

Jaqueline Flores Rohr

**AVALIAÇÃO DO USO DE CETAMINA PARA
SEDOANALGESIA DE PACIENTES CRÍTICOS**

Dissertação apresentada ao Programa
do Mestrado Profissional associado à
Residência Médica, da Universidade
Federal de Santa Catarina, para
obtenção do título de Mestre
Profissional em Cuidados Intensivos e
Paliativos.

Orientadora: Profa. Dra. Rachel Duarte Moritz

FLORIANÓPOLIS
2014

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Rohr, Jaqueline Flores
AVALIAÇÃO DO USO DE CETAMINA PARA SEDOANALGESIA DE
PACIENTES CRÍTICOS / Jaqueline Flores Rohr ; orientadora,
Rachel Duarte Moritz - Florianópolis, SC, 2014.
30 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade
Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde.
Programa de Pós-Graduação em Cuidados Intensivos e
Paliativos.

Inclui referências

1. Cuidados Intensivos e Paliativos. 2. Sedoanalgesia.
3. UTI. 4. Cetamina. I. Moritz, Rachel Duarte. II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-
Graduação em Cuidados Intensivos e Paliativos. III. Título.



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
**MESTRADO PROFISSIONAL EM CUIDADOS INTENSIVOS E
PALIATIVOS**

**“AVALIAÇÃO DO USO DE CETAMINA PARA SEDOANALGESIA DE
PACIENTES CRÍTICOS”.**

Jaqueline Flores Rohr

ESTA DISSERTAÇÃO FOI JULGADA ADEQUADA PARA A
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE: **MESTRE PROFISSIONAL EM
CUIDADOS INTENSIVOS E PALIATIVOS**

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: **Cuidados Intensivos e Paliativos**

Profa. Dra. Rachel Duarte Moritz

Coordenadora do Mestrado Profissional em Cuidados Intensivos e
Paliativos

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Rachel Duarte Moritz (Presidente)

Prof. Dr. Fernando Osni Machado (Membro)

Profa. Dra. Ana Maria Nunes de Faria Stamm (Membro)

Prof. Dr. Marcelino Osmar Vieira (Membro)

AGRADECIMENTOS

Agradeço todos que, de alguma forma, colaboraram para a realização deste projeto. Meus mestres queridos que muito contribuíram para a minha formação em Terapia Intensiva: *Profa Dra Rachel Duarte Moritz, Prof Dr Fernando Osni Machado, Dra Lara Patrícia Kretzer, Dr. Rafael Lisboa de Souza, Dr Alexandre Klein.*

Minha querida amiga e colega de residência *Elizabeth Kristiane Buss* que me ajudou buscando os pacientes para o estudo além das discussões sobre o tema que fazíamos.

Também agradeço à minha família, minha mãe *Liane Regina Flores Rohr* que não hesitou em me ajudar quando precisei que cuidasse de minha filha, minha irmã *Mabel Diana Flores Rohr* que sempre apoiou a confecção do trabalho, meu marido *Leandro Torneri* que abdicou de horas de trabalho para incentivar a consolidação deste projeto e meu pai, *Inácio Rohr*, que mesmo ausente nos momentos finais do trabalho se fez presente através de seus ensinamentos em vida.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia e segurança da cetamina para sedoanalgesia de pacientes críticos.

Método: Coorte prospectiva, aprovado pela Comissão de Ética da instituição (nº2326/13). Foram avaliados pacientes sedoanalgesiados por mais de 48 horas na UTI/ HU/UFSC, sendo excluídos menores de 18 anos, gestantes, pacientes com traumatismo crânio-encefálico, distúrbios psiquiátricos, disfunção hepática avançada, insuficiência renal dialítica, insuficiência cardíaca grau IV, obesidade, anasarca e síndrome coronariana aguda. Objetivou-se a sedação o mais superficial possível. Os pacientes foram subdivididos em dois grupos: G1 medicados com cetamina e G2 (controle) com fentanil. A segurança foi avaliada pelos níveis de pressão arterial média (PAM), pela frequência cardíaca (FC), pelo eletrocardiograma e por sinais clínicos de disforia. A eficácia foi avaliada pelas escalas de RASS e BPS. As variáveis foram coletadas na admissão, 1/6/12/24 e 48 horas após a administração dos fármacos. Para análise estatística foram utilizados testes t de Student, χ^2 , ANOVA (significante $p < 0,05$).

Resultados: Foram avaliados 14 pacientes (G1=8/G2=6). Após 48h a FC foi maior nos pacientes do G1 ($p=0,05$). Houve aumento significativo da PAM ($p=0,02$) após 1 hora da administração da cetamina. Não foram constatadas alterações eletrocardiográficas nos dois grupos. Os pacientes do G1 necessitaram sedação mais profunda (85% do tempo fora do nível ideal). Os do G2 permaneceram 50% do tempo com sedação ideal. O BPS foi inadequado em 53% do tempo nos pacientes do G1, sendo frequente assincronia à ventilação mecânica e intolerância ao TOT. Nos do G2 o BPS foi ideal em 85% do tempo.

Conclusão: Como coadjuvante na sedoanalgesia, e objetivando-se uma sedação o mais superficial possível em pacientes sem instabilidade hemodinâmica, a cetamina mostrou-se menos eficaz e segura do que o fentanil.

