



Ketamina no manejo da dor aguda: uma revisão integrativa

Luã Leocovick¹, Amanda Battu Bubans¹, Laércio Bernardes¹, Lilian Caroline Bohnen¹ e Mayra Zancanaro¹

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

O mecanismo de ação da ketamina é antagonizar os receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) com potencial analgésico e sedativo. Introduzida na prática clínica há cerca de 30 anos, atuando como droga monoanestésica. Nos últimos anos surgiram indicações para o uso da ketamina, com descobertas de colocações clínicas, incluindo controle da dor e uso na psiquiatria. A principal motivação para estudar o uso da ketamina decorreu da possibilidade de tornar a droga uma opção no tratamento da dor, visto que as drogas mais utilizadas, os opióides, podem causar complicações e dependência. O objetivo é analisar como a literatura científica nacional e internacional descreve a utilização da ketamina no manejo da dor aguda. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com abordagem qualitativa, realizada de acordo com as seis etapas recomendadas por Ganong. O levantamento bibliográfico foi realizado em busca online nas bases disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), e nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed e Embase. Com base nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH), foram utilizados nas bases selecionadas os descritores em português ketamina e dor aguda, e em inglês ketamine e acute pain. Para os resultados os artigos selecionados para esta pesquisa foram analisados no formato completo, tipo ensaio clínico e agrupados em categorias “uso da ketamina na emergência”, “utilização da ketamina na dor pós-operatória” e “utilização da ketamina nas diversas patologias que apresentam dor aguda”. Para análise crítica e discussão, 15 artigos compuseram os resultados do estudo. Conclui-se que a Ketamina é um eficaz adjuvante, pois prolonga a duração de outros fármacos no manejo de dor aguda na emergência, tem potencial de analgesia, redução de doses e efeitos colaterais de opioides, seu uso perioperatório deve ser considerado e a utilização em baixas doses apresenta perspectivas promissoras em analgesia pós-operatória.

Palavras-chave: Ketamina, Dor aguda, Revisão Integrativa.

Ketamine in acute pain management: an integrative review

ABSTRACT

Ketamine's mechanism of action is to antagonize NMDA receptors (N-methyl-D-aspartate) with analgesic and sedative potential. Introduced in clinical practice about 30 years ago, acting as a monoanesthetic drug. In recent years indications for the use of ketamine have emerged, with discoveries of clinical placements including pain management and use in psychiatry. The main motivation for studying the use of ketamine stemmed from the possibility of making the drug an option in the treatment of pain, since the most used drugs, opioids, can cause complications and dependence. The objective is to analyze how the national and international scientific literature describes the use of ketamine in the management of acute pain. This is an integrative literature review with a qualitative approach, carried out according to the six steps recommended by Ganong. The bibliographic survey was carried out through an online search in the databases available in the Virtual Health Library (VHL), and in the Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed and Embase databases. Based on Health Sciences Descriptors (DeCS/MeSH), the descriptors in Portuguese ketamina and pain acute, and in English ketamine and acute pain, were used in the selected databases. For the results, the articles selected for this research were analyzed in full format, clinical trial type and grouped into categories "use of ketamine in the emergency", "use of ketamine in postoperative pain" and "use of ketamine in the various pathologies that present acute pain". For critical analysis and discussion, 15 articles composed the study results. It is concluded that Ketamine is an effective adjuvant, as it prolongs the duration of other drugs in the management of acute pain in emergencies, has potential for analgesia, reduction of doses and side effects of opioids, its perioperative use should be considered and its use in low doses presents promising perspectives in postoperative analgesia.

Keywords: Ketamine, Acute pain, Integrative review.

Instituição afiliada: ¹ Universidade Comunitária da Região de Chapecó, Brasil.

Dados da publicação: Artigo recebido em 09 de Agosto e publicado em 13 de Setembro de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n4p1794-1814>

Autor correspondente: Luã Leocovick lualocovick99@hotmail.com



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUÇÃO

A ketamina, um agente anestésico sintetizado em 1962, foi introduzida no mercado para seu uso clínico em 1970 e é utilizada até hoje com essa finalidade (PELTONIEMI et al., 2016). Inicialmente foi empregado como anestésico de uso militar, sedativo para crianças em procedimentos cirúrgicos e em medicina veterinária (BHUTTA, 2007). Também é utilizada em cirurgias pediátricas, obstétricas, cardiovasculares, de trauma como anestésico, e em pacientes com queimaduras como analgésico (ROFAEL; ABDEL-RAHMAN, 2002).

O mecanismo de ação da ketamina é antagonizar os receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) com potencial analgésico e sedativo, dependendo da dose utilizada. Este medicamento produz efeito de anestesia dissociativa, em que não há perda real de consciência dos pacientes (eles podem permanecer com os olhos abertos e mover membros involuntariamente), seus reflexos respiratórios continuam preservados, mas são incapazes de responder a estímulos sensoriais (LI; VLISIDES, 2016; PONCE; FUKUSHIMA, 2017). Esse estado é resultado da dissociação funcional e eletrofisiológica entre os sistemas tálamo-neocortical e límbico (SILVA et al., 2010).

Este fármaco permanece como um importante medicamento tanto na especialidade de anestesia como em aspectos de controle da dor (MORGAN; CURRAN, 2012). Ele é frequentemente descrito como uma droga única por se mostrar com efeitos hipnóticos, analgésicos e amnésicos. Destaca-se que, nenhuma outra droga usada na prática clínica combina esses três importantes aspectos ao mesmo tempo (WOLFF; WINSTOCK, 2006).

