

Millenium, 2(Edição Especial Nº18)

pt

EFICÁCIA DO USO DA CETAMINA INTRANASAL PARA REDUÇÃO DA DOR EM ADULTOS EM SITUAÇÃO DE EMERGÊNCIA: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

EFFICACY OF INTRANASAL CETAMINE FOR PAIN REDUCTION IN ADULTS IN EMERGENCY SITUATIONS: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

EFICACIA DE LA CETAMINA INTRANASAL PARA LA REDUCCIÓN DEL DOLOR EN ADULTOS EN SITUACIONES DE EMERGENCIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Mafalda Antunes¹  <https://orcid.org/0009-0009-4191-2739>

Maria Gomes¹  <https://orcid.org/0009-0000-7769-5240>

Marta Matos¹  <https://orcid.org/0009-0008-6925-8022>

Vilma Vieira¹  <https://orcid.org/0009-0008-5609-2713>

Fernando Gama¹  <https://orcid.org/0000-0002-3745-1046>

¹ Instituto Politécnico de Viseu, Viseu, Portugal

Mafalda Antunes - mafaldaantunes23@gmail.com | Maria Gomes - francisca.serranogomes@gmail.com | Marta Matos - marta.matos0202@gmail.com | Vilma Vieira - vilmaalvesvieira@gmail.com | Fernando Gama - fernandogama@essv.ipv.pt



Autor Correspondente:

Mafalda Antunes

Rua Alfredo Marceneiro, nº 218
2890-510 – Alcochete - Portugal
mafaldaantunes23@gmail.com

RECEBIDO: 01 de julho de 2024

REVISTO: 24 de março de 2025

ACEITE: 20 de maio de 2025

PUBLICADO: 25 de junho de 2025

RESUMO

Introdução: A dor constitui uma das manifestações clínicas mais prevalentes em contextos de emergência. Tradicionalmente, os opióceos têm sido amplamente utilizados para o seu controlo, contudo, nas últimas décadas, tem-se verificado uma mudança significativa nas abordagens analgésicas, com crescente interesse por alternativas não opióceas. Entre estas, destaca-se a cetamina, cujo perfil farmacológico tem suscitado interesse pela sua eficácia analgésica, sobretudo em situações de dor aguda intensa.

Objetivo: Identificar o uso da Cetamina intranasal para redução da dor em adultos em situação de emergência.

Métodos: Revisão sistemática da literatura, orientada pela estratégia de pesquisa PI[C]OD, com extração dos artigos apoiada pelo software Rayyan. Foram tidos em conta os artigos escritos em inglês, português, espanhol e/ou francês, com friso temporal entre 2018-2023, pesquisados nas bases de dados PubMed e CINAHL complete e na plataforma online B-On.

Resultados: A análise das evidências dos três estudos, demonstrou a eficácia do uso da cetamina intranasal para redução da dor em situação de emergência. A cetamina intranasal, quando adicionada ao óxido nitroso, proporcionou uma redução significativa da dor, melhorou o conforto em comparação com o placebo intranasal e teve menos reações adversas. Contudo, o tempo de permanência no serviço de urgência dos doentes que recebem cetamina em contexto pré-hospitalar, em alternativa à morfina ou ao fentanil, poderá ser inferior ao desejável para uma vigilância clínica adequada, sobretudo no tratamento de condições dolorosas não cardiorrespiratórias isoladas.

Conclusão: Parece haver eficácia no uso de cetamina intranasal no controlo da dor aguda em adultos em situação de emergência, mas é necessário a realização de mais estudos controlados randomizados para reforçar as evidências encontradas.

Palavras-chave: cetamina; cetamina intranasal; gestão da dor; serviços médicos de emergência

ABSTRACT

Introduction: Pain is one of the most prevalent clinical manifestations in emergency settings. Traditionally, opiates have been widely used to control it, but in recent decades there has been a significant change in analgesic approaches, with growing interest in non-opiate alternatives. These include ketamine, whose pharmacological profile has aroused interest due to its analgesic efficacy, especially in situations of intense acute pain.

Objective To identify the use of intranasal ketamine to reduce pain in adults in emergency situations.

Methods: Systematic literature review, guided by the PI[C]OD search strategy, with extraction of articles supported by Rayyan software. Articles written in English, Portuguese, Spanish and/or French were taken into account, with a time frame between 2018-2023, searched in the PubMed and CINAHL complete databases and on the B-On online platform.

Results: Analysing the evidence from the three studies demonstrated the efficacy of using intranasal ketamine to reduce pain in emergency situations. Intranasal ketamine, when added to nitrous oxide, provided a significant reduction in pain, improved comfort compared to intranasal placebo and had fewer adverse reactions. However, the length of stay in the emergency department for patients receiving ketamine in a pre-hospital setting, as an alternative to morphine or fentanyl, may be less than desirable for adequate clinical monitoring, especially in the treatment of isolated non-cardiorespiratory pain conditions.

Conclusion: The use of intranasal ketamine seems to be effective in controlling acute pain in adults in emergency situations, but more randomised controlled studies are needed to strengthen the evidence found.

Keywords: ketamine; intranasal ketamine; pain management; emergency medical services

RESUMEN

Introducción: El dolor es una de las manifestaciones clínicas más prevalentes en los entornos de urgencias. Tradicionalmente, los opiáceos han sido ampliamente utilizados para controlarlo, pero en las últimas décadas se ha producido un cambio significativo en los abordajes analgésicos, con un creciente interés por las alternativas no opiáceas. Entre ellas se encuentra la ketamina, cuyo perfil farmacológico ha despertado interés por su eficacia analgésica, especialmente en situaciones de dolor agudo intenso.

