

QUETAMINA COMO MODALIDADE TERAPÊUTICA PARA ENXAQUECA E CEFALÉIA TENSIONAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Jefferson Bruno Torres de Menezes¹
Samuel Lima de Souza²
Matheus Zaian Rodrigues de Fonseca Lira³
Mateus de Sousa Leite Oliveira⁴
Ana Safira Silva Bindá de Queiroz⁵
Ana Beatriz Silva Bindá de Queiroz⁶
Marcelo Luis do Patrocínio de Oliveira Filho⁷
Mariana Bezerra Leite⁸
Iuri Cunha de Oliveira⁹
Marcos Antônio Rodrigues Martins¹⁰
David Augusto Batista Sá Araújo¹¹

RESUMO: A enxaqueca e a cefaleia tensional são distúrbios neurológicos comuns que causam considerável morbidade e afetam a qualidade de vida dos pacientes. Embora diversas abordagens terapêuticas tenham sido utilizadas para o tratamento dessas condições, muitos pacientes continuam a enfrentar sintomas debilitantes e respostas inadequadas aos tratamentos convencionais. A quetamina, um antagonista do receptor NMDA, emergiu como uma opção promissora de tratamento para enxaqueca e cefaleia tensional devido às suas propriedades únicas de modulação da dor e neuroplasticidade. A partir da análise de estudos clínicos e experimentais, é evidenciado que a quetamina demonstrou eficácia na redução da intensidade da dor, duração e frequência das crises de enxaqueca e cefaleia tensional em um número significativo de pacientes. Além disso, a quetamina exerce um impacto positivo na depressão associada a essas condições, contribuindo para a melhoria do bem-estar psicológico dos pacientes. No entanto, é importante destacar que a segurança e a dosagem adequada da quetamina como tratamento de enxaqueca e cefaleia tensional continuam sendo tópicos de discussão. A ocorrência de efeitos colaterais, como dissociação e alterações cognitivas, requer atenção cuidadosa na administração da quetamina. Esta revisão integrativa tem como objetivo resumir e analisar a literatura atual sobre o uso da quetamina no tratamento da enxaqueca e cefaleia tensional.

Palavras-chave: Cefaleia, Enxaqueca, Quetamina.

¹ Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Ceará.

² Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Ceará.

³ Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Ceará.

⁴ Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Ceará.

⁵ Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Ceará.

⁶ Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF).

⁷ Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Ceará.

⁸ Faculdade de Medicina - Universidade de Fortaleza (UNIFOR).

⁹ Faculdade de Medicina - Universidade de Fortaleza (UNIFOR).

¹⁰ Departamento de Saúde Comunitária - Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Ceará.

¹¹ Departamento de Saúde Comunitária - Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Ceará.

ABSTRACT: Migraine and tension headache are common neurological disorders that cause considerable morbidity and affect patients' quality of life. Although various therapeutic approaches have been used to treat these conditions, many patients continue to face debilitating symptoms and inadequate responses to conventional treatments. Ketamine, an NMDA receptor antagonist, has emerged as a promising treatment option for migraine and tension headache due to its unique pain modulation and neuroplasticity properties. From the analysis of clinical and experimental studies, it is evident that ketamine has shown efficacy in reducing pain intensity, duration and frequency of migraine and tension headache attacks in a significant number of patients. In addition, ketamine has a positive impact on the depression associated with these conditions, contributing to an improvement in patients' psychological well-being. However, it is important to note that the safety and appropriate dosage of ketamine as a treatment for migraine and tension headache remain topics of discussion. The occurrence of side effects, such as dissociation and cognitive alterations, requires careful attention when administering ketamine. This integrative review aims to summarize and analyze the current literature on the use of ketamine in the treatment of migraine and tension headache.

Keywords: Headache. Migraine. Ketamine.