A Anesthesia and Pain Medicine, publicou em 2018 as primeiras diretrizes sobre o uso da ketamina no tratamento de dores agudas por via venosa isolada ou associada a algum opioide. Assim, o fármaco que já vinha sendo indicado como tratamento eficaz dos quadros de depressão grave e de síndrome de estresse pós-traumático, tem sido indicado para fins de tratamento da dor aguda, seja para pacientes internados ou em consulta médica (MACÊDO et al., 2019).

Nos últimos anos surgiram novas indicações para o uso da ketamina, com descobertas de múltiplas colocações clínicas, incluindo anestesia, medicina da dor e psiquiatria (LI; VLISIDES, 2016). A principal motivação para estudar o uso da ketamina

decorreu para tornar a droga uma opção terapêutica no tratamento da dor, visando que as drogas mais utilizadas, os opióides, causam facilmente complicações e dependência (LI; VLISIDES, 2016; NASCIMENTO; SAKATA, 2011).

Nesse contexto, nota-se a relevância do uso da ketamina na prática clínica, ao mesmo tempo em que persistem lacunas quanto aos fatores que a tornam eficiente, ou não, no manejo de dor aguda.

Sob esta perspectiva, e sabendo que estudos de revisão oferecem aos profissionais o acesso rápido a resultados relevantes que fundamentam as condutas ou a tomada de decisão e ainda proporcionam uma síntese do conhecimento já produzido, fornecendo subsídios para a melhoria da assistência à saúde, delimitamos como objetivo do estudo analisar como a literatura científica nacional e internacional descreve a utilização da ketamina no manejo da dor aguda.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com abordagem qualitativa, realizada de acordo com as seis etapas recomendadas por Ganong (1987), a saber: 1) identificação do problema, 2) pesquisa de literatura, 3) coleta de dados, 4) análise crítica dos estudos selecionados, 5) interpretação e discussão dos resultados, e 6) exibição de dados ou apresentação da síntese do conhecimento.

Os artigos de revisão, assim como outras categorias de artigos científicos, são uma forma de pesquisa que utiliza fontes de informações bibliográficas ou eletrônicas para obtenção de resultados de pesquisa de outros autores, com o objetivo de fundamentar teoricamente um determinado tema (ROTHER, 2007).

Segundo Mendes, Silveira e Galvão (2008), a revisão integrativa consiste na construção de uma avaliação crítica dos estudos disponíveis, na transferência do conhecimento novo para a prática contribuindo para discussões sobre os métodos e resultados de pesquisas e possibilitando apontar lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos.

A revisão integrativa (RI) também é um dos métodos de pesquisa utilizados na Prática Baseada em Evidência (PBE) e que permite a incorporação das evidências na prática clínica. Esse método tem a finalidade de reunir e sintetizar resultados de

pesquisas sobre um determinado tema ou questão, de maneira sistemática e ordenada, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento do assunto investigado. Desde 1980 a revisão integrativa é relatada na literatura como método de pesquisa (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

O levantamento bibliográfico foi realizado de fevereiro a abril de 2021, na busca avançada da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), a qual integra bases de pesquisa como (LILACS, IBICS, MEDLINE, Biblioteca Cochrane) usando o cruzamento nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) no título, resumo, assunto dos artigos: “Ketamina and dor aguda” e em inglês “ketamine and acute pain”. Também, foi realizado levantamento nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed e Embase, utilizando os mesmos descritores. O cruzamento dos descritores foi feito isoladamente, um por vez.

Os critérios de inclusão estabelecidos para a seleção dos artigos foram, artigos publicados de janeiro de 2011 a dezembro de 2020, em português e inglês e que estejam disponibilizados on-line no formato completo para análise. O tipo de estudo utilizado foi ensaio clínico. Artigos duplicados, que não apresentaram relação com os descritores ou objetivo da pesquisa foram excluídos.

Para a fase de extração de dados e categorização dos estudos selecionados, um instrumento específico foi preenchido. Esta fase é equivalente à coleta de dados, ou seja, os artigos foram selecionados pelos critérios acima citados e colocados em uma matriz de avaliação contendo as seguintes informações: título, ano de publicação, autores e objetivos.

Para a análise crítica e imparcial foi utilizado o protocolo de revisão integrativa que indica a validação dos estudos por pesquisador externo. Esta fase da revisão é equivalente à fase de análise de dados. Por fim, depois dessas etapas, emergiram categorias que estão contempladas nos resultados e discutidas posteriormente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados, inicialmente na BVS, em busca avançada, 191 artigos completos cruzando os descritores ketamina and dor aguda e selecionando os filtros: texto completo; tipo de estudo - ensaio clínico e idiomas português e inglês. A maioria dos artigos estão na base Medline. Ao realizar o cruzamento dos descritores ketamine and acute pain, estão disponíveis 280 estudos completos, utilizando os mesmos critérios de inclusão e exclusão.