Objetivo: Identificar el uso de la cetamina intranasal para reducir el dolor en adultos en situaciones de emergencia.

Métodos Revisión sistemática de la literatura, guiada por la estrategia de búsqueda PI[C]OD, con extracción de artículos apoyada por el software Rayyan. Se tuvieron en cuenta artículos escritos en inglés, portugués, español y/o francés, con un marco temporal entre 2018-2023, buscados en las bases de datos completas PubMed y CINAHL y en la plataforma online B-On.

Resultados: El análisis de las pruebas de los tres estudios demostró la eficacia del uso de ketamina intranasal para reducir el dolor en situaciones de emergencia. La ketamina intranasal, añadida al óxido nitroso, proporcionó una reducción significativa del dolor, mejoró el confort en comparación con el placebo intranasal y tuvo menos reacciones adversas. Sin embargo, la duración de la estancia en el servicio de urgencias de los pacientes que reciben ketamina en un contexto prehospitalario, como alternativa a la morfina o el fentanilo, puede ser inferior a la deseable para un seguimiento clínico adecuado, especialmente en el tratamiento de cuadros aislados de dolor no cardiorrespiratorio.

Conclusión: El uso de cetamina intranasal parece ser eficaz para controlar el dolor agudo en adultos en situaciones de emergencia, pero se necesitan más estudios controlados aleatorios para reforzar las pruebas encontradas.

Palabras Clave: cetamina; cetamina intranasal; tratamiento del dolor; servicios médicos de urgencia

INTRODUÇÃO

O controlo da dor é uma das questões mais difíceis com que os profissionais de saúde se deparam. A gestão da dor torna-se proeminente na abordagem ao doente em situação crítica (PSC), uma vez que a presença de dor intensa afeta negativamente a respiração, a pressão arterial e o ritmo cardíaco (Villanueva, 2017). A dor intensa provoca respostas fisiológicas e patológicas no organismo que, em caso de tratamento inadequado, podem eventualmente levar à falência de vários órgãos e à morte (Baratloo et al., 2017).

A dor aguda é uma das apresentações mais frequentes em situação de emergência. A dor continua a ser a principal queixa em 45,4% do total de idas aos serviços de urgência (SU) e os doentes referem a dor como um sintoma duas vezes mais frequente do que os registados pelos profissionais de saúde (40% vs. 20%) (Seak et al., 2021). Os SU apresentam uma grande variedade de diagnósticos de dor, incluindo lesões agudas (30%), infecções (14%), dor abdominal (12%), desconforto torácico (12%), entre outros (16%). O desafio mais comum no controlo da dor nos SU é a oligoanalgesia (subutilização de analgésicos). Apesar da disponibilidade de uma variedade de analgésicos, a dor é, no entanto, subtratada. O seu tratamento inadequado tende a ter um impacto negativo na qualidade de vida e nas funções físicas e mentais dos doentes (Seak et al., 2021).

Têm sido realizados ensaios clínicos que indicam que a cetamina pode ser benéfica para a redução da dor em emergência. Por exemplo, Tran et al. (2014) demonstraram que a cetamina tem efeitos analgésicos equivalentes aos da morfina, sendo o risco dos seus efeitos secundários respiratórios inferiores ao da morfina. Em 2018, uma revisão sistemática de Baekgaard et al. (2018) indicou que a cetamina tem uma eficácia e efeitos secundários semelhantes aos de outros analgésicos. No entanto, os seus autores referem que este estudo carece da realização de uma meta-análise e da definição de critérios de inclusão adequados (Baekgaard et al., 2018). Outra meta-análise realizada por Lee e Lee (2016) indicou que a prescrição de cetamina em doses baixas no SU é eficaz e não provoca efeitos secundários consideráveis. Uma meta-análise realizada por Lee e Lee (2016) demonstrou que a administração de cetamina em baixas doses no serviço de urgência (SU) é eficaz no controlo da dor, não estando associada a efeitos adversos de relevância clínica. Este achado reforça o potencial da cetamina como opção terapêutica segura em situações agudas.

No mesmo âmbito, Hua e Peng (2021), conduziram um ensaio comparativo entre cetamina intranasal e placebo, com o objetivo de avaliar a sua eficácia analgésica em doentes em contexto de urgência. Embora a diferença global entre os grupos não tenha atingido significância estatística, verificou-se uma tendência favorável ao grupo da cetamina intranasal no alívio da dor aos 15 e 60 minutos após a administração. Importa salientar que, aos 30 minutos, as pontuações de dor foram significativamente inferiores no grupo da cetamina, em comparação com o grupo placebo. Adicionalmente, a necessidade de administração de analgésicos de resgate foi significativamente menor no grupo que recebeu cetamina intranasal.

No que respeita à segurança, não se observaram diferenças significativas na incidência de tonturas ou náuseas/vómitos entre a cetamina intranasal e os opióides. No entanto, em comparação com o placebo, a cetamina esteve associada a um aumento significativo na ocorrência de tonturas, sem que se verificasse um aumento proporcional de náuseas ou vômitos. As reações de emergência, por sua vez, apresentaram uma incidência significativamente superior no grupo tratado com cetamina intranasal, comparativamente aos grupos que receberam opióides ou placebo (Hua & Peng, 2021).

