al., 2022.

1.2 EFEITOS FARMACOLÓGICOS E INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

No contexto farmacodinâmico, é compreensível a abrangência do uso da cetamina em diversas áreas como na psiquiatria, pneumologia, anestesiologia, urgência e emergência e em

terapia intensiva pediátrica, demonstrando segurança no uso agudo (SIMONINI et al., 2022; MIDEGA et al., 2022; NATOLI, 2021).

Por apresentar ação broncodilatadora, a cetamina é indicada para asma grave, porém não é primeira escolha e não há estudos que sustentem seu uso na exacerbação da asma severa (EAS) (LA VIA et al., 2022). Por sua vez, no estado de mal epilético, a cetamina em infusão contínua e altas doses pode ser um candidato potencial em futuros ensaios clínicos como terceira e quarta linha de escolha (HOWING, RAFI, HAKMEH, 2022).

Outra finalidade terapêutica para a cetamina envolve patologias de estresse crônico baseada em sinapses, como exemplo o transtorno depressivo maior. Doses agudas da cetamina mostraram efeito antidepressivo que podem perdurar por semanas, por ativação pós-sináptica do glutamato, alterando a plasticidade neuronal (ABDALLAH; KRYSTAL, 2020).

Na terapia intensiva pediátrica, 78% da recomendação do uso da cetamina é como analgosedativo (SPEROTTO et al., 2021). Um dos manuais mais utilizados em terapia intensiva pediátrica indica que a cetamina produz um estado cataléptico no qual o paciente é dissociado do ambiente circundante por ação direta no córtex e no sistema límbico (TAKETOMO, 2022).

Mondardine e cols. (2023) indicaram a cetamina para procedimento invasivo e sedação no estresse prolongado, e considera o desmame também na hora da retirada. Os últimos *guidelines* orientam seu uso como sedativo de segunda escolha e adjuvante na sedação difícil (AMIGONI et al., 2022; SMITH et al., 2022). A primeira escolha como sedativo é a dexmedetomidina, conhecido como precedex, um alfa-2 agonista de maior custo que a cetamina (TURUNEN et al., 2015).

1.3 TOXICOLOGIA DO USO DE CETAMINA: REPERCUSSÕES DELETÉRIAS

Kobayashi e cols. (2022) apontaram efeitos adversos da cetamina no cérebro, coração e rim, considerados órgãos nobres, além de comprometimento pulmonar e hepático. Entre as alterações investigadas destaca-se a psicose, depressão e alterações cognitivas relacionadas à memória de trabalho. A figura 9 exemplifica o contraste de efeitos terapêuticos e deletérios da cetamina.

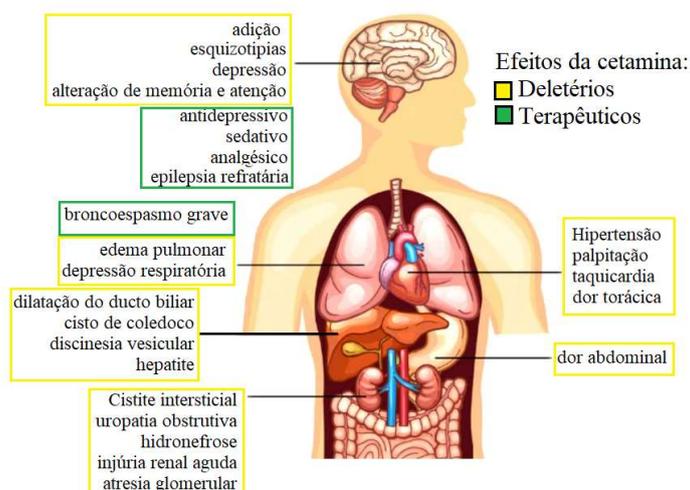


Figura 9 – Efeitos deletérios e terapêuticos da cetamina. Em caixa amarela estão alguns dos efeitos deletéreos e em caixa verde os terapêuticos. Fonte: Protocolo de pesquisa.

Macgraf e cols. (2022) explicam a relação de disfunção glutamatérgica com a gênese de doenças neuropsiquiátricas. A cetamina tem sido comparada a um “interruptor” que excita neurônios adormecidos e inativa neurônios anteriormente excitados, justificando danos no processamento sensorial responsável pelo estado dissociativo (CICHON et al., 2023). Portanto, observando as alterações mencionadas sobre o sistema nervoso central seria perigosa sua recomendação na pediatria?

1.4 CÉREBRO EM DESENVOLVIMENTO

Na infância a neurofisiologia de 2 a 3 anos de idade, fase pré-escolar, apresenta maior expressão de subunidades de receptores NMDA, pico de taxa de mielinização, densidade sináptica 50% maior comparada com a idade adulta, atingindo 90-95% do peso do cérebro de um adulto. Na fase escolar (4 a 11 anos de idade) ocorre maturação estrutural (fracionamento/especialização das redes neurais do córtex pré-frontal) e volume máximo de massa cinzenta e espessura cortical (SEMPLE et al., 2013; WHO, 2023). Sinapses glutamatérgicas são essenciais durante o desenvolvimento do córtex mamífero na proliferação neuronal. Essa é a justificativa da maior expressão do receptor NMDA na infância, pois neurônios excitatórios são compostos desses receptores tanto pré- quanto pós-sinápticos (PAOLETTI; BELLONE; ZHOU, 2013).

Em contrapartida, ainda na faixa etária pediátrica, ocorre uma neurofisiologia diferente que ocorre na adolescência. Nesta fase, há redução da densidade sináptica, pois atinge um platô

no nível do adulto, assim como refinamento dos circuitos cognitivo-dependentes, mielinização contínua, aumento do volume da substância branca e anisotropia fracionada (SEMPLE et al., 2013; WHO, 2023).

Ainda na adolescência, em modelos pré-clínicos, foram encontradas maiores quantidades de receptores dopaminérgicos (*upregulation*) no núcleo acumbens (NAc) comparado aos da idade adulta. O NAc faz parte do sistema dopaminérgico mesolímbico cortical conhecido por ser um sistema de recompensa, relacionada ao uso e abuso de substâncias, que ao liberar dopamina gera efeitos reforçadores (ANDRADE et al., 2018).

A fase da adolescência é marcada por comportamentos de impulsividade, labilidade emocional e busca pelo perigo, coordenados por três principais áreas: o CPF, a amígdala e o estriado, respectivamente. Acredita-se que um desequilíbrio na integração das estruturas corticais e subcorticais pode ser uma hipótese para comportamentos de risco nos adolescentes (ANDRADE et al., 2018).

Portanto, em todo o período da pediatria ocorre a reorganização intrínseca da estrutura e função do cérebro, ou seja, ocorre a neuroplasticidade, no qual este processo é regulado por mecanismos que vão além da neurogênese (que ocorre durante a fase intraútero até um ano de idade humano), tais como remodelamento dendrítico, remielinização e sinaptogênese que continuam até os 20 anos de idade (SAMPLE et al., 2013; QIAO, LIU, QIE, 2023, p.3) (Figura 10).

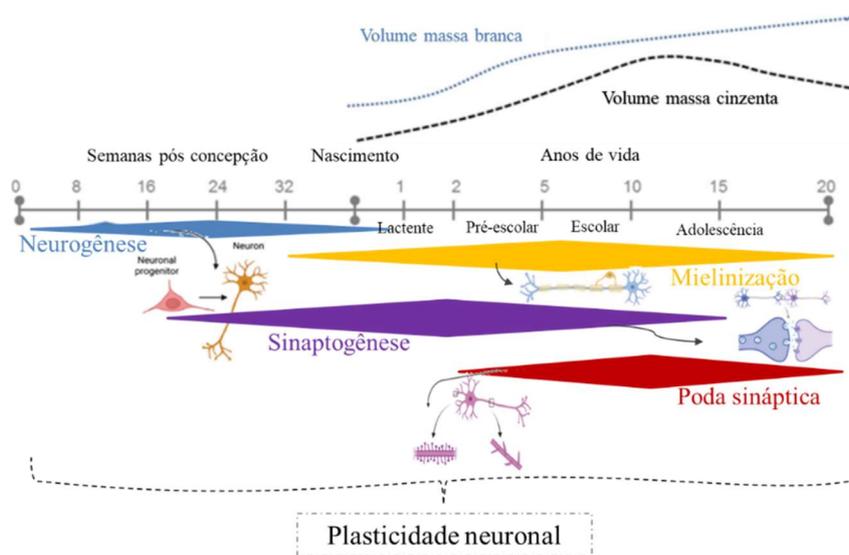


Figura 10 – Mecanismos relacionados a neuroplasticidade com respectiva faixa etária. Fonte: Protocolo de pesquisa adaptado de SEMPLE et al., 2013 e QIAO, LIU, QIE, 2023.

Ligada à neuroplasticidade, mecanismos celulares como os astrócitos e a micróglia são responsáveis pelo remodelamento dos circuitos cerebrais durante o desenvolvimento por meio de podas. Expresso pelos astrócitos, o S100 beta (S100B) é considerado um fator neurotrófico, pois quando há um dano, este mediador cumpre o papel de proteção neuronal. De fato, ensaios clínicos identificaram alteração nos níveis de S100B no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com lesão neuronal (O'LEARY; MECHAWAR, 2021).

O BDNF também está relacionado à plasticidade neuronal, por isso relacionado às doenças do neurodesenvolvimento e psiquiátricas (AUTRY, MONTEGGIA, 2012). Segundo Rauti e cols. (2020), a superexpressão intracelular de BDNF participa do desenvolvimento neuronal induzindo a maturação de sinapses excitatórias e inibitórias no hipocampo.

Mecanismos moleculares como o telômero estão relacionados a alterações epigenéticas e estas envolvem a plasticidade neuronal, pois a telomerase contribui para a regulação dos principais mecanismos nas células, incluindo sobrevivência celular, expressão gênica, vias de transdução de sinal, metabolismo mitocondrial e, conseqüentemente, resposta ao estresse (ROMANIUK et al., 2019). Além de ser um marcador de envelhecimento, tem associação na oncologia em terapêutica e prognóstico do câncer, e na psiquiatria após tratamento de depressão com a cetamina (CAVALCANTE; CAVALCANTE; OLIVEIRA, 2020; DOGAN; FORSYTH, 2021; SILVA et al., 2022). Diante do exposto, a cetamina poderia interferir no neurodesenvolvimento?

1.5 CETAMINA NO NEURODESENVOLVIMENTO

Se conjectura que substâncias psicotrópicas podem levar a repercussões comportamentais quando exposta durante a infância e adolescência, que são estágios/janelas de idade críticos de desenvolvimento, alterando processos de maturação e plasticidade (GUERRI; PASCUAL, 2010; MARCO; MACRI; LAVIOLA, 2011; OLNEY et al., 2002). Por meio de evidências experimentais *in vivo*, sabe-se que a neurotoxicidade causada pela cetamina envolve uma desregulação da neurogênese em nível celular e molecular de cálcio e superexpressão da citocina NeuroD (KALOPITA et al., 2021). Portanto, interferências no neurodesenvolvimento podem ocorrer após seu uso. Todavia, a maioria dos ensaios clínicos com sedativos na UTIP questionam repercussões relacionados à abstinência e delirium, comportamentos dentro da unidade de efeito agudo (FAZIO et al., 2022; PARK et al., 2019; TESSARI et al., 2022).

A fim de identificar repercussões emocionais e cognitivas, estudos pré-clínicos com testes de comportamento validados têm sido extensamente explorados. Recentemente, Cartágenes e cols. (2019; 2022) mostraram que fêmeas de roedores adolescentes, tratadas com S-cetamina durante três dias em pequenas doses apresentavam comportamento do tipo depressivo e ansiogênico na abstinência precoce, assim como alterações no estresse oxidativo hipocampal e no córtex pré-frontal (CPF).

A cetamina também é modelo de esquizofrenia no animal quando administrado na fase neonatal (JAVITT; ZUKIN, 1991; JAVITT et al., 2012). Dentro desse modelo foi analisado o estresse nitrosativo no CPF e no hipocampo, identificando alterações nos níveis de óxido nítrico sintase (NOS), que é um mecanismo relacionado à apoptose neuronal (TRENDER et al., 2023; MOGHADDAM et al., 2021).

1.6 EFEITOS NEGATIVOS DA CETAMINA DE LONGO PRAZO

Evidências de exposição prolongada à cetamina durante o desenvolvimento neuronal induziram à morte celular por acúmulo de cálcio intracelular, por aumento da subunidade NR1, estresse oxidativo e resposta inflamatória pela ativação de fator nuclear kappa B (NF-kB), uma vez que há *upregulation* dos receptores NMDA, interferindo no potencial de longa duração (LTP) (WANG et al., 2016). Também foi observado um efeito dual na excitabilidade e inibição sináptica quando administrado a curto e longos intervalos, porém as avaliações foram agudas ou na sua maioria realizadas na forma de administrações intraútero (LEE et al., 2020).

Neste sentido, com o objetivo de identificar um padrão diferenciado de alterações, um relato de caso do nosso grupo apontou, após alta hospitalar, atraso de linguagem e motor em médio prazo na infância em um lactente que fez uso de cetamina na UTIP (MACHADO-FERRARO et al., 2022). Mas por que estudar repercussões em um maior prazo?

Esse interesse nos efeitos em longo prazo da cetamina surgiram dos estudos pré-clínicos com macacos, porcos, ratos que apontaram déficits de comportamento após exposição aguda de cetamina na fase neonatal que se estenderam a fase adulta (JEVTOVIC-TODOROVIC, 2013; PAULE et al., 2011).

A administração de S-cetamina em camundongos grávidas induziu um fenótipo relacionado ao transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) e comportamento semelhantes à depressão em camundongos descendentes (ZHANG et al., 2022). Repercussões

na adolescência após anestesia repetida com cetamina durante o neurodesenvolvimento culminou em aumento da atividade do hipocampo (mudanças duradouras na excitação/inibição sináptica, desequilíbrio E/I) e aumento na recompensa da droga em camundongos machos, ou seja levou a um comportamento de adição (CUI et al., 2022).