Palavras-chave: Sedação. Analgesia. UTI. Cetamina

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy and safety of ketamine for sedation and analgesia in critical patients.

Methods: Prospective cohort study, approved by the Ethics Committee (n°2326/13). Were evaluated patients who required sedation and analgesia for more than 48 hours in the ICU/HU/UFSC. Were excluded pregnant women and patients: below 18 years, with traumatic brain injury, psychiatric illness, advanced liver or renal dysfunction, grade IV heart failure, obesity, anasarca and acute coronary syndrome. The patients were subdivided into two groups: G1 received ketamine and G2 fentanyl (control). The safety of both drugs was evaluated by the measure of mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR) by electrocardiogram and clinical signs of dysphoria. The efficacy was evaluated by scales RASS and BPS. The variables were collected at baseline, 1/6/12/24 and 48 hours after medication administration. For statistical analysis were used Student's t test, χ^2 , ANOVA (significant $p < 0.05$).

Results: Were evaluated 14 patients; G1=8 and G2=6. After 48h the HR was higher in G1 patients ($p=0.05$). There was a significant increase in MAP ($p=0.02$) 1 hour after administration of ketamine. No ECG changes were observed in both groups. G1 patients required deeper sedation (85% of the time outside the optimal level). G2 patients remained 50% of the time with optimal sedation. The BPS was inadequate in 53% of the time in G1 patients, with frequent ventilator asynchrony and intolerance endotracheal tube. In the G2 BPS was ideal in 85% of the time.

Conclusions: As an adjunct to sedation and analgesia, and aiming a most superficial possible sedation in patients without hemodynamic instability, ketamine was less effective and safety than fentanyl.

Keywords: Sedation. Analgesia. ICU. ketamine

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	MÉTODO	15
3	RESULTADOS	17
4	DISCUSSÃO	21
	REFERÊNCIAS	25
	ANEXO 1 – Escala de Richmond para avaliação da sedação	28
	ANEXO 2 – Escala para Análise da Dor	29
	ANEXO 3 – Protocolo de Coleta de Dados	30

INTRODUÇÃO:

As unidades de terapia intensiva (UTI) são ambientes extremamente estressantes, onde a ansiedade é prevalente, a dor freqüente, o repouso difícil e o sono muitas vezes impossível. Sedativos e analgésicos são comumente utilizados em pacientes internados nas UTIs, tanto para proporcionar-lhes uma maior tolerância ao tratamento intensivo quanto para diminuir a resposta fisiológica ao estresse.

Embora não exista um fármaco ideal para a sedoanalgesia do paciente crítico, a associação de fármacos analgésicos e sedativos (co-sedoanalgesia) tem sido utilizada. Esta associação tem como objetivo propiciar conforto ao paciente internado em UTI e diminuir a tolerância e os efeitos colaterais dos fármacos sedoanalgésicos¹⁻³. Paradoxalmente, além da dor e do estresse, a sedação excessiva pode influenciar na morbimortalidade desses pacientes¹⁻³. A literatura atual orienta que a sedoanalgesia associada com o controle do delirium seja um dos principais enfoques do tratamento do doente crítico já que o estresse provocado pela dor provoca aumento da circulação de catecolaminas, vasoconstrição arteriolar, prejuízo da perfusão tecidual e diminuição da pressão parcial de oxigênio. É consenso que a sedoanalgesia deva ser o mais superficial possível. Para isso recomenda-se a suspensão diária dos fármacos ou a estabelecimento de rotinas para avaliar o nível e a necessidade de sedação. As drogas recomendadas para a promoção do conforto de pacientes críticos são: midazolam, propofol e opióides²⁻⁵.

Para otimizar a sedoanalgesia tem sido discutida a influência da administração de fármacos que inibem o receptor N-metil D-aspartato (NMDA). A associação dessas medicações pode levar a redução da tolerância aos opióides, que pode ocorrer pelo aumento da efetividade do glutamato, gerada pela ativação dos μ receptores⁶.

A cetamina é um anestésico que age nesses e tem a propriedade de produzir analgesia, amnésia, inconsciência e imobilidade⁸⁻¹¹. Ela foi introduzida na prática clínica há 50 anos, mas alguns de seus efeitos colaterais como disforia e alucinações fizeram com que seu uso fosse restrito às UTIs. O surgimento do isômero S, com menores efeitos colaterais e com a mesma capacidade de proporcionar uma anestesia dissociativa fez com que o uso da cetamina fosse novamente considerado⁷⁻¹¹.

Seus efeitos broncodilatadores a tornam um fármaco elegível para a sedoanalgesia de pacientes asmáticos¹². Devido à sua atividade simpatomimética intrínseca, tal droga permite maior estabilidade

hemodinâmica com menor necessidade da administração de drogas vasoativas e tem sido recomendada para analgesia em pacientes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica e sepse¹³. A capacidade de a cetamina evitar hipotensão e de manter o débito cardíaco através de estímulo simpático torna-a um analgésico atraente para uso na terapia intensiva especialmente em pacientes hemodinamicamente instáveis¹⁴⁻¹⁸.

Associações comparativas entre cetamina e opióides ou outros fármacos para o controle da dor e do desconforto de pacientes gravemente enfermos têm sido descritas na literatura revisada^{10,15,19-22}.