Estes dados sugerem que a cetamina intranasal pode constituir uma alternativa eficaz e relativamente segura na abordagem da dor aguda em contexto de emergência, embora a sua associação a determinadas reações adversas deva ser considerada na prática clínica. A Cetamina é um fármaco antagonista dos receptores N-metil-D aspartato (NMDA) que atua no sistema nervoso central e tem propriedades anestésicas e analgésicas (Merelman et al., 2019). É um fármaco geralmente administrado por via intravenosa e constitui uma alternativa eficaz aos opióicos para o controlo da dor no SU. No entanto, por vezes, a colocação de cateteres intravenosos pode ser difícil num ambiente pré-hospitalar ou num contexto de rotina do SU, dificultando, assim, o controlo da dor. Para além das propriedades já referidas, tem sido demonstrado recentemente a sua eficácia no tratamento de certas doenças mentais, como a depressão, a esquizofrenia, a perturbação por uso de substâncias, a perturbação de estresse pós-traumático e a ideação suicida (Sepulveda et al., 2022). Por conseguinte, são ainda necessárias mais investigações, tendo em conta as limitações de alguns estudos anteriores, o que reforça a realização da presente revisão sistemática da literatura cujo objetivo geral consiste em identificar a eficácia da Cetamina intranasal na redução da dor em adultos em situação de emergência.

1. MÉTODOS

A abordagem do Joanna Briggs Institute (JBI) aborda os cuidados de saúde baseados na evidência como uma tomada de decisão que considera a viabilidade, a adequação, o significado e a eficácia das práticas de cuidados de saúde (Jordan et al., 2016), sendo esta uma das premissas subjacentes à proposta de realização da revisão sistemática da literatura que se projeta realizar.

Tendo em conta as indicações de Cunha e Santos (2021), a revisão sistemática da literatura que se pretende desenvolver seguirá as seguintes etapas: na primeira fase, deve ser formulada a questão de investigação, que deve ser respondida, através dos resultados; na segunda fase, procurar as evidências, deve ser realizada uma pesquisa bibliográfica abrangente para identificar os estudos relevantes; na terceira etapa, deve selecionar-se os estudos; na quarta fase tem lugar a avaliação crítica da qualidade dos estudos; na quinta fase procede-se à extração dos dados; e na sexta fase apresenta-se uma síntese dos dados (Cunha & Santos, 2021).

Antunes, M., Gomes, M., Matos, M., Vieira, V., & Gama, F. (2025). Eficácia do uso da cetamina intranasal para redução da dor em adultos em situação de emergência: revisão sistemática da literatura.

Millenium - Journal of Education, Technologies, and Health, 2(ed. espec. nº18), e36563

DOI: <https://doi.org/10.29352/mill0218e.36563>

O protocolo de uma revisão sistemática da literatura consiste numa componente fundamental no seu processo de realização e assegura a sua “consistência, transparência e a integridade” (Donato & Donato, 2019, p. 228). Esta revisão sistemática de efetividade seguiu o método proposto pelo Instituto Joanna Briggs (Tufanaru et al., 2020) e foi redigida de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) (Page et al., 2021). O protocolo não foi alvo de registo mas os revisores criaram e seguiram um protocolo de revisão que pode ser disponibilizado mediante pedido formalizado aos autores.

1.1. Critérios de inclusão

Na realização da pesquisa serão definidos critérios de inclusão, encontrando-se apresentados na tabela seguinte (cf. tabela 1).

Tabela 1 - Critérios de inclusão

Critérios de inclusão	
[P] Participantes	Vítimas em situação de emergência (≥18 anos até aos 64 anos)
[I] Intervenção	Administração de Cetamina
[C] Comparações/contexto estudo	Vítimas em situação de emergência a quem foi administrada cetamina intranasal vs. Vítimas em situação de emergência a quem foi administrado outros fármacos intranasais vs. Vítimas em situação de emergência a quem foi administrado placebo intranasal
[O] Resultados	Redução da dor
[D] Desenho do estudo	Estudos controlados randomizados
Data de publicação	2018-2023
Línguas	Português, espanhol, inglês e francês

Relativamente ao friso temporal, escolhemos data da publicação 2018-2023, devido a termos evidências científicas mais atualizadas. Quanto ao idioma, decidimos escolher português, espanhol, inglês e francês, por serem os idiomas que o corpo de autores está habilitado a rever.

1.2. Localização e seleção dos estudos

Foram selecionadas as seguintes bases de dados científicas: PubMed e CINAHL Complete, e a plataforma online B-on, com pesquisa de estudos a 10 de outubro de 2023, na Escola Superior de Saúde de Viseu. Nesta revisão optou-se pela utilização dos descritores Mesh (Medical Subject Headings) e de linguagem natural para conjugar a estratégia de pesquisa da PubMed. Para as restantes bases de dados ou plataformas as estratégias foram adaptadas tendo por base os respetivos léxicos.

A análise do texto integral foi realizada por dois revisores independentes. Quaisquer desacordos entre os revisores em cada fase do processo de seleção foram mitigados através de uma discussão construtiva ou por recurso a um terceiro revisor. O processo de seleção e revisão dos estudos foi operacionalizado com recurso ao Rayyan® (Qatar Computing Research Institute, Doha, Qatar).

Tabela 2 - Expressões de pesquisa booleana nas diferentes bases de dados e plataformas online

Base de dados/plataforma	Estratégia de Pesquisa	N.º de artigos
PubMed	("ketamine"[MeSH Terms] OR "ketamine"[Title/Abstract] OR "kalipsol"[Title/Abstract] OR "kalipsol"[Title/Abstract]) AND ("administration intranasal"[MeSH Terms] AND ("pain management" [MeSH Terms]) OR ("pain management"[Title/Abstract]) AND ("emergency medical services" [MeSH Terms]). Filters: English, French, Portuguese, Spanish. Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years, from 2018/1/1 - 2023/12/31	67
B-On	ketamine or kalipsol) AND (administration intranasal or analgesics opioid) AND (pain management) AND (emergency medical services). Filters: Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years. from 2018/1/1 - 2023/12/31	81
CINAHL Complete	(ketamine or kalipsol) AND (administration intranasal or analgesics opioid) AND (pain management) AND (emergency medical services). Filters: Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years. from 2018/1/1 - 2023/12/31	373

1.3. Avaliação da qualidade dos estudos

A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada por dois revisores independentes através do instrumento “JBI Critical Appraisal Checklist for Randomized Controlled Trials”, ou outros que se apliquem tendo por base o tipo de estudo a avaliar (Tufanaru et al., 2020). Na ausência de consenso foi incluído um terceiro revisor como critério de desempate. Após a avaliação crítica, todos os estudos foram incluídos independentemente dos resultados, sendo os seus resultados considerados na síntese dos dados e relatados sob forma narrativa e tabelar.