INTRODUÇÃO

As cefaleias primárias são condições intrínsecas do sistema nervoso central e que cursam clinicamente com cefaleia episódica ou crônica, na ausência de um processo patológico secundário (MIER; DHADWAL, 2018). As mais comuns são a enxaqueca (12%), a cefaleia tensional (38%) e o grupo das cefaléias autonômicas do trigêmeo (MIER; DHADWAL, 2018). Estudos atuais sugerem que uma disfunção neuronal primária leva a uma sequência de alterações intracranianas e extracranianas que são responsáveis pela enxaqueca (ASHINA, 2020; CUTRER, 2006). Uma associação causal entre a aura da enxaqueca e a cefaleia é apoiada por evidências de que ambas estão ligadas ao fenômeno conhecido como depressão alastrante de Leão, caracterizada por uma onda autopropagada de despolarização neuronal e glial que se espalha pelo córtex cerebral (LEÃO, 1944; CHARLES, 2009; CHARLES, 2013). A outrora popular teoria vascular que sugeria que a cefaleia da enxaqueca era causada pela dilatação dos vasos sanguíneos, enquanto a aura resultava da vasoconstrição, não é mais considerada viável (CHARLES, 2013).

A enxaqueca é o problema neurológico mais frequente na atenção primária (STEINER et al., 2020). Segundo o estudo Global Burden Disease 2019, a enxaqueca continua em segundo lugar entre as causas de incapacidade no mundo e em primeiro lugar entre as mulheres jovens (STEINER et al., 2020). A enxaqueca se caracteriza por crises recorrentes de cefaleia de intensidade moderada a intensa, com duração de 4 a 72 horas, unilateral, pulsátil e associada a fotofobia e fonofobia (ASHINA, 2020). Alguns indivíduos relatam que a enxaqueca é precedida por uma aura, que é caracterizada por sintomas neurológicos focais reversíveis, geralmente compreendendo distúrbios visuais ou semissensoriais, podendo ela ocorrer antes,

durante ou depois da crise (ASHINA, 2020). Em contrapartida, a cefaleia do tipo tensional (CTT) é caracterizada por uma cefaleia bilateral, não latejante, de intensidade leve a moderada, geralmente sem outras características associadas (TAYLOR et al., 2022). A CTT é a cefaleia mais comum e o distúrbio neurológico mais prevalente na população (TAYLOR et al., 2022). Devido à sua alta prevalência, a CTT também causa alto grau de incapacidade (TAYLOR et al., 2022).

O manejo clínico da enxaqueca e da CTT deve idealmente ser iniciado e mantido por profissionais de atenção primária, com encaminhamento a especialistas nos casos em que são clinicamente duvidosos ou que não respondem ao tratamento clínico (STEINER et al., 2019; TAYLOR et al., 2023; SCHWEDT et al., 2023). O manejo pode ser dividido nas abordagens da crise aguda e na terapia de prevenção. A terapia profilática é recomendada para os pacientes com enxaquecas que não são facilmente tratados no quadro agudo ou os que correm risco de cefaleia por uso excessivo de medicamentos, incluindo aquelas que são frequentes (por exemplo, ≥ 4 /mês) ou de longa duração (por exemplo, ≥ 12 horas), pouco responsivos à terapia de alívio e aqueles que possuem diminuição na qualidade de vida (STEINER et al., 2020).

De modo similar, o tratamento profilático da CTT é indicado se as crises forem frequentes, duradouras ou associadas a uma incapacidade significativa (TAYLOR et al., 2023). A terapia preventiva também pode ser indicada quando a terapia aguda falha ou tem resposta inadequada, eventos adversos, uso excessivo ou contraindicações (TAYLOR et al., 2023)

A quetamina, uma mistura racêmica composta por (S)- e (R)-quetamina, está em uso clínico desde 1970 (ADAMS et al., 1978; DUNDEE et al., 1970). Embora melhor caracterizada por suas propriedades anestésicas dissociativas, a quetamina também exerce importantes ações analgésicas, anti-inflamatórias e antidepressivas (NIESTERS et al., 2014). Ela tem validade no tratamento de diversas síndromes de dor crônica (NIESTERS et al., 2014), proporcionando analgesia presumivelmente por inibição do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) e potenciação dos receptores opióides, embora outros mecanismos estejam possivelmente envolvidos (HIROTA; LAMBERT, 2011). Além disso, há fortes evidências de que o glutamato desempenha um papel primário na depressão alastrante (HOFFMANN; CHARLES, 2018). Ao bloquear o receptor NMDA, ela tem o potencial de inibir os efeitos excitatórios do glutamato, que está implicado na sensibilização central e na depressão alastrante da enxaqueca (HOFFMANN; CHARLES, 2018). Estudos atuais sugerem que a quetamina tem eficácia e segurança para o tratamento da dor em diversos contextos clínicos (VOUTE et al., 2022; MA et al., 2023; YANG et al., 2020; ORHURHU et al., 2019). O presente trabalho tem como objetivo resumir e analisar a literatura atual sobre o uso da quetamina no tratamento da enxaqueca e da cefaleia tensional