Levando em consideração a importância da adequada sedoanalgesia do paciente crítico e a necessidade de opções terapêuticas diferenciadas projetou-se este trabalho, cujo objetivo é a avaliação da eficácia e da segurança do uso da cetamina para a co-sedoanalgesia de pacientes sob ventilação mecânica internados na UTI.

MÉTODOS

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, aberto, controlado, realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/ UFSC), aprovado sob nº 2326/13 pela Comissão de Ética do referido nosocômio.

Foram selecionados pacientes de ambos os sexos, com idade acima de 18 anos e com necessidade de ventilação mecânica por um período maior de 24 horas. Foram excluídas as gestantes, os pacientes com traumatismo cranioencefálico, insuficiência cardíaca NYHA classe IV, síndrome coronariana aguda, insuficiência hepática Child C ou insuficiência renal grave com necessidade de hemodiálise, bem como aqueles que apresentavam um índice de massa corporal maior do que 30⁵, edema importante ou necessidade da utilização de bloqueadores neuromusculares. Foram anotados os dados clínicos e demográficos dos pacientes e, previamente à administração das drogas avaliadas, foram solicitados os exames complementares necessários para a inclusão dos mesmos no estudo.

Tendo em vista que a droga estudada tem como principais efeitos colaterais - hipertensão, taquicardia, isquemia cardíaca e disforia^{9-11,15}, a segurança do fármaco estudado foi avaliada através da aferição da pressão arterial média (PAM), da frequência cardíaca (FC), de dados eletrocardiográficos compatíveis com isquemia coronariana e de sinais clínicos de disforia (agitação, movimentos incoordenados, intolerância ao tubo orotraqueal - TOT).

Para a avaliação da eficácia, foi utilizada a escala de Rass (anexo 1) que é a escala recomendada pela Escola Americana de Medicina Intensiva^{1,2,7}. Os sinais de dor ou desconforto foram avaliados através da escala para análise da dor – Behavioral Pain Scale – BPS (anexo 2) que também é recomendada para a avaliação da dor em pacientes sedados^{2,7}.

Os pacientes foram sorteados para o grupo 1 (G1) ou para o grupo 2 (G2). Aqueles sorteados para o G1 receberam a associação de midazolam ou propofol como sedativos e cetamina para analgesia, os do G2 receberam como droga analgésica o fentanil e como sedativo o propofol ou o midazolam, que é a rotina do serviço e por esse motivo foi considerado grupo controle. Também de acordo com a literatura, os níveis de sedação considerados ideais foram entre 0 e -3 da escala de Rass. Considerou-se ideal no controle da dor as pontuações 3-4 da BPS².

Os fármacos estudados foram administrados por via endovenosa, sob infusão contínua. A dosagem para o G1 foi de 0,1-0,2mg/kg/h de midazolam ou de 1-2mg/kg/h de propofol, associados à cetamina na dose de 0,2mg/kg/h. Para o G2 foi administrado o midazolam, na dose de 0,1-0,2mg/kg/h, ou o propofol, na dose de 1- 2mg/kg/h, associados ao fentanil, na dose de 0,6-2µg/kg/h. As dosagens desses fármacos foram reajustadas conforme a necessidade clínica dos pacientes.

Quando identificada a presença de dor, os pacientes do G1 tiveram a dose da cetamina aumentada até 0,5mg/kg/h. Para os do G2 a dose do fentanil foi aumentada até 2,4 µg/kg/h. Havendo persistência dos sintomas os pacientes foram medicados conforme decisão do médico assistente.

As aferições dos sinais vitais dos pacientes bem como a avaliação das escalas de dor e de sedação, foram feitas na admissão do paciente (antes do início da infusão das drogas) e, 1, 6, 24 e 48 horas após o início do estudo.

As variáveis (Avaliação clínica, PAM, FC, RASS, BPS) de desfecho foram coletadas em cada um dos cinco momentos de investigação (admissão, 1, 6, 24 e 48 horas) e foi anotada a dose média dos fármacos administrados.

Para as análises descritivas das variáveis numéricas foram usadas a média e o desvio padrão ou a mediana e o intervalo interquartil, dependendo da simetria das variáveis. Para a comparação da sedoanalgesia proporcionada pela cetamina ou pelo fentanil foi usada a análise de ANOVA, sendo considerados os valores em relação ao tempo. Essa variável foi também considerada como possível modificador de efeito (interação) nas associações. Quando identificada a interação, análises em pontos específicos do tempo foram realizadas através do teste t. Em todos os casos o nível de significância estatística para definir associação foi de 5% ($p < 0,05$). Todas as análises foram realizadas no software STATA 11.0 (StataCorp, Texas, USA). Também foi realizado o teste t pareado para a comparação das variáveis quantitativas (FC e PAM) nos diferentes momentos.

Como o estudo foi programado para ocorrer entre os meses de novembro de 2012 a abril de 2013 e, levando-se em consideração que internam na UTI/ HU cerca de 40 pacientes ao mês e que cerca de 30% desses doentes necessitam de assistência ventilatória invasiva por um período maior que 24 horas, o tamanho da amostra foi calculado em 30 pacientes (15 em cada grupo). Para esse cálculo levou-se também em consideração os fatores de exclusão do estudo.