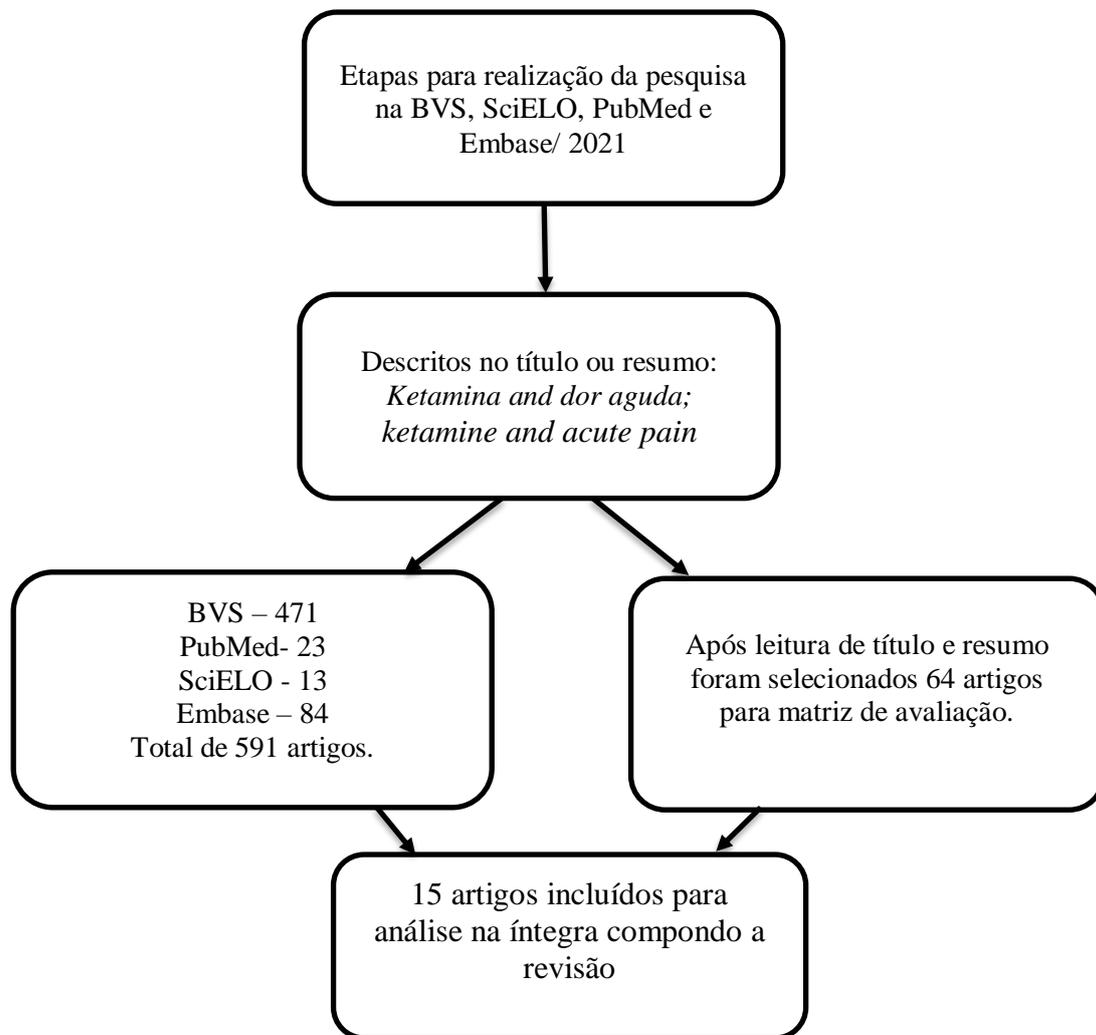
Na busca da base de dados SciELO, utilizando busca avançada, cruzando os descritores ketamina and dor aguda foram encontrados 4 estudos, após seleção pelos critérios de inclusão restaram 2 artigos; ketamine and acute pain, selecionou-se nove artigos.

Seguindo na seleção dos artigos, no PubMed encontram-se 23 estudos com a utilização do cruzamento ketamine and acute pain, disponíveis em inglês e português. Com a aplicação do cruzamento ketamina and dor aguda não foram encontrados resultados.

Na base de dados Embase, foi possível selecionar, inicialmente, o maior número de estudos, utilizando filtros para não selecionar os mesmos da base medline, uma vez que pode ocorrer duplicidade entre as duas. Seguindo todos os critérios de inclusão e exclusão, essa base conta com 84 artigos relacionados aos cruzamentos dos descritores ketamine and acute pain. O período com mais publicações foi 2017 e 2020.

Após realizar leitura do título e resumo, foi selecionado para inserir na matriz de avaliação 64 artigos. Esses, foram lidos na íntegra pelos pesquisadores, bem como pelo pesquisador externo e após análise foram excluídos 49 artigos por não responderem ao objetivo proposto ou por duplicidade, restando 15 artigos para análise crítica e discussão que compuseram os resultados do estudo, conforme figura abaixo.

Figura 1. Fluxograma para a seleção dos artigos da revisão integrativa.



Elaborado pelos autores (2023)

O quadro abaixo apresenta os artigos de ensaios clínicos selecionados para revisão, expondo o objetivo e os principais achados de cada estudo. Como forma de analisar a utilização da ketamina na dor aguda, buscou-se identificar os seguintes pontos fundamentais: I) Título II) Autor, Ano e Revista III) Objetivo IV) Achados e conclusões.

Os artigos selecionados para esta pesquisa, foram analisados no formato completo e da análise emergiram as categorias: Categoria 1: "uso da ketamina na emergência"; Categoria 2: "utilização da ketamina na dor pós-operatória"; e Categoria 3: "a utilização da ketamina nas diversas patologias que apresentam dor aguda".

Referente ao uso da ketamina na emergência, Categoria 1 do estudo, se destacaram alguns estudos relevantes, os quais foram organizados no Quadro 1.

Quadro 1 - CATEGORIA 1: uso da ketamina na emergência.