1.4. Extração e síntese dos dados

Os dados foram extraídos por dois revisores independentes e foi utilizado um instrumento de colheita de dados especialmente construído pelos autores para minimizar o risco de viés. A presença de desacordo entre os revisores foi resolvida com a inclusão de um terceiro revisor. Os autores dos artigos não foram contactados para solicitar dados em falta ou adicionais. Não foi realizada meta-análise dos dados devido à heterogeneidade clínica e metodológica dos estudos incluídos.

2. RESULTADOS

Num total de 521 artigos científicos identificados através das pesquisas nas bases de dados, antes da triagem foram excluídos 10 estudos por estarem duplicados, 1 por não se ter acesso ao texto completo, 2 devido ao idioma e 2 devido ao desenho de estudo. Assim, transitaram para a fase seguinte 506 artigos, entre os quais 481 foram eliminados pelo título e 13 foram eliminados pelo resumo. Dos 12 estudos selecionados e objeto de leitura do texto integral, foram excluídos 9: 2 pela população e 7 por não compararem a administração da cetamina intranasal vs. administração de outros fármacos intranasais vs. administração de placebo, tendo sido incluídos na revisão sistemática da literatura 3 artigos que foram analisados quanto à sua qualidade metodológica. Este processo está ilustrado no fluxograma baseado no modelo PRISMA (cf. Figura 1)

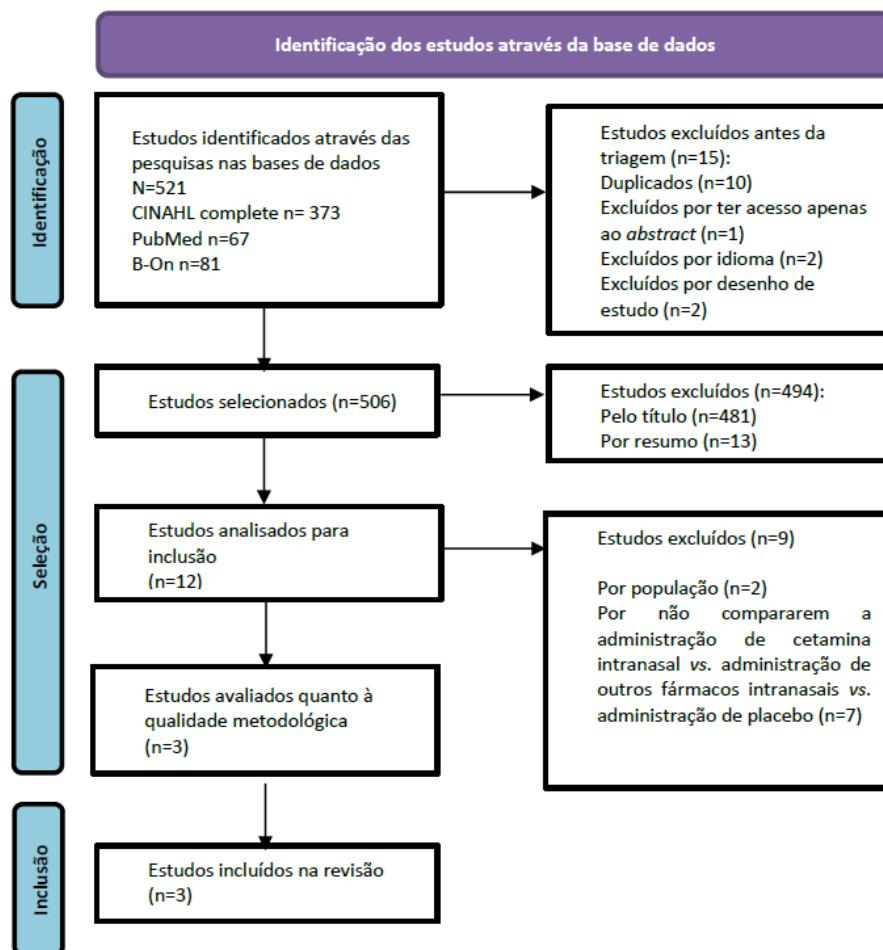


Figura 1 – Fluxograma PRISMA

De seguida, apresentam-se os resultados dos estudos incluídos, tendo em conta o objetivo, a amostra, a metodologia e os principais resultados, no sentido de se encontrarem respostas à questão de pesquisa, o que será apresentado no Quadro 1.