RESULTADOS:

Embora tenha sido planejado que o número total do estudo seria de 30 pacientes, a amostra final foi constituída por 14 pacientes, dos quais oito integraram o G1 e seis pacientes o G2. Esse fato ocorreu porque as pesquisadoras consideraram oportuna a suspensão do estudo, devido a observação clínica dos pacientes. Durante a administração dos fármacos foi constatado que os pacientes que recebiam a droga de estudo (G1) apresentavam sinais clínicos de desconforto e de intolerância ao TOT, sendo suspeitado de disforia e sendo necessário o aprofundamento da sedação.

Na Tabela 1 são apontadas as características clínicas e demográficas os pacientes avaliados.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes submetidos à analgesia com fentanil ou com cetamina

Características clínicas e demográficas	Grupo Cetamina (G1)	Grupo Fentanil (G2)	Teste Estatístico (p)	
Gênero				
Masculino	7	4	χ^2	NS*
Feminino	1	2		
Idade (anos)			t Student	NS*
Média	55,7	54		
Mínima/Máxima	32/75	36/70		
Desvio Padrão (\pm)	(\pm)15,4	(\pm)12,6		
APACHE			t Student	NS*
Média	20,6	18,8		
Min/Máx	6/31	6/26		
Desvio Padrão (\pm)	(\pm)7,5	(\pm)6,9		
Dose DVA(mcg/kg/min)			t Student	NS*
Média	0,43	0,15		
Min/Máx	0/1,51	0/0,55		
Desvio Padrão (\pm)	(\pm)0,50	(\pm)0,19		
Dose Medicamento				
Média	0,47mg/kg/h	0,7 μ g/kg/h		
Min/Máx	0,3/0,58	0,34/1,53		
Desvio Padrão (\pm)	(\pm)0,11	(\pm)0,39		

*NS – Não significante

DVA – Droga vasoativa

O número reduzido de pacientes deste trabalho se deve à presença de desconforto naqueles que receberam cetamina, fato que será melhor justificado adiante mas que, de certa forma prejudicou a avaliação estatística dos pacientes.

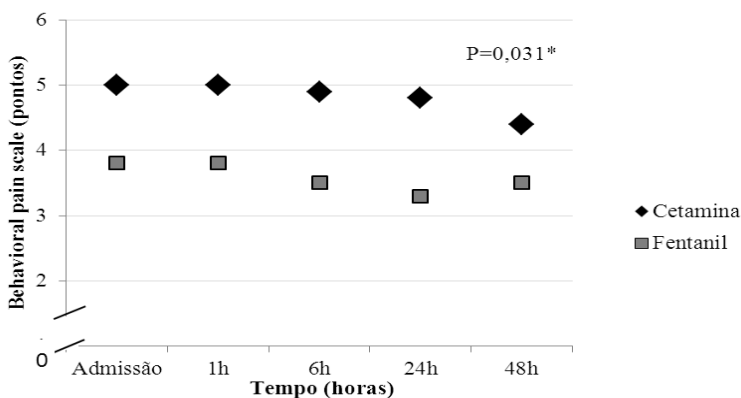
No que concerne a avaliação da segurança dos fármacos foi constatado (figura 1) que em ambos os grupos não houve alteração significativa na frequência cardíaca (FC) e na pressão arterial média (PAM). Os indivíduos que receberam fentanil tiveram uma PAM inicial, em média, 10,6 mmHg maior (IC 95% 1,5; 19,8) do que entre aqueles que receberam cetamina ($P=0,02$). Foi observada uma queda importante da PAM entre a admissão e a primeira hora de avaliação, nos pacientes do G2. Já naqueles pertencentes ao G1, apesar de apresentarem a PAM de admissão menor do que a daqueles do G2, houve um aumento significativo ($p=0,02$) da PAM na 1ª hora após a administração da droga. Nos outros tempos do estudo não houve significância estatística quando essa variável foi comparada em relação ao tempo de admissão.

A FC dos pacientes que receberam cetamina foi menor na admissão. Entretanto, nesses pacientes houve aumento da FC, após 48 horas da intervenção, quando o resultado apontou diferença significativa ($p=0,05$). Esse fato não foi constatado nos pacientes do G2.

Apesar de a cetamina provocar isquemia miocárdica, a avaliação dos eletrocardiogramas não demonstrou alterações em ambos os grupos.

