



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

ALICE CAROLINA ALBUQUERQUE MONTENEGRO ARRUDA

USO DA CETAMINA EM PACIENTES COM TRAUMA CRANIOENCEFÁLICO:
REVISÃO DE LITERATURA

AREIA
2022

ALICE CAROLINA ALBUQUERQUE MONTENEGRO ARRUDA

**USO DA CETAMINA EM PACIENTES COM TRAUMA CRANIOENCEFÁLICO:
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Medicina Veterinária pela
Universidade Federal da Paraíba.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Simone Bopp

AREIA

2022

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

A779u Arruda, Alice Carolina Albuquerque Montenegro.
Uso da Cetamina em Pacientes com Trauma
Cranioencefálico: Revisão de Literatura / Alice
Carolina Albuquerque Montenegro Arruda. -
Areia:UFPB/CCA, 2022.
27 f. : il.

Orientação: Simone Bopp.
TCC (Graduação) - UFPB/CCA.

1. Medicina Veterinária. 2. Anestésicos
dissociativos. 3. Neuroproteção. 4. Pressão
intracraniana. I. Bopp, Simone. II. Título.

UFPB/CCA-AREIA

CDU 636.09(02)

ALICE CAROLINA ALBUQUERQUE MONTENEGRO ARRUDA

**USO DA CETAMINA EM PACIENTES COM TRAUMA CRANIOENCEFÁLICO:
REVISÃO DE LITERATURA**

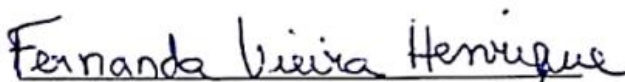
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Medicina Veterinária pela
Universidade Federal da Paraíba.

Aprovado em: 22/06/2022.

BANCA EXAMINADORA



Prof^ª. Dr^ª. Simone Bopp
Orientador(a) – UFPB



M.V. Dr^ª. Fernanda Vieira Henrique
Examinador(a) – UFPI



Prof^ª. Dr^ª. Fernanda dos Santos Alves
Examinador(a) – Centro Universitário UNA

A um gatinho amarelo, que sofreu um trauma cranioencefálico (*in memorian*), e me inspirou a seguir a veterinária, DEDICO.

AGRADECIMENTOS

A minha família, em especial minha mãe, Fátima Moura, e minha tia, Socorro Moura, por toda a compreensão devido a minha ausência durante as atividades acadêmicas, pelo apoio e esforço para me ajudar na conclusão dessa etapa.

Ao meu pai (*in memoriam*), embora fisicamente ausente, sua trajetória como médico intensivista foi a minha inspiração para escolha das minhas áreas de interesse no curso da Medicina Veterinária.

As minhas amigas que estiveram ao meu lado em diversos momentos, sejam eles difíceis ou felizes, que me ajudaram nessa trajetória desde o início do curso, por me incentivarem a ser uma pessoa melhor e estarem sempre de prontidão a ajudar, em especial, Iorrany Calou, Renalle Cavalcante, Daniele Brito, Wellington Martins, Ygor Maia e Thayná Siqueira.

Aos filhos de quatro patas, Luke, Xamã, Mel e Kika, pelo amor incondicional e por me fazerem continuar nessa profissão tão linda.

Aos meus amigos de turma por todos os momentos compartilhados e pelo apoio durante esse tempo de convivência, foi muito importante.

Aos residentes e amigos que acompanhei durante o curso, e que fazem parte do meu crescimento pessoal e profissional, em especial, Kaliane Costa, Kathryn Arcoverde, Thaís Almeida, Jesus Cavalcante, Maurílio Kennedy, Ismael Viega, Lúcia Oliveira, Bianca Lucena e Thaís Ribeiro.

À professora Simone Bopp por toda orientação e paciência prestada não somente neste trabalho, mas em outros projetos durante o curso. Agradeço também pela dedicação, pelos puxões de orelha e por me incentivar a ser uma profissional melhor a cada dia.

Aos professores do Curso da UFPB que contribuíram ao longo desses semestres, por meio das disciplinas, orientações e debates para o desenvolvimento desta pesquisa.

Aos funcionários da UFPB pela presteza e atendimento quando nos foi necessário.

RESUMO

O objetivo dessa revisão de literatura foi reunir os dados mais atuais sobre o uso da cetamina na medicina humana e veterinária em casos de trauma cranioencefálico para identificar os efeitos desse fármaco na pressão intracraniana (PIC), pressão de perfusão cerebral (PPC) e na disseminação de despolarização terminal, incentivando novos estudos na medicina veterinária sobre o tema, uma vez que, no conhecimento dos autores, não há informações suficientes. Para a realização dessa pesquisa foram utilizados os mecanismos de busca de artigos científicos dos periódicos CAPES e PubMed disponibilizados remotamente. O trauma cranioencefálico (TCE) ocasiona diversas alterações fisiológicas, imunológicas e metabólicas no organismo, incluindo o desencadeamento de uma despolarização de membrana em massa, aumento da pressão intracraniana e diminuição da pressão de perfusão cerebral. A cetamina é um fármaco derivado da fenciclidina amplamente utilizado tanto na medicina humana quanto na veterinária por suas características analgésicas e sedativas. Recentemente alguns estudos sugeriram que, por bloquear a ação do glutamato (neurotransmissor potencialmente neurotóxico), a cetamina poderia ter efeitos neuroprotetores, como a diminuição da PIC, aumento da PPC de forma indireta e diminuição da propagação anormal da atividade elétrica. Esses efeitos podem ser úteis nos pacientes de trauma, levando a uma possível correção das alterações citadas. A partir desse estudo, conclui-se que há um emergente uso da cetamina na emergência médica, com resultados positivos em pacientes hemodinamicamente instáveis como nos casos de TCE, sendo uma boa opção no que concerne uma sedoanalgesia segura, porém ainda há a necessidade de pesquisas na medicina veterinária a fim de analisar o efeito da cetamina em pacientes com trauma cranioencefálico e estudos randomizados com um “n” amostral significativo para validar os efeitos neuroprotetores sugeridos na medicina humana, estabelecer a dose ideal e relatar possíveis efeitos adversos decorrente do uso desse fármaco.