Diante do exposto, esta pesquisa investigou as consequências comportamentais na adolescência, em longo prazo, do uso subagudo da cetamina na infância, em dose para analgesia, visando simular o protocolo observado no paciente crítico pediátrico. As repercussões avaliadas foram emocionais e cognitivas como ansiedade, depressão, memória, assim como análise de risco, por meio de testes comportamentais validados em murinos, visto que nossa hipótese é a existência de alteração em longo prazo mesmo após intervenções além do período neonatal/intraútero.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Identificar os efeitos comportamentais em longo prazo na adolescência após administração de dose sedativa de cetamina na infância em modelo experimental *in vivo*.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar os efeitos em longo prazo da cetamina:

- na locomoção espontânea nos adolescentes murinos por meio do teste de campo aberto;
- na memória de curto prazo nos adolescentes murinos por meio da tarefa de reconhecimento de objetos;
- no comportamento relacionado à ansiedade nos adolescentes murinos por meio do teste de labirinto em cruz elevado;
- na avaliação de risco/assumir riscos (*risk taking*) nos adolescentes murinos por meio do teste de campo aberto e labirinto em cruz elevado;
- no comportamento do tipo depressivo nos adolescentes murinos por meio do teste Nado Forçado.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO

Vinte e um ratos Wistar machos com 21 dias pós-natal (DPN) pesando 30 a 62 gramas foram mantidos sob luz e temperatura controladas (22 ± 2 °C; ciclo claro/escuro de 12 h) com comida e água *ad libitum*. Os animais foram randomizados em dois grupos (controle e cetamina) e ambientados no período de 24h antes do protocolo de administração. O procedimento experimental seguiu o Guia Nacional de Instituto da Saúde para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal Experimental da Universidade Federal do Pará com licença de número: 2770260521 (em anexo).

3.2 PROTOCOLO DE SEDAÇÃO COM CETAMINA

Antes do início dos testes, cada animal foi identificado individualmente pela marcação da respectiva cauda, segundo o código abaixo indicado (Figura 11).

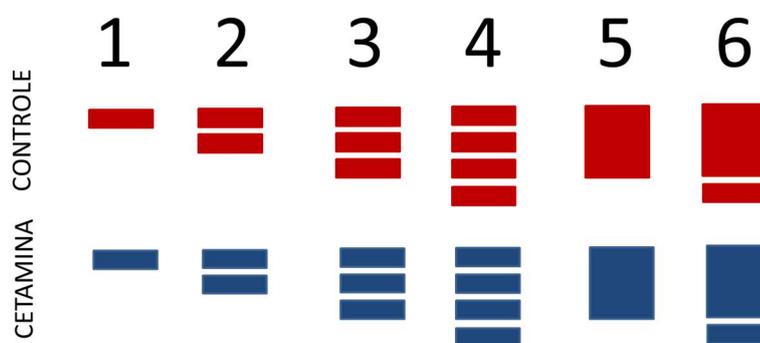


Figura 11 - Código de marcação das caudas dos animais. Em vermelho no grupo controle e azul no grupo cetamina. Divisão por levas. Fonte: Protocolo de pesquisa.

O protocolo utilizado foi adaptado de Lee e cols. (2020) que avaliou exposição anestésica múltipla por cetamina, com mudanças em relação ao período de vida dos ratos na intervenção e teste, dose utilizada e duração. Com 22 DPN, o grupo cetamina recebeu 40 mg/kg/dia de dextrocetamina por via intraperitoneal e o grupo controle recebeu soro fisiológico 0,9% de mesmo volume, ambos por cinco dias consecutivos. O cloridrato de dextrocetamina 50mg/ml, Ketamin® (Cristália Chemicals and Pharmaceuticals LTD), foi diluído para 2,5 mg/ml com solução salina normal.

A dose utilizada foi considerada segura, com ausência de mortalidade, como pode ocorrer em doses maiores que 40mg/kg (LEE et al., 2020). Os ratos foram devolvidos às suas gaiolas imediatamente após cada administração após confirmada sua recuperação total. A dose escolhida foi baseada no protocolo de cetamina recomendado pela Sociedade Médica de Cuidados Intensivos de 12 a 48 mg/kg/dia (equivalente a 0,5 a 2 mg/kg/hora e 8,3-33,3 mcg/kg/min) em humanos (SMITH et al., 2022). Portanto, após o cálculo alométrico, a dose utilizada no presente protocolo de administração (40mg/kg/dia) foi similar a dose em humano de 14,4 mg/kg/dia (equivalente a 0,6 mg/kg/h e 11 mcg/kg/min) realizado na UTIP (FREITAS; CARREGARO, 2013; PACHALY, 2006; JHONSON et al., 2022).

Foi realizada uma dose diária intraperitoneal com intervalo de 24h similar ao utilizado por LEE e cols. (2020). Considerou-se importante a replicabilidade do protocolo com menor número de intervenções dolorosas e a biodisponibilidade mais próxima da via endovenosa e consagrada em modelos animais (BRINK, LEWIS, 2023; FANTONI; CORTOPASSI, 2008).

Relacionado aos marcos de desenvolvimento neurológico e fenótipos de comportamento, o período de vida dos ratos escolhidos foi correlacionado com a infância e adolescência em humanos. Durante o protocolo de pesquisa, ratos com 22, 23 e 24 DPN corresponderam a 3 e 4 anos de idade humanos, enquanto 25 e 26 DPN ao intervalo de 4 a 11 anos de idade, pertencente às fases pré-escolar e escolar. Segundo Semple e cols. (2013), comportamentos do tipo adolescente são característicos da faixa etária entre 12 e 18 anos humanos, representados por ratos com 42 DPN que realizaram os testes de comportamento do presente estudo (SEMPLE et al., 2013; WHO, 2013).

A duração de cinco dias do protocolo de administração foi baseada no tempo de permanência e rodízio de sedação na UTIP (POLLACK et al., 2018; SANAVIA et al., 2019). Os animais foram submetidos aos ensaios comportamentais após 16 dias do término do protocolo de administração, com 42 DPN (Figura 12).

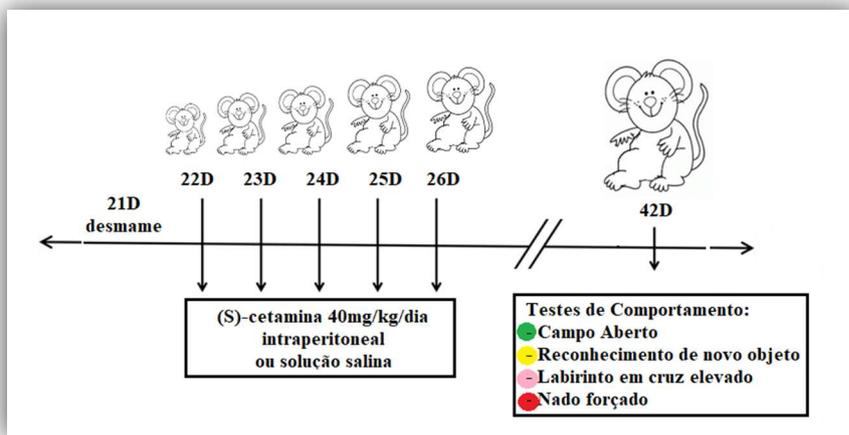


Figura 12 - Desenho experimental. Vinte e um ratos de 22 a 26 DPN foram tratados com cetamina ou solução salina por via intraperitoneal por cinco dias. Aos 42 DPN foram submetidos às tarefas comportamentais. Fonte: Protocolo de pesquisa.

3.3 ENSAIOS COMPORTAMENTAIS

Todos os experimentos comportamentais foram realizados em sala própria, com atenuação dos níveis de ruído e baixa intensidade de iluminação (12 lx). Após 16 dias do último dia do protocolo de administração, antes do início dos ensaios comportamentais, os animais foram conduzidos à sala de teste do Laboratório de Farmacologia da Inflamação e do Comportamento (LAFICO) por um período de uma hora para aclimação e habituação ao ambiente de realização dos ensaios.

Para avaliação comportamental, dois observadores foram necessários no acompanhamento de cada teste que teve sua filmagem analisada pelo software ANY-maze TM versão 7.0 (Stoelting Co. USA).

Os animais foram randomizados e submetidos sequencialmente aos seguintes testes: campo aberto (CA), reconhecimento de novo objeto (RNO), labirinto em cruz elevado (LCE) e nado forçado (NF), conforme demonstrada na figura 13.

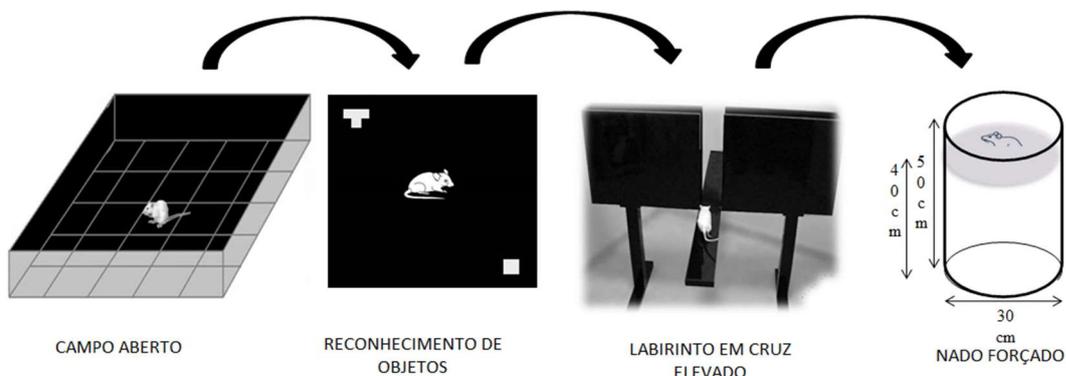


Figura 13 - Esquema dos testes de comportamento na ordem em que foram realizados para avaliar efeitos a longo prazo na pediatria após protocolo de sedação com 40 mg/kg/dia de cetamina por cinco dias em modelo de murinos. Fonte: Protocolo de pesquisa

3.3.1 Teste do Campo Aberto

Este teste consiste na avaliação da locomoção, exploração e comportamento semelhante à ansiedade por meio da atividade locomotora espontânea (KARL, PABST, VONHORSTEN, 2003; WALSH, CULMMINS, 1976).

Foi utilizado um aparato que consiste em uma arena cuja área central é aversiva para o animal conhecido como modelo do campo aberto (AGUIAR, 1995), uma vez que um ambiente promove um conflito natural dos roedores entre a tendência de explorar um novo ambiente e evitar uma área aberta aversiva (FERNANDES et al., 2018b). Para este estudo, foi utilizada uma arena quadrada em acrílico preto (100 x 100 cm), com as paredes com 40 cm de altura. O piso do aparato é dividido por um sistema de monitoramento de vídeo ANY-maze™ versão 7.0 (Stoelting Co. USA) em 25 quadrantes iguais (20 x 20 cm). O teste apresentou uma duração de 5 minutos, no qual no centro do campo aberto foi colocado o animal e permitido seu livre deslocamento dentro do aparato.

Os parâmetros avaliados para locomoção horizontal foram o número de linhas cruzadas e velocidade média total, no centro e na periferia, assim como distância percorrida. Para a avaliação da atividade vertical foram utilizados o tempo de *grooming* e número de *rearing*. Outros parâmetros de exploração avaliados foram a distância total percorrida, o tempo de

imobilidade e o *freezing*. Para avaliar emocionalidade foi realizada a contagem do tempo gasto no centro e na periferia (BRENES et al., 2009; BAHÍ, 2013; OLIVEIRA et al., 2014; MARQUES et al., 2008). Foi considerado comportamento de *rearing* quando o rato se erguia nas patas traseiras, tocando ou não com as patas da frente na parede. Considerou-se *grooming* quando o rato realizava o comportamento de auto-limpeza. Considerou-se comportamento de *freezing* quando o animal ficava totalmente imobilizado.

Antes e depois da exposição de cada animal, o campo aberto foi limpo com papel toalha e álcool 10%. A Figura 14 é demonstrativa do teste campo aberto.

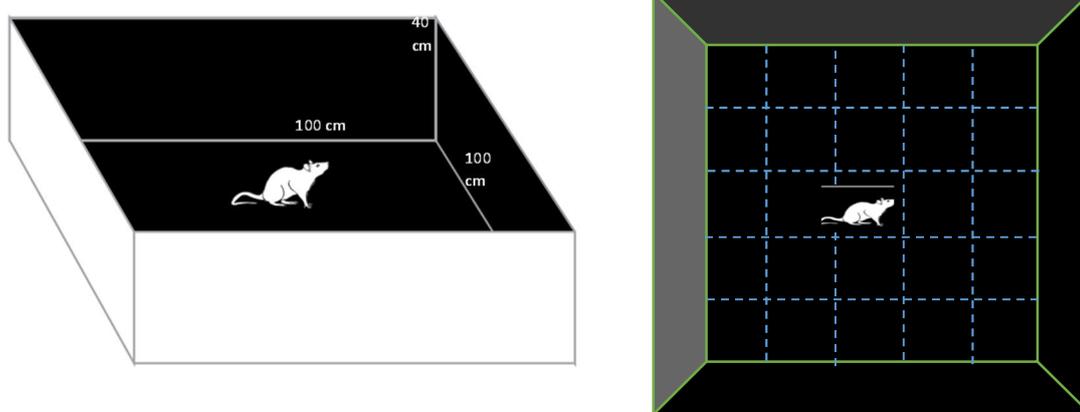


Figura 14 - Arena utilizada no teste do campo aberto ilustrando o posicionamento do animal no centro do aparato no início do teste e as dimensões do aparato com desenho esquemático dos 25 quadrantes virtuais. **Fonte:** Adaptado de Fernandes et al., 2016

3.3.2 Teste de reconhecimento de novo objeto

Adaptado por Pires e cols. (2009) este teste de reconhecimento permite a avaliação da memória. Baseado no fato de que em um ambiente familiar os roedores demonstram atração instintiva para a novidade ou preferência de um objeto ainda não familiar (HUGHES, 2007). O teste consiste em 3 fases: habituação, no qual o animal explora livremente o aparato sem objetos por 5 minutos); a fase de treino, no qual dois cubos estão dispostos em cantos opostos; e o teste propriamente dito, no qual um novo objeto selecionado em forma de T substitui um dos objetos da fase de treino. As fases de treino e teste tem duração de três minutos com intervalo de 30 minutos entre as sessões.