METODOLOGIA

O presente estudo se trata de uma revisão integrativa de literatura que se propõe a analisar comparativamente retrospectivamente a eficácia da quetamina para o tratamento da migrânea e da cefaleia tensional. Realizamos pesquisa direcionada na base de dados MEDLINE (PubMed) com os seguintes descritores: “ketamine AND (headache OR migraine OR tensional headache) AND treatment”, cujos critérios de inclusão utilizados foram: publicação entre 2013 e 2023, escrita em inglês, português ou espanhol e relação direta com a temática da pesquisa.

DISCUSSÃO

Aplicações clínicas da quetamina no tratamento da dor crônica

A quetamina, inicialmente usada como agente sedativo e dissociativo, tem sido amplamente utilizada no tratamento da dor aguda e crônica, tendo como mecanismo analgésico primário, principalmente, o antagonismo do receptor NMDA, além de atuar nos receptores opioides, nicotínicos, muscarínicos e possuir qualidade anti inflamatória que podem contribuir no alívio da dor (LONG; KOYFMAN, 2018). O efeito da quetamina na dor aguda é impulsionado principalmente pela inibição dos receptores NMDA, acredita-se que a quetamina modele o seu efeito na dor crônica através da dessensibilização dos receptores NMDA regulados positivamente (PRIBISH; WOOD; KALAVA, 2020). Foi evidenciado que a quetamina desempenha um papel no tratamento de diversas formas de dor (ROCCHIO; WARD, 2021). O uso desse fármaco para dor, pela questão da baixa disponibilidade em via oral, é limitado ao uso intravenoso, intramuscular e intranasal (BILHIMER; GROTH; HOLMES, 2020). Esta última via com destaque, tendo em vista seu perfil de segurança, curto período para início de ação e a facilidade para sua realização (ZANZA; SAGLIETTI; GIAMELLO; SAVIOLI *et al.*, 2023). Entre as várias vantagens do uso clínico da quetamina no contexto da dor crônica, é observável, também, o seu atributo de não gerar instabilidade respiratória e hemodinâmica (ZANZA; SAGLIETTI; GIAMELLO; SAVIOLI *et al.*, 2023). Nesse contexto, estudos têm sido realizados sobre o uso da quetamina para enxaqueca e cefaléia, que já iniciaram há cerca de 20 anos (BILHIMER; GROTH; HOLMES, 2020).

Quetamina e cefaleia: uma nova abordagem terapêutica

Vários estudos que avaliaram os efeitos da quetamina na cefaleia vieram do ambiente do pronto-socorro, porém poucos se concentraram na cefaleia refratária (MOJICA; SCHWENK; LAURITSEN; NAHAS, 2021). Em uma revisão de literatura, foi visto que a

quetamina no departamento de emergência para o manejo da enxaqueca possui evidência limitada ou inconsistente (ROBBLEE; GRIMSRUD, 2020). Em um ensaio clínico que comparou quetamina intranasal (IN) com metoclopramida IV em pacientes que se apresentaram ao pronto-socorro com queixa principal de cefaleia primária, a cetamina IN não foi considerada superior à metoclopramida 30 minutos após a administração (BENISH; VILLALOBOS; LOVE; CASMAER *et al.*, 2019). Entretanto, a metodologia do estudo não distinguiu o subtipo da cefaleia primária, bem como possui limitações quanto ao método de randomização. Em outro ensaio clínico randomizado, uma infusão de 0,2 mg/kg de cetamina IV no pronto-socorro não reduziu os sintomas da crise aguda de enxaqueca em comparação ao placebo (ETCHISON; BOS; RAY; MCALLISTER *et al.*, 2018). Apesar disso, a quetamina foi bem tolerada e o estudo sugere investigações futuras quanto a dose e o meio de administração.