Palavras-Chave: anestésico dissociativo; neuroproteção; pressão intracraniana.

ABSTRACT

The aim of this study was to gather the most current data about the use of ketamine in human and veterinary medicine in cases of traumatic brain injury (TBI) to identify the effects of this medicinal product on intracranial pressure (ICP), cerebral perfusion pressure (CPP) and spreading depolarization (SD), encouraging further studies in veterinary medicine, since there is not enough information about this subject in the knowledge of the author. To conduct this review, were used the search tools for scientific articles as CAPES journals and PubMed since they were available remotely. Traumatic brain injury causes several physiological, immunological, and metabolic changes in the body, including the triggering of a mass membrane depolarization, increased intracranial pressure, and decreased cerebral perfusion pressure. Ketamine is a drug derived from phencyclidine widely used in both human and veterinary medicine for its analgesic and sedative characteristics. Recently, some studies have suggested that, by blocking the action of glutamate (a potentially neurotoxic neurotransmitter), ketamine could have neuroprotective effects, such as a decrease in ICP, an indirect increase in PPC and a decrease in the abnormal propagation of electrical activity. These effects may be useful in trauma patients, leading to a correction of the alterations previously cited. From this study, it is concluded that there is an emerging use of ketamine in medical emergencies, with positive results in hemodynamically unstable patients such as in cases of TBI, being a good option regarding safesedation and analgesia, still there is a need for more research in veterinary medicine to analyze the effect of ketamine in patients with traumatic brain injury and randomized studies with a significant “n” sample to validate the neuroprotective effects suggested in human medicine, establish the ideal dose and report possible adverse effects resulting from the use of this drug .

Keywords: dissociative anesthetic; intracranial pressure; neuroprotection.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – A relação entre o fluxo sanguíneo cerebral, as pressões parciais de O₂ e de CO₂ e a pressão arterial média.....	15
---	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ATP	Adenosina Trifosfato
CO ₂	Dióxido de Carbono
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ETCO ₂	Quantidade Total de Dióxido de Carbono Expirado
FC	Frequência Cardíaca
<i>f</i>	Frequência Respiratória
FiO ₂	Fração Inspirada de Oxigênio
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
IV	Via Intravenosa
NMDA	N-metil-D-Aspartato
O ₂	Gás Oxigênio
PAM	Pressão Arterial Média
PaCO ₂	Pressão Parcial de Dióxido de Carbono
PaO ₂	Pressão parcial de Oxigênio
pH	Potencial Hidrogeniônico
PPC	Pressão de Perfusão Cerebral
PIC	Pressão Intracraniana
TC	Temperatura Corporal
TCE	Trauma Cranioencefálico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	METODOLOGIA.....	12
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	13
3.1	TRAUMA CRANIOENCEFÁLICO.....	13
3.2	CETAMINA.....	18
4	CONCLUSÃO.....	23
	REFERÊNCIAS.....	24

1. INTRODUÇÃO

A cetamina induz uma alteração no estado de consciência através da dissociação, por bloqueio de estímulos sensitivos dos sistemas talamocortical e límbico (BERRY, 2017; VALADÃO, 2009). Atua principalmente como antagonista não competitivo de receptores NMDA, impedindo a ligação do glutamato aos sítios de ligação da fenciclidina (BERRY, 2017), além de interagir com receptores opioides (μ), colinérgicos (muscarínicos e nicotínicos), monoaminérgicos, e agir nos canais de sódio (GODOY et al., 2021).

Este fármaco é um fármaco derivado da fenciclidina amplamente utilizado tanto na medicina humana quanto na veterinária por suas características analgésicas e sedativas (MADSEN et al., 2021). Estudos mais antigos realizados na medicina humana apontavam para efeitos como o aumento de fluxo sanguíneo cerebral, taxa metabólica de oxigênio (O_2) cerebral e pressão intracraniana (PIC), resultando no interrompimento de seu uso em pacientes com injúria cerebral a partir dos anos 90 (CHANG et al., 2013; GREGERS et al., 2020).

O trauma cranioencefálico (TCE) é dividido em injúria cerebral primária, que ocorre durante o trauma inicial e acredita-se ser irreversível; e em secundária, a qual acontece de forma gradual e geralmente é resultado de um processo iniciado devido ao trauma. Esta última tem como etiologia: hipoxemia, hipotensão, aumento da PIC e diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, que ocorrem devido à alta resposta inflamatória, aumento na concentração de glutamato, equilíbrio iônico, liberação de radicais livres e apoptose (CHANG et al., 2013).

Recentemente alguns estudos sugeriram que, por bloquear a ação do glutamato (neurotransmissor potencialmente neurotóxico), a cetamina poderia ter efeitos neuroprotetores significativos, contrariando a hipótese inicial (FILANOVSKY; MILLER; KAO, 2010; GODOY et al., 2021; GREGERS et al., 2020; RABELO et al., 2016). Em traumas cranioencefálicos que apresentavam isquemia cerebral, o derivado de fenciclidina ajudou a reduzir a morte celular, a degeneração neuronal e a disseminação de despolarização, podendo possivelmente diminuir convulsões e atividades epiléticas não convulsivas (CHANG et al., 2013; GODOY et al., 2021).

Por ser versátil e seguro, esse fármaco está sendo considerado na medicina humana tanto para uso em ambiente pré-hospitalar (pacientes não intubados), como para otimização de analgesia e sedação em pacientes com TCE grave que estão em ventilação mecânica, em associação com outros agentes, como propofol e midazolam (DIFAZIO; FLETCHER, 2013; GODOY et al., 2021; ODDO et al., 2016).