Título	Autor, Ano e Revista	Objetivo	Achados e Conclusões
1 - Intravenous subdissociative-dose ketamine versus morphine for acute geriatric pain in the Emergency Department: A randomized controlled trial.	Motov, Sergey <i>et al.</i> 2019 The American journal of emergency medicine	Explorar a utilização de cetamina na substituição de opioides. Comparando as taxas de alívio da dor, a fim de prover controle seguro da dor e com menos efeitos colaterais em pacientes idosos na emergência.	Cetamina em dose subdissociativa administrada a 0,3 mg / kg por 15 minutos fornece eficácia analgésica comparável à morfina para o tratamento de curto prazo da dor aguda em pacientes idosos na emergência, mas resulta em mais efeitos adversos.
2 - Ketamine as an Adjunct to Opioids for Acute Pain in the Emergency Department: A Randomized Controlled Trial.	Bowers, Karen J. <i>et al.</i> 2017 Academic Emergency Medicine	Comparar o total de opióide utilizado, escala de dor após 2 horas, satisfação dos pacientes com o controle da dor, efeitos colaterais e identificar outros efeitos variados em pacientes do departamento de emergência tratados com opióides em contraste a tratados com opióides mais cetamina.	Ketamina utilizada como adjunto foi efetiva em reduzir a dor, a quantidade de opiodes bem como a repetição de doses. Porém foram observados mais efeitos colaterais de perfil toleráveis.
3 - Annals of Emergency Medicine Journal Club. Move Over Morphine: Is Ketamine an Effective and Safe Alternative for Treating Acute Pain?: September 2015 Annals of Emergency Medicine Journal Club.	Barrett, Tyler W. <i>et al.</i> 2015 Annals of Emergency Medicine	Verificar se a cetamina é mais ou menos efetiva do que morfina no tratamento da dor aguda.	Este ensaio sugere cetamina a 0,3 mg / kg e morfina a 0,1 mg / kg por via intravenosa.
4 -Low-dose ketamine improves pain relief in patients receiving intravenous opioids for acute pain in the emergency department: results of a randomized, double-blind, clinical trial.	Beaudoin, Francesca L. <i>et al.</i> 2014 Academic Emergency Medicine	Determinar a efetividade de baixa dose de cetamina adjunto com morfina em relação à apenas morfina para tratamento de dor moderada a severa.	Cetamina em baixa dose melhora o alívio da dor em pacientes que recebem opioides intravenosos para dor aguda na emergência.

Elaborado pelos autores (2023)

Os estudos demonstram que a ketamina é uma escolha para utilização em dor aguda na emergência, principalmente em doses baixas, mas que os pacientes podem apresentar eventos adversos leves como tontura.

O estudo de Motov *et al* (2019), comparando a eficácia analgésica e segurança da cetamina em dose intravenosa subdissociativa (SDK) versus morfina em pacientes idosos atendidos na emergência, demonstrou eficácia analgésica equivalente entre as drogas, principalmente entre 30 e 120 minutos, e uma maior taxa de efeitos colaterais quando utiliza-se ketamina. Porém esse mesmo estudo mostra que tais efeitos adversos não precisaram de intervenção e que há uma redução de 40% de ocorrência ao escolher short infusion de 15 minutos à intravenous push como método de administração, e que ambas as formas preservam a analgesia de maneira igual. O estudo também mostra que pacientes do grupo que utilizou ketamina relataram alívio maior da dor em 15 minutos, e que uma porcentagem maior de pacientes relataram completa resolução da dor em 15 e 30 minutos em comparação ao grupo da morfina. O que reflete a velocidade de ação da ketamina.

Outro estudo que compara cetamina vs morfina é o de Barrett (2015), onde pode-se perceber novamente similaridade nos resultados de nível de redução e alívio completo da dor. O que evidencia uma não significância marcante para o uso da morfina em substituição à ketamina. Entretanto, em ambos os estudos discutidos, os efeitos colaterais do uso da ketamina parecem estar mais presentes, mesmo que de maneira mais branda, sendo a tontura e desorientação os mais frequentes.

Além disso, a análise de Bowers e colaboradores (2017), que compara os efeitos da cetamina em contraste ao uso de placebo como adjunto de opioides, corrobora com os dados dos outros dois estudos em relação ao alívio da dor, quando concluem que seus pacientes tiveram uma grande redução de dor com o tempo (verificados a cada 30 minutos até 120 minutos) e uma maior incidência de efeitos colaterais (27 vs 12), mas que foram considerados toleráveis e não precisaram de recursos adicionais para o manejo.

Na pesquisa de Bowers também se concluiu que existe uma significância para menor demanda da equipe da emergência e redução da dose de opioides no grupo que utilizou ketamina como adjuvante, visto que dos 59 pacientes que necessitaram de dose

extra de opioide, 34 foram do grupo que utilizou placebo.

Concordante com os outros estudos, Beaudoin (2014) em seu trabalho, elucida que a morfina acrescida de ketamina é uma alternativa promissora à morfina como monoterapia. Nele a autora demonstra um decréscimo significativo na intensidade da dor dos pacientes testados. Em sua pesquisa a autora evidencia também as diferenças entre a utilização de 0.15 mg/kg e 0.3 mg/kg de cetamina em adjunto à morfina, resultando em um menor alívio e menos efeitos colaterais respectivamente, mantendo ainda uma indubitabilidade em afirmar a segurança da droga em ambos os casos.

Os estudos que compuseram a Categoria 2 trouxeram o foco para a utilização da ketamina na dor pós-operatória. Estes, foram citados no Quadro 2 e discutidos na sequência.

Quadro 2 - CATEGORIA 2: utilização da ketamina na dor pós-operatória.