Quadro 1 - Síntese dos resultados dos estudos incluídos

Artigo/Pais/Tipo de estudo	Objetivo	Amostra	Metodologia	Resultados
E1 Andolfatto et al. (2019) Canadá Ensaio clínico prospectivo, aleatório e duplamente cego	Comparar a Cetamina intranasal, adicionada ao óxido nitroso, com placebo intranasal na redução da dor aos 30 minutos, em contexto extra-hospitalar.	120 doentes adultos com dor aguda: n=60 grupo de controlo (placebo, solução salina intranasal a 0,75 mg/kg); n=60 grupo de intervenção (uso da Cetamina intranasal)	Doentes com score de dor na escala de classificação numérica verbal (VNRS) ≥ 5 . O resultado primário foi a proporção de doentes com redução da pontuação VNRS ≥ 2 aos 30 minutos. Os resultados secundários foram a redução da dor aos 15 minutos, o conforto relatado pelo doente, os índices de satisfação, o consumo de óxido nitroso e a incidência de eventos adversos.	66% dos doentes com Cetamina intranasal versus 41% dos doentes com placebo relataram uma redução ≥ 2 pontos da VNRS em 30 minutos (diferença de 35%; intervalo de confiança de 95%, 17% a 51%). Melhor conforto aos 15 e 30 minutos foi relatado por 75% versus 57% e 61% versus 46% dos doentes com cetamina e placebo, respectivamente; 62% dos doentes (intervalo de confiança de 95%, 49% a 73%) versus 20% (intervalo de confiança de 95%, 12% a 32%) relataram eventos adversos com a cetamina e o placebo, respectivamente. Quando adicionada ao óxido nitroso, a cetamina intranasal proporciona uma redução clinicamente significativa da dor e melhora o conforto em comparação com o placebo intranasal, com menores eventos adversos.
Qualidade Metodológica (JBI) 92,30%				
E2 Robinson et al. (2020) EUA Estudo observacional retrospectivo	Comprar o tempo de permanência no SU entre doentes que receberam Cetamina, fentanil ou morfina no pré-hospitalar, para controlo da dor.	9.548 doentes com idade ≥ 18 anos: 119 receberam cetamina, 1.359 morfina e 8.070 receberam fentanil	Foi avaliada a pontuação da dor registada >4; queixa inicial ou uso de protocolo de tratamento indicativo de sintomatologia dolorosa; administração pré-hospitalar de Cetamina, fentanil ou morfina.	A mediana (IQR) do tempo de internamento no SU foi de 3,5 (2,5-6,1) horas para doentes que administraram cetamina, 4,0 (2,7-6,1) horas para doentes que receberam morfina e 3,7 (2,6-5,4) horas para doentes que receberam fentanil ($p=0,002$). Em comparações <i>post-hoc</i> , os doentes que receberam morfina tiveram tempo de internamento no SU significativamente mais longo do que os doentes que receberam fentanil ($p<0,001$); não houve diferença significativa no tempo de permanência no SU para os doentes que receberam cetamina versus morfina ($p=0,161$) ou para os doentes que receberam Cetamina versus fentanil ($p=0,809$). O tempo de internamento no SU não é o mais adequado para os doentes que recebem cetamina pré-hospitalar, em vez de morfina ou fentanil, para o tratamento de condições dolorosas não cardiorrespiratórias isoladas.
Qualidade Metodológica (JBI) 87,50%				
E3 Dove et al. (2021) EUA Ensaio clínico prospectivo, aleatório e duplamente cego	Avaliar e comparar a eficácia analgésica e os efeitos adversos da cetamina administrada através de um nebulizador em 3 regimes de dosagem diferentes em doentes do serviço de urgência com condições dolorosas agudas e crónicas	120 doentes (40 por grupo: 0,75 mg/kg, 1 mg/ kg e 1,5 mg/kg)	Foram comparadas 3 doses de cetamina nebulizada (0,75 mg/kg, 1 mg/ kg e 1,5 mg/kg) administradas através de um nebulizador em doentes adultos do serviço de urgência com idade igual ou superior a 18 anos com dor aguda e crónica moderada a grave. Os resultados incluem a diferença nas pontuações de dor numa escala de classificação numérica de 11 pontos entre os 3 grupos aos 30 minutos, a necessidade de analgesia de resgate (doses adicionais de cetamina nebulizada ou morfina intravenosa) e os eventos adversos em cada grupo aos 30 e 60 minutos.	A diferença nas pontuações médias de dor aos 30 minutos entre os grupos de 0,75 mg/kg e 1 mg/kg foi de 0,25 (intervalo de confiança de 95% [IC] 1,28 a 1,78); entre os grupos de 1 mg/kg e 1,5 mg/kg foi de 0,225 (IC de 95% 1,76 a 1,31); e entre os grupos de 0,75 mg/kg e 1,5 mg/kg foi de 0,025 (IC de 95% 1,51 a 1,56). Não ocorreram eventos adversos graves em nenhum dos grupos. Não foram encontradas qualquer diferença entre as 3 doses de cetamina administradas através de um nebulizador para o tratamento a curto prazo da dor moderada a grave no serviço de urgência.
Qualidade Metodológica (JBI) 100,0%				

Em suma, a análise das evidências dos três estudos, demonstrou a eficácia do uso da cetamina intranasal para redução da dor em situação de emergência, com uma percentagem elevada dos doentes a registar um alívio da dor clinicamente significativo. A administração da cetamina intranasal contribuiu para a redução rápida da dor quando administrada em adição ao óxido nitroso,

com uma maior taxa de doentes a relatar uma redução significativa na pontuação da dor aos 15 e 30 minutos, sem ocorrência de alterações clinicamente preocupantes nos sinais vitais. Quando adicionada ao óxido nitroso, a cetamina intranasal proporcionou uma redução clinicamente significativa da dor e melhorou o conforto em comparação com o placebo intranasal, com menores eventos adversos.