Por outro lado, estudos que se concentraram em pacientes com enxaqueca crônica encontraram resultados em sua maioria positivos. Em um ensaio duplo-cego, randomizado e controlado, foi comparada quetamina IN com midazolam IN para enxaqueca com aura prolongada e foi constatado que a quetamina reduziu a gravidade da aura (AFRIDI; GIFFIN; KAUBE; GOADSBY, 2013). Uma pequena série de casos de 6 pacientes com enxaqueca crônica refratária relatou alívio de curto prazo dos sintomas após uma infusão contínua de quetamina em ambiente hospitalar (LAURITSEN; MAZUERA; LIPTON; ASHINA, 2016). Um estudo retrospectivo com 77 pacientes que foram submetidos à administração de quetamina subanestésica intravenosa para enxaqueca crônica ou cefaleia crônica diária primária mostrou que ela pode ser benéfica em indivíduos que falharam em outros tratamentos agressivos (POMEROY; MARMURA; NAHAS; VISCUSI, 2017). Em um estudo observacional, 13 pacientes com cefaleia crônica e 16 com cefaleia em salvas episódicas foram tratados com baixas doses de quetamina intravenosa em intervalos de 2 semanas. Em pacientes com cefaleia em salvas episódicas, isso resultou na suspensão das crises em salvas por um período entre 3 e 18 meses. Metade dos pacientes com cefaleia em salvas crônica também respondeu à cetamina. No entanto, o estudo não foi controlado por placebo (GRANATA; NIEBERGALL; LANGNER; AGOSTI *et al.*, 2016). Em um relato de caso, dois pacientes com cefaleia em salvas crônica intratável receberam uma única infusão de cetamina combinada com sulfato de magnésio em ambiente ambulatorial. Este tratamento proporcionou alívio completo dos sintomas para um paciente e alívio parcial para o outro paciente, durante 6 semanas em ambos os casos (MOISSET; CLAVELOU; LAUXEROIS; DALLEL *et al.*, 2017). Além dos resultados promissores no contexto da enxaqueca crônica, cabe destacar que o uso da quetamina IN na cefaleia, queixa tão comum nas emergências hospitalares, poderia ser uma ferramenta útil no também frequente cenário de superlotação, tendo em vista sua facilidade

de administração, quando comparada com a via intravenosa (ZANZA; SAGLIETTI; GIAMELLO; SAVIOLI *et al.*, 2023).

Quetamina para tratamento de enxaqueca e CTT

No contexto específico da enxaqueca com aura, há um racional fisiopatológico que justificaria uma maior utilidade clínica da quetamina, tendo em vista que o fenômeno da despolarização cortical alastrante é relacionado à origem do quadro enxaquecoso, e os antagonistas dos receptores de NMDA (como a quetamina) tem sido associados à interrupção desse fenômeno (SÁNCHEZ-PORRAS; SANTOS; SCHÖLL; STOCK *et al.*, 2014). A eficácia da quetamina está relacionada com a forma como a droga é administrada. Uma análise sistemática de cinco ensaios clínicos experimentais revelou que o uso de quetamina no tratamento da enxaqueca e da cefaleia primária aguda não proporcionou benefícios prejudiciais em comparação com um placebo. No entanto, os resultados variaram conforme o método de administração. Quando a quetamina foi administrada por via subcutânea, houve uma melhora estatisticamente significativa nos sintomas em comparação com o placebo salino. Em contrapartida, quando administrada por via intranasal, a quetamina pode ser significativamente prejudicada em comparação com o midazolam intranasal, embora não haja diferenças expressivas na duração da dor em horas (AFRIDI; GIFFIN; KAUBE; GOADSBY, 2013; AGGARWAL, 2019; AHERN; HERRING; MILLER; FRAZEE, 2015). E quando fornecida via intravenosa mostrou resultados menos impactantes na intensidade da dor em comparação com uma solução padrão. Um outro estudo sobre cefaleia primária descobriu que o grupo de controle, tratado com proclorperazina e difenidramina, experimentou uma redução maior na dor, conforme relatado na Escala Visual Analógica (VAS), em comparação com o grupo tratado com quetamina (CHAH; JONES; MILORD; AL-ERYANI *et al.*, 2021).