Cada animal foi posicionado delicadamente no centro do aparato nos estágios do teste e os objetos foram contrabalançados em cada sessão a fim de excluir qualquer preferência por algum canto do aparato. Depois de transcorridos três minutos em cada sessão, o animal foi

retirado do aparato e devolvido para sua caixa de moradia. No final de cada procedimento comportamental, o campo aberto e os objetos foram limpos com papel toalha e álcool 10% para evitar reconhecimento pelo odor.

O tempo de investigação dos animais em cada objeto foi registrado a partir de uma câmera fixada sobre o campo aberto e contabilizado com auxílio do sistema de monitoramento de vídeo ANY-maze™ versão 7.0 (Stoelting Co., USA). A exploração de um objeto foi definida como a cabeça do animal voltada para o objeto a uma distância igual ou inferior a 4 cm (adaptado de ENNACEUR e DELACOUR, 1988). As análises foram realizadas considerando o tempo de exploração total gasto nos dois objetos na fase de treino (C1 + C2) e o índice de reconhecimento o qual foi definido pela diferença no tempo de exploração entre o novo objeto e o objeto familiar divididos pelo tempo total gasto de exploração entre os mesmos objetos nas fases de teste $(T - C3) / (T + C3)$. Abaixo a figura 15 demonstra a tarefa de reconhecimento de objetos.

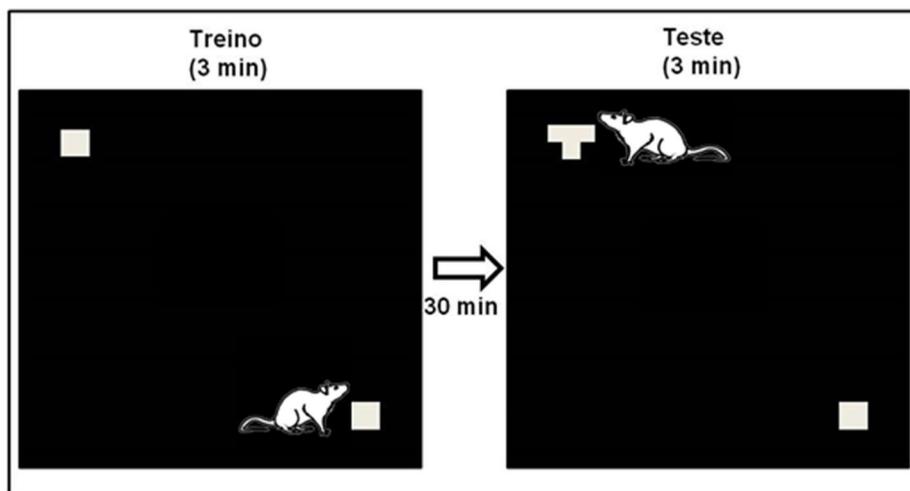


Figura 15 – Tarefa de Reconhecimento de novo objeto no momento do treino e posteriormente do teste. Mesma arena utilizada no teste de campo aberto. Fonte: Fernandes et al., 2016.

3.3.3. Teste do labirinto em cruz elevado (LCE)

Após a tarefa de reconhecimento de objetos, os animais foram submetidos ao LCE que consiste na avaliação de comportamento semelhante à ansiedade validado em ratos (PELLOW et al., 1985).

O labirinto consiste em dois braços abertos (sem paredes, 50 x 10 x 1 cm) e dois fechados (50 x 10 x 40 cm), dispostos perpendicularmente e elevado 50 cm acima do chão. Cada animal foi colocado no centro do equipamento, voltado para o braço fechado.

Foi permitido a livre exploração do equipamento pelos animais por 5 minutos. Os parâmetros medidos foram o porcentagem de tempo de braço aberto (%TBA) e a frequência de entradas no braço fechado (EBF). O %TBA foi calculado de acordo com a fórmula $[(\text{tempo no braço aberto} / \text{total}) \times 100]$. A entrada em um braço foi definida quando o animal colocou todas as quatro patas no braço (ACEVEDO et al. 2014).

Para medir a tendência do comportamento ansioso foi adotado o cálculo: índice de ansiedade (%) = $1 - [(\text{tempo nos braços abertos} / \text{tempo total do teste} + \text{entradas nos braços abertos} / \text{total de entradas}) / 2] \times 100$. (MAZOR et al., 2009; MIRAGAIA et al., 2018).

Antes e depois da exposição de cada animal, o LCE foi limpo com solução de álcool 10% e toalhas de papel deixando-o secar e receber a circulação normal de ar. A figura 16 apresenta um desenho esquemático do teste.

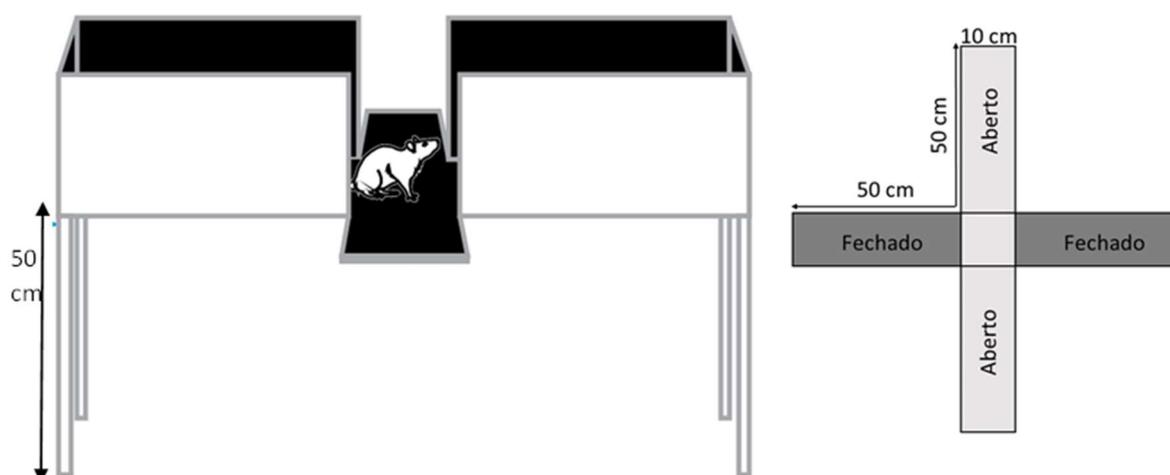


Figura 16 – Diagrama esquemático do aparato do labirinto em Cruz Elevado (LCE) com suas respectivas dimensões. Fonte: Fernandes, 2016.

3.3.4 Avaliação de risco

No mesmo aparato em que foi realizado o teste LCE, foi realizado a análise da avaliação de risco (AR), que tem como objetivo avaliar o comportamento do animal em explorar áreas associadas ao risco, a fim de investigar a reatividade emocional (MOMEMIA et al., 2014; MARQUES et al., 2008).

Quando o animal que estava no braço fechado colocava uma, duas ou três patas em um dos braços abertos antes de retornar à sua posição original, isso foi registrado como tentativa, com uma postura de atenção esticada (do inglês SAP) (MOMENIA et al., 2014). O período de comportamento de esquiva foi contabilizado como tempo que o animal demorou para sair do

braço fechado e entrar no braço aberto (Adaptado de MAIA et al., 2010). Foi aplicada a fórmula: $RA = (\text{frequência de tentativas}/\text{latência de esquiva}) \times 100$ (MAIA et al., 2010).

3.3.5 Teste do Nado Forçado

Após o teste do LCE, foi realizado o teste do nado forçado com objetivo de avaliar o comportamento do tipo depressivo, por meio da exposição à situação aversiva sem possibilidade de fuga (PORSOLT et al., 1978). Os animais foram gentilmente colocados individualmente em uma coluna cilíndrica vertical (altura de 50 cm x 30 cm de diâmetro) preenchido com água (40 cm de altura) a uma temperatura de 23 ± 1 °C.

Conforme Cartagenes e cols. (2018), o teste durou 5 minutos (2 minutos para habituação dos animais e 3 minutos para medir o tempo de imobilidade). O tempo de imobilidade refere-se ao tempo que o animal flutua passivamente, com apenas pequenos movimentos para manter o nariz acima da superfície e subidas (movimentos direcionados para cima). A figura 17 apresenta um desenho esquemático do aparato utilizado no teste do nado forçado.

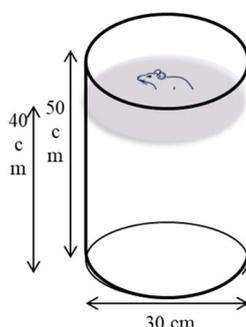


Figura 17 – Desenho esquemático do aparato para o teste do nado forçado com suas respectivas dimensões. Fonte: Protocolo de pesquisa.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste de Kolmogorov-Smirnov e Bartle foi usado para analisar a distribuição gaussiana e a normalidade dos dados. Para a análise estatística de dados paramétricos, utilizou-se o teste t de Student. Quando os dados falharam no teste de homogeneidade, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Os dados foram expressos como média \pm e.p.m, sendo considerados estatisticamente significativos quando $p \leq 0,05$. Os gráficos foram expressos como mediana e intervalo interquartilico [o primeiro quartil (Q1), a mediana ou segundo quartil (Q2) e o terceiro

quartil (Q3) da distribuição]. As análises estatísticas foram realizadas pelo GrafPad Prism v.8.0 (GrafPad Software Inc, Califórnia, EUA).

4. RESULTADOS

4.1. TESTE DO CAMPO ABERTO

O teste do campo aberto mede o comportamento exploratório e a atividade motora. A administração diária de cinco doses de cetamina durante a infância provocou alterações na tigmotaxia na adolescência no teste de campo aberto (Figura 18).

Em termos de distância percorrida, observou-se que os ratos do grupo cetamina percorreram uma distância de $15,9 \pm 1,486$ m (n=11), semelhante à percorrida pelo grupo controle de $17 \pm 1,070$ m (n=10), $p > 0,05$ (Figura 18A). Os mesmos resultados foram observados no parâmetro velocidade média total [controle $6,113 \pm 0,2594$ cm/s (n=8); cetamina $5,9 \pm 0,3391$ cm/s (n=9); $p > 0,05$; Figura 18B].

Houve aumento na atividade locomotora vertical (*rearing*) no grupo cetamina ($6,375 \pm 1,164$ vezes, n=8) em comparação ao grupo controle ($3,1 \pm 0,8226$ vezes, n=10), $p < 0,05$ (Figura 18C). Similarmente, no grupo cetamina a distância central percorrida foi maior (Q2:1, Q1: 0,798, Q3:2 metros, n=11), em comparação ao grupo controle (Q2:0,516, Q1:0,1638, Q3: 0,9328 metros, n=10), $p < 0,001$ (Figura 18D). Um mapa de calor e caminho percorrido (*travel pathway*) de um animal representativo de cada grupo demonstra um maior emaranhado de linhas no centro do aparato correspondente ao grupo cetamina (Figura 18E).

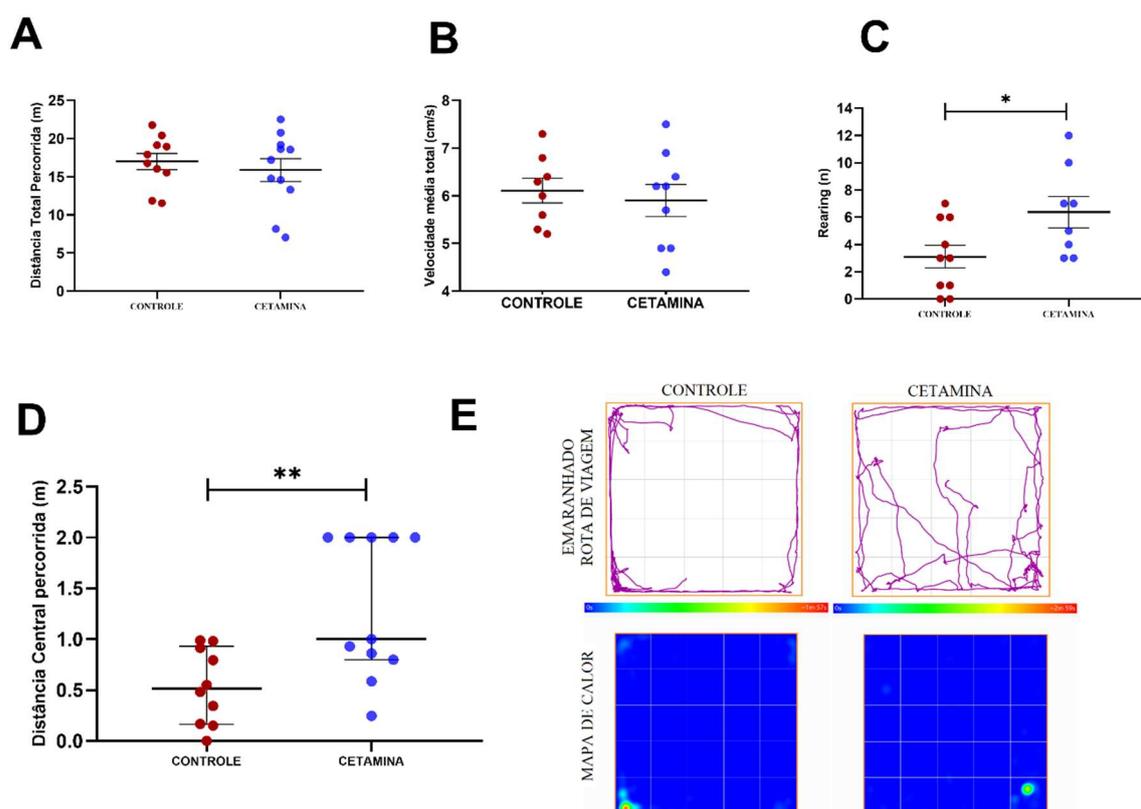
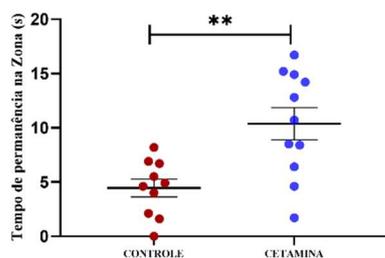


Figura 18 - Efeitos em longo prazo na pediatria após protocolo de sedação com 40 mg/kg/dia de cetamina por cinco dias no desempenho motor espontâneo no teste de campo aberto em modelo de murinos. O painel A representa a distância total percorrida; o painel B representa a velocidade média total; o painel C representa a exploração vertical em número absoluto. Os resultados foram expressos como média \pm e.p.m * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle. Teste T de Student. O painel D representa a distância central percorrida e foi expresso como mediana e intervalo interquartil, ** $p < 0,01$), usando o teste de Mann-Whitney. O painel E representa a deambulação do caminho percorrido e mapa de calor de um animal de cada grupo (n=8-10 animais por grupo).