3. DISCUSSÃO

A via intranasal para administração de medicamentos, nomeadamente no que se refere aos analgésicos, tem demonstrado ser eficaz e bem tolerada. Em situação de emergência, está mais rapidamente disponível do que a via parentérica. A cetamina é um antagonista não opioida dos receptores NMDA, um analgésico eficaz, sem efeitos deletérios na função cardiorrespiratória quando utilizada em baixas doses. A biodisponibilidade pela via nasal é de aproximadamente 45% (Graudins et al., 2015). As evidências dos estudos incluídos na presente revisão sistemática da literatura demonstram redução da intensidade da dor com cetamina, com níveis sanguíneos detetáveis 2 minutos após a administração intranasal e uma concentração máxima média 30 minutos após a administração. Num estudo anterior, a duração da analgesia com cetamina intranasal foi demonstrada até 3 horas e proporcionou uma analgesia rápida, bem tolerada e eficaz em doentes do SU com dor aguda (Huge et al., 2010). Como referem Andolfatto et al. (2019, E1), o tratamento da dor aguda no contexto extra-hospitalar na Colúmbia Britânica é problemático porque as condições dolorosas agudas constituem uma grande proporção dos transportes extra-hospitalares, mas a maioria dos profissionais de saúde têm opções limitadas para fornecer analgesia para o alívio adequado e atempado da dor. A administração de medicamentos em contexto extra-hospitalar na Colúmbia Britânica é determinada pelo Emergency Medical Assistants Licensing Board ao abrigo da Lei dos Serviços de Saúde Médica. Durante a realização do seu estudo, a única medicação analgésica disponível era o óxido nitroso inalado, que é assim considerado como cuidados habituais para os paramédicos, uma vez que os analgésicos opioides e as vias de administração parentéricas não estão disponíveis. A administração de opioides exigiria, em vez disso, que se chamassem um profissional de nível superior (por exemplo, paramédico de cuidados avançados) para comparecer no local. O óxido nitroso inalado é limitado na sua utilidade devido à sua curta duração de ação, efeitos adversos, como náuseas e vômitos, e a necessidade de cooperação do doente. Estas limitações, de acordo com os mesmos autores, resultam em insatisfação com a sua utilização entre os paramédicos e os doentes.

No seu estudo, Andolfatto et al. (2019, E1) constaram que a aplicação da cetamina intranasal proporcionou uma redução rápida da dor quando administrada em adição ao óxido nitroso, com uma maior taxa de doentes a relatar uma redução significativa na pontuação da dor aos 15 e 30 minutos. O conforto subjetivo melhorou em todos os pontos, mas foi mais pronunciado aos 15 minutos. Este facto é consistente com os resultados de estudos anteriores que observaram o rápido início da redução da dor com o uso de analgesia com cetamina intranasal (Miller et al., 2015).

No E2 de Robinson et al. (2020), com uma amostra de 9.548 doentes com idade ≥ 18 anos, entre os quais 119 receberam cetamina, 1.359 morfina e 8.070 receberam fentanil, os doentes que receberam morfina tiveram tempo de internamento no SU significativamente mais longo do que os doentes que receberam fentanil ($p<0,001$), sem diferença significativa no tempo de permanência no SU para os doentes que receberam cetamina versus morfina ($p=0,161$) ou para os doentes que receberam cetamina versus fentanil ($p=0,809$). Contudo, o tempo de permanência no serviço de urgência dos doentes que recebem cetamina em contexto pré-hospitalar, em alternativa à morfina ou ao fentanil, poderá ser inferior ao desejável para uma vigilância clínica adequada, sobretudo no tratamento de condições dolorosas não cardiorrespiratórias isoladas. Embora a cetamina tenha demonstrado ser tão eficaz como a morfina ou o fentanil no grupo de controlo da dor pré-hospitalar, os autores questionaram o efeito da cetamina no tempo de permanência no SU, ou seja, questionam a sua adequação como analgésico pré-hospitalar, tendo em conta que o seu estudo demonstra que o tempo de permanência no hospital não é maior para os doentes que recebem cetamina pré-hospitalar versus morfina ou fentanil, quando a medicação é administrada apenas como analgésico para condições dolorosas isoladas. Todavia, Robinson et al. (2021) ressalvam que o seu estudo teve limitações devido à sua natureza retrospectiva e pelas limitações do conjunto de dados de investigação.

No E3 de Dove et al. (2021), os autores partiram da hipótese que a administração de cetamina através de nebulizador acionado por respiração na dose de 1,5 mg/kg proporcionaria melhor analgesia 30 minutos da sua administração, ou seja, o estado dissociativo característico da cetamina pode ser alcançado com doses entre 0,25 e 1,5 mg/kg, em comparação com os regimes de dosagem de 0,75 mg/kg e 1mg/kg em doentes adultos que se apresentam no SU com condições dolorosas agudas e crónicas. Assim, numa amostra de 120 doentes (40 por grupo: 0,75 mg/kg, 1 mg/kg e 1,5 mg/kg), cujas características a baseline no que respeita à idade, sexo, sinais vitais e pontuação inicial de dor foram semelhantes entre os 3 grupos. Para além disso, os 3 grupos mostram-se relativamente semelhantes no que concerne às queixas principais e diagnósticos finais. No entanto, o grupo da cetamina nebulizada a 0,75 mg/kg teve mais doentes com queixa de dor e exacerbação da dor crónica, e o grupo da cetamina nebulizada a 1,5 mg/kg teve mais doentes com dor abdominal. Ficou demonstrado que 30 minutos após a administração a alteração no score de dor foi semelhante entre os três grupos, apresentando um valor médio de 4,1. As reduções na pontuação da dor desde a baseline até 30 minutos foram clinicamente importantes para todos os doentes do estudo (diferenças superiores a 1,3 pontos). No entanto, não observaram diferenças nos valores médios de dor na escala de classificação numérica entre os 3 grupos aos 30 minutos. Dove et al. (2019) demonstraram que a administração de cetamina inalada resultou numa redução significativa da dor em todos os 3 grupos de dosagem e proporcionou um alívio da dor a curto prazo (até 120 minutos). No entanto, não conseguiram mostrar que a cetamina nebulizada administrada a 1,5 mg/kg proporcionou melhor alívio da dor em comparação com as doses de 0,75 mg/kg e 1 mg/kg para o controlo da dor a curto prazo no SU. Os 3 regimes de dosagem resultaram em