Título	Autor, Ano e Revista	Objetivo	Achados e Conclusões
1 - Prolonged Perioperative Use of Pregabalin and Ketamine to Prevent Persistent Pain after Cardiac Surgery.	Anwar, Sibtain <i>et al.</i> 2019 Anesthesiology	Observar se o uso pregabalina e cetamina previnem dor persistente após cirurgia cardíaca.	A administração pré-operatória de 150 mg de pregabalina e duas vezes ao dia por 14 dias reduziram significativamente a prevalência de dor persistente após cirurgia cardíaca.
2 - Intra-operative low-dose ketamine does not reduce the cost of post-operative pain management after surgery: a randomized controlled trial in a low-income country.	Ragazzoni, Luca <i>et al.</i> 2019 African health sciences	Observar se há redução de custo de medicamentos na dor aguda pós-operatória quando se adiciona baixas doses de cetamina intraoperatórias em relação à morfina.	O objetivo deste estudo foi explorar a redução geral no custo do tratamento medicamentoso da dor aguda pós-operatória, adicionando cetamina em baixa dose intra-operatória à morfina intravenosa em um país de baixa renda.
3 - Perioperative ketamine for acute postoperative analgesia: the Mayo Clinic-Florida experience.	Porter, Steven B <i>et al.</i> 2015 Journal of PeriAnesthesia Nursing	Revisar as evidências que suportam o uso da cetamina perioperatória e a logística por trás do protocolo de infusão de cetamina em um hospital da Flórida.	O Serviço de Dor Aguda da Mayo Clinic em Jacksonville, Flórida, incorporou o uso de cetamina na prática. O desenvolvimento e a implementação foram bem-sucedidas através de um protocolo de infusão de cetamina perioperatória.

4 - Preemptive use of ketamine on post operative pain of appendectomy.	Behdad A. <i>et al.</i> 2011 The Korean journal of pain	Avaliar como o uso preventivo de cetamina diminui a dor pós-operatória.	Uma dose baixa de cetamina administrada por via intravenosa teve um efeito preventivo na redução da dor após apendicectomia.
5 - Comparing the effect of preemptive intravenous acetaminophen and ketamine on postoperative pain.	Heidari S.M. <i>et al.</i> 2015 Journal of Isfahan Medical School	Comparar os efeitos preventivos de paracetamol IV e cetamina para dor pós-operatória.	O uso de acetaminofeno intravenoso, como medida preventiva, pode diminuir a intensidade da dor pós-operatória e diminuir as náuseas e a necessidade de opioides e narcóticos usados. Além disso, tem efeitos colaterais mais baixos em comparação com a cetamina.
6 - Comparison of the preventive effect of ketamine, paracetamol and metoclopramide on postoperative pain intensity in general anesthesia: A double-blind clinical trial.	Moradi Farsani D <i>et al.</i> 2019 Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences	Investigar os efeitos da cetamina, paracetamol, e metoclopramida na dor pós-operatória em pacientes que fizeram cirurgia de catarata com anestesia geral.	O uso de metoclopramida, cetamina e paracetamol pode levar à prevenção da dor pós-operatória e à redução da necessidade de analgésicos em pacientes após cirurgia de catarata com anestesia geral.

Elaborado pelos autores (2023)

Em continuidade, a categoria 2 teve como objetivo destacar os estudos que utilizaram a ketamina para tratar dor pós-operatória e devido à grande heterogeneidade de estudos, pequenos tamanhos de amostra e diferença de resultados, maiores pesquisas devem ser realizadas para confirmar achados.

Contudo, pode ser visto como resultado do estudo de Anwar (2019) que a adição de cetamina à pregabalina no perioperatório de cirurgia cardíaca não conferiu nenhuma vantagem adicional aos pacientes. A utilização deste medicamento também não se mostrou efetivo pelo estudo de Ragazzoni (2019), que procurou expor se havia diferença no custo pós-operatório no manejo da dor. Apesar do custo em questão ter ficado abaixo no grupo que utilizou ketamina, o resultado não foi estatisticamente significativo, com $p=0,40$. Além disso, a mesma pesquisa mostrou não haver diferença nos níveis de dor, efeitos colaterais, satisfação do paciente e tempo de permanência no hospital,

durante as primeiras 24 horas. Interessantemente, na mesma pesquisa foram encontrados dados mostrando a não diminuição das doses de morfina com a adição da ketamina intraoperatória, em contraste com outros estudos discutidos anteriormente.

Embora as primeiras revisões dos achados clínicos tenham sido em sua maioria negativas, ainda há uma crença generalizada para a eficácia da analgesia preemptiva. Diante disso, o ensaio clínico realizado por Behdad (2011), com objetivo de avaliar o uso preemptivo de cetamina em pacientes submetidos à apendicectomia concluiu que uma dose baixa de ketamina administrada por via intravenosa teve um efeito na redução da dor pós-operatória. Além disso, os pacientes desse estudo que receberam ketamina preemptiva não necessitaram de outra analgesia nas primeiras 24 horas após a operação e também diminuíram a dose total de analgésicos no pós-operatório.

Nesse sentido, os estudos de Heidari (2015) e Moradi (2019) também concordam com a redução da dor pós-operatória e uma maior incidência de efeitos adversos ao se utilizar ketamina de maneira preemptiva. Nessas pesquisas a droga de comparação foi o paracetamol.

É importante mencionar ainda que em concordância com outros estudos da categoria 1, na observação de Porter e colaboradores (2015), mesmo se tratando de outra abordagem para o uso da ketamina, reafirma-se a segurança da utilização dessa droga. Até a data da publicação do artigo de Porter haviam sido tratados mais de 500 pacientes com ketamina sem haver nenhum evento adverso sério.