No teste de campo aberto também foi avaliado o tempo que os animais permaneceram nas zonas central e periférica. O grupo cetamina permaneceu maior tempo na área central ($10,37 \pm 1,465$ segundos) e menor tempo na periférica ($289,6 \pm 1,465$ segundos), em comparação ao grupo controle no centro ($4,45 \pm 0,8172$ segundos) e na periferia ($295,5 \pm 0,8182$ segundos), $p < 0,001$ (Figura 19A-B). Não houve diferença na velocidade média no centro e periferia do aparato entre os grupos. O grupo cetamina apresentou $14,2 \pm 1,790$ cm/s no centro e $5,689 \pm 0,3820$ cm/s na periferia, enquanto que o grupo controle apresentou $12,94 \pm 2,105$ cm/s no centro e $6,013 \pm 0,2649$ cm/s na periferia, $p > 0,05$ (Figura 19C-D).

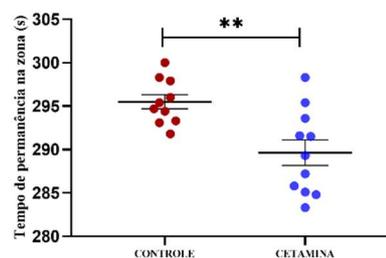
Zona central

A

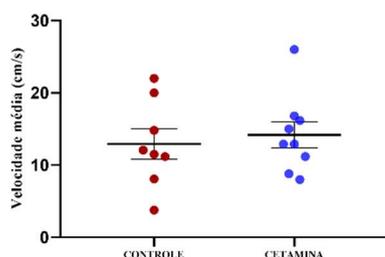


Zona periférica

B



C



D

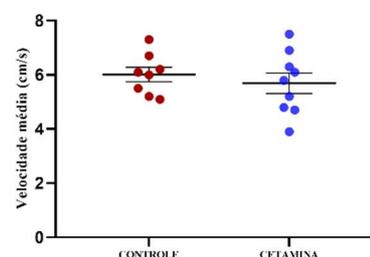


Figura 19 - Efeitos em longo prazo na emocionalidade na pediatria após protocolo de sedação com 40 mg/kg/dia de cetamina por cinco dias no desempenho motor espontâneo no teste de campo aberto em modelo de murinos. Os painéis A e B representam o tempo gasto nas zonas interna e externa; os painéis C e D representam a velocidade média nas zonas interna e externa. Os resultados foram expressos como média \pm e.p.m. ** $p < 0,01$ em relação ao grupo controle, pelo teste de Student ($n=8-10$ animais por grupo).

Outros parâmetros de exploração do grupo cetamina foram semelhantes aos do grupo controle. O grupo cetamina obteve o mesmo tempo de *freezing* (Figura 20A, Q1:0, Q2:0, Q3:18,9 segundos, $n=11$), imobilidade (Figura 20B, $122,3 \pm 6,432$ segundos, $n=9$), de grooming (Figura 20C, $28,35 \pm 4,303$ segundos, $n=8$), de cruzamentos de linha (Figura 20D, $88,11 \pm 4,671$ número de cruzamentos, $n=9$) avaliados no teste de campo aberto em comparação ao grupo controle que obteve Q3:21,88 segundos de *freezing* ($n=10$), $142,5 \pm 10,6$ segundos de

imobilidade (n=10), $22,17 \pm 2,433$ segundos de grooming (n=8) e $78,5 \pm 5,258$ número de cruzamentos de linha, n=10), todos com $p > 0,05$ (Figura 20).

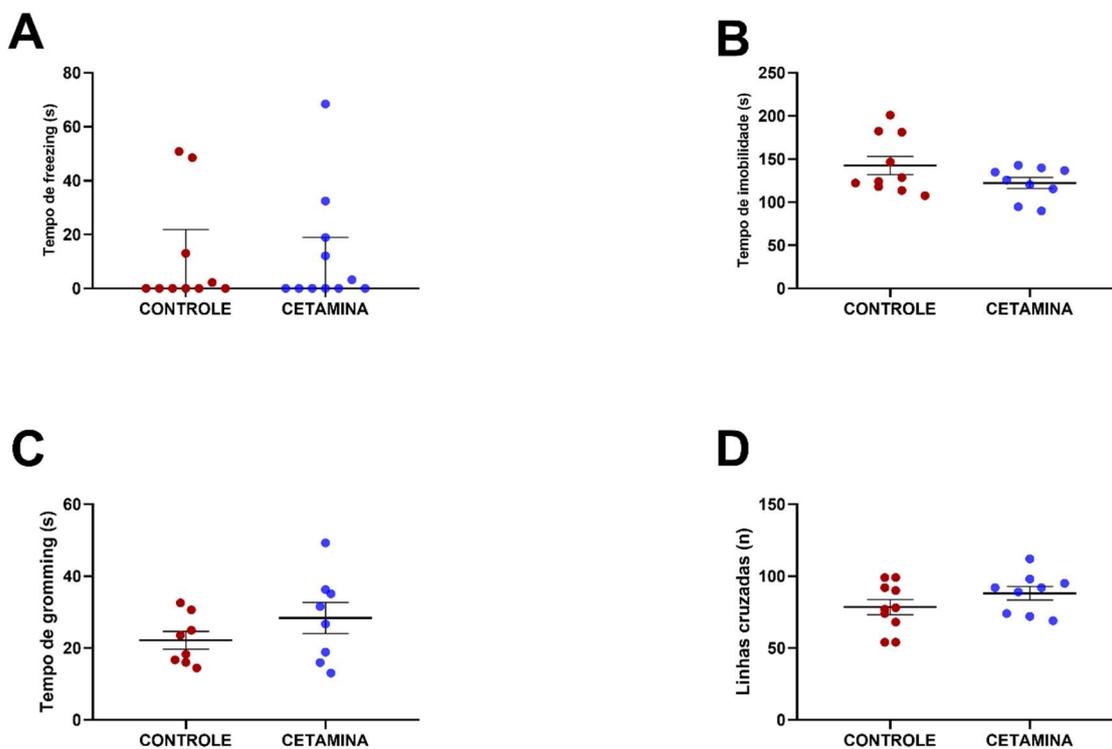


Figura 20 - Efeitos em longo prazo da exploração na pediatria após protocolo de sedação com 40 mg/kg/dia de cetamina por cinco dias no desempenho motor espontâneo no teste de campo aberto em modelo de murinos. Paineis A, B, C e D representam tempo de freezing; tempo de imobilização; tempo de grooming; e número de cruzamento de linha, respectivamente. Os resultados foram expressos como média \pm e.p.m, $p > 0,05$, teste T de Student. n=8-10 animais por grupo.

4.2 TAREFA DE RECONHECIMENTO DE OBJETO

A fim de avaliar memória de curto prazo, foi realizada a tarefa de reconhecimento de objeto no aparato do campo aberto. Os resultados demonstram que não houve diferença estatística entre os grupos. O tempo de treino de reconhecimento de objetos no grupo cetamina foi semelhante ao tempo no grupo controle (cetamina: $10,17 \pm 1,824$ segundos; controle: $15,36 \pm 3,783$ segundos; $p > 0,05$; Figura 21A). Além disso, o índice de reconhecimento de objetos no grupo cetamina foi análogo ao grupo controle (cetamina: $0,67 \pm 0,1467$; controle: $0,186 \pm 0,2634$; $p > 0,05$; Figura 21B).



Figura 21 - Efeitos em longo prazo da memória na pediatria após protocolo de sedação com 40 mg/kg/dia de cetamina por cinco dias na tarefa de reconhecimento de objetos em modelo de murinos. (n= 9-10 animais/grupo). PAINEL A representa tempo de treinamento do objeto novo e conhecido; PAINEL B representa o índice de reconhecimento de objetos. Os resultados foram expressos como média±e.p.m., $p>0,05$, teste t de Student.

4.3 TESTE DO LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO

O comportamento do tipo ansioso foi realizado por meio de teste no LCE. O grupo cetamina demonstrou maior %TBA ($15,23\% \pm 2,177$, n=9) em relação ao grupo controle ($6,14 \pm 2,05$, n=9), $p<0,001$ (Figura 22A). Além disso, o número de entradas no braço fechado no grupo cetamina foi maior (Q1:2, Q2:5, Q3:7) do que o grupo controle (Q1:1, Q2:1, Q3:3), $p<0,05$ (Figura 22B). Todavia, surpreendentemente o índice de ansiedade entre os grupos não demonstrou significância estatística, no qual o grupo cetamina apresentou índice de $70,89 \pm 2,144$, similar ao grupo controle com índice de $77,16 \pm 5,505$ ($p>0,05$; Figura 22C).

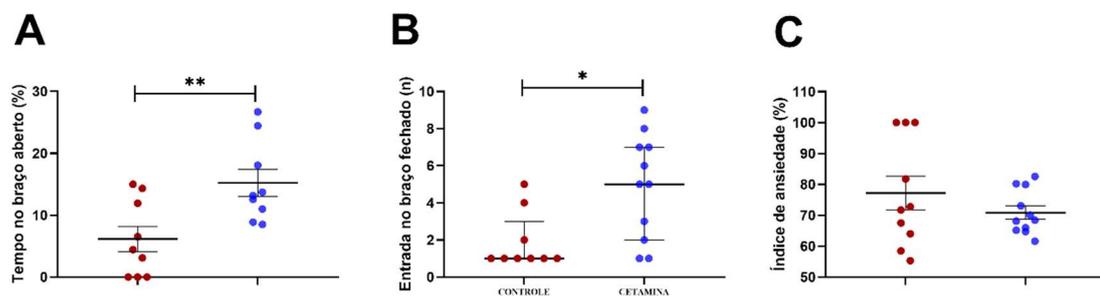


Figura 22 - Efeitos a longo prazo no comportamento do tipo ansioso na pediatria após protocolo de sedação com 40 mg/kg/dia de cetamina por cinco dias no teste do Labirinto em cruz elevado (LCE) em modelo de murinos. O PAINEL A representa a porcentagem do tempo no braço aberto, expresso em média±e.p.m., usando o teste t de Student, $**p<0,001$; o PAINEL B representa o número de entradas no braço fechado, com mediana e intervalo interquartil, usando o teste de Mann-Whitney, $*p<0,05$; o PAINEL C representa o índice de ansiedade expresso como média±e.p.m., usando o teste t de Student, $p>0,05$, em comparação com o grupo controle (n=9-11 animais por grupo).

4.4 AVALIAÇÃO DE RISCO

Para confirmar os resultados iniciais na avaliação de ansiedade, foi realizada a avaliação de risco (AR) no LCE. O grupo cetamina obteve maior frequência de postura de atenção esticada (SPA) (Q1:3,5, Q2:6, Q3:9,25 vezes) em relação ao grupo controle (Q1:2, Q2:3, Q3:3 vezes, n=10), $p < 0,001$ (Figura 23A). Conjuntamente, o grupo cetamina apresentou maior índice de risco (Q1:0, Q2:3,3, Q3:6,79) em comparação ao grupo controle (Q1:0, Q2:0,33, Q3:1,133, n=10), $p < 0,05$ (Figura 23B), característica do comportamento do tipo ansiogênico.