Ressalta-se ainda que os triptanos aliviam a dor aguda da enxaqueca, em cerca de 43-76% dos casos. Porém, em casos refratários aos triptanos, a quetamina pode desempenhar um papel importante no controle da dor, podendo desempenhar um papel no tratamento da enxaqueca em pacientes em que o uso do triptanos é contraindicado, como doenças cardiovasculares (PRIBISH; WOOD; KALAVA, 2020).

O uso da quetamina no tratamento da cefaleia primária e da enxaqueca apresenta evidências contraditórias, com benefícios, não estatisticamente significativos em algumas pesquisas mencionadas. Essas evidências ressaltam a importância de conduzir estudos de longo prazo com diferentes dosagens em pacientes investigados para uma compreensão mais aprofundada do potencial terapêutico da cetamina nesse contexto (CHAH; JONES; MILORD; AL-ERYANI *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

A presente revisão buscou avaliar a eficácia da quetamina no tratamento da cefaleia tensional e enxaqueca. Observou-se que a quetamina apresenta potencial promissor como uma opção terapêutica para alívio sintomático dessas dores de cabeça crônicas.

Os resultados indicam que a administração controlada de quetamina, seja por via intravenosa ou intranasal, demonstrou eficácia na redução da intensidade e frequência das crises de cefaleia tensional e enxaqueca em diversos cenários clínicos. Além disso, evidências sugerem que a quetamina pode agir não apenas como um analgésico, mas também como um modulador dos mecanismos neurobiológicos envolvidos na gênese e perpetuação dessas condições.

No entanto, é crucial destacar a necessidade de estudos adicionais para elucidar os mecanismos de ação da quetamina, determinar as doses ideais e estabelecer diretrizes mais precisas para a sua utilização clínica. Além disso, a avaliação de potenciais efeitos adversos a longo prazo e a comparação com outros tratamentos convencionais são aspectos que requerem uma investigação mais aprofundada.

Apesar das limitações e lacunas no conhecimento atual, os achados desta revisão sugerem que a quetamina pode representar uma ferramenta valiosa no arsenal terapêutico para a cefaleia tensional e para a enxaqueca. A continuidade das pesquisas nesse campo é crucial para aprimorar a compreensão de seu papel enquanto modalidade terapêutica e para melhor orientar a prática clínica, proporcionando alívio eficaz e melhor qualidade de vida aos pacientes afetados por essas condições debilitantes.

REFERÊNCIAS

- AFRIDI, S. K.; GIFFIN, N. J.; KAUBE, H.; GOADSBY, P. J. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in migraine with prolonged aura. **Neurology**, 80, n. 7, p. 642-647, Feb 12 2013.
- AGGARWAL, A. Ketamine as a potential option in the treatment of short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing. **Natl Med J India**, 32, n. 2, p. 86-87, Mar-Apr 2019.
- AHERN, T. L.; HERRING, A. A.; MILLER, S.; FRAZEE, B. W. Low-Dose Ketamine Infusion for Emergency Department Patients with Severe Pain. **Pain Med**, 16, n. 7, p. 1402-1409, Jul 2015.
- ALVIAR, M. J.; HALE, T.; DUNGCA, M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. **Cochrane Database Syst Rev**, 10, n. 10, p. Cdo06380, Oct 14 2016.
- BENISH, T.; VILLALOBOS, D.; LOVE, S.; CASMAER, M. *et al.* The THINK (Treatment of Headache with Intranasal Ketamine) Trial: A Randomized Controlled Trial Comparing Intranasal Ketamine with Intravenous Metoclopramide. **J Emerg Med**, 56, n. 3, p. 248-257.e241, Mar 2019.
- BILHIMER, M. H.; GROTH, M. E.; HOLMES, A. K. Ketamine for Migraine in the Emergency Department. **Adv Emerg Nurs J**, 42, n. 2, p. 96-102, Apr/Jun 2020.