E por fim, o Quadro 3, abaixo, corresponde à Categoria 3, explicitando os artigos que trouxeram o uso da ketamina em outras patologias.

Quadro 3 - CATEGORIA 3: a utilização da ketamina nas diversas patologias que apresentam dor aguda.

Título	Autor, Ano e Revista	Objetivo	Achados e Conclusões
1 - Comparison of the Analgesic Effect of Intravenous Ketamine versus Intravenous Morphine in Reducing Pain of Renal Colic Patients: Double-Blind Clinical Trial Study.	Forouzan, Arash <i>et al.</i> 2019 Reviews on recent clinical trials	Investigar o uso de cetamina como alternativa à drogas de rotina para alívio da dor em pacientes com cólica renal.	Os achados sugerem que o uso de cetamina pode produzir um efeito de alívio mais rápido e diminuir o uso de opioides que criam várias complicações, incluindo náuseas e vômitos em pacientes, principalmente em pacientes com cólica renal.

<p>2- Comparing the analgesic efficacy of morphine plus ketamine versus morphine plus placebo in patients with acute renal colic: A double-blinded randomized controlled trial.</p>	<p>Hosseininejad, Seyed Mohammad <i>et al.</i> 2019 The American journal of emergency medicine</p>	<p>Conferir a eficácia analgésica de morfina mais cetamina em comparação com morfina mais placebo em pacientes com cólica renal aguda.</p>	<p>Adicionar 0,2 mg / kg de cetamina a 0,1 mg / kg de morfina pode reduzir a dor em pacientes com cólica renal em comparação a morfina administrada sozinha.</p>
<p>3-Ketamine versus hydromorphone patient-controlled analgesia for acute pain in trauma patients.</p>	<p>Takieddine, Sheila C <i>et al.</i> 2018 Journal of surgical research</p>	<p>Verificar as diferenças entre o consumo de opióides, níveis de dor e efeitos adversos entre a utilização de cetamina ou hidromorfona.</p>	<p>Sugere-se estabelecer o papel da cetamina na terapia analgésica em estudos futuros.</p>
<p>4 - Low-dose ketamine vs morphine for acute pain in the ED: a randomized controlled trial.</p>	<p>Miller, Joshua P <i>et al.</i> 2015 The American journal of emergency medicine</p>	<p>Comparar em uma escala numérica de níveis de dor pacientes que receberam cetamina ou morfina para tratar dor aguda.</p>	<p>O estudo sugere que a cetamina em baixas doses, induziu um efeito analgésico significativo em 5 minutos e proporcionou uma redução moderada da dor por 2 horas.</p>
<p>5 - The Use of Ketamine for Acute Treatment of Pain: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.</p>	<p>Sin, Billy <i>et al.</i> 2017 The Journal of emergency medicine</p>	<p>Avaliar a utilização de cetamina como adjunto no tratamento da dor aguda.</p>	<p>A literatura sugere que o uso de cetamina em dose subdissociativa (SDDK) pode ser seguro e eficaz para a dor aguda. SDDK foi definido como doses <1 mg / kg por via IV.</p>

Elaborado pelos autores (2023)

Por fim, os estudos da categoria 3 contribuíram para essa discussão pois evidenciaram que a ketamina pode ser utilizada para quadros de dor aguda, não apenas na emergência e no pós-operatório, mas em outras diversas doenças que cursam com esse sintoma. Assim, se mostrando como uma alternativa para redução do uso de opioides e podendo ser associada a outros fármacos.

Um estudo realizado por Forouzan e colaboradores (2019), comparou o uso de cetamina e morfina para cólica renal e não apresentou diferença significativa. Mas os achados sugerem que o uso da ketamina produz um alívio mais rápido e reduz o uso

total de opioides.

Seguindo nos estudos de comparação entre morfina e cetamina, Hosseininejad *et al* (2018), evidenciaram que adicionar 0,2 mg / kg de cetamina a 0,1 mg / kg de morfina pode reduzir a dor de cólica renal nos pacientes, bem como náusea e vômito. Mas a associação dos fármacos desencadeou tontura no dobro de pacientes em comparação à morfina administrada de forma isolada. Porém, o grupo que utilizou a ketamina em associação mais uma vez se mostrou com menor necessidade de repetir a analgesia.

Outro estudo dessa categoria comparou o uso da cetamina e da hidromorfona em pacientes com dor aguda após sofrer trauma. Sabe-se que os opioides são a analgesia preferida para pacientes gravemente feridos após trauma. Embora opioides forneçam analgesia eficaz, os efeitos indesejáveis, como depressão respiratória, são limitantes da dose, o que pode resultar na incapacidade de obter o alívio adequado da dor. A ketamina pode ser utilizada para a indução e manutenção da anestesia geral e foi eficaz como agente analgésico primário ou adjuvante em pacientes pós trauma (TAKIEDDINE *et al.*, 2018).

Esses mesmos autores abordam que as consequências da dor em pacientes gravemente feridos incluem exaustão devido à falta de sono, desorientação, agitação, resposta ao estresse e transtorno de estresse pós-traumático. Os pacientes lembram da dor como a principal fonte de estresse. Dentre os resultados deste estudo, destaca-se que o grupo de pacientes que utilizou ketamina teve menores necessidades de suplementação de oxigênio do que o grupo da hidromorfona, o que pode ser um indicador de melhora da função respiratória. Ainda, que a ketamina pode causar efeitos excitatórios e depressivos no sistema nervoso central, enquanto os opioides causam apenas efeitos depressivos. A ketamina pode causar alucinações e esses efeitos podem ser tratados com o uso de benzodiazepínicos. No entanto, as alucinações podem ser uma compensação razoável de curto e longo prazo em comparação com os efeitos e consequências do uso de opioides.