alterações semelhantes nas pontuações de dor aos 30 minutos e até aos 120 minutos, com uma alteração média na pontuação da dor de 4 pontos em cada grupo aos 30 minutos e de 5 pontos aos 120 minutos, maior do que o ponto de coorte mínimo clinicamente importante de 1,3 pontos. Numa perspetiva clínica, estas alterações na pontuação da dor traduzem-se em reduções na intensidade da dor de 45% e 56% nos pontos de tempo de 30 minutos e 120 minutos, respetivamente. O antagonismo do NMDA associado à potenciação dos recetores opioides é o principal responsável pelo papel da cetamina no tratamento de uma variedade de condições dolorosas agudas em casos de emergência. Na sua revisão sistemática, Balzer et al. (2021) com 8 ensaios aleatórios que incluíram, no total, 1.191 doentes, compararam a cetamina em dose baixa com a morfina demonstrou uma eficácia analgésica semelhante (até 60 minutos) e perfis de segurança comparáveis entre os dois fármacos no controlo da dor aguda no SU. Os regimes de dosagem de cetamina em dose subdissociativa no SU incluíam a dose intravenosa, a infusão curta e a infusão contínua. A utilização de cetamina em doses subdissociativas para o tratamento de uma variedade de dor aguda no SU foi aprovada pelo *American College of Emergency Physicians* (2021) e pela *American Academy of Emergency Medicine* (Motov et al., 2018). Quando o acesso intravenoso não está prontamente disponível ou é impossível de obter, a cetamina em dose subdissociativa pode ser administrada por via intranasal. A sensação desagradável de tomar um medicamento por via intranasal leva frequentemente os doentes adultos a recusarem este método de administração. No entanto, sugerem, de um modo geral, que diferentes doses de cetamina, mesmo que baixas, administradas por diferentes vias, são seguras e eficazes no controlo da dor. Verificou-se ainda, o mesmo nível de eficácia da cetamina intranasal e do fentanil intranasal no espaço de 30 minutos. Todavia, tendo em conta os resultados contraditórios a este respeito, as incertezas sobre a melhor via de administração e a dose mínima com a máxima eficácia, bem como a falta de estudos que abordem mais adultos, fazem com que esta seja uma área que merece mais investigação.

CONCLUSÃO

A cetamina, um antagonista do NMDA, tem sido amplamente estudada pela sua eficácia em analgesia. No entanto, a administração de cetamina por via intranasal, especialmente em adultos, só recentemente foi estudada e requer mais esclarecimentos em contexto de dor. Os estudos incluídos na presente revisão sistemática da literatura avaliaram a eficácia do uso da cetamina intranasal para redução da dor em situação de emergência e forneceram resultados importantes para a futura prática profissional na área, referindo que uma percentagem elevada dos doentes registou um alívio da dor clinicamente significativo. Ficou demonstrado que a aplicação da cetamina intranasal proporcionou uma redução rápida da dor quando administrada em adição ao óxido nitroso, com uma maior taxa de doentes a relatar uma redução significativa na pontuação da dor aos 15 e 30 minutos. Não ocorreram alterações clinicamente preocupantes nos sinais vitais e não ocorreram eventos adversos graves em nenhum dos grupos. Não foram encontradas qualquer diferença entre as 3 doses de cetamina administradas através de um nebulizador para o tratamento a curto prazo da dor moderada a grave no serviço de urgência (dor aos 30 minutos entre os grupos de 0,75 mg/kg e 1 mg/kg foi de 0,25; entre os grupos de 1 mg/kg e 1,5 mg/kg foi de 0,225; e entre os grupos de 0,75 mg/kg e 1,5 mg/kg foi de 0,025). Quando adicionada ao óxido nitroso, a cetamina intranasal proporcionou uma redução clinicamente significativa da dor e melhorou o conforto em comparação com o placebo intranasal, com menores eventos adversos.

Os resultados desta revisão sistemática sugerem que a cetamina administrada por via intranasal constitui uma opção eficaz e segura para o controlo da dor aguda em adultos no contexto de emergência, especialmente em situações em que o acesso intravenoso é difícil ou demorado. A eficácia analgésica demonstrada nos estudos, reforça o potencial da cetamina intranasal como alternativa viável aos opioides, permitindo uma intervenção rápida.

Do ponto de vista clínico, a sua utilização pode promover uma abordagem mais célere e eficaz no alívio da dor, reduzindo atrasos no tratamento analgésico ao doente. Além disso, a via intranasal facilita a administração por profissionais de saúde em contextos pré-hospitalares e em serviços de urgência sobrecarregados, aumentando a autonomia da equipa e a flexibilidade terapêutica. A tolerabilidade geral da cetamina intranasal é favorável, embora a monitorização de potenciais efeitos adversos, como náuseas, tonturas ou sintomas dissociativos ligeiros, deva ser considerada na prática assistencial.