O objetivo dessa revisão de literatura é reunir os dados mais atuais sobre o uso da cetamina na medicina humana e veterinária em casos de trauma cranioencefálico para identificar os efeitos desse medicamento na pressão intracraniana, pressão de perfusão cerebral e na disseminação de despolarização, incentivando novos estudos na veterinária sobre o tema, uma vez que, no conhecimento dos autores, não há informações suficientes.

2. METODOLOGIA

A escrita e confecção do presente trabalho é baseada nas normas definidas pela ABNT e para a realização dessa pesquisa foram utilizados os mecanismos de busca de artigos científicos dos periódicos CAPES e PubMed disponibilizados remotamente através das seguintes palavras-chave: “cetamina”, “ketamine”, “trauma cranioencefálico”, “traumatic brain injury”, “pressão intracraniana”, “intracranian pressure”, “spreading depolarization”, “veterinária” e “cães e gatos”. Além da obtenção de informação através da leitura de seções de livros didáticos sobre “anestésicos dissociativos”. A seleção dos artigos se deu prioritariamente àqueles mais recentes que utilizaram testes randomizados, prospectivos e outras revisões de literatura narrativas e sistemáticas.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. TRAUMA CRANIOENCEFÁLICO

O trauma consiste em uma lesão súbita com consequente injúria tecidual decorrente de um evento externo acionado por uma ação violenta resultando em transferência de energia proporcional à força inicial, sendo responsável por desencadear diversas respostas no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, imunológicas e metabólicas na intenção de restaurar a homeostase, predispondo a disfunções orgânicas, além de estimular processos inflamatórios, que podem ser autodestrutivos, coagulopatias e infecções (MUIR, 2006).

Frequentemente se observa a chamada “tríade da morte do trauma” que compreende coagulopatias, acidose e hipotermia geradas pelo evento, e acontece devido a possibilidade de a injúria inicial ocasionar hemorragias e exposição tecidual, logo, essa perda de sangue ativa desencadeia a ativação da cascata de coagulação, que quando ocorre de forma exacerbada e sem sucesso, leva a coagulopatia, e ainda resulta em uma hipoperfusão, culminando em uma acidose. Além da hipotermia agravada pela perda sanguínea e exposição dos tecidos, que é um sinal importante para se atentar em relação aos felinos que, quando em choque, a diminuição da temperatura corporal piora a bradicardia e a hipotensão (MUIR, 2006).

Quando o trauma ocorre em região de cabeça, é definido como trauma cranioencefálico e pode resultar em danos a diversas estruturas como tecidos moles, incluindo pele, músculos e olhos, ossos do crânio, encéfalo, vasos e nervos (MUIR, 2006). É uma condição de ocorrência comum em pequenos animais, principalmente naqueles com acesso livre a rua, e nos felinos, devido a síndrome do gato paraquedista, estando associada a um alto índice de mortalidade ((PLATT; FREEMAN, 2012; POWELL, 2012).

Quanto ao tipo, pode ser caracterizado como contuso, representado por acidentes automobilísticos e domésticos (quedas, injúrias ocasionadas ou não por humanos e outros animais, acidentes com objetos não perfurantes), ou penetrante, constituído pelas lesões causadas através de armas de fogo e mordeduras (POWELL, 2012; SYRING, 2010). Segundo Syring (2010), a maior incidência de casos de TCE em pequenos animais são os do tipo contuso.

Os danos resultantes do TCE podem ser divididos em lesão primária ou secundária (DIFAZIO; FLETCHER, 2013). A injúria cerebral primária ocorre imediatamente ao trauma inicial que atinge o tecido na forma de concussão, contusão, laceração e/ou lesão axonal (CHANG et al., 2013; FLETCHER; SYRING, 2015). A vasculatura também pode ser afetada, causando hemorragia, edema e diminuição da perfusão cerebral, podendo ainda ser classificada como focal ou difusa dependendo da extensão da lesão (DIFAZIO; FLETCHER, 2013; POWELL, 2012).

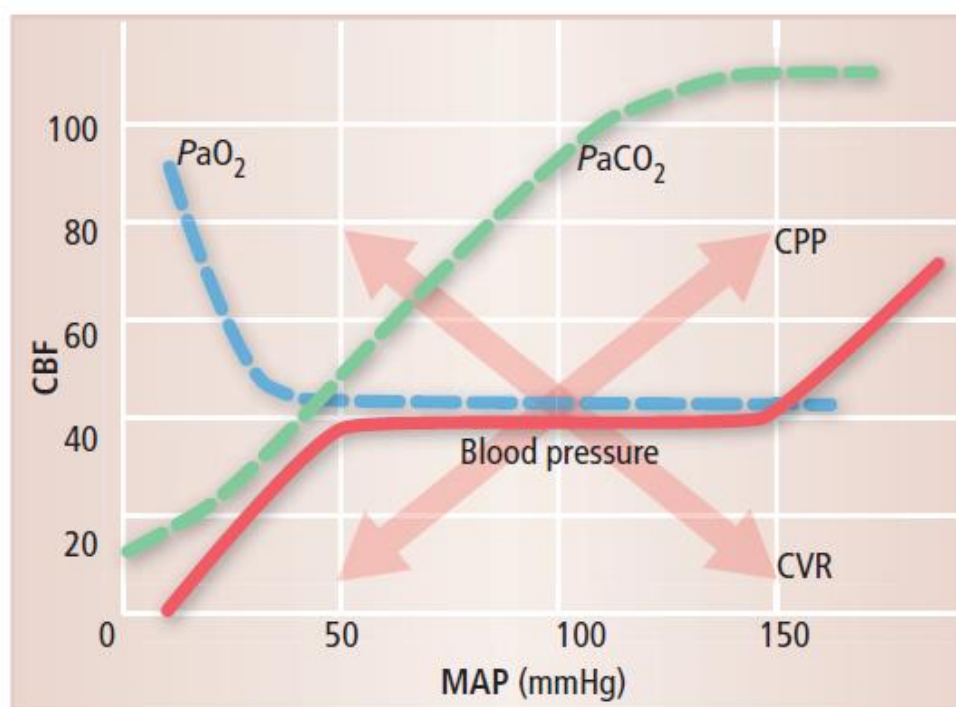
A lesão secundária acontece gradualmente, em horas e até dias após o evento, e é decorrente do trauma inicial que induz uma complexa série de eventos bioquímicos no cérebro perpetuando o dano ao tecido (CHANG et al., 2013; FLETCHER; SYRING, 2015). Há, então, alta resposta inflamatória, diminuição de adenosina trifosfato (ATP), aumento na concentração de glutamato, sódio e cálcio intracelular, elevação de neurotransmissores excitatórios, liberação de radicais livres e, por fim, a apoptose (CHANG et al., 2013; POWELL, 2012). Consequentemente, é possível observar quadros de hipoxemia, hipotensão, aumento de pressão intracraniana e diminuição do fluxo sanguíneo cerebral (CHANG et al., 2013).