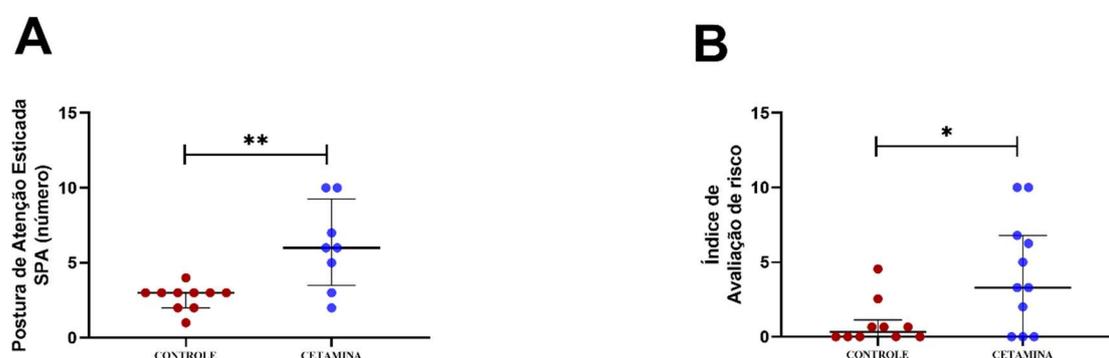


Figura 23 - Efeitos em longo prazo da avaliação de risco na pediatria após protocolo de sedação com 40 mg/kg/dia de cetamina por cinco dias no teste do Labirinto em cruz elevado (LCE) em modelo de murinos. Painel A representa o número de vezes de postura alongada (SPA); o painel B representa o índice de avaliação de risco. Os resultados foram expressos como mediana e intervalo interquartilico, * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$, usando o teste de Mann Witney (n=8-10 animais por grupo).

A compilação dos resultados no grupo cetamina em relação ao controle demonstrou redução na tigmotaxia e aumento na avaliação de risco (Tabela 1).

Tabela 1 – Efeitos em longo prazo demonstrando alterações na tigmotaxia e avaliação de risco na pediatria após protocolo de sedação com 40 mg/kg/dia de cetamina por cinco dias no teste do Labirinto em cruz elevado (LCE) em modelo de murinos.

Parâmetros	Ansiolítico	Ansiogênico	Grupo cetamina
Locomoção	Aumento	Redução	Aumento
Tigmotaxia	Redução	Aumento	Redução
Avaliação de risco	Baixo	Alto	Alto
Índice de ansiedade	Reduzido	Aumentado	Semelhante ao controle

4.5 TESTE DO NADO FORÇADO

Com objetivo de avaliar comportamento do tipo depressivo entre os grupos, foi realizado o teste do nado forçado. O grupo cetamina aumentou o tempo de imobilidade ($64,01 \pm 18,01$ segundos) em relação ao grupo controle ($24,7 \pm 6,342$ segundos) ($p < 0,05$; Figura 24A), sem alteração do parâmetro número de escaladas (cetamina: Q1:0, Q2:1, Q3:1; controle: Q1:0, Q2:1,5, Q3:3,5; $p > 0,05$; Figura 24B).

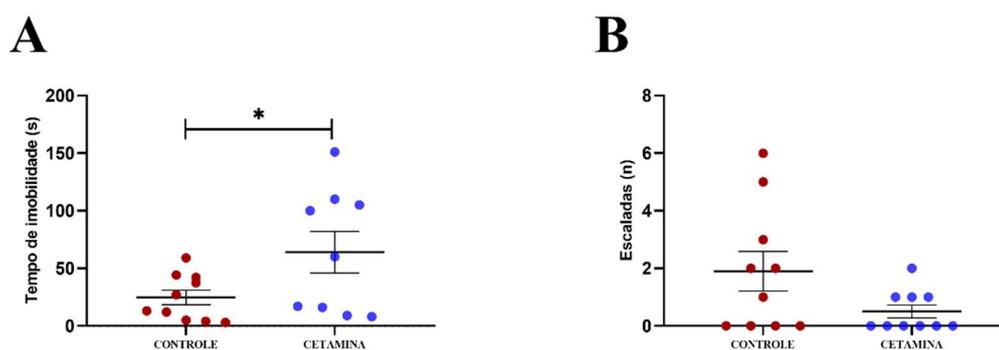


Figure 24 - Efeitos em longo prazo de comportamento do tipo depressivo na pediatria após protocolo de sedação com 40 mg/kg/dia de cetamina por cinco dias no teste do Nado Forçado em modelo de murinos. Painel A representa o tempo de imobilidade expresso como média \pm e.p.m. * $p < 0,05$, usando o teste T de Student. O painel B representa o número de escaladas expresso como mediana e intervalo interquartil, $p > 0,05$, usando o teste de Mann Witney, (n=9-10 animais por grupo).

5. DISCUSSÃO

O uso clínico da cetamina é rotineiro dentro da UTIP, mas são escassos os estudos que mostram as consequências no neurodesenvolvimento após seu uso, principalmente em relação aos efeitos de longo prazo, como na adolescência. O presente trabalho mostrou alterações comportamentais na adolescência relacionados à emocionalidade em murinos que receberam doses múltiplas de cetamina na infância.

O uso de cetamina na infância tem sido orientado globalmente para sedação diária durante a internação na UTIP (SMITH et al., 2022). Resultados sugerem a segurança de seu uso devido repercussões agudas toleráveis e menor repercussão hemodinâmica (TESSARI et al., 2022). Porém, os efeitos do uso deste psicotrópico no período do neurodesenvolvimento tem sido pouco investigado, incluindo as repercussões em longo prazo dos efeitos comportamentais ainda não explorados.

De fato, o comportamento emocional afetado pelo uso de drogas psicomiméticas tem sido bem explorado (HIBICKE et al., 2020; HOSLEY et al., 2018). Este estudo demonstrou haver mecanismos adaptativos no período da abstinência tardia com alteração na tigmotaxia do animal pela preferência por áreas aversivas, associadas ao aumento na AR e no comportamento do tipo depressivo.

Inicialmente, o protocolo de sedação com cetamina na infância não alterou a locomoção espontânea horizontal. Porém, a exploração vertical foi aumentada e o tempo de deambulação periférica foi diminuída no período da adolescência tardia do animal. Além disso, para avaliar o comportamento do tipo ansiedade, utilizamos os testes do campo aberto e LCE. O aumento da exploração da área central da arena e dos braços abertos sugere um efeito ansiolítico residual durante a adolescência. Com o objetivo de confirmar e aprofundar estes achados, foi introduzido uma análise mais profunda, como o índice de ansiedade e a AR no LCE, uma vez que o efeito ansiolítico apresenta elevada locomoção, preferência por áreas de perigo e menor AR (CAROBREZ, BERTOGLIO, 2005).

De forma inesperada, os animais que foram submetidos ao protocolo de sedação por cetamina não alteraram a locomoção, assim como exibiram um aumento da AR, que é característico de comportamento ansiogênico (CAROBREZ, BERTOGLIO, 2005).

A AR tem objetivo mais complexo na compreensão da reatividade emocional. Em ensaios clínicos, este indicador está relacionado à predisposição por comportamentos gratificantes e viciantes, semelhante à adição, na tomada de decisão e risco (MOMENIA et al., 2014). Em estudos pré-clínicos, por sua vez, o animal assume riscos quando tem o cuidado de explorar as regiões expostas das arenas, na latência e frequência de entradas, assim como na porcentagem de tempo gasto nessas regiões (MARQUES et al., 2008). A hiperlocomoção vertical demonstrado pelo número de *rearing*, assim como a preferência por locais aversivos aqui encontrados, tais como o aumento de exploração central é uma forma de assumir riscos.

Confirmados pelos resultados de AR, nossos dados sugerem que os animais podem estar exibindo um comportamento do tipo impulsivo. A tarefa de tempo de reação serial de cinco escolhas (5-CSRTT) utilizado para avaliar atenção e impulsividade em roedores é uma ferramenta para identificar distúrbios neuropsiquiátricos (HIGGINS, SILENIEKS, 2017).

Além de impulsividade, a AR, como comportamentos de evitação, também pode surgir como consequência do transtorno do pânico (CAROBREZ, BERTOGLIO, 2005). Certamente, a cetamina é uma substância modelo para sintomas psicóticos semelhantes à esquizofrenia, portanto, esses comportamentos apresentados a seguir podem constituir uma atividade estereotipada compulsiva (TIRELLI, LAVIOLA, ADRIANI, 2003).

Sabe-se que a grandeza desses transtornos neuropsiquiátricos, como a esquizofrenia, é marcada por alterações na dopamina que podem ser alteradas pela disfunção de receptores NMDA, como ocorre após uso de cetamina (DUMAN, AGHAJANIAN, 2012; JAVITT et al., 2012). A desregulação da via dopaminérgica mesolímbica e seus neurônios de saída no núcleo accumbens desempenham um papel significativo no desenvolvimento e manutenção do vício/comportamento de recompensa (DUMAN, AGHAJANIAN, 2012). De fato, um estudo relacionado à adição por cetamina (30 mg/kg, ip, por cinco dias) demonstrou efeitos em longo prazo com aumento da recompensa da droga e regulação positiva da atividade no hipocampo (CUI et al., 2022).

O hipocampo é considerado região de neurogênese pois se desenvolve no período perinatal tanto em humanos quanto em roedores, e com 20 DPN ocorre o pico sináptico com expressão de subunidades NMDA, local de ação da cetamina. Neste contexto, a administração desse medicamento no período neonatal pode gerar neurodegeneração hipocampal, através da via de sinalização de PKC γ -ERK, podendo afetar comportamentos emocionais e de cognição (HUANG et al., 2012).

A memória é uma das funções do hipocampo, por isso foi realizado a tarefa de reconhecimento de objetos para avaliar a memória de curta duração. O protocolo de sedação com cetamina durante a infância não acarretou prejuízos na memória no teste de reconhecimento de novo objeto. De fato, a existência da memória de curto prazo parece ser independente da memória de longo prazo e dependente da região do hipocampo, visto que pode estar preservada em pacientes com amnesia avançada e severo dano de memória episódica de longo prazo (CAMINA; GUELL, 2017).

A porção posterior hipocampal é envolvida com os processos cognitivos de aprendizagem e memória, associados à navegação, exploração do ambiente e locomoção. Por outro lado, o hipocampo anterior faz parte dos circuitos do lobo temporal e está envolvido com emoção e comportamento motivado. Seus subcampos são histológica e funcionalmente distintos, incluindo o cornu ammonis (CA) 1 a 4, o giro denteado e o subículo (MALLORY, 2016; SUN et al., 2023). Portanto, sugerimos que outros tipos de memória podem estar afetados.

Efeitos na abstinência precoce por doses subanestésicas de cetamina demonstraram alteração de cognição em testes de memória em murinos (CARTÁGENES et al., 2022). Portanto, a recuperação da memória pode ser um efeito gerado por mecanismos adaptativos, visto que interrupções na transmissão glutamatérgica no giro denteado/CA4 pode enfraquecer a transmissão de glutamato para o CA3, que por sua vez promove hipersensibilidade aos estímulos via plasticidade hipocampal (SUN et al., 2023). Porém, a avaliação da densidade neuronal seria eficaz para identificar os subcampos afetados (COMPER, 2017).

Além da memória, foi avaliado o comportamento do tipo depressivo. Os resultados demonstram que houve um aumento no tempo de imobilidade dos animais do grupo cetamina. Esses resultados inéditos já haviam sido observados em protocolos de doses subanestésicas de cetamina em animais adolescentes no período imediato à abstinência (CARTÁGENES et al., 2022). Surpreendentemente, este trabalho demonstra que este efeito comportamental do tipo depressivo parece perdurar por longos períodos após a suspensão da administração.

Muitos fatores podem estar associados aos efeitos depressivos observados, tais como estresse oxidativo, neuroinflamação e alteração na neurogênese. Possivelmente, o uso de cetamina na infância promove danos neuronais na adolescência associado à plasticidade do BDNF, um marcador que se relaciona com a ocorrência e/ou progressão dos sintomas (MIRANDA et al., 2019). Todas essas vias presentes na fisiopatologia das desordens emocionais necessitam de investigação, considerando que há uma grande lacuna na investigação dos efeitos das doses anestésicas de cetamina no período da infância.

Limitações nesta pesquisa em relação ao protocolo de administração foram identificadas. Embora a incidência da UTIP seja de lactentes e os *guidelines* apontem maiores cuidados em menores de um ano de idade, as demais faixas etárias estão em uma falsa zona de conforto (AMIGONI et al., 2022). Por isso, foram realizadas intervenções que ocorreram após

período de desmame dos filhotes com a rata e depois de finalizada a neurogênese. (SEMPLE et al., 2013).

A limitação do protocolo também envolveu a ausência de infusão contínua da cetamina. Uma alternativa seria a implantação de doses intermitentes, no entanto, segundo Lee e cols. (2013), tanto intervalos curtos (2h) quanto longos (24h) de injeção de cetamina no período crítico de desenvolvimento alteram o equilíbrio sináptico (excitatório/inibitório) de forma duradoura, sugerindo um mecanismo de distúrbios do neurodesenvolvimento em camundongos (passados 5 dias de intervenção) (LEE et al., 2013).

Outra limitação foi a ausência de intervenções comumente presentes na UTIP envolvendo estresse e uso de ventilação mecânica invasiva durante o protocolo de administração. Segundo Brink e Lewis (2023), dentre os 12Rs dos princípios éticos com animais, *reliability* traduzido em “confiabilidade” defende que animais bem e livres de sofrimento ou angústia produzem dados mais confiáveis ao contrário de animais doentes ou que sofrem de outra forma (BRINK, LEWIS, 2023).

6. CONCLUSÕES

Este estudo demonstrou pela primeira vez os efeitos comportamentais deletérios em longo prazo do protocolo de cetamina como sedativo, de forma similar ao utilizado nas UTIP durante a infância. As alterações comportamentais estavam relacionadas ao comportamento do tipo depressivo e aumento da avaliação de risco em ratos adolescentes, com aparente não alteração do prejuízo da memória de curto prazo. Este estudo experimental responde à algumas perguntas e “põe em xeque” a segurança da cetamina, além de apontar para o cuidado na escolha dos sedativos e analgésicos para crianças em risco de vida iminente, com entendimento de que as escolhas entre os profissionais intensivistas pediátricos tem consequências mesmo que em longo prazo, para a vida destes pacientes que tem alta hospitalar, retornando para a sociedade. Por isso, uma melhor compreensão dos efeitos adversos da cetamina na pediatria é uma preocupação para a saúde pública e pode fornecer novos *insights* sobre estratégias de prevenção e abordagens terapêuticas em neuropsiquiatria e terapia intensiva.