No ensaio clínico realizado por Miller *et al* (2015), comparando o uso da cetamina a morfina para dor aguda em pronto socorro, demonstrou que a ketamina quando utilizada em baixas doses, não reduziu o score de dor comparado ao score de dor do

paciente que fez uso de morfina. No entanto, o estudo sugere que a ketamina em baixas doses, induziu um efeito analgésico significativo em 5 minutos e proporcionou uma redução moderada da dor por 2 horas.

Corroborando com os estudos, Sin e colaboradores (2017), demonstraram que quando usado como adjuvante, o SDDK (cetamina em dose subdissociativa) administrado 0,3 mg / kg por 15 minutos resultou em analgesia segura e eficaz por ≤ 30 minutos em pacientes que apresentaram dor aguda no pronto-socorro. Concluem que o uso de ketamina dessa maneira, pode ser seguro e eficaz para a dor aguda.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ketamina apresenta-se como uma droga muito promissora na emergência por prover um decréscimo significativo na intensidade da dor e de forma rápida, características fundamentais para a utilização no setor de urgência e emergência. Atualmente já se mostra útil principalmente quando utilizada em adjunto à opioides. Os efeitos colaterais, mesmo que controláveis e sem maiores repercussões no longo prazo, ainda são corriqueiros e indesejáveis e, a dose mais eficaz e a forma de administração correta para alívio da dor somado a poucos efeitos adversos ainda não estão amplamente claras na literatura, mas a menor necessidade de repetir dose de opioides e a rápida ação do medicamento são pontos que apoiam o aprofundamento dos estudos.

Seu uso perioperatório deve ser considerado e gera expectativa, pois sua utilização em baixa dose tarda a repetição da analgesia pós-operatória por prolongar os efeitos de outros fármacos. Entretanto, o uso no âmbito cirúrgico também resulta em aumento de efeitos adversos não complicados.

Outros aspectos que devem ser levados em consideração são o baixo custo e principalmente a segurança, repetidamente citada nos artigos pesquisados, e sendo esse um facilitador essencial para a realização de novos testes e pesquisas. É relevante ressaltar que existem poucos estudos relacionados ao objetivo do trabalho com resultados inovadores e/ou significativamente marcantes, indicando que novos estudos ainda devem ser realizados referente a este tema.



REFERÊNCIAS

ANWAR, Sibtain et al. Prolonged perioperative use of pregabalin and ketamine to prevent persistent pain after cardiac surgery. **Anesthesiology**, v. 131, n. 1, p. 119-131, 2019.

BARRETT, Tyler W.; SCHRIGER, David L. Move Over Morphine: Is Ketamine an Effective and Safe Alternative for Treating Acute Pain?: September 2015 Annals of Emergency Medicine Journal Club. **Annals of Emergency Medicine**, v. 66, n. 3, p. 336-337, 2015.

BEAUDOIN, Francesca L. et al. Low-dose ketamine improves pain relief in patients receiving intravenous opioids for acute pain in the emergency department: results of a randomized, double-blind, clinical trial. **Academic Emergency Medicine**, v. 21, n. 11, p. 1193-1202, 2014.

BEHDAD, Akbar; HOSSEINPOUR, Mehrdad; KHORASANI, Parastoo. Preemptive use of ketamine on post operative pain of appendectomy. **The Korean journal of pain**, v. 24, n. 3, p. 137, 2011.

BHUTTA, Adnan T. Ketamine: a controversial drug for neonates. In: Seminars in perinatology. **WB Saunders**, p. 303-308, 2007.

BOWERS, Karen J. et al. Ketamine as an adjunct to opioids for acute pain in the emergency department: a randomized controlled trial. **Academic Emergency Medicine**, v. 24, n. 6, p. 676-685, 2017.

BREIVIK, Harald. Ketamine has anti-hyperalgesic effects and relieves acute pain, but does not prevent persistent postoperative pain (PPP). **Scandinavian journal of pain**, v. 7, n. 1, p. 40-41, 2015.

BRINCK, Elina CV et al. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 12, 2018.

CARSTENSEN, Mads; MØLLER, 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**, v. 104, n. 4, p. 401-406, 2010.



DOAN, Lisa V.; WANG, Jing. An update on the basic and clinical science of ketamine analgesia. **The Clinical journal of pain**, v. 34, n. 11, p. 1077-1088, 2018.

DUCHARME, James. Acute Pain Management in the Year 2018-A Review. **Journal of Acute Medicine**, v. 8, n. 2, p. 53, 2018.

FOROUZAN, Arash et al. Comparison of the analgesic effect of intravenous ketamine versus intravenous morphine in reducing pain of renal colic patients: double-blind clinical trial study. **Reviews on recent clinical trials**, v. 14, n. 4, p. 280-285, 2019.

GAO, Mei; REJAEI, Damoon; LIU, Hong. Ketamine use in current clinical practice. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 37, n. 7, p. 865-872, 2016.

GHATE, Gauri; CLARK, Eric; VAILLANCOURT, Christian. Systematic review of the use of low-dose ketamine for analgesia in the emergency department. **Canadian Journal of Emergency Medicine**, v. 20, n. 1, p. 36-45, 2018.

HEIDARI, S. M.; AHMADI, M.; MEHRABI-KOUSHKI, A. Comparing the effect of preemptive intravenous acetaminophen and ketamine on postoperative pain. **Journal of Isfahan Medical School**, v. 33, n. 328, p. 368-377, 2015.