Sabe-se que o impacto no momento do trauma, ao levar a uma diminuição da perfusão cerebral e desencadear uma liberação enorme de neurotransmissores excitatórios estimulando o influxo de cálcio e de sódio para os neurônios, resulta em uma propagação anormal de atividade elétrica conhecida como despolarização em massa, ou no inglês, *spreading depolarization (SD)*, diminuindo o limiar de excitabilidade e gerando episódios convulsivos que interferem na evolução positiva do paciente traumatizado (ALKHACHROUM, 2020; FLETCHER; SYRING, 2015; ROYNARD; BILDERBACK; DEWEY, 2021; ZANZA et al., 2022). Em humanos, é relatado que em média 60 a 80% dos pacientes apresentaram essa despolarização como consequência do trauma cranioencefálico (CARLSON et al., 2019).

O conjunto dessas lesões intracranianas (primárias e secundárias) e dos efeitos sistêmicos do trauma resultam em um comprometimento da pressão de perfusão cerebral (PPC), que é definida como a diferença entre a pressão arterial média (PAM) e a pressão intracraniana ($PPC = PAM - PIC$) (FLETCHER; SYRING, 2015). Em condições normais, uma pressão arterial média entre 50 e 160 mmHg e uma pressão intracraniana entre 7 e 12 mmHg resultarão em uma pressão de perfusão cerebral entre 50 e 70 mmHg, porém o cérebro consegue regular

seu fluxo sanguíneo com uma PPC entre 50 e 150 mmHg, dessa forma, com a perda do mecanismo autorregulatório, qualquer diminuição na pressão arterial média, diminui o fluxo sanguíneo cerebral tornando o paciente mais suscetível a isquemia, como é observado na figura 1 (FLETCHER; SYRING, 2015; KOTSIDOU; TSITSILIANOU; KAZAKOS, 2022).

Figura 1. A relação entre o fluxo sanguíneo cerebral, as pressões parciais de O₂ e de CO₂ e a pressão arterial média.



Fonte: Platt e Freeman (2012). Legenda: A imagem mostra que o fluxo sanguíneo se mantém constante apesar das variações da PAM devido a autorregulação, que ocorre devido a uma relação entre a PPC e a resistência vascular cerebral, que está ligada a PIC.

Quando há um aumento significativo na PIC com potencial de ameaçar a vida do paciente, o reflexo de Cushing será estimulado, sendo este definido como uma resposta isquêmica do sistema nervoso central, caracterizada por um aumento na PAM e uma redução reflexa na frequência cardíaca devido a um estímulo vagal (FLETCHER; SYRING, 2015). Esta hipertensão intracraniana, portanto, deve ser tratada imediatamente, pois um aumento considerável na PIC também induz a liberação do líquido da região subaracnóidea para o espaço espinhal, além de levar a um colapso venoso, e caso não seja controlada e a pressão

liberada, gera uma herniação do conteúdo encefálico e possível morte cerebral (MUIR, 2006).

O TCE pode afetar não somente o sistema nervoso, mas também pode ocasionar efeitos sistêmicos. Logo, é comum que concomitantemente a ele se tenha lesão ocular direta, ou mesmo sem essa ocorrência pode se ter dano aos nervos cranianos associados ao olho, podendo observar alterações no reflexo pupilar à luz, posição ocular e movimentação. Um trauma direto ao cérebro pode afetar algumas regiões cerebrais onde estão localizados o centro vasomotor, afetando o sistema cardiovascular resultando em arritmias cardíacas e vasoconstrição periférica, e o centro respiratório, tendo uma alteração no padrão respiratório além de diminuição na frequência respiratória (SYRING, 2010).

Na abordagem ao paciente com TCE, é importante ter em mente que apesar de se ter poucas manobras, como a craniectomia descompressiva, para limitar o dano ocorrido durante o trauma, o objetivo do tratamento é prevenir os efeitos secundários a ele, sendo necessário que se tenha a habilidade em reconhecer seus sinais clínicos e em realizar a abordagem sistemática ao paciente traumatizado, conhecida pelo acrônimo “ABCDE”, que consiste na avaliação de vias aéreas, respiração, circulação, distúrbios neurológicos e fazendo a exposição, a fim de localizar outras possíveis lesões (FLETCHER; SYRING, 2015; POWELL, 2012).

Aliado a isso, uma conduta mais agressiva é realizada a fim de prevenir lesões secundárias e minimizar danos irreversíveis ou o óbito (POWELL, 2012). A terapêutica a ser escolhida vai depender das alterações físicas e neurológicas presentes, além da velocidade de progressão dos sinais e da resposta à terapia inicial (PLATT; FREEMAN, 2012). Logo, é interessante realizar manipulação cuidadosa com restrição de mobilidade cervical e elevação da cabeça, em torno de 30 graus em relação ao corpo, a fim de diminuir a pressão intracraniana, evitando o garroteamento e impedimento de fluxo sanguíneo para o cérebro (FLETCHER; SYRING, 2015).