7. REFERÊNCIAS

- ABDALLAH, C.G., KRYSTAL, J.H. Ketamine and rapid acting antidepressants: Are we ready to cure, rather than treat depression? *Behavioural Brain Research*, 2020, 390, 112628. doi:10.1016/j.bbr.2020.112628.
- ACEVEDO, M.B.; NIZHNIKOV, M.E.; MOLINA, J.C.; PAUTASSI, R.M. Relationship between ethanol-induced activity and anxiolysis in the open field, elevated plus maze, light-dark box, and ethanol intake in adolescent rats. *Behavioural Brain Research*. 2014; 265: 203–215.
- AGUIAR, M.S.S. Análise do comportamento defensivo induzido pela microinjeção do neuropeptídeo substância P na matéria cinzenta periaquedutal dorsal de ratos. Departamento de Psicologia e Educação, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo; 1995.
- AMIGONI, A; CONTI, G; CONIO, A; CORNO, M; FAZIO, P.C.; FERRERO, F; GENTILI, M; GIUGNI, C; L'ERARIO, M; MASOLA, M; MOLITERNI, P; PAGANO, G; RICCI, Z; ROMAGNOLI, S; VASILE, B; VITALE, F; MARINOSCI, G.Z.; MONDARDINI, M.C. Recommendations for analgesia and sedation in critically ill children admitted to intensive care unit. *Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care* (2022) 2:9. <https://doi.org/10.1186/s44158-022-00036-9>.
- ANDRADE, André Luiz Monezi; BEDENDO, André; ENUMO, Sônia Regina Fiorim; de MICHELI, Denise. Brain development in adolescence: general aspects and update. *Adolesc. Saude*, Rio de Janeiro, 2018, 15, supl. 1, p. 62-67.
- ANNETA, M.G.; LEMMA, D; GARISTO, C.; TAFANI, C.; PROIETTI, R. Ketamine: new indications for an old drug. *Current Drug Targets*, 2005, 6, p.789–794. doi: 10.2174/138945005774574533.
- AUTRY, A.E.; MONTEGGIA, L.M. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neuropsychiatric Disorders. *Pharmacological Reviews*, 2012, 64(2), 238–258. Doi:10.1124/pr.111.005108.
- BAHI, A. Individual differences in elevated plus-maze exploration predicted higher ethanol consumption and preference in outbred mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2013; 105: 83-88.
- BECHARD, L.J.; WROE, E.; ELLIS, K. Nutrition in pediatrics: basic science and clinical applications. Ed.4. BC Decker Inc, Canadá. 2008.
- BONAVENTURA, J.; LAM, S.; CARLTON, M.; BOEHM, M.A., GOMEZ, J.L.; SOLÍZ, O.; ... MICHAELIDES, M. Pharmacological and behavioral divergence of ketamine enantiomers: implications for abuse liability. *Molecular Psychiatry*. 2021, 26, p. 6704–6722. Doi:10.1038/s41380-021-01093-2
- BRENES, J.C.; PADILHA, M.; FORNAGUERA, J. A detailed analysis of open-field habituation and behavioral and neurochemical antidepressant-like effects in postweaning enriched rats. *Behavioural Brain Research*. 2009; 197: 125–137. Doi: 10.1016/j.bbr.2008.08.014.

BRINK, C.B.; LEWIS, D.I. The 12 Rs Framework as a Comprehensive, Unifying Construct for Principles Guiding Animal Research Ethics. *Animals* 2023, 13, 1128. <https://doi.org/10.3390/ani13071128>.

BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A; KNOLLMANN, B.C. Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics: Seção II neurofarmacologia. 12ª EDIÇÃO. AMGH Editora LTDA, Artmed, 2012, pg 354.

CAMINA E.; GUELL, F. The Neuroanatomical, Neurophysiological and Psychological Basis of Memory: Current Models and Their Origins. *Front. Pharmacol.* 2017, 8:438. Doi: 10.3389/fphar.2017.00438

CAROBREZ, A.P.; BERTOGLIO, L.J. Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: The elevated plus-maze model 20 years on. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2005, 29(8), 1193–1205. Doi:10.1016/j.neubiorev.2005.04.017

CARTÁGENES, S.C.; da SILVEIRA, C.C.S.M.; PINHEIRO, B.G.; FERNANDES, L.M.P.; FARIAS, S.V.; KOBAYASHI, N.H.C.; de SOUZA, P.H.F.S.; PRADO, A.F.; FERREIRA, M.K.M.; LIMA, R.R.; et al. “K-Powder” Exposure during Adolescence Elicits Psychiatric Disturbances Associated with Oxidative Stress in Female Rats. *Pharmaceuticals* 2022, 15, 1373. <https://doi.org/10.3390/ph15111373>

CARTÁGENES, S.C.; FERNANDES, L.M.P.; CARVALHEIRO, T.C.V.S.; de SOUSA, T.M.; GOMES, A.R.Q.; MONTEIRO, M.C.; PARAENSE, R.S.O.; CRESPO-LÓPEZ, M.E.; LIMA, R.R.; FONTES-JÚNIOR, E.A.; PREDIGER, R.D.; MAIA, C.S.F. Special K” Drug on adolescence rats: Oxidative damage and neurobehavioral impairments. *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2019, Volume 2019, Article ID 5452727, 10 pages. <https://doi.org/10.1155/2019/5452727> .

CAVALCANTE, L.C.L.; CAVALCANTE, L.C.L.; OLIVEIRA, J.S. A INFLUÊNCIA DA TELOMERASE SOBRE O TELÔMERO NO DESENVOLVIMENTO DE LEUCEMIA. *Caderno De Graduação - Ciências Biológicas E Da Saúde - UNIT - ALAGOAS*, 2020, 6(1), 143. Recuperado de <https://periodicos.set.edu.br/fitsbiosauade/article/view/8239>

CICHON, J.; WASILCZUK, AZ; LOOGER, LL; CONTRERAS, D.; KELZ, M.B.; PROEKT, A. Ketamine triggers a switch in excitatory neuronal activity across neocortex. *Nat Neuroscience* 2023, 26 , 39–52. <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01203-5>

COMPER, Sandra Mara. Relação Entre Memória Episódica E Densidade Neuronal Dos Subcampos Do Hipocampo Em Pacientes Com Epilepsia Do Lobo Temporal Mesial E Esclerose Hipocampal. UNIFESP, 2017 Dissertação de mestrado em neurociência. São Paulo, Escola Paulista de Medicina

CORAZZA, O; ASSI, S; SCHIFANO, F. From “Special K” to “Special M”: The Evolution of the Recreational Use of Ketamine and Methoxetamine. *CNS Neuroscience&Therapeutics*, 2013, V. 19, P. 454–460. Doi: 10.1111/cns.12063

CUI, J.; JU, X.; LEE, Y.; HONG, B.; KANG, H.; HAN, K.; SHIN, W.; PARK, J.; LEE, M.J.; KIM, Y.H.; KO, Y.; HEO, J.Y.; CHUNG, W. Repeated ketamine anesthesia during neurodevelopment upregulates hippocampal

activity and enhances drug reward in male mice. *COMMUNICATIONS BIOLOGY*. (2022) 5:709 | <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03667-4> | www.nature.com/commsbio.

DOGAN, F.; FORSYTH, N.R. Telomerase Regulation: A Role for Epigenetics. *Cancers*, 2021, 13(6), 1213
Doi:10.3390/cancers13061213

DRUG ENFORCEMENT ADMINISTRATION (DEA). Drug Scheduling. www.dea.gov. Disponível em:
<<https://www.dea.gov/drug-information/drug-scheduling>>.

DUARTE, D.F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous Agents. *Rev Bras Anesthesiol* 1994; 44:
1: 35 – 42.

DUMAN, R. S.; AGHAJANIAN, G. K. Synaptic Dysfunction in Depression: Potential Therapeutic Targets. *Science*, 2012, 338(6103), 68–72. doi:10.1126/science.1222939.

ENNACEUR, A.; DELACOUR, J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behavioural Brain Research*. 1988; 31: 47-59.

FANTONI, D.T; CORTOPASSI, S.R.G. Terapêutica do sistema nervoso. Anestésicos Dissociativos. In: Andrade, SF. Manual de terapêutica veterinária 2008, São Paulo: Roca. Cap. 17. p 434-518.

FAZIO, P.C; DAVERIO, M.; MASOLA, M.; D'ANGELO, I.; FRISON, S.; ZAGGIA, C.; SIMEONE, S.; PUCCIARELLI, G.; GREGORI, D.; COMORETTO, R.; AMIGONI, A. Italian Version of the Cornell Assessment of Pediatric Delirium: Evaluation of the Scale Reliability and Ability to Detect Delirium Compared to Pediatric Intensive Care Unit Physicians Clinical Evaluation. *Front. Pediatr.* 2022, 10:894589. Doi: 10.3389/fped.2022.894589

FERNANDES, L.M.P. Caracterização dos efeitos comportamentais, teciduais e bioquímicos em ratas tratadas com etanol no padrão intermitente e episódico da adolescência à fase adulta. Tese de Doutorado submetida à coordenação do Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará – UFPA como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Neurociências e Biologia Celular – área de concentração em Neurociências. 2016.

FERNANDES, L.M.P.; CARTAGENES, S.C.; BARROS, M.A.; CARVALHEIRO, T.C.V.S.; CASTRO, N.C.F.; SCHAMNE, M.G.; LIMA, R.R.; PREDIGER, R.D.; MONTEIRO, M.C.; FONTES-JÚNIOR, E.A.; CUNHA, R.A.; MAIA, C.S.F. Repeated cycles of binge-like ethanol exposure induce immediate and delayed neurobehavioral changes and hippocampal dysfunction in adolescent female rats. *Behavioural Brain Research* 2018, Volume 350, Pages 99-108. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.05.007>

FREITAS, G.C.; CARREGARO, A.B. Allometric scaling for therapeutic protocols in wildlife medicine. *Ciência Rural*, 2013, v.43, n.2. Doi:10.1590/S0103-84782013000200017

GALES, Alistair; MAXWELL, Stuart. Cetamina: Evidências Recentes e Usos Atuais. Anaesthesia tutorial of the week, ATOTW 2018, 381, www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week.

GUERRI, C.; PASCUAL, M. Mechanisms involved in the neurotoxic, cognitive, and neurobehavioral effects of alcohol consumption during adolescence. *Alcohol*. 2010, V. 44, v. 15-26. Doi: 10.1016/j.alcohol.2009.10.003.

HARRIS, J., RAMELET, A.-S., VAN DIJK, M., POKORNA, P., WIELENGA, J., TUME, L., ... ISTA, E. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. *Intensive Care Medicine*, 2016, 42(6), 972–986. doi:10.1007/s00134-016-4344-1.

HIBICKE, M.; LANDRY, A.N.; KRAMER, H.M.; TALMAN, Z.K.; NICHOLS, C.D. Psychedelics, but Not Ketamine, Produce Persistent Antidepressantlike Effects in a Rodent Experimental System for the Study of Depression. *ACS Chemical Neuroscience*. 2020, volume 11, p.864–871. <https://dx.doi.org/10.1021/acchemneuro.9b00493>.

HIGGINS, G.A.; SILENIEKS, L.B. Rodent Test of Attention and Impulsivity: The 5-Choice Serial Reaction Time Task. *Current Protocols in Pharmacology*, 2017, 5.49.1–5.49.34. Doi:10.1002/cpph.27

HOGAN-CANN, A.D.; ANDERSON, C.M. Physiological Roles of Non-Neuronal NMDA Receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2016, 37(9), 750–767. Doi:10.1016/j.tips.2016.05.012

HORSLEY, R.R.; PÁLENÍČEK, T.; KOLIN, J.; VALEŠ, K. Psilocin and ketamine micro dosing. *Behavioural Pharmacology*, 2018, 1. V0, N00. Doi:10.1097/fbp.0000000000000394

HOWING, C.E.; RAFI, F.; HAKMEH, W. Resolution of status epilepticus after ketamine administration. *American Journal of emergency Medicine*. 2022. 54, pp.328.

HUANG; L.; LIU, Y.; J.I.N.; W, J.I., X.; DONG, Z. A cetamina potencializa a neurodegeneração do hipocampo e o comprometimento persistente do aprendizado e da memória por meio da via de sinalização PKC γ -ERK no cérebro em desenvolvimento. *Brain Research*, 2012, 1476, 164-171. doi:10.1016/j.brainres.2012.07.059

HUGHES, R.N. Neotic preferences in laboratory rodents: issues, assessment and substrates. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2007; 31: 441–464.

JAVITT, D.C.; ZUKIN, S.R. Recent Advances in the Phencyclidine Model of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991; 148:1301-1308.

JAVITT, D.C.; ZUKIN, S.R.; HERESCO-LEVY, U.; UMBRICH, D. Has an Angel Shown the Way? Etiological and Therapeutic Implications of the PCP/NMDA Model of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2012, vol. 38 no. 5 pp. 958–966. Doi:10.1093/schbul/sbs069.

JELLEN, L.A.; YOUNG, A.H.; STNE, J.M. Ketamine: A tale of two enantiomers. *Journal of Psychopharmacology*, 2021, 026988112095964. Doi:10.1177/0269881120959644

JEVTOVIC-TODOROVIC, V. Functional Implications of an Early Exposure to General Anesthesia: Are We Changing the Behavior of Our Children? *Molecular Neurobiology*, 2013, 48(2), 288–293. Doi:10.1007/s12035-013-8488-5

JOHNSON, P.N.; MAYES, R.; MOORE, E.; NEELY, S.; NGUYEN, A.L.; MILLER, J.L. Ketamine infusions as an adjunct for sedation in critically ill children. *Journal of opioid management* 2022, Volume 18, Issue 1, Pages 57 - 681. DOI: 10.5055/jom.2022.0695

KALOPITA, K.; ARMAKOLAS, A.; PHILIPPOU, A.; ZARROS, A.; ANGELOGIANNI, P. Ketamine-induced neurotoxicity in neurodevelopment: A synopsis of main pathways based on recent in vivo experimental findings. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2021, 37:37-42. DOI: 10.4103/joacp.JOACP_415_19.