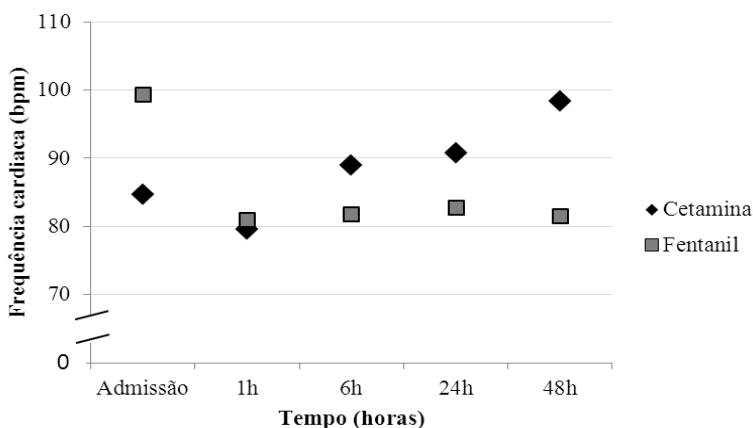
A avaliação da eficácia apontou que houve maior desconforto entre os pacientes do G1. Quanto a avaliação da dor (BPS), o teste de ANOVA para medidas repetidas mostrou que, em média, o grupo que recebeu cetamina permaneceu a maior parte do tempo com sinais de desconforto e fora do escore ideal, apresentando 1,2 mais pontos (IC95% 0,1; 2,3; $p=0,03$) do que o grupo que recebeu fentanil. Na maioria dos pacientes do G1, em grande parte do tempo (53%) observou-se um BPS inadequado, sendo que esses enfermos apresentaram-se assíncronos na ventilação mecânica. Já os pacientes que receberam fentanil passaram 86% do tempo sem sinais de dor ou desconforto, e bem adaptados à ventilação ($p<0,001$) (figura 2).

Figura 1. Comparação dos efeitos da sedação com cetamina e fentanil em relação aos indicadores de segurança das drogas (PAM e FC), no decorrer do tempo.



* Teste de ANOVA para medidas repetidas

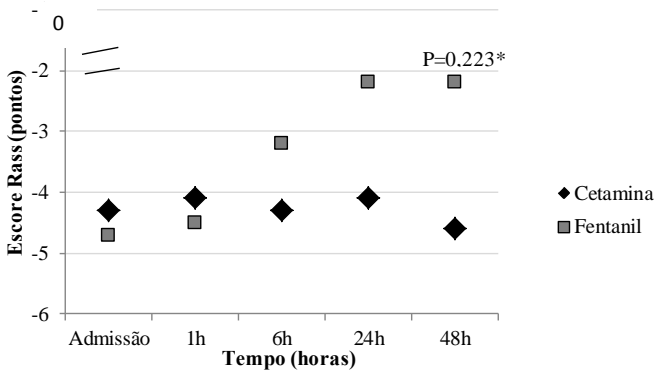
Figura 2. Comparação dos efeitos da sedação com cetamina e fentanil sobre indicadores de desconforto (BPS).



Quanto à avaliação do grau de sedação (RASS), pôde-se constatar que os pacientes que receberam cetamina necessitaram de sedação mais profunda do que aqueles que receberam fentanil. No que concerne à qualidade da sedação, os pacientes do G1 passaram 85% do tempo com o RASS inadequado, sendo que a maioria destes apresentava-se muito

sedado. Os pacientes do G2 passaram 50% do tempo como RASS ideal ($p < 0,001$). A avaliação entre os grupos, de forma geral, através do teste de ANOVA não mostrou diferença significativa. Entretanto, observou-se que o tempo foi um modificador de efeito nesta associação (p de interação $< 0,001$). Dessa forma, a média do RASS se manteve inadequada ao longo do tempo no G1 (valores entre -4,1 e -4,6; $p=0,98$), havendo necessidade de sedação mais profunda para estes pacientes. Em contrapartida, no G2 houve um aumento progressivo do escore de 0,8 pontos (IC 95% 0,5;1,1. $p < 0,001$) entre a primeira e as 48 horas de estudo. Ao final da pesquisa (48 horas após o início da sedação) o RASS foi em média 2,5 pontos mais alto (IC 95% 1,1; 3,8) no grupo fentanil quando comparado com o grupo cetamina (valor de $p=0,002$), sendo que esta diferença foi estatisticamente significativa a partir das 24 horas de sedação. É importante ressaltar que, a partir das 6 horas, o grupo fentanil esteve dentro da sedação ideal conforme o RASS, o que não ocorreu com o grupo cetamina.

Figura 3. Comparação dos efeitos da sedação com cetamina e fentanil sobre indicadores de eficácia das drogas. Efeitos avaliados ao longo de 48 horas de sedação.



* Teste de ANOVA para medidas repetidas

DISCUSSÃO:

Neste estudo, a análise comparativa entre cetamina e fentanil mostrou que a cetamina, como droga coadjuvante para a sedoanalgesia superficial de pacientes com estabilidade hemodinâmica e sob ventilação mecânica, foi menos eficaz e segura do que o fentanil.

A sedação e analgesia adequadas são pilares do tratamento intensivo uma vez que, tanto a agitação quanto a sedação em excesso tem influência na morbimortalidade do paciente crítico^{1,2,7}. Portanto, torna-se importante a avaliação de novos fármacos para o controle da dor e do estresse em UTI.

Os grupos avaliados foram homogêneos quanto às características clínicas e demográficas, o que permitiu uma adequada comparação entre os fármacos analisados. No entanto, o número de pacientes foi reduzido uma vez que os pacientes que receberam cetamina ficaram desconfortáveis à ventilação mecânica o que gerou um conflito ético fazendo com que as pesquisadoras suspendessem o estudo, avaliando os resultados obtidos.