CEBAN, F.; ROSENBLAT, J. D.; KRATIUK, K.; LEE, Y. *et al.* Prevention and Management of Common Adverse Effects of Ketamine and Esketamine in Patients with Mood Disorders. **CNS Drugs**, 35, n. 9, p. 925-934, Sep 2021.

CHAH, N.; JONES, M.; MILORD, S.; AL-ERYANI, K. *et al.* Efficacy of ketamine in the treatment of migraines and other unspecified primary headache disorders compared to placebo and other interventions: a systematic review. **J Dent Anesth Pain Med**, 21, n. 5, p. 413-429, Oct 2021.

CHEN, S. P. Migraine and treatment-resistant depression. **Prog Brain Res**, 281, p. 149-173, 2023.

DALY, E. J.; SINGH, J. B.; FEDGCHIN, M.; COOPER, K. *et al.* Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Psychiatry**, 75, n. 2, p. 139-148, Feb 1 2018.

DIENER, H. C.; MAY, A. Drug Treatment of Cluster Headache. **Drugs**, 82, n. 1, p. 33-42, Jan 2022.

ETCHISON, A. R.; BOS, L.; RAY, M.; MCALLISTER, K. B. *et al.* Low-dose Ketamine Does Not Improve Migraine in the Emergency Department: A Randomized Placebo-controlled Trial. **West J Emerg Med**, 19, n. 6, p. 952-960, Nov 2018.

FEDGCHIN, M.; TRIVEDI, M.; DALY, E. J.; MELKOTE, R. *et al.* Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). **Int J Neuropsychopharmacol**, 22, n. 10, p. 616-630, Oct 1 2019.

FU, D. J.; IONESCU, D. F.; LI, X.; LANE, R. *et al.* Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I). **J Clin Psychiatry**, 81, n. 3, May 12 2020.

GRANATA, L.; NIEBERGALL, H.; LANGNER, R.; AGOSTI, R. *et al.* [Ketamine i.v. for the treatment of cluster headaches : An observational study]. **Schmerz**, 30, n. 3, p. 286-288, Jun 2016.

IONESCU, D. F.; FU, D. J.; QIU, X.; LANE, R. *et al.* Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). **Int J Neuropsychopharmacol**, 24, n. 1, p. 22-31, Jan 20 2021.

LAURITSEN, C.; MAZUERA, S.; LIPTON, R. B.; ASHINA, S. Intravenous ketamine for subacute treatment of refractory chronic migraine: a case series. **J Headache Pain**, 17, n. 1, p. 106, Dec 2016.

LONG, B. J.; KOYFMAN, A. Benign Headache Management in the Emergency Department. **J Emerg Med**, 54, n. 4, p. 458-468, Apr 2018.

MCMULLIN, P. R.; HYNES, A. T.; AREFIN, M. A.; SAEED, M. *et al.* Infusion Therapy in the Treatment of Neuropathic Pain. **Curr Pain Headache Rep**, 26, n. 9, p. 693-699, Sep 2022.

MEMBRILLA, J. A.; ROA, J.; DÍAZ-DE-TERÁN, J. Preventive treatment of refractory chronic cluster headache: systematic review and meta-analysis. **J Neurol**, 270, n. 2, p. 689-710, Feb 2023.

MOISSET, X.; CLAVELOU, P.; LAUXEROIS, M.; DALLEL, R. *et al.* Ketamine Infusion Combined With Magnesium as a Therapy for Intractable Chronic Cluster Headache: Report of Two Cases. **Headache**, 57, n. 8, p. 1261-1264, Sep 2017.

MOJICA, J. J.; SCHWENK, E. S.; LAURITSEN, C.; NAHAS, S. J. Beyond the Raskin Protocol: Ketamine, Lidocaine, and Other Therapies for Refractory Chronic Migraine. **Curr Pain Headache Rep**, 25, n. 12, p. 77, Dec 11 2021.

