

Projeto de Pesquisa:

Influência da dextrocetamina, em baixas doses, sobre a taxa de supressão do eletroencefalograma.

Informações Preliminares**Responsável Principal**

CPF/Documento: 395.570.258-83	Nome: FILIPE MITSUO AKAMINE
Telefone: 85981503664	E-mail: fih@akamine.com.br

Instituição Proponente

CNPJ: 11.794.674/0001-21	Nome da Instituição: HOSPITAL SAO CARLOS LTDA
--------------------------	---

É um estudo internacional? Não

Assistentes

CPF/Documento	Nome
034.534.663-73	DANIEL GOMES DE MORAES NOBRE
058.332.033-33	Bruno Rocha Meireles

Equipe de Pesquisa

CPF/Documento	Nome
034.534.663-73	DANIEL GOMES DE MORAES NOBRE
058.332.033-33	Bruno Rocha Meireles

Área de Estudo**Grandes Áreas do Conhecimento (CNPq)**

- Grande Área 4. Ciências da Saúde

Propósito Principal do Estudo (OMS)

- Clínico

Título Público da Pesquisa: Influência da dextrocetamina, em baixas doses, sobre a taxa de supressão do eletroencefalograma.**Contato Público**

CPF/Documento	Nome	Telefone	E-mail
395.570.258-83	FILIPE MITSUO AKAMINE	85981503664	fih@akamine.com.br

Contato Científico: FILIPE MITSUO AKAMINE

Desenho de Estudo / Apoio Financeiro

Desenho do Estudo: Intervenção/Experimental

Condições de saúde ou problemas

Condição de saúde ou Problema

Intervenção anestésica

Descritores Gerais para as Condições de Saúde

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
Y48	Anestésicos e gases terapêuticos

DeCS:Descritores em Ciência da Saúde

Código DECS	Descrição DECS
D02.455.426.392.368367.652	cetamina
E01.370.376.300	ELETROENCEFALOGRAFIA

Descritores Específicos para as Condições de Saúde

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
Y48.1	Anestésicos por via parenteral

DeCS:Descritores em Ciência da Saúde

Código DECS	Descrição DECS
E01.370.376.300	ELETROENCEFALOGRAFIA

Tipo de Intervenção: Experimental

Natureza da Intervenção

- Fármaco/Medicamento/Vacina

Descritores da Intervenção

Descritores da Intervenção

Intervenções

Uso de cetamina em diferentes doses

Lista de CID

Código CID	Descrição CID
Y48.1	Anestésicos por via parenteral

Lista de DECS

Código DECS	Descrição DECS
D02.455.426.392.368367.652	cetamina

Fase

- Fase 4

Desenho:

Vinte pacientes adultos, ambos os sexos, com idade entre 20 e 50 anos, foram submetidos a anestesia geral venosa sítio efetor controlada, com BIS mantido entre 45 e 55, para realização da intubação traqueal. A seguir a dose de propofol foi aumentada até obtenção de uma TS entre 10% e 20%. Os pacientes foram aleatoriamente distribuídos em 2 grupos: Gc (controle) receberam solução fisiológica 0,9% iv e o grupo Gd (dextrocetamina) receberam 0,2mg.kg-1 iv de DC, ambos após obtenção da supressão. Nos dois grupos, avaliou-se 3 momentos: M0-antes da indução anestésica, M1- 3 minutos após estabilização da TS entre 10% e 20% e M2- 3 minutos após infusão da DC ou SF 0,9%.