No que concerne à segurança do fármaco estudado, pôde-se constatar neste trabalho, que apesar de os pacientes tratados com cetamina apresentarem no início do estudo níveis pressóricos menores e necessidade de tratamento com doses maiores de drogas vasoativas, houve um aumento significativo dos seus níveis tensionais na primeira hora após a administração do fármaco estudado. Esse é um fator positivo para a administração da cetamina em pacientes críticos, que habitualmente apresentam instabilidade hemodinâmica, e é relatado na literatura revisada^{8,10-19}. A cetamina age inibindo a redução de AMP cíclico intracelular nas células miocárdicas, induzida por citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa e o interferon gama. Desta forma, restabelece os estoques de AMP cíclico, melhorando a hiporresponsividade dos receptores beta observada em quadros de sepse e insuficiência cardíaca, e por sua vez, melhorando os níveis pressóricos e débito cardíaco^{10,14-18}. Timm *et al*¹⁶ em um estudo que comparou o uso da cetamina com placebo em pacientes com hipotensão induzida pelo propofol no ato anestésico, demonstraram haver anulação do efeito hipotensor do propofol nos pacientes que receberam cetamina. Fato que também foi constatado por Atashkhoyi *et al*¹⁴ em 2013.

A cetamina possui efeito cronotrópico e inotrópico positivos. Sigtermans *et al*¹⁵, em um trabalho experimental, demonstraram um aumento significativo do débito cardíaco em voluntários que receberam esse fármaco. Neste estudo, no que concerne a avaliação da frequência

cardíaca, constatou-se um aumento significativo da mesma após 48h da administração de cetamina. Tais dados corroboram com os estudos revisados^{10,14-18}, que reforçam a capacidade simpatomimética da cetamina, o que a torna interessante para ser administrada em pacientes que tendam a bradicardia ou naqueles medicados com drogas bradicardizantes.

Os efeitos disfóricos causados pela cetamina limitam seu uso em pacientes críticos^{8,9,11,24}. O surgimento do isômero S, que é mais potente e causa menos efeitos disfóricos, levou a reavaliação do uso da desse fármaco em UTI. Sprenger *et al*²⁴ investigaram os efeitos de doses subanestésicas endovenosas do isômero S da cetamina (0,05-0,15 mg/kg/h), sobre a percepção de estímulos dolorosos de calor em voluntários saudáveis, e observaram que, mesmo com doses baixas, houve diminuição da percepção da dor no tálamo, ínsula, cíngulo e córtex pré-frontal. É sabido que, em doses acima de 0,5mg/kg o isômero S apresenta efeitos psicomiméticos semelhantes aos outros tipos de cetamina⁸. Neste estudo a média da dose de cetamina utilizada foi de 0,47mg/kg/h, próxima daquela indicada na literatura revisada^{2,10}. Poder-se-ia inferir que nesta dose não haveria a manifestação de efeitos disfóricos, no entanto, os pacientes medicados com cetamina permaneceram desconfortáveis ao longo do tempo de intervenção. Por outro lado, a dose média administrada de fentanil permaneceu no limite inferior do indicado na literatura². Esse resultado permite a dedução de que os pacientes tratados com cetamina necessitaram de uma concentração maior do fármaco para que o objetivo terapêutico fosse atingido. Esse pode ser um fator negativo, tanto no que concerne a segurança quanto a eficácia do uso da cetamina, já que o objetivo principal da sedoanalgesia do paciente crítico, é o de que os enfermos permaneçam acordados e confortáveis com a menor concentração de drogas possível^{1,2,7}.

Quanto a avaliação da eficácia da sedação, a comparação entre os grupos estudados mostrou que aqueles medicados com cetamina permaneceram 53% do tempo fora da escala ideal do BPS e necessitaram de sedação mais profunda, o que levou a que esses pacientes permanecessem 85% do tempo com o RASS inadequado. Já os pacientes medicados com fentanil passaram a metade do tempo com RASS ideal ($p < 0,001$). Destaca-se que, mesmo com sedação mais profunda, os pacientes do G1 mostraram-se assíncronos e desconfortáveis à ventilação mecânica, havendo impressão clínica de intolerância ao tubo orotraqueal. Esse fato acarretou em desconforto, tanto das pesquisadoras quanto da equipe assistente, e levou à

interrupção do estudo antes que fosse atingido o número pré-estabelecido para a análise. É importante mencionar que, em uma situação específica o médico assistente, ao avaliar o desconforto do paciente tratado com cetamina, administrou-lhe uma dose em bolus de fentanil, medicação que foi eficaz e proporcionou ao doente melhor adaptação à ventilação mecânica. Foi também observado que os pacientes que receberam fentanil mostraram-se significativamente mais confortáveis (86% do tempo) do que o grupo cetamina. O desconforto observado nos pacientes medicados com cetamina poderia ser explicado pela característica desse fármaco em manter o *drive respiratório*^{19,23}, ao contrário do fentanil que tem a depressão respiratória como efeito colateral. Boom *et al*²⁶ demonstraram aumento da tolerância à dor bem como a presença de depressão respiratória em voluntários que receberam fentanil endovenoso. Outra explicação para a intolerância ao TOT poderia ser a ocorrência de efeitos psicomiméticos, característicos da cetamina.^{8,9,11,24}

A sedação promove a sincronia do paciente à ventilação mecânica e reduz a sua resposta fisiológica ao estresse^{1,2,7,8,11}. Para que os efeitos colaterais de uma sedação excessiva sejam evitados é recomendado que o paciente crítico seja mantido o mais acordado e confortável possível, o que comprovadamente reduz o tempo de ventilação mecânica, de internação na UTI e no hospital e a diminuição da morbimortalidade^{1,2,7}. Neste estudo, os pacientes medicados com cetamina, necessitaram ser mais profundamente sedados (RASS -5 e -4), podendo-se inferir que este fármaco é pouco eficaz e menos seguro para a sedoanalgesia dos pacientes sob ventilação mecânica, sem instabilidade hemodinâmica ou broncoespasmo importante, e com indicação de sedoanalgesia superficial.