É importante a instituição de oxigenioterapia no intuito de corrigir a hipoxemia, buscando manter uma pressão parcial de oxigênio (PaO_2) de 90 mmHg em cães e 100 mmHg em gatos, sendo muitas vezes necessário realizar a intubação orotraqueal imediata, em decúbito lateral, além da possibilidade de implementar a ventilação mecânica para otimizar a fração inspirada de oxigênio (FiO_2) e reestabelecer a normocapnia, mantendo a quantidade

total de gás carbônico expirado (EtCO₂) entre 30 e 35 mmHg. Logo, alguns pacientes se beneficiam de sedação ou coma induzido na intenção de desacelerar o metabolismo cerebral (FLETCHER; SYRING, 2015).

A aplicação do ácido tranexâmico em até três horas pós-trauma, é interessante a fim de controlar a hemorragia através do impedimento à fibrinólise, uma importante causa de coagulopatias associadas ao aumento da mortalidade e a severidade da injúria (ROBERTS et al., 2019). Em casos de hipoperfusão, é necessário uso de fluidoterapia com cristalóides isotônicos, na taxa recomendada de 10 a 20 ml/kg intravenosa (IV) para cães e 5 a 10 mL/kg IV para gatos em 15 minutos, ou com coloides (sangue total ou soro hidroxietilamido), aplicando um quarto da dose de cristaloides ou dividindo-a pela metade. E há a recomendação do uso de vasopressores (noradrenalina ou vasopressina) quando o paciente não responde a reanimação volêmica (MCBRIDE, 2017; MONTEALEGRE; LYONS, 2021).

A estabilização pressórica intracrania, por outro lado, se baseia na utilização de agentes hiperosmóticos, como o Manitol, em bolus repetidos na dose de 0,5 a 1,5 g/kg IV com administração lenta, reavaliando o animal após cada aplicação e fornecendo cristalóide isotônico para manter o volume intravascular (FLETCHER; SYRING, 2015). Contudo, não há recomendação em pacientes hipovolêmicos ou com hemorragia cerebral, que se beneficiam da solução salina hipertônica (NaCl 7,5%), indicada para a melhora da perfusão sistêmica na dose de 3 a 5ml/kg em cães e de 2 a 3 ml/kg em gatos por via intravenosa a cada 5 a 15 minutos, podendo associá-la ao uso de coloides para prolongar sua ação (SYRING, 2010).

Em animais com um ou mais episódios convulsivos é indicada a administração de anticonvulsivantes, como o diazepam na dose de 0,5 mg/kg IV ou intrarretal, seguido da administração de um barbitúrico, como o fenobarbital, com dose inicial de 2 a 3 mg/kg intravenosa, seguida de dose cheia de 18 a 24 mg/kg dentro de 24 ou 48 horas, porém por apresentar efeito tardio muitas vezes não é o suficiente para controlar os episódios, sendo necessário um tratamento mais agressivo com o uso de anestésicos, como o propofol e a cetamina (PLATT; FREEMAN, 2012; ROYNARD; BILDERBACK; DEWEY, 2021).

A manutenção da temperatura corporal, principalmente em felinos, é de extrema importância por haver piora no quadro de choque devido a hipotermia, assim como o aumento de temperatura também deve ser evitado. A avaliação da glicemia é necessária, pois alterações

nesse parâmetro resulta em aumento no metabolismo cerebral e a hiperglicemia pode ser usada como indicador de severidade da injúria (PLATT; FREEMAN, 2012). Vale salientar que os corticoides não são indicados para esses pacientes (CRASH TRIALS COLLABORATORS, 2004).

A nutrição deve ser realizada dentro de 72 horas do trauma devido ao estado hipercatabólico induzido pela injúria cerebral, não sendo indicada a alimentação forçada nem a sondagem nasogástrica por resultarem em aumento na pressão intracraniana e, esta última ainda tem a possibilidade de falsa-via, em casos de fratura (PLATT; FREEMAN, 2012). Prefere-se, portanto, a alimentação parenteral, ou enteral, se por meio de esofagostomia ou gastrostomia (FLETCHER; SYRING, 2015).

Em casos de hematomas subdurais e determinadas fraturas em crânio, pode-se considerar a realização de procedimento cirúrgico, além da craniotomia descompressiva em casos de aumento de PIC não solucionada clinicamente (EVANS; FERNANDEZ, 2019). Vale salientar também que é extremamente importante a realização de analgesia e sedação nos pacientes traumatizados (FLETCHER; SYRING, 2015).

Portanto, para o controle da dor, há indicação do uso em doses baixas de opioides agonistas puros, como o fentanil, com bolus inicial de 1-3 mcg/kg seguido de infusão contínua de 2-5 mcg/kg/h. Enquanto os sedativos, como o propofol em bolus de 1–2 mg/kg IV até 6 mg/kg/hr em infusão contínua, são importantes em casos de *status epilepticus* refratários e na redução da PIC por diminuir o estresse metabólico e evitar uma resposta adrenocortical causados pelo TCE (PLATT; FREEMAN, 2012; FLETCHER; SYRING, 2015; UPCHURCH et al., 2017). A cetamina, por sua vez, atua como analgésico e sedativo (CHANG et al., 2013).

3.2. CETAMINA

A cetamina é um derivado da fenciclidina sintetizada em 1962 devido a necessidade de um composto menos alucinógeno que a própria fenciclidina. O primeiro estudo em humanos foi realizado em 1964, enquanto seu uso clínico ocorreu por volta de 1970. Inicialmente era utilizado apenas em zonas de guerra, como agente sedativo na medicina veterinária e em crianças menos cooperativas (PELTONIEMI et al., 2016). Apresenta-se como um fármaco versátil, podendo ser aplicado em diversas vias de administração. É

encontrado na forma de mistura racêmica e de isômero positivo (dextroetamina), tendo características semelhantes, diferindo nas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas (FANTONI; CORTOPASSI; BERNARDI, 2017).