Em suma, parece haver eficácia no uso de cetamina intranasal na redução da dor aguda em adultos em situação de emergência, existindo uma tendência para um melhor controlo da dor com a cetamina intranasal em comparação com os opioides. Não se pode afirmar que os resultados estejam totalmente esclarecidos, uma vez que são limitados pelo baixo número de estudos realizados e pelas limitadas indicações de dor estudadas em cada estudo. Como tal, é necessário a realização de mais estudos controlados randomizados para reforçar as evidências encontradas.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Conceptualização, M.A., M.G., M.M. e V.V.; tratamento de dados, M.A. e M.G.; análise formal, M.A., M.G., M.M. e V.V.; aquisição de financiamento, M.A., M.G., M.M. e V.V.; investigação, M.A. e M.G.; metodologia, M.A. e M.G.; administração do projeto, M.A. e M.G.; recursos, M.A. e M.G.; programas, M.A. e M.G.; supervisão, M.A., M.G. e F.G.; validação, M.A., M.G. e F.G.; visualização M.A., M.G., M.M., V.V. e F.G.; redação – preparação do rascunho original, M.A., M.G., M.M., V.V. e F.G.; redação – revisão e edição, M.A., M.G., M.M., V.V. e F.G.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não existir conflito de interesses.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andolfatto, G., Innes, K., Dick, W., Jenneson, S., Willman, E., Stenstrom, R., Zed, P. J., & Benoit, G. (2019). *Prehospital analgesia with intranasal ketamine (PAIN-K): A randomized double-blind trial in adults*. Annals of Emergency Medicine, 74:241–50. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2019.01.048>
- Baratloo, A., Mirbaha, S., Delavar Kasmaei, H., Payandemehr, P., Elmaraezy, A., & Negida, A. (2017). *Intravenous caffeine citrate vs. magnesium sulfate for reducing pain in patients with acute migraine headache; a prospective quasi-experimental study*. The Korean Journal of Pain, 30(3), 176. <https://doi.org/10.3344/kjp.2017.30.3.176>
- Baekgaard, J. S., Eskesen, T. G., Sillesen, M., Rasmussen, L. S., & Steinmetz, J. (2019). Ketamine as a Rapid Sequence Induction Agent in the Trauma Population: A Systematic Review. *Anesthesia and Analgesia*, 128(3), 504–510. <https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000003568>
- Cunha, M., & Santos, E. (2021). *Revisão sistemática da literatura com meta-análise: um guia prático para iniciantes*. Edições Esgotadas.
- Donato, H., & Donato, M. (2019). *Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática*. Acta Médica Portuguesa, 32(3), 227. <https://doi.org/10.20344/amp.11923>
- Dove D., Fassassi C., Davis A., Drapkin J., Butt M., Hossain R., Kabariti S., et al. (2021). *Comparison of Nebulized Ketamine at Three Different Dosing Regimens for Treating Painful Conditions in the Emergency Department: A Prospective, Randomized, Double-Blind Clinical Trial*. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2021.04.031>
- Graudins A, Meek R, Egerton-Warburton D, et al. (2015). *The PICHFORK (Pain in Children Fentanyl or Ketamine) trial: a randomized controlled trial comparing intranasal ketamine and fentanyl for the relief of moderate to severe pain in children with limb injuries*. Ann Emerg Med. 2015;65:248-254.e1. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.09.024>
- Huge H, Lauchart M, Magerl W, et al. (2012). *Effects of low-dose intranasal (S)- ketamine in patients with neuropathic pain*. Eur J Pain. 2010, 14, 387-394. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2009.08.002>
- Jordan Z, Lockwood C, Aromataris E, Munn Z. The updated JBI model for evidence-based healthcare. *The Joanna Briggs Institute*. 2016. <https://doi.org/10.1097/xeb.0000000000000155>
- Merelman AH, Perlmutter MC, Strayer RJ. (2019). *Alternatives to rapid sequence intubation: contemporary airway management with ketamine*. West J Emerg Med 2019; 20: 466-471. <https://doi.org/10.5811/westjem.2019.4.42753>
- Miller JP, Schauer SG, Ganem VJ, et al. (2015). *Low-dose ketamine vs morphine for acute pain in the ED: a randomized controlled trial*. Am J Emerg Med. 2015;33:402-408. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.12.058>
- Motov S, Strayer R, Hayes BD, et al. (2018). *The treatment of acute pain in the emergency department: a white paper position statement prepared for the American Academy of Emergency Medicine*. J Emerg Med. 2018;54:731-736. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.01.020>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., ... Moher, D. (2021). *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews*. BMJ (Clinical research ed.), 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Robinson EJ, Watanabe BL, Brown LH. (2020). *Ketamine for Prehospital Pain Management Does Not Prolong Emergency Department Length of Stay*. Prehosp Emerg Care;25(6):753-760. <https://doi.org/10.1080/10903127.2020.1819493>
- Seak, Y. S., Nor, J., Tuan Kamauzaman, T. H., Arithra, A., & Islam, M. A. (2021). *Efficacy and safety of intranasal ketamine for acute pain management in the emergency setting: A systematic review and meta-analysis*. Journal of Clinical Medicine, 10(17), 3978. <https://doi.org/10.3390/jcm10173978>
- Sepulveda Ramos, C., Thornburg, M., Long, K., Sharma, K., Roth, J., Lacatusu, D., Whitaker, R., Pacciulli, D., Moredo Loo, S., Manzoor, M., Tsang, Y.-Y., Molenaar, S., Sundar, K., & Jacobs, R. J. (sem data). *The Therapeutic Effects of Ketamine in Mental Health Disorders: A Narrative Review*. Cureus, 14(3), e23647. <https://doi.org/10.7759/cureus.23647>
- Tufanaru C, Munn Z, Aromataris E, Campbell J, Hopp L. Systematic reviews of effectiveness (2020). Aromataris E, Lockwood C, Porritt K, Pilla B, Jordan Z, editors. *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI; 2024. Available from: <https://synthesismanual.jbi.global>. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-24-03>
- Villanueva, M. T. (2017). Analgesia: Designing out opioid side effects. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 16(5), 311. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.68>