Os resultados deste estudo contradizem aqueles apontados em trabalhos revisados. Remèrand *et al*²⁵ demonstraram, em um estudo com 154 pacientes medicados com cetamina em doses de até 2µg/kg/min (0,12 mg/kg/h), que essa droga possui efeito sinérgico aos opióides e age no controle da dor pós operatória, mesmo após 6 meses de cirurgias de artroplastia total de quadril. Em estudos experimentais, a cetamina tem demonstrado reduzir a hiperalgesia e prevenir a tolerância aos opióides, reduzindo o consumo de morfina²⁰⁻²². Uma metanálise²⁰ identificou onze estudos que compararam o uso de opióides associados com cetamina ao uso de opiáceos como droga única para analgesia. Os autores não apontaram aumento significativo dos efeitos colaterais da cetamina e concluíram que houve redução dos escores de dor especialmente no pós-operatório, com melhora na satisfação dos

pacientes. Ressalta-se que poucos estudos relacionam melhora de escores de dor em pacientes críticos com o uso da cetamina, e que no presente trabalho não houve administração concomitante de opióide e cetamina, o que foi efetuado nos estudos anteriormente mencionados.

Pode-se constatar que os pacientes medicados com cetamina apresentaram-se mais desconfortáveis e necessitaram de sedação mais profunda, o que levou a suspensão do mesmo.

Os resultados apontados permitem a conclusão de que a cetamina mostrou-se um fármaco menos seguro e eficaz, quando comparado ao fentanil, para a sedoanalgesia dos pacientes sob ventilação mecânica, sem instabilidade hemodinâmica ou broncoespasmo importante, e com indicação de sedoanalgesia superficial.

REFERÊNCIAS:

1. Sessler CN, Pedram S. Protocolized and Target-based Sedation and Analgesia in ICU. *Anesthesiology Clin* 2011; 29: 625-650.
2. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Eli EW, Gélinas C, Dast JK *et al.* Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation and Delirium in Adults Patients in The Intensive Care Unit. *Crit Care Med* 2013; 41 (1): 263-306
3. Richman PS, Baram D, Varela M, Glass PS. Sedation during mechanical ventilation: A trial of benzodiazepine and opiate in combination. *Crit Care Med* 2006; 34 (5):1395-1401.
4. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrel FE *et al.* Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*, 2004 Apr 14; 291 (14): 1753-62.
5. Rabito EI, Vannuchi GB, Suen VMM, Neto LLC, Marchini JS. Weight and height prediction of immobilized patients. *Rev. Nutrição* 2006;19(6):655-661.
6. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvante analgesic to opioids: A quantitative and qualitative systematic review . *Anesthesia and Analgesia* 2004; 99: 482-95.
7. Mcgrane S, Pandharipande PP. Sedation in Intensive Care Unit. *Miverva Anestesiologica* 2012;78 (3): 369-380.
8. Luft A, Mendes FF. S(+) cetamina en bajas dosis: actualización. *Rev. Bras. Anesthesiol* 2005; 55(4):460-469.
9. Quibell R, Prommer EE, Mihalyo M, Twycross R, Wilcock, A. Therapeutic Reviews – Ketamine. *Journal of Pain and Symptom Management* 2011; 41 (3): 640-649.
10. Person J. Ketamine in Pain Management. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2013; 19: 396–402.
11. Mion G, Villeveille T. Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS neurosciences and Therapeutics* 2013; 19: 370–380.
12. Goyal S, Agrawal A. Ketamine in Status Asthmaticus: a Review. *Indian J Crit Care Med* 2013; 17 (3): 154-161.
13. Liu FL, Chen TL, Chen RM, Mechanisms of Ketamine-induced Immunosuppression. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica* 2012; 50: 172-177.
14. Atashkhoyi S, Negargar S, Hatami-Marandi P. Effects of addiction of low-dose ketamine to propofol-fentanyl anaesthesia during

diagnostic gynaecological laparoscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170 (1): 247-50.

15. Sigtermans M, Dahan A, Mooren R, Bauer M, Kest B, Sarton E, *et al.* S(+)-ketamine Effect on Experimental Pain and Cardiac Output. *Anesthesiology* 2009; 111:892–903.

16. Timm C, Linsted U, Weiss T, Zenz M, Maier C. Sympathomimetic Effects of Low-dose S (+)- Ketamine Effect of propofol Dosage. *Anaesthesist* 2008; 57(4):338-46.

17. Kunst G, Martin E, Graf BM, Hagl S, Vahl CF. Actions of ketamine and its isomers on contractility and calcium transients in human myocardium. *Anesthesiology* 1999; 90(5):1363-71.