Apoio Financeiro

CNPJ	Nome	E-mail	Telefone	Tipo
				Financiamento

Palavra Chave

Palavra-chave

Anestesia

Cetamina

Eletroencefalograma

Taxa de supressão

Detalhamento do Estudo

Resumo:

A dextrocetamina (DC) tem importante papel na modulação da dor em pacientes cirúrgicos. Entretanto, vários estudos evidenciam elevações importantes da atividade eletroencefalográfica (EEG) quando se utiliza dextrocetamina. A Taxa de supressão, uma variável EEG no domínio do tempo, é importante para determinar alterações de perfusão cerebral. O objetivo deste estudo é avaliar alterações na TS com a utilização de baixas doses de dextrocetamina. Vinte pacientes adultos, ambos os sexos, com idade entre 20 e 50 anos, serão submetidos a anestesia geral venosa sítio efetor controlada, com BIS mantido entre 45 e 55, para realização da intubação traqueal. A seguir a dose de propofol será aumentada até obtenção de uma TS entre 10% e 20%. Os pacientes serão aleatoriamente distribuídos em 2 grupos: Gc (controle) receberam solução fisiológica 0,9% iv e o grupo Gd (dextrocetamina) receberão 0,2mg.kg-1 iv de DC, ambos após obtenção da supressão. Nos dois grupos, serão avaliados 3 momentos: M0- antes da indução anestésica, M1- 3 minutos após estabilização da TS entre 10% e 20% e M2- 3 minutos após infusão da DC ou SF 0,9%. Os dados EEG obtidos serão analisados usando-se ANOVA, comparando-se tanto entre os momentos no mesmo grupo como entre os grupos nos momentos equivalentes, considerando-se como significante um p0,05.

Introdução:

A dextrocetamina (DC) é um fármaco que vem sendo utilizado como adjuvante durante anestesia geral por apresentar propriedades analgésicas e hipnóticas importantes, reduzindo, assim, requerimento de opioides e hipnóticos. Entretanto, vários estudos evidenciaram elevações importantes na atividade eletroencefalográfica causadas pelo uso de DC. O índice bispectral (BIS) é um parâmetro derivado da análise processada do eletroencefalograma, resultante da análise de três subparâmetros: surto-supressão, transformada de Fourier e bispectro. A DC é um antagonista do receptor NMDA (N-methyl-D-aspartate) comumente utilizado em anestesia geral. Apresenta um padrão reconhecível ao espectrograma, padrão de burst gamma na geração de inconsciência, com frequências slow delta (0.1-4Hz) e oscilações gamma (27-40 Hz). O objetivo deste estudo é avaliar a influência de baixas doses de DC, durante anestesia venosa total, sobre a taxa de supressão (TS) induzida durante anestesia venosa total (AVT).

Hipótese:

O uso de dextrocetamina (DC) em baixas doses pode alterar os valores da taxa de supressão e BIS.

Objetivo Primário:

O objetivo deste estudo é avaliar a influência de baixas doses de DC, durante anestesia venosa total, sobre a taxa de supressão (TS) induzida durante anestesia venosa total (AVT).

Metodologia Proposta:

Serão avaliados 20 pacientes, ambos os sexos, submetidos a operações sob anestesia geral, eletivas, estado físico P1 (American Society of Anesthesiologists), idade entre 20 e 50 anos e índice de massa corpórea entre 21 e 26kg.m-2. Os pacientes foram alocados em dois grupos: Gc (controle) e Gd (dextrocetamina), com 10 participantes em cada grupo, de forma randomizada, por método de randomização restrita (sequencial). Gc - Bolus de SF 0,9% iv, em um volume de 10 ml. Gd - Bolus de 0,2mg.kg-1 iv de DC, preparada para um volume 10ml em solução fisiológica a 0,9% (SF 0,9%). Em ambos os grupos, as soluções foram infundidas em 60 segundos. Serão utilizados: Eletroencefalograma processado- BIS Vista®, com leituras do índice bispectral (BIS), taxa de supressão (TS) e eletromiografia (EMG). Os eletrodos foram adaptados nos seguintes pontos FPz (referencial-eletrodo 1), FP2 (terra virtual-eletrodo 2), F8 (eletrodo 4) e FT10 (eletrodo 3) - (Figura 1); Analisador de gases anestésicos; Eletrocardiograma em dois canais-DII e V5; Oxímetro de pulso; Capnógrafo; Pressão arterial não invasiva automática; Aquecedor de ar térmico forçado convectivo; Bomba de infusão com programação sítio efetor (SE), utilizando-se os seguintes modelos farmacocinéticos: Minto, para o remifentanil e Schnider, para o propofol; Termômetro com sensor nasofaríngeo; Nenhum dos pacientes receberá medicação pré-anestésica. Todos serão submetidos aos efeitos da mesma técnica anestésica. Após punção venosa no membro superior direito com cateter 20G, será instalado, em todos os pacientes, solução de ringer lactato (RL), 2ml.kg-1 para reposição do jejum e 4ml.kg-1 para reposição das perdas no intraoperatório. Em ambos os grupos, será realizada pré-oxigenação com oxigênio a 80%, sob máscara, 5 minutos antes das infusões dos fármacos até imediatamente antes da intubação orotraqueal (IOT). A indução anestésica será realizada com sufentanil 0,3µg.kg-1 por via venosa, com infusões simultâneas, também por via venosa, de propofol, sítio efetor controlada (Se), com alvo inicial de 3,0g.mL-1 e cloridrato de remifentanil (Se), com alvo inicial de 3ng.mL-1 até que o valor do BIS atinja 40. Caso o BIS não atinja 40, a concentração Se do remifentanil seria aumentada de 0,5g.mL-1 em 0,5g.mL-1 até que se obtenha um BIS de 40. Neste momento será fixada a concentração, Se, do cloridrato de remifentanil e realizada a IOT. Após a IOT, a frequência respiratória será ajustada para manter PETCO2 entre 35mmHg e 40mmHg. Será fixada FIO2 de 35% e volume corrente de 8ml.kg-1. A ventilação será realizada em sistema circular com reabsorvedor de CO2 e as infusões de propofol e remifentanil serão ajustadas para manter um BIS no intervalo fechado de 45 a 60. A seguir, modificações nas concentrações de propofol serão realizadas de 0,5g.mL-1 em 0,5g.mL-1, com variações subsequentes somente efetuadas 2 minutos após atingida a concentração no sítio efetor, objetivando-se determinar uma taxa de supressão entre 10% e 20%. Não será utilizado bloqueador neuromuscular pela possibilidade de interferência nos valores processados do eletroencefalograma. Para fins de estudos clínicos e avaliação estatística, serão analisados 3 momentos, em cada grupo: 1) M0 – Imediatamente antes da pré-oxigenação. 2) M1 – 3 minutos após estabilização da TS entre 10% e 20%. 3) M2 – 3 minutos após infusão da dextrocetamina ou solução fisiológica a 0,9%. Em cada momento citado, serão anotadas as seguintes variáveis: BIS, Eletromiografia (EMG) e TS.

Critério de Inclusão:

Foram avaliados 20 pacientes, ambos os sexos, submetidos a operações sob anestesia geral, eletivas, estado físico P1 (American Society of Anesthesiologists), idade entre 20 e 50 anos e índice de massa corpórea entre 21 e 26kg.m-2. Todos os pacientes foram previamente submetidos a avaliações clínica e laboratorial no pré-operatório.

Riscos:

para a realização deste estudo, nós colocaremos em você um aparelho que vai analisar o cérebro. Este aparelho tem um sensor que será colado na sua testa e levará a informação do cérebro através de uns fios para que estas informações possam ser analisadas, dando maior esclarecimento sobre como está se comportando o seu cérebro. Será induzido um maior aprofundamento da anestesia, com aumento das doses das medicações, de forma monitorada, o qual não apresenta risco, por ser transitório; então, poderá ser avaliado o efeito cerebral quando colocamos na sua veia uma medicação chamada dextrocetamina. Esta medicação, da dose aplicada, não está associada a agitação; pode ser observado pequenos aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, mas é pouco provável quando nós usamos estas doses (0,050 mg.kg-1, 0,125 mg.kg-1 ou 0,250 mg.kg-1).

Benefícios:

Compreensão do efeito da dextrocetamina (DC) em relação ao eletroencefalograma e a taxa de supressão.