HOSSEININEJAD, Seyed Mohammad et al. Comparing the analgesic efficacy of morphine plus ketamine versus morphine plus placebo in patients with acute renal colic: A double-blinded randomized controlled trial. **The American journal of emergency medicine**, v. 37, n. 6, p. 1118-1123, 2019.

JONKMAN, Kelly et al. Ketamine for pain. **F1000Research**, v. 6, 2017.

KARLOW, Nicholas et al. A systematic review and meta-analysis of ketamine as an alternative to opioids for acute pain in the emergency department. **Academic Emergency Medicine**, v. 25, n. 10, p. 1086-1097, 2018.



LEE, Eun Nam; LEE, Jae Hoon. The effects of low-dose ketamine on acute pain in an emergency setting: a systematic review and meta-analysis. **PloS one**, v. 11, n. 10, p. e0165461, 2016.

LI, Linda; VLISIDES, Phillip E. Ketamine: 50 years of modulating the mind. **Frontiers in human neuroscience**, v. 10, p. 612, 2016.

MACÊDO, Jacquelinny Lopes et al. Utilização da Cetamina no tratamento da dor aguda/crônica em seres humanos/Use of ketamine in the treatment of acute or chronic pain in humans. **Revista multidisciplinar e de psicologia**, v. 13, n. 44, p. 169-184, 2019.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.

MILLER, Joshua P. et al. Low-dose ketamine vs morphine for acute pain in the ED: a randomized controlled trial. **The American journal of emergency medicine**, v. 33, n. 3, p. 402-408, 2015.

MORADI FARSANI, Daroush et al. Comparison of the preventive effect of ketamine, paracetamol and metoclopramide on postoperative pain intensity in general anesthesia: a double-blind clinical trial. **Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences**, v. 24, n. 3, p. 134-142, 2019.

MORGAN, Celia JA; CURRAN, H. Valerie; Independent Scientific Committee On Drugs (ISCD). **Ketamine use: a review. Addiction**, v. 107, n. 1, p. 27-38, 2012.

MOTOV, Sergey et al. Intravenous subdissociative-dose ketamine versus morphine for acute geriatric pain in the emergency department: a randomized controlled trial. **The American journal of emergency medicine**, v. 37, n. 2, p. 220-227, 2019.

NAGHIPOUR, Bahman et al. Comparison of Ketamine and Tramadol in Management of Acute Pain; a Systematic Review. **Archives of Academic Emergency Medicine**, v. 8, n. 1, 2020.

NASCIMENTO, Daiana Ciléa Honorato; SAKATA, Rioko Kimiko. Dependência de opióide em



pacientes com dor crônica. **Revista dor**, v. 12, n. 2, p. 160-165, 2011.

PELTONIEMI, Marko A. et al. Ketamine: a review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. **Clinical pharmacokinetics**, v. 55, n. 9, p. 1059-1077, 2016.

PONCE, Fernando; FUKUSHIMA, André Rinaldi. Aspectos farmacológicos e toxicológicos da cetamina: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics**, v. 6, n. 2, p. 210-227, 2017.

PORTER, Steven B. et al. Perioperative ketamine for acute postoperative analgesia: The Mayo Clinic—Florida experience. **Journal of PeriAnesthesia Nursing**, v. 30, n. 3, p. 189-195, 2015.

RADVANSKY, Brian M. et al. Role of ketamine in acute postoperative pain management: a narrative review. **BioMed research international**, v. 2015, 2015.

RAGAZZONI, Luca et al. Intra-operative low-dose ketamine does not reduce the cost of post-operative pain management after surgery: a randomized controlled trial in a low-income country. **African health sciences**, v. 19, n. 4, p. 3127-3135, 2019.

ROFAEL, Hany Z.; ABDEL-RAHMAN, Mohamed S. Development and validation of a high-performance liquid chromatography method for the determination of cocaine, its metabolites and ketamine. **Journal of Applied Toxicology: An International Journal**, v. 22, n. 2, p. 123-128, 2002.

ROTHER, Edna Terezinha. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta paulista de enfermagem**, v. 20, n. 2, p. v-vi, 2007.

SANDBERG, Mårten et al. Ketamine for the treatment of prehospital acute pain: a systematic review of benefit and harm. **BMJ open**, v. 10, n. 11, p. e038134, 2020.

SIH, Kendra et al. Ketamine in adult emergency medicine: controversies and recent advances. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 45, n. 12, p. 1525-1534, 2011.



SILVA, Francisca Charliane Carlos et al. Ketamina, da anestesia ao uso abusivo. **Revista Neurociências**, v. 18, n. 2, p. 227-237, 2010.

SIN, Billy et al. The use of ketamine for acute treatment of pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **The Journal of emergency medicine**, v. 52, n. 5, p. 601-608, 2017.

SIN, Billy; TERNAS, Theologia; MOTOV, Sergey M. The use of subdissociative-dose ketamine for acute pain in the emergency department. **Academic Emergency Medicine**, v. 22, n. 3, p. 251-257, 2015.

SOBIERAJ, Diana M. et al. Comparative effectiveness of analgesics to reduce acute pain in the prehospital setting. **Prehospital Emergency Care**, v. 24, n. 2, p. 163-174, 2020.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, MICHELLY Dias da; CARVALHO, Rachel de. **Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.

TAKIEDDINE, Sheila C. et al. Ketamine versus hydromorphone patient-controlled analgesia for acute pain in trauma patients. **Journal of surgical research**, v. 225, p. 6-14, 2018.

WOLFF, Kim; WINSTOCK, Adam R. Ketamine. **CNS drugs**, v. 20, n. 3, p. 199-218, 2006