18. Riou B. *et al.* Inotropic effect of ketamine on rat cardiac papillary muscle. *Anesthesiology* 1989;71:116-25.

19. Marland S, Ellerton J, Andolfatto G, Strapazzon G, Thomassen G, Brandner B, *et al* Ketamine: Use in Anesthesia. *CNS neurosciences and Therapeutics* 2013; 19: 381–389.

20. Carstensen M, Moller A M. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials. *British Journal of Anaesthesia* 2010; 104(4): 401-406.

21. Zakine J, Samarc D, Lorne E, Moubarak M, Montravers P, Beloucif S, *et al* Postoperative Ketamine Administration Decreases Morphine Consumption in Major Abdominal Surgery: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Anesthesia and Analgesia* 2008; 106 (6).

22. Neshar N, Ekstein MP, Paz Y, Marouani N, Chazan S, Weinbroum AA. Morphine With Adjuvant Ketamine vs Higher Dose of Morphine Alone for Immediate Postthoracotomy Analgesia. *CHEST* 2009; 136:245–252.

23. Andolfatto G, Abu-Laban RB, Zed PJ, Staniforth SM, Satckhouse S, Moadeby S, *et al.* Ketamine-Propofol Combination (Ketofol) Versus Propofol Alone for Emergency Department Procedural Sedation and Analgesia: A Randomized Double-blind Trial. *Annals Of Emergency Medicine* 2012; 59 (6): 504-512.

24. Sprenger T, Valet M, Woltmann R, Zimmer C, Freynhagen R, Kocks EF. Imaging Pain Modulation by Subanesthetic S (+)Ketamine. *Aneth Analg* 2006;103: 729-737.

25. Rèmèrand F, Le Tendre C, Baud A, Couvret C, Pourrat X, Favard L, *et al.* The Early and Delayed Analgesic Effects of Ketamine After Total Hip Arthroplasty: A Prospective, Randomized Controlled Double-Blind Study. *International Anesthesia Research Society* 2009;

109 (6): 1963-1971.

26. Boom M, Olofsen E, Neukirchen M, Fressen R, Hay J, Groeneveld GJ *et al.* Fentanyl Utility Function. *Anesthesiology* 2013; 119 (3): 663-674.

27. Ohta N, Ohasy Y, Fujino Y. Ketamine Inhibits Maturation of Bone Marrow-derived Dendritic Cells and Priming of the th1-type Immune Response. *Anesthesia and Analgesia* 2009; 109 (3):793-800.

28. Svetcic G, Farzanegan F, Zmoos P, Zmoos S, Eichenberger U, Curatolo M. Is The Combination of Morphine With Ketamine Better Than Morphine Alone Postoperative Intravenous Patient Controlled Analgesia? *Anesthesia and Analgesia* 2008; 106 (1): 287-293.

29. Michelet P, Guervilly C, Helaine A, Avaro JP, Blayac D, Gaillard F. Adding Ketamine to Morphine for Patient Controlled Analgesia after Thoracic Surgery: Influence on Morphine Consumption, Respiratory Function and Nocturnal Desaturation. *British Journal Of Anesthesia* 2007; 99 (3): 396-403.

Anexo 1 – Escala de Richmond para avaliação da Agitação – Sedação

4	Combativo, violento
3	Agressivo, retira tubos e cateteres
2	Movimentos não intencionais frequentes
1	Ansioso, mas com movimentos não agressivos ou enérgicos
0	Desperto e calmo
-1	Abre os olhos ao comando verbal, faz contato visual >10s
-2	Acorda por breves períodos estabelece contato visual em resposta à voz porém <10s
-3	Abertura dos olhos em resposta à voz sem contato visual
-4	Não responde à voz mas apresenta movimentos ou abertura ocular em resposta a estímulo físico
-5	Não responde à voz ou estímulo físico

Anexo 2 – Escala para análise da dor (Behavioral Pain Scale – BPS)

Expressão Facial	Relaxada – 1
	Parcialmente tensa – 2
	Totalmente tensa – 3
	Fazendo careta – 4
Movimentos dos membros superiores	Relaxado – 1
	Parcialmente flexionado – 2
	Totalmente flexionado – 3
	Totalmente contraído – 4
Ventilação mecânica	Tolerando movimentos – 1
	Tossindo mas tolerando maior parte do tempo -2
	Lutando contra o ventilador – 3
	Totalmente assincrônico – 4

Anexo 3 – Protocolo de Coleta de Dados:

Paciente (iniciais): _____ Sexo: M () F ()

Idade: _____

Peso: _____ Kg Altura: _____ cm IMC: _____ Kg/m²

Diagnóstico: _____

Grupo: () MF () MK

Droga vasoativa na admissão (dose mcg/Kg/ h) _____

Ventilação mecânica (parâmetros) _____

APACHE II: _____

Cortisol _____

Dose de resgate (em 48h):

() Não necessitou () 1 vez () 2 vezes () 3 vezes () Mais

Parâmetros	admissão	1h após	6h após	24h após	48h após
FC/FR					
PA					
Temperatura					
Dor -BPA					
Ramsay					
RASS					
Dose DVA					
Sedativo					
Ht/Hb					
TGO/TGP					
U/Cr					
Na/K					
Glicose					
Plaquetas					
CK/CKMB					