Por se tratar de um fármaco extremamente lipossolúvel, é rapidamente absorvido após administração, ultrapassando facilmente a barreira hematoencefálica e a placentária (BERRY, 2017; FANTONI; CORTOPASSI; BERNARDI, 2017; VALADÃO, 2009). Também é importante salientar que seu pH é 3,5, sendo essa acidez irritante para os tecidos, causando dor quando aplicada por via intramuscular. Possui metabolização hepática e é excretado na urina, porém em gatos cerca de 87% do fármaco é excretado de forma inalterada (BERRY, 2017; FANTONI; CORTOPASSI; BERNARDI, 2017).

A cetamina atua principalmente como antagonista não competitivo de receptores N-metil-D-Aspartato (NMDA) no SNC, impedindo a ligação do glutamato aos sítios de ligação da fenciclidina (BERRY, 2017). Além disso, tem afinidade por diversos receptores como os colinérgicos (muscarínicos e nicotínicos), opioides (μ), monoaminérgicos, e ainda atua nos canais de sódio (GODOY et al., 2021). Ao bloquear os receptores muscarínicos dos neurônios centrais, potencializam os efeitos inibitórios do GABA e os efeitos de catecolaminas como serotonina, dopamina e norepinefrina, por bloquearem sua recaptação (FANTONI; CORTOPASSI; BERNARDI, 2017).

Em altas doses, atua como analgésico e anestésico dissociativo causando uma alteração no estado de consciência através da dissociação por bloqueio de estímulos sensitivos dos sistemas talamocortical e límbico (BERRY, 2017; VALADÃO, 2009). Contudo, mesmo em doses mais baixas, a cetamina ainda bloqueia os receptores NMDA, porém sem atingir a potência necessária para ocasionar a dissociação, o que explica por que este anestésico conserva propriedades analgésicas mesmo em doses subanestésicas (FANTONI; CORTOPASSI; BERNARDI, 2017).

Além disso, atua como broncodilatadora, sem suprimir a atividade respiratória ou os reflexos protetores das vias aéreas, e tem se tornado uma ótima opção para sedação de pacientes com necessidades de ventilação mecânica e como indutor em casos de asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (FANTONI; CORTOPASSI; BERNARDI, 2017; FILANOVSKY; MILLER; KAO, 2010). Também gera um efeito estimulante do sistema

nervoso simpático (SNS), ocasionando aumento na frequência cardíaca, pressão arterial e débito cardíaco, sendo indicado o uso em pacientes hemodinamicamente instáveis (GODOY et al., 2021).

Por bloquear a ação do glutamato (neurotransmissor potencialmente neurotóxico), entende-se que a cetamina poderia ter efeitos neuroprotetores significativos, contrariando a hipótese inicial que apontava para efeitos como o aumento de fluxo sanguíneo cerebral, taxa metabólica de O₂ cerebral e pressão intracraniana (FILANOVSKY; MILLER; KAO, 2010; GODOY et al., 2021; GREGERS et al., 2020). E, apesar da necessidade de mais estudos para explicar esse fenômeno, há indícios de que por aumentar a incidência de ondas β , suprime a despolarização em massa desencadeada pelo dano cerebral, que é um fenômeno fisiológico que pode levar a uma injúria cerebral secundária (CARLSON et al., 2019; MADSEN et al., 2021; ODDO et al., 2016; REINHART; SHUTTLEWORTH, 2018; ZANZA et al., 2022).

Em traumas cranioencefálicos que apresentavam isquemia cerebral, a cetamina ajudou a reduzir a morte celular, a degeneração neuronal e a disseminação de despolarização, podendo possivelmente diminuir convulsões e atividades epilépticas não convulsivas (CHANG et al., 2013; GODOY et al., 2021). Sua utilização associada com fármacos que potencializam o efeito do neurotransmissor GABA, como o Propofol, pode auxiliar na diminuição da pressão intracraniana (RABELO et al., 2016). O Midazolam, apesar de indicado, deve ser usado com cautela pois pode excitar

Reinhart e Shuttleworth (2018) conduziram um estudo em animais de laboratório in vivo, onde anestesiavam o animal com a cetamina e a xilazina, totalizando 0,15 mL de volume de fármacos, e após o procedimento de coleta do encéfalo, injetavam mais 0,2 mL de cetamina, retiravam o excesso do fármaco e avaliavam a eficácia da cetamina racêmica na inibição/diminuição da despolarização terminal de membrana através do seu antagonismo aos receptores NMDA, obtendo resultados positivos. Porém, ainda se faz necessário estudos em outras espécies a fim de se encontrar a dose mínima requerida para conseguir esse efeito.

Zanza et al. (2022) em seu estudo citam que a cetamina não aumenta a pressão intracraniana tanto em pacientes intubados como nos que não estão em ventilação, e ainda comentam a eficácia dela por infusão contínua como similar a sedação com opioide. Vale ressaltar que o derivado da fenciclidina causa depressão dose-dependente do sistema

respiratório, podendo aumentar a pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) e diminuir o pH e a PaO_2 (FANTONI; CORTOPASSI; BERNARDI, 2017). Porém, seu uso associado à ventilação mecânica a fim de manter a normocapnia, diminuindo a PaCO_2 , além da sua associação com outros sedativos pode ser útil na neuroanestesia (CHANG et al., 2013).

Observou-se que a cetamina diminui o requerimento de fluido e de vasopressores quando comparados aos opiáceos (BURGOIN et al., 2003). Entretanto Upchurch et al. (2017) relataram a preocupação com a possibilidade de que, mesmo diminuindo o tempo de uso de vasopressores, ela pudesse afetar depressivamente o miocárdio diminuindo a contratilidade ventricular e ocasionar efeitos simpaticomiméticos aliados a baixa reserva de catecolaminas endógenas, aumentando a mortalidade desses pacientes.