NIKAYIN, S.; MURPHY, E.; KRYSTAL, J. H.; WILKINSON, S. T. Long-term safety of ketamine and esketamine in treatment of depression. **Expert Opin Drug Saf**, 21, n. 6, p. 777-787, Jun 2022.

POMEROY, J. L.; MARMURA, M. J.; NAHAS, S. J.; VISCUSI, E. R. Ketamine Infusions for Treatment Refractory Headache. **Headache**, 57, n. 2, p. 276-282, Feb 2017.

PRIBISH, A.; WOOD, N.; KALAVA, A. A Review of Nonanesthetic Uses of Ketamine. **Anesthesiol Res Pract**, 2020, p. 5798285, 2020.

RHEE, T. G.; SHIM, S. R.; FORESTER, B. P.; NIERENBERG, A. A. *et al.* Efficacy and Safety of Ketamine vs Electroconvulsive Therapy Among Patients With Major Depressive Episode: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Psychiatry**, 79, n. 12, p. 1162-1172, Dec 1 2022.

ROBBLEE, J.; GRIMSRUD, K. W. Emergency Department and Inpatient Management of Headache in Adults. **Curr Neurol Neurosci Rep**, 20, n. 4, p. 7, Mar 18 2020.

ROCCHIO, R. J.; WARD, K. E. Intranasal Ketamine for Acute Pain. **Clin J Pain**, 37, n. 4, p. 295-300, Apr 1 2021.

RUEDA CARRILLO, L.; GARCIA, K. A.; YALCIN, N.; SHAH, M. Ketamine and Its Emergence in the Field of Neurology. **Cureus**, 14, n. 7, p. e27389, Jul 2022.

SÁNCHEZ-PORRAS, R.; SANTOS, E.; SCHÖLL, M.; STOCK, C. *et al.* The effect of ketamine on optical and electrical characteristics of spreading depolarizations in gyrencephalic swine cortex. **Neuropharmacology**, 84, p. 52-61, Sep 2014.

VOSSLER, D. G.; BAINBRIDGE, J. L.; BOGGS, J. G.; NOVOTNY, E. J. *et al.* Treatment of Refractory Convulsive Status Epilepticus: A Comprehensive Review by the American Epilepsy Society Treatments Committee. **Epilepsy Curr**, 20, n. 5, p. 245-264, Sep 2020.

WAJS, E.; ALUISIO, L.; HOLDER, R.; DALY, E. J. *et al.* Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). **J Clin Psychiatry**, 81, n. 3, Apr 28 2020.

YAMANI, N.; OLESEN, J. New daily persistent headache: a systematic review on an enigmatic disorder. **J Headache Pain**, 20, n. 1, p. 80, Jul 15 2019.

ZANZA, C.; SAGLIETTI, F.; GIAMELLO, J. D.; SAVIOLI, G. *et al.* Effectiveness of Intranasal Analgesia in the Emergency Department. **Medicina (Kaunas)**, 59, n. 10, Sep 29 2023.

ZORN, A.; LINN, S.; JENKINSON, M.; NEHER, J. O. *et al.* Is ketamine effective and safe for treatment-resistant depression? **J Fam Pract**, 70, n. 3, p. E1-e3, Apr 2021.

AAP, L. Spreading depression of activity in cerebral cortex. **J Neurophysiol**, 7, p. 359-390, 1944.

ADAMS, J.; CASTAGNOLI, N.; TREVOR, A., 1978, **Quantitative analysis of ketamine enantiomers**. 471-472.

ASHINA, M.; GOADSBY, P. J.; DODICK, D. W.; TEPPER, S. J. *et al.* Assessment of erenumab safety and efficacy in patients with migraine with and without aura: a secondary analysis of randomized clinical trials. **JAMA neurology**, 79, n. 2, p. 159-168, 2022.

CHARLES, A. Advances in the basic and clinical science of migraine. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, 65, n. 5, p. 491-498, 2009.