KAMP, J.; OLOFSEN, E.; HENTHORN, T.K.; VELZEN, M.V.; NIESTERS, M.; DAHAN, A. Ketamine Pharmacokinetics A Systematic Review of the Literature, Meta-analysis, and Population Analysis. *Anesthesiology* 2020; 133:1192–213. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003577.

KARL, T.; PABST, R.; VONHORSTEN, S. Behavioral phenotyping of mice in pharmacological and toxicological research. *Exp Toxic Pathol* 2003; 55: 69–83; doi: 10.1078/0940-2993-00301.

KIM, J.; FARCHIONE, T.; POTTER, A.; CHEN, Q.; TEMPLE, R. Esketamina para depressão resistente ao tratamento - primeiro antidepressivo aprovado pela FDA em uma nova classe. *N Engl J Med* 2019; 381:1-4. DOI: 10.1056/NEJMp1903305.

KO, M.S.M.; POH, PEI-FEN; HENG, K.Y.C.; SULTANA, R.; MURPHY, B.; LENG, R.W.; LEE, J.H. Assessment of Long-term Psychological Outcomes After Pediatric Intensive Care Unit Admission A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2022;176(3):e215767. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.576.

KOBAYASHI, N.H.C.; FARIA, S.S.V.; LUZ, D.A.; MACHADO-FERRARO, K.M.; CONCEIÇÃO, B.C.D.; SILVEIRA, C.C.M.D.; FERNANDES, L.M.P.; CARTÁGENES, S.D.C.; FERREIRA, V.M.M.; FONTES-JÚNIOR, E.A.; MAIA, C.S.F. Ketamine plus Alcohol: What We Know and What We Can Expect about This. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 7800. <https://doi.org/10.3390/ijms23147800>

KOHR, R.; DURIEUX, M.E. Ketamine: Teaching an Old Drug New Tricks. *Anesthesia & Analgesia*, 1998, 87(5), 1186–1193. doi:10.1097/0000539-199811000-00039.

LA VIA, L.; SANFILIPPO, F.; CUTTONE, G.; DEZIO, V.; FALCONE, M.; BRANCATI, S.; CRIMI, C.; ASTUTO, M. Use of ketamine in patients with refractory severe asthma exacerbations: systematic review of prospective studies. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2022, 78:1613–1622. Doi: 10.1007/s00228-022-03374-3

LEE, Y.; YOUN, A.M.; JU, X.; CUI, J.; HONG, B.; YUN, S.; KO, Y.; KIM, Y.; HEO, J.; CHUNG, W. Interval dependent neurotoxicity after multiple ketamine injections in late postnatal mice. *Journal of anesthesia*. 2020. Japanese Society of Anesthesiologists <https://doi.org/10.1007/s00540-020-02876-7>.

LI, L., VLISIDES, P.E. Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2016, 10. Doi:10.3389/fnhum.2016.00612

LI, N.; LEE, B.; LIU, R.; BANASR, M.; DWYER, J.M.; IWATA, M.; LI, X.; AGHAJANIAN, G.; DUMAN, R.S. mTOR-Dependent Synapse Formation Underlies the Rapid Antidepressant Effects of NMDA Antagonists. *SCIENCEVOL* 2010, 329 (5994) 959-964. DOI: 10.1126/science.1190287.

LÓPEZ M, LAURENTYS-MEDEIROS J. *Semiologia médica - as bases do diagnóstico clínico*. 4ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Editora Revinter; 2001. v. 2.

MACHADO-FERRARO, K.M.; MELLO, D.S.; MOURA, I.P.; SILVEIRA, C.C.; FARIAS, E.C.; MAIA, M.M.; SALES, S.C.; CARVALHO, A.E.; MAGNO, I.M.; FONTES-JUNIOR, E.A.; MAIA, C.S.F. 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; 10(2):113 | <https://dx.doi.org/10.21037/atm-21-2292>.

MAIA, C.S.F.; FERREIRA, V.M.M.; DINIZ, J.S.V.; CARNEIRO, F.P.; SOUSA, J.B.; COSTA, E.T.; TOMAZ, C. Inhibitory avoidance acquisition in adult rats exposed to a combination of ethanol and methylmercury during central nervous system development. *Behavioural Brain Research* 2010, 211, 191–197.

MALLORY, L. *Neuropsicologia: Aplicações Clínicas*. Artmed, 2016.

MANDRYK, M.; FIDECKA, S.; POLESZAK, E.; MALEC, D. Participation of adenosine system in the ketamine-induced motor activity in mice. *Pharmacological reports* 2005, 55-60, ISSN 1734-1140.

MARCO, E.M.; MACRÌ, S.; LAVIOLA, G. Critical Age Windows for Neurodevelopmental Psychiatric Disorders: Evidence from Animal Models. *Neurotoxicity Research*, 2011, 19(2), 286–307. Doi:10.1007/s12640-010-9205-z

MARQUES, J.M.; OLSSON, I.A.S; ÖGREN, S.O.; DAHLBORN, K. Evaluation of exploration and risk assessment in pre-weaning mice using the novel cage test. *Physiology & Behavior* 93 (2008) 139–147.

MAZOR, A.; MATAR, M.A.; KAPLAN, Z.; KOZLOVSKY, N.; ZOHAR, J.; COHEN, H. Gender-related qualitative differences in baseline and post-stress anxiety responses are not reflected in the incidence of criterion-based PTSD-like behaviour patterns. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2009; 10(4): 856-869.

MCGRATH, T.; BASKERVILLE, R.; ROGERO, M.; CASTELL, L. Emerging Evidence for the Widespread Role of Glutamatergic Dysfunction in Neuropsychiatric Diseases. *Nutrients* 2022, 14, 917. <https://doi.org/10.3390/nu14050917>.

MIDEGA, T.D.; CHAVES, R.C.F.; ASHIHARA, C.; ALENCAR, R.M.; QUEIROZ, V.N.F.; ZELEZOGLO, G.R.; VILANOVA, L.C.S.; OLIVATO, G.B.; CORDIOLI, R.L.; BRAVIM, B.A.; CORRÊA, T.D. Ketamine use in critically ill patients: a narrative review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2022;34(2):287-294. DOI: 10.5935/0103-507X.20220027-en

MION, G.; VILLEVIEILLE, T. Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2013, 19(6), 370–380. Doi:10.1111/cns.12099

MIRAGAIA, A.S.; DE OLIVEIRA WERTHEIMER, G.S.; CONSOLI, A.C.; CABBIA, R.; LONGO, B.M.; GIRARDI, C.E.N.; SUCHECKI, D. Maternal Deprivation Increases Anxiety- and Depressive-Like Behaviors in an Age-Dependent Fashion and Reduces Neuropeptide Y Expression in the Amygdala and Hippocampus of Male and Female Young Adult Rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2018, 12. Doi:10.3389/fnbeh.2018.00159

MIRANDA, M.; MORICI, J.F.; ZANONI, M.B.; BEKINSCHTEIN, P. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2019, 13. Doi:10.3389/fncel.2019.00363

MOGHADDAM, A.H.; MABOUDI, K.; BAVAGHAR, B.; SANGDEHI, S.R.M.; ZARE, M. Neuroprotective effects of curcumin-loaded nanophytosome on ketamine-induced schizophrenia-like behaviors and oxidative damage in male mice. *Neuroscience Letters* 2021, 765, 136249.

MOMENIA, S.; SHARIFA, M.; AGREN, G.; ROMANA, E. Individual differences in risk-related behaviors and voluntary alcohol intake in outbred Wistar rats. *Behavioural Pharmacology* 2014, 25:206–215.

MONDARDINI, M.C.; SPEROTTO, F.; DAVERIO, M.; AMIGONI, A. Analgesia and sedation in critically ill pediatric patients: an update from the recent guidelines and point of view. *European Journal of Pediatrics*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-04905-5>

MORGAN, C.J.A.; CURRAN, H.V. Ketamine use: a review. *Addiction*, 2011, v. 107, p. 27–38. Doi:10.1111/j.1360-0443.2011.03576.x

NARDES, F.; PASTURA, G.M.C. Anamnese pediátrica: revisão de um tópico consagrado. *Residência Pediátrica*; 2021: DOI: 10.25060/residpediatr-2021.v11n1-113.

NATOLI, S. The multiple faces of ketamine in anaesthesia and analgesia. *Drugs in Context* 2021; 10: 2020-12-8. DOI: 10.7573/dic.2020-12-8

NUNO-PEREZ, A.; MONDOLONI, S.; TCHENIO, A.; LECCA, S.; MAMELI, M. Biophysical and synaptic properties of NMDA receptors in the lateral habenula. *Neuropharmacology* 2021, 196, 108718.

O'LEARY, L.A.; MECHAWAR, N. Implication of cerebral astrocytes in major depression: A review of fine neuroanatomical evidence in humans. *Glia*, 2021, 69(9), 2077–2099. Doi:10.1002/glia.23994

OLIVEIRA, G.B.; FONTES, J.R.E.A.; CARVALHO, S.; SILVA, J.B.; FERNANDES, L.M.P.; OLIVEIRA, M.C.S.P.; PREDIGER, R.D.; GOMES-LEAL, W.; LIMA, R.R.; MAIA, C.S.F. Minocycline mitigates motor impairments and cortical neuronal loss induced by focal ischemia In rats chronically exposed to ethanol during adolescence. 2014; 1561: 23-34.

OLNEY, J.W.; WOZNAK, D.D.F.; JEVTOVICTODOROVIC, V.; FARBER, N.B.; BITTIGAU, P.; IKONOMIDOU, C. Drug-induced Apoptotic Neurodegeneration in the Developing Brain. *Brain Pathol* 2002; 12:488-498.

PACHALY, J.R. Terapêutica por extrapolação alométrica. Tratado de animais selvagens – medicina veterinária. 1 ed. São Paulo: Roca, 2006, p.1215-1223.

PAOLETTI, P.; BELLONE, C.; ZHOU, Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *NATURE REVIEWS | NEUROSCIENCE* 14, 2013. doi:10.1038/nrn3504

PARK, S.; CHOI, A.Y.; PARK, E.; PARK, H.J.; LEE, J., ET AL. Effects of continuous ketamine infusion on hemodynamics and mortality in critically ill children. *PLOS ONE* 2019, 14(10): e0224035. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224035>

PAULE, M.G.; LI, M.; ALLEN, R.R.; LIU, F.; ZOU, X.; HOTCHKISS, C.; HANIG, J.P.; PATTERSON, T.A.; SLIKKER, W.J.R.; WANG, C. ketamine anesthesia during the first week of life can cause long-lasting cognitive deficits in rhesus monkeys. *Neurotoxicology and Teratology* 2011, 33 (2011) 220–230. Doi:10.1016/j.ntt.2011.01.001

PELLOW, S.; CHOPIN, P.; FILE, S. E.; BRILEY, M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods*. 1985; 14:149-67.

PIRES, V. A.; PAMPLONA, F. A.; PANDOLFO, P.; FERNANDES, D.; PREDIGER, R. D.; TAKAHASHI, R. N. Adenosine receptor antagonists improve short-term object-recognition ability of spontaneously hypertensive rats: a rodent model of attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Pharmacol*. 2009; 20:134-45.

PLAYFOR, S., JENKINS, I., BOYLES, C., CHOONARA, I., DAVIES, G., ... HAYWOOD, T. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intensive Care Medicine*, 2006, 32(8), 1125–1136. doi:10.1007/s00134-006-0190-x.

POLLACK, M.M.; HOLUBKOV, R.; REEDER, R.; DEAN, J.M.; MEERT, K.L.; BERG, R.A. et al. Pediatric Intensive Care Unit (PICU) Length of Stay: Factors Associated with Bed Utilization and Development of a Benchmarking Model. *Pediatr Crit Care Med*. 2018 March ; 19(3): 196–203. doi:10.1097/PCC.0000000000001425.

PORSOLT, R.D.; ANTON, G.; BLAVET, N.; JALFRE, M. Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal of Pharmacology*, 1978, 47(4), 379–391. Doi:10.1016/0014-2999(78)90118-8

QIAO, C.; LIU, Z.; QIE, S. The Implications of Microglial Regulation in Neuroplasticity-Dependent Stroke Recovery. *Biomolecules* 2023, 13, 571. <https://doi.org/10.3390/biom13030571>

RAUTI, R.; CELLOT, G.; D'ANDREA, P.; COLLIVA, A.; SCAINI, D.; TONGIORGI, E.; BALLERINI, L. BDNF impact on synaptic dynamics: extra or intracellular long-term release differently regulates cultured hippocampal synapses. *Molecular Brain* (2020) 13:43. <https://doi.org/10.1186/s13041-020-00582-9>.

RIGGS, L.M.; AN, X.; PEREIRA, E.F.R.; GOULD, T.D. (R,S)-ketamine and (2R,6R)-hydroxynorketamine differentially affect memory as a function of dosing Frequency. *Translational Psychiatry* 2021, 11:583 ; <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01685-0>.

ROMANIUK, A.; PASZEL-JAWORSKA, A.; TOTOŃ, E.; LISIAK, N.; HOŁYSZ, H.; KRÓLAK, A.; GRODECKA-GAZDECKA, S.; RUBIŚ, B. The non-canonical functions of telomerase: to turn off or not to turn of. *Molecular Biology Reports* (2019) 46:1401–1411 <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4496-x>.