Porém, esses receios citados anteriormente, relacionados à isquemia do miocárdio e sobre um possível aumento da pressão intracraniana no uso desse fármaco para realização da intubação foram rejeitados (BREINDAHL et al., 2021). E, na medicina humana, a cetamina é considerada segura e efetiva em departamento emergencial e vem sendo utilizada em atendimento pré-hospitalar para sequência de indução rápida previamente a intubação, bem como para manejo da dor, principalmente em ambiente de guerra e pacientes em choque hipovolêmico (BREINDAHL et al., 2021; MADSEN et al., 2021).

Todavia, é necessário parcimônia na escolha da dose para o paciente com TCE, uma vez que, no conhecimento dos autores ainda não esteja descrita a janela terapêutica recomendada para esses pacientes. No algoritmo de intubação da sala de emergência apresentado por Rabelo et al. (2016), a cetamina é utilizada em bolus na dose de 2 a 3 mg/kg IV associada a outros agentes indutores e bloqueadores neuromusculares. Já Baekgaard et al. (2019) analisaram estudos relacionados aos efeitos da cetamina como indutor para sequência rápida de intubação indicada para pacientes humanos em trauma, observaram uma variação de dose de 1 a 2,2 mg/kg por via intravenosa em conjunto com um bloqueador neuromuscular, como a succinilcolina ou rocurônio, sem diferença significativa em relação a outros agentes.

Hertle et al. (2012) comentam que a cetamina possivelmente tem um efeito dose-dependente na supressão da despolarização em massa causada pelo trauma cranioencefálico. Isso poderia explicar o motivo das doses baixas utilizadas até 1,15 mg/kg/h não terem sido suficientes para gerar esse efeito, já com doses acima de 1,15 mg/kg/h esse efeito foi mais

consistente, além de terem observado uma diminuição na pressão intracraniana nessas doses mais altas (CARLSON et al., 2019).

Portanto, na medicina humana, as doses indicadas de cetamina para pacientes em trauma cranioenfático em bolus vão de 1 a 5 mg/kg, enquanto sua indicação em infusão contínua segue uma variação de taxa de 0,3 a 200 mg/kg/h (GREGERS et al., 2020). Na medicina veterinária, no conhecimento dos autores há poucos estudos relacionados ao tema proposto, porém, há a recomendação da realização inicial de bolus de cetamina no intervalo de dose de 0.1–1 mg/kg, e após isso iniciar a infusão contínua em 0,12-0,6 mg/kg/h, visando a terapia analgésica (DIFAZIO; FLETCHER, 2013).

Roynard et al. (2021), por outro lado, indicam apenas bolus de cetamina na dose de 5 mg/kg IV para tratamento do *status epilepticus* refratário em cães, podendo ser uma indicação interessante, pois essa condição pode ser também uma consequência do TCE. E ressaltam ainda que na dose escolhida não houve a necessidade de intubação ou de proteção das vias aéreas dos pacientes no estudo, não causando alterações na PIC.

Platt e Freeman (2012) indicam para cães e gatos, bolus de 5 mg/kg IV seguido de infusão contínua na taxa de 5mg/kg/h para casos de episódios convulsivos recorrentes e refratários aos anticonvulsivantes. Ainda assim, vale salientar que de acordo com Gregers et al. (2020), ainda há uma necessidade de estudos relacionados ao momento ideal de utilização da cetamina em pacientes com trauma cranioencefálico, além da dosagem correta.

4. CONCLUSÃO

Conclui-se que há uma grande perspectiva sobre o emergente uso da cetamina na emergência médica, com resultados positivos em pacientes humanos hemodinamicamente instáveis, como nos casos de injúria cerebral aguda por trauma, sendo uma boa opção no que concerne uma sedoanalgesia segura. Porém, ainda há a necessidade de pesquisas na medicina veterinária a fim de analisar os efeitos da cetamina em pacientes com trauma cranioencefálico e estudos randomizados com um “n” amostral significativo para validar os efeitos neuroprotetores sugeridos na medicina humana, estabelecer a dose ideal e relatar possíveis efeitos adversos decorrente do uso desse fármaco.

REFERÊNCIAS

- ALKHACHROUM, A. et al. Current Literature in Clinical Research Super K for Super-R(efractory) Status Epilepticus: Bringing Down Seizures While Keeping Up Blood Pressure with Ketamine to treat super-refractory status epilepticus. **Neurology**. v. 95, n. 16, p. 2286–2294, 2020
- BAEKGAARD, J. S. et al. Ketamine as a rapid sequence induction agent in the trauma population: A systematic review. **Anesthesia and Analgesia**. Lippincott Williams and Wilkins. V, 128, n, 3, 1 mar. 2019.
- BERRY, S. H. Anestésicos Injetáveis. In: GRIMM, K. A. et al. (Eds.). **Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia em Veterinária**. 5ª ed. [s.l.] ROCA, 2017. p. 847–867.
- BREINDAHL, N. et al. Ketamine versus propofol for rapid sequence induction in trauma patients: a retrospective study. **Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine**, v. 29, n. 1, 1 dez. 2021.
- BURGOIN, A. et al. Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients: Comparison with sufentanil. **Critical Care Medicine**, v. 31, n. 3, p. 711–717, 2003.
- CARLSON, A. P. et al. Spreading depolarization in acute brain injury inhibited by ketamine: A prospective, randomized, multiple crossover trial. **Journal of Neurosurgery**, v. 130, n. 5, p. 1513–1519, 1 maio 2019.
- CHANG, L. C. et al. The Emerging Use of Ketamine for Anesthesia and Sedation in Traumatic Brain Injuries. **CNS Neuroscience and Therapeutics**, v. 19, n. 6, p. 390-395, jun. 2013.
- CRASH TRIALS COLLABORATORS. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10 008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): 24 randomized placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 364, n. 9442, p. 1321–1328, 2004.
- DIFAZIO, J.; FLETCHER, D. J. Updates in the management of the small animal patient with

neurologic trauma. **Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice**, v. 43, n. 4, p. 915-940, jul. 2013.