- DUNDEE, J.; BOVILL, J.; KNOX, J.; CLARKE, R. *et al.* Ketamine as an induction agent in anaesthetics. **The Lancet**, 295, n. 7661, p. 1370-1371, 1970.
- HELANDER, E. M.; MENARD, B. L.; HARMON, C. M.; HOMRA, B. K. *et al.* Multimodal Analgesia, Current Concepts, and Acute Pain Considerations. **Curr Pain Headache Rep**, 21, n. 1, p. 3, Jan 2017.
- HIROTA, K.; LAMBERT, D. Ketamine: new uses for an old drug? : Oxford University Press. 107: 123-126 p. 2011.
- HOFFMANN, J.; CHARLES, A. Glutamate and Its Receptors as Therapeutic Targets for Migraine. **Neurotherapeutics**, 15, n. 2, p. 361-370, Apr 2018.
- LAURITSEN, C.; MAZUERA, S.; LIPTON, R. B.; ASHINA, S. Intravenous ketamine for subacute treatment of refractory chronic migraine: a case series. **J Headache Pain**, 17, n. 1, p. 106, Dec 2016.
- LEAO, A. Pial circulation and spreading depression of activity in the cerebral cortex. **J Neurophysiol**, 7, p. 391-396, 1944.
- LONG, B. J.; KOYFMAN, A. Benign Headache Management in the Emergency Department. **J Emerg Med**, 54, n. 4, p. 458-468, Apr 2018.
- MA, X.; YAN, J.; JIANG, H. Application of Ketamine in Pain Management and the Underlying Mechanism. **Pain Research and Management**, 2023, 2023.
- MARMURA, M. J.; SILBERSTEIN, S. D.; SCHWEDT, T. J. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, 55, n. 1, p. 3-20, 2015.
- MIER, R. W.; DHADWAL, S. Primary headaches. **Dental Clinics**, 62, n. 4, p. 611-628, 2018.
- NIESTERS, M.; MARTINI, C.; DAHAN, A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. **British journal of clinical pharmacology**, 77, n. 2, p. 357-367, 2014.
- PAK, D. J.; YONG, R. J.; KAYE, A. D.; URMAN, R. D. Chronification of Pain: Mechanisms, Current Understanding, and Clinical Implications. **Curr Pain Headache Rep**, 22, n. 2, p. 9, Feb 5 2018.
- PERSSON, J. Ketamine in pain management. **CNS neuroscience & therapeutics**, 19, n. 6, p. 396-402, 2013.
- STEINER, T.; STOVNER, L.; JENSEN, R.; ULUDUZ, D. *et al.* Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. Springer. 21: 1-4 p. 2020.
- STEINER, T. J.; JENSEN, R.; KATSARAVA, Z.; LINDE, M. *et al.* Aids to management of headache disorders in primary care. **The journal of headache and pain**, 20, n. 1, p. 1-52, 2019.
- TAYLOR, F. R.; SWANSON, J.; DASHE, J. Tension-type headache in adults: Pathophysiology, clinical features, and diagnosis. **Режим доступу: <http://www.uptodate.com/contents/tension-type-headache-in-adults-pathophysiology-clinical-features-and-diagnosis>**, 2014.

TROY, E.; YONKER, M. ED and Inpatient Management of Headache in Children and Adolescents. **Curr Neurol Neurosci Rep**, 20, n. 6, p. 15, May 14 2020.

TROY, E.; YONKER, M. ED and inpatient management of headache in children and adolescents. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, 20, p. 1-6, 2020.

VOUTE, M.; RIAN, T.; AMODÉO, J. M.; ANDRÉ, G. *et al.* Ketamine in chronic pain: A Delphi survey. **European Journal of Pain**, 26, n. 4, p. 873-887, 2022.

YANG, Y.; MAHER, D. P.; COHEN, S. P. Emerging concepts on the use of ketamine for chronic pain. **Expert review of clinical pharmacology**, 13, n. 2, p. 135-146, 2020.

ZHAO, J.; WANG, Y.; WANG, D. The Effect of Ketamine Infusion in the Treatment of Complex Regional Pain Syndrome: a Systemic Review and Meta-analysis. **Curr Pain Headache Rep**, 22, n. 2, p. 12, Feb 5 2018.