SANAVIA, E; MENCÍA, S.; LAFEVER, S.N.; SOLANA, M.J.; GARCIA, M.; LÓPEZ-HERCE, J. Sedative and Analgesic Drug Rotation Protocol in Critically Ill Children With Prolonged Sedation: Evaluation of Implementation and Efficacy to Reduce Withdrawal Syndrome. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2019, Volume 20, Number 12, p. 1111-1117. Doi: 10.1097/PCC.0000000000002071.

SEMPLE, B.D.; BLOMGREN, K.; GIMLIN, K.; FERRIERO, D.M.; NOBLE-HAEUSSLEIN, L.J. Desenvolvimento do cérebro em roedores e humanos: identificando pontos de referência de maturação e vulnerabilidade a lesões entre as espécies. *Prog Neurobiol*. 2013 julho-agosto;0: 1-16. Publicado online 11 de abril de 2013 [doi:10.1016/j.pneurobio.2013.04.001](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.04.001).

SILVA, R.S.; MORAES, L.S.; ROCHA, C.A.M.; FERREIRA-FERNANDES, H.; YOSHIOKAD, F.K.N.; REYE, J.A.; PINTO, G.R.; BURBANO, R.R. Telomere length and telomerase activity of leukocytes as biomarkers of selective serotonin reuptake inhibitor responses in patients with major depressive disorder. *Psychiatric Genetics* 2022, 32:34–36. DOI: 10.1097/YPG.0000000000000305

SIMONINI, A.; BROGI, E.; CASCELLA, M.; VITTORI, A. Advantages of ketamine in pediatric anesthesia. *Open Medicine* 2022; 17: 1134–1147. <https://doi.org/10.1515/med-2022-0509>

SIMONS, P.; OLOFSEN, E.; VAN, V.M.; VAN, L.M.; MOOREN, R.; VAN, D.T.; MOHR, P; HAMMES, F.; VANDER, S.R.; NIESTERS, M.; DAHAN, A. S-Ketamine Oral Thin Film—Part 1: Population Pharmacokinetics of S-Ketamine, S-Norketamine and S-Hydroxynorketamine. *Front. Pain Res.* 2022, 3:946486. doi: 10.3389/fpain.2022.946486.

SMITH, H.A.B.; BESUNDER, J.B.; BETTERS, K.A.; JOHNSON, P.N.; SRINIVASAN, V.; STORMORKEN, A. et al. 2022 Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guidelines on Prevention and Management of Pain, Agitation, Neuromuscular Blockade, and Delirium in Critically Ill Pediatric Patients With Consideration of the ICU Environment and Early Mobility. Copyright © 2022 by the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. Volume 23, number 2, February 2022; DOI: 10.1097/PCC.0000000000002873.

SMITH, K.M.; LARIVE, L.L.; ROMANELLI, F. Club drugs: methylenodioximethamphetamine, funitrazepam, ketamine, hydrochlorideandhydroxybutyrate. *Journal Health Syst Pharm*, v. 59, p. 1067-76, 2002; doi: 10.1093/ajhp/59.11.1067.

SPEROTTO, F.; GIARETTA, I.; MONDARDINI, M.C.;(...) DAVERIO, M.; AMIGONI, A. Ketamine prolonged infusions in the pediatric intensive care unit: A tertiary-care single-center analysis. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2021. 26(1), pp. 73-80.

SUN, Y.; HU, N.; WANG, M.; LU, L.; LUO, C.; TANG, B.; YAO, C.; SWEENEY, J.A.; GONG, Q.; QIU, C.; LUI, S. Hippocampal subfield alterations in schizophrenia and major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis of anatomic MRI studies. *J Psychiatry Neurosci* 2023 February 7;48(1). doi: 10.1503/jpn.220086

TAKETOMO, C.K. *Pediatric & Neonatal Dosage Handbook*. 29th ed. UPTODATE, INC. (LEXI), 2022.

TESSARI, A.; SPEROTTO, F.; PECE, F.; PETTENUZZO, G.; PORCELLATO, N.; POLETTO, E.; MONDARDINI, M.C.; PETTENAZZO, 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*. 2022; 00:1–10. DOI: 10.1002/phar.2754

TIRELLI, E.; LAVIOLA, G.; ADRIANI, W. Ontogenesis of behavioral sensitization and conditioned place preference induced by psychostimulants in laboratory rodents. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2003, 27(1-2), 163–178. doi:10.1016/s0149-7634(03)00018-6

TREDER, N.; MARTÍNEZ-PINTEÑO, A.; RODRÍGUEZ, N.; ARBELO, N.; MADERO, S.; GÓMEZ, M.; GARCÍA-RIZO, C.; MAS, S.; GASSÓ, P.; PARELLADA, E.; et al. The Effect of Clozapine and Novel Glutamate Modulator JNJ-46356479 on Nitrosative Stress in a Postnatal Murine Ketamine Model of Schizophrenia. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 1022. <https://doi.org/10.3390/ijms24021022>

TURUNEN, H. et al. Dexmedetomidine versus standard care sedation with propofol or midazolam in intensive care: an economic evaluation. *Critical Care*, v. 19, n. 67, 2015. Disponível em: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-015-0787-y>

VALENTINE, K.; KUMMICK, J. PICU Pharmacology. *Pediatr Clin N Am* 69 (2022) 509–529. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2022.01.011>.

VAN DEN ANKER, J.; REED, M.D.; ALLEGAERT, K.; KEARNS, G.L. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol*. 2018 Out;58 Supl 10:S10-S25. doi: 10.1002/jcph.1284.

VAN DIJK M, ISTA E. Four-in-One: A Comprehensive Checklist for the Assessment of Pain, Undersedation, Iatrogenic Withdrawal and Delirium in the PICU: A Delphi Study. 2022. *Front. Pediatr.* 10:887689. doi: 10.3389/fped.2022.887689.

VOLLENWEIDER, F. X.; KOMETER, M. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 2010, 11(9), 642–651. doi:10.1038/nrn2884.

WALSH, R.N.; CUMMINS, R.A. The open-field test: a critical review. *Psychological Bulletin*, 83, 1976, 482-504. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.83.3.482>

WANG, C.; LIU, F.; PATTERSON, T.A.; PAULE, M.G.; SLIKKER, J.R.W. Relationship between ketamine-induced developmental neurotoxicity and NMDA receptor mediated calcium influx in neural stem cell-derived neurons, *Neurotoxicology* (2016); <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2016.04.015>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (2023). Adolescent health. https://www.who.int/health-topics/adolescent-health#tab=tab_1

WRIGHT, J.A.; ANDERSON, B.J. An update of systemic analgesics in children. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* Volume 23, Issue 5, May 2022, Pages 270-275.

YANG, Y.; CUI, Y.; SANG, K.; DONG, Y.; NI, Z.; MA, S.; HU, H. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression. *Nature*, 2018, 554(7692), 317–322. Doi:10.1038/nature25509

ZANOS, P.; MOADDEL, R.; MORRIS, P.J.; GEORGIU, P.; FISCHHELL, J.; ELMER, G.I.; ... GOULD, T.D. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature*, 2016, 533(7604), 481–486. Doi:10.1038/nature17998

ZAVITT, D.C; ZUKIN, S.R. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 1991, 148(10), 1301–1308. Doi:10.1176/ajp.148.10.1301.

ZHANG, L.M.; LIU, N.N.; CAO, L.; YUE XIN; ZHANG, D.X.; YANG BAI; ZHENG, W.C.; XIN-YING BI; XING, B.H.; ZHANG, W. S-ketamine administration in pregnant mice induces ADHD- and depression-like behaviors in offspring mice. *Behavioural Brain Research* 2022, 433, 113996. Doi: 10.1016/j.bbr.2022.113996.

8. ACEITE DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



UFPA
Universidade Federal do Pará

Comissão de Ética no
Uso de Animais

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "REPERCUSSÕES COMPORTAMENTAIS E NA BIOQUÍMICA OXIDATIVA APÓS USO DE CETAMINA COMO SEDOANALGÉSICO NA INFÂNCIA EM RATOS", protocolada sob o CEUA nº 2770260521 (ID 001698), sob a responsabilidade de **Cristiane do Socorro Ferraz Maia e equipe; Luanna Pereira de Melo Fernandes** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Pará (CEUA/UFPA) na reunião de 24/06/2021.

We certify that the proposal "BEHAVIORAL REPERCUSSIONS AND OXIDATIVE BIOCHEMISTRY AFTER USE OF KETAMINE AS SEDOANALGESIC IN CHILDHOOD IN RATS", utilizing 20 Heterogenics rats (20 males), protocol number CEUA 2770260521 (ID 001698), under the responsibility of **Cristiane do Socorro Ferraz Maia and team; Luanna Pereira de Melo Fernandes** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of Para (CEUA/UFPA) in the meeting of 06/24/2021.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa**

Vigência da Proposta: de **07/2021** a **12/2022**

Área: **Farmacologia da Inflamação E do Comportamento - Lafico**

Origem: **Biotério Central ICB/UFPA**

Espécie: **Ratos heterogênicos**

sexo: **Machos**

idade: **21 a 27 dias**

N: **20**

Linhagem: **Wistar**

Peso: **50 a 100 g**

Local do experimento: Laboratório de Farmacologia da Inflamação e do Comportamento (LAFICO)/ICS localizado na Universidade Federal do Pará será o local dos testes comportamentais, coordenado pela orientadora do projeto Dra Cristiane Maia. As análises bioquímicas serão realizadas na forma de colaboração com laboratórios parceiros.

Belém, 03 de agosto de 2021

Barbarella de Matos Macchi

Profa. Dra. Barbarella de Matos Macchi
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal do Pará

M^a Viviana B. Monteiro

Profa. Dra. Maria Viviana Barros Monteiro
Vice-Coodenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal do Pará

9. COMPROVANTE DE SUBMISSÃO/ACEITE DE ARTIGO CIENTÍFICO



Page 1 of 7

Case Report

Long-lasting neurocognitive disorders: a case report of previously undescribed adverse effects after ketamine sedation and analgesia in a pediatric patient

Kissila M. Machado-Ferraro^{1,2,3*}, Débora S. Soriano-de-Mello^{4*}, Isadora P. de Moura^{4*},
Cynthia C. S. M. da Silveira^{3^A}, Emmerson C. F. de Farias^{2^A}, Mary L. F. Maia^{1,2}, Susan C. D. de Sales²,
Ana Emilia V. Carvalho⁴, Ismaelino M. N. Magno^{4^A}, Enéas A. Fontes-Júnior^{3^A}, Cristiane S. F. Maia^{1,3^A}

¹Post-Graduate Program in Pharmacology and Biochemistry, Federal University of Pará, Belém, Pará, Brazil; ²Hospital Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMP), Unidade Materno Infantil Dr. Almir Gabriel, Belém, Pará, Brazil; ³Laboratory of Pharmacology of Inflammation and Behavior, Faculty of Pharmacy, Health Science Institute, Federal University of Pará, Belém, Pará, Brazil; ⁴University Center of Pará-CESUPA, Belém, Pará, Brazil

*These authors contributed equally to this work.

Correspondence to: Dr. Cristiane S. F. Maia. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Bioquímica, Universidade Federal do Pará, Rua Augusto Corrêa 01, Campus Universitário do Guamá, Belém, Pará, Brazil. Email: crismaia@ufpa.br.

Abstract: This case report describes the long-term behavioral and cognitive alterations in a critically ill pediatric patient submitted to a ketamine sedation and analgesia protocol for 7 consecutive days in a pediatric intensive care unit. The infant exhibited withdrawal syndrome in the early withdrawal period, as measured using the Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1). In the days following ketamine withdrawal, behavioral, motor, and cognitive impairment was observed, even after hospital discharge. At 20 days after admission to hospital, the infant still displayed language deficits compatible with the at-risk category for the appropriate age group on the development assessment (Denver-II Developmental Screening Test). The infant's mother reported that these impairments were not present before ketamine sedation. We therefore suggest that prolonged ketamine use may have contributed to the long-lasting behavioral and cognitive impairments observed in the critically ill infant. These adverse effects may be attributable to ketamine's pharmacological mechanism of action, by which the N-methyl-D-aspartate receptor—the central nervous system excitatory receptor responsible for memory and learning domains—is blocked, disrupting long-term potentiation events. Our case highlights the need for clinical evaluation of ketamine agents and their associated risks in intensive care units to better clarify appropriate sedative and analgesic agents during neurodevelopmental periods of life.

Keywords: Ketamine; sedation; neurological disorders; behavioral impairment; case report

Submitted May 04, 2021. Accepted for publication Aug 13, 2021.

doi: 10.21037/atm-21-2292

View this article at: <https://dx.doi.org/10.21037/atm-21-2292>

ISSN	Título	Área de Avaliação	Classificação
2305-5839	ANALIS DE TRANSLATIONAL MEDICINE	CIÊNCIAS BIOLÓGICAS II	B1

Journal Information

ISSN: 2305-5839
ISSN: 2305-5847
ANN. TRANSL. MED.

Journal's performance

Journal Impact Factor: 3.616 (2021), 3.485 (2020)

Journal Impact Factor contributing items: CiteSpace (2,091), Citing Sources (2,282)

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)

M149r Machado-Ferraro, Kíssila Márvia Matias.
Repercussões comportamentais em longo prazo da cetamina
como sedativo na Terapia Intensiva Pediátrica : modelo
experimental in vivo / Kíssila Márvia Matias Machado-Ferraro. —
2023.

49 f. : il. color.

Orientador(a): Prof^a. Dra. Cristiane do Socorro Ferraz Maia
Coorientação: Prof^a. Dra. Luanna de Melo Pereira Fernandes
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará,
Instituto de Ciências Biológicas, Programa de Pós-graduação em
Farmacologia e Bioquímica, Belém, 2023.

1. cetamina. 2. pediatria. 3. sedação. 4. comportamento. 5.
depressão. I. Título.