EVANS, E. K.; FERNANDEZ, A. L. Current trends in the management of canine traumatic brain injury: An Internet-based survey. **CVJ**, v. 60, p. 73, 2019.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G.; BERNARDI, M. M. Anestésicos intravenosos e outros parenterais. In: SPINOSA, H. DE S.; GORNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. (Eds.). **Farmacologia Aplicada À Medicina Veterinária**. 6ª Edição ed. [s.l.] Guanabara Koogan, 2017. p. 239–253.

FILANOVSKY, Y.; MILLER, P.; KAO, J. Myth: Ketamine should not be used as an induction agent for intubation in patients with head injury. **Canadian Journal of Emergency Medicine**, v. 12, n. 2, p. 154–201, 2010.

FLETCHER, D. J.; SYRING, R. S. Traumatic Brain Injury. In: SILVERSTEIN, D. C.; HOPPER, K. (Eds.). **Small Animal Critical Care Medicine**. 2. ed. [s.l.] Elsevier, 2015. p. 723.

GODOY, D. A. et al. Ketamine in acute phase of severe traumatic brain injury “an old drug for new uses?” **Critical Care**, v. 25, n. 1, 1 dez. 2021.

GREGERS, M. C. T. et al. Ketamine as an Anesthetic for Patients with Acute Brain Injury: A Systematic Review. **Neurocritical Care**. Springer, v. 33, n. 1, p. 273-282, 1 ago. 2020.

HERTLE, D. N. et al. Effect of analgesics and sedatives on the occurrence of spreading depolarizations accompanying acute brain injury. **Brain**, v. 135, n. 8, p. 2390–2398, 2012.

KOTSIDOU, M.; TSITSILIANOU, A.; KAZAKOS, G. Anaesthetic management of dogs and cats with intracranial pathology. **Hellenic Journal of Companion Animal Medicine**, v. 10, n. 2, p. 120–136, 2 mar. 2022.

MADSEN, F. A. et al. Ketamine for critically ill patients with severe acute brain injury: Protocol for a systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis of

randomized clinical trials. **PLoS ONE**, v. 16, n. 11, e0259899, 1 nov. 2021.

MCBRIDE, D. Fluid Therapy in Practice. **World Small Animal Veterinary Association Congress Proceedings (WASAVA)**. Copenhagen, Dinamarca. set 2017. Disponível em: <<https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=8506447&pid=20539&>>. Acesso em: 28 jun. 2022.

MONTEALEGRE, F.; LYONS, B. M. Fluid Therapy in Dogs and Cats with Sepsis. **Frontiers in Veterinary Science**. Frontiers Media S.A., [s.v.], [s.n.], [s.p.] 25 fev. 2021.

MUIR, W. Trauma: Physiology, pathophysiology, and clinical implications. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 16, n. 4, p. 253–263, dez. 2006.

ODDO, M. et al. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. **Critical Care**. BioMed Central Ltd., v. 20, n. 128, 5 maio 2016.

PELTONIEMI, M. A. et al. Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. **Clinical Pharmacokinetics**. Springer International Publishing, v. 55, n. 9, p. 1059–1077, 1 set. 2016.

PLATT, S. R.; FREEMAN, C. Head Trauma. In: PLATT, S. R.; GAROSI, L. S. (Eds.). **Small Animal Neurological Emergencies**. 1. ed. [s.l.] Manson Publishing, 2012. p. 363–382.

POWELL, S. R. Neurological Emergencies. In: **Veterinary Technician's Manual for Small Animal Emergency and Critical Care**. 1. ed. Oxford: Wiley Blackwell, 2012. p. 264–268.

RABELO, N. et al. Critical Analysis of Sedation and Analgesia in Severe Head Trauma. **Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery**, v. 35, n. 02, p. 135–147, 15 abr. 2016.

REINHART, K. M.; SHUTTLEWORTH, C. W. Ketamine reduces deleterious consequences of spreading depolarizations. [s.l.]. **Experimental Neurology**. v. 305, [s.n.], p. 121–128. jul 2018.

ROBERTS, I. et al. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events, and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): A randomised, placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 394, n. 10210, p. 1713–1723, 9 nov. 2019.

ROYNARD, P.; BILDERBACK, A.; DEWEY, C. W. Intravenous Ketamine Bolus(es) for the Treatment of Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Cluster Seizures: A Retrospective Study of 15 Dogs. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 8, [s.n.], [s.p.], 17 fev. 2021.

SYRING, R. S. Head Trauma/Traumatic Brain Injury (TBI). In: MAZZAFERRO, E. M. (Ed.). **Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult Clinical Companion Small Animal Emergency and Critical Care**. 1. ed. [s.l.] Wiley-Blackwell, 2010. p. 311–317.

UPCHURCH, C. P. et al. Comparison of Etomidate and Ketamine for Induction During Rapid Sequence Intubation of Adult Trauma Patients. **Annals of Emergency Medicine**, v. 69, n. 1, p. 24-33, 1 jan. 2017.

VALADÃO, C. A. A. Anestésicos Dissociativos. In: CORTOPASSI, S. M. G.; FANTONI, D. T. (Eds.). **Anestesia em Cães e Gatos**. 2ª Edição ed. [s.l.] ROCA, 2009. p. 237–245.

ZANZA, C. et al. Ketamine in Acute Brain Injury: Current Opinion Following Cerebral Circulation and Electrical Activity. **Healthcare**, v. 10, n. 3, p. 566, 17 mar. 2022.