Metodologia de Análise de Dados:

Os dados obtidos serão comparados tanto entre os momentos no mesmo grupo como entre os grupos nos momentos equivalentes. O cálculo do tamanho da amostra será realizado considerando-se um erro =5%, erro =20%, uma diferença a ser detectada de 3%, desvio padrão de 2 e um teste de hipótese bicaudal, o que resultará em 7 pacientes para cada grupo. Na análise estatística serão utilizadas estatísticas descritivas, gráfico e análise de variância com medidas repetidas. Considerou-se como significativo p0,05. A análise estatística será realizada com o programa SPSS, versão 26.0.

Desfecho Primário:

A influência de baixas doses de dextrocetamina (DC), durante anestesia venosa total, sobre a taxa de supressão (TS) induzida durante anestesia venosa total (AVT)

Tamanho da Amostra no Brasil: 20

Países de Recrutamento

País de Origem do Estudo	País	Nº de participantes da pesquisa
Sim	BRASIL	20

Outras Informações

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)?

Não

Informe o número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa:

20

Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro

ID Grupo	Nº de Indivíduos	Intervenções a serem realizadas
Gd	10	Dextrocetamina
Gc	10	Controle

O Estudo é Multicêntrico no Brasil?

Não

Propõe dispensa do TCLE?

Não

Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco?

Não

Cronograma de Execução

Identificação da Etapa	Início (DD/MM/AAAA)	Término (DD/MM/AAAA)
Revisão final	01/09/2022	15/09/2022
Conclusão do trabalho	16/09/2022	30/09/2022
Redação do manuscrito	28/08/2022	30/08/2022
Coleção de dados	15/08/2022	28/08/2022
Levantamento bibliográfico	30/07/2022	15/08/2022
Análise dos resultados	30/08/2022	31/08/2022
Submissão em jornal científico	01/10/2022	18/10/2022
Submissão ao comitê de ética	02/08/2022	08/08/2022

Orçamento Financeiro

Identificação de Orçamento	Tipo	Valor em Reais (R\$)
Estatístico para análise	Custeio	R\$ 800,00
Sensor do BIS - 20 unidades	Custeio	R\$ 2.600,00
Total em R\$		R\$ 3.400,00

Outras informações, justificativas ou considerações a critério do pesquisador:

Despesa de responsabilidade do pesquisador

Bibliografia:

1.Himmelseher S, Durieux M. Ketamine for perioperative pain management. Anesthesiology. 2005;102;211-220. 2.Nunes RR, Chaves IMM, Alencar JCG. Índice bispectral e outros parâmetros derivados do eletroencefalograma: uma atualização. Rev Bras Anesthesiol. 2012;62:105-117. 3.Akeju O, Song AH, Hamilos AE, Pavone KJ, Flores FJ, Brown EN, Purdon PL. Electroencephalogram signatures of ketamine anesthesia-induced unconsciousness. Clin Neurophysiol. 2016 Jun;127(6):2414-22. 4.Chang OLB, Kreuzer M, Morgen DF et al. Ketamine Associated Intraoperative Electroencephalographic Signatures of Elderly Patients With and Without Preoperative Cognitive Impairment. Anesth Analg [Internet], 2022 [acesso em 28 jul 2022]; Ahead of Print. doi: 10.1213/ANE.0000000000005875. 5.Nunes RR, Nora FS, Dumaesq DMH. Influência da anestesia venosa total, entropia e laparoscopia sobre o estresse oxidativo. Rev Bras Anesthesiol. 2012;62:484-501. 6.Nunes RR, Cavalcante SL et al. Influência do bloqueio neuromuscular despolarizante no BIS. São Paulo Med J. 2007;125:125. 7.Mendes FF, Luft A. S(+) cetamina em baixas doses: atualização. Rev Bras Anesthesiol. 2005;55:460-468. 8.Kaur S, Saroa R, Aggarwal S. Effect of intraoperative infusion of low-dose ketamine on management of postoperative analgesia. Journal of Natural Science, Biology and Medicine. 2015; 6(2): 378-382. 9.Snijdelaar DG, Cornelisse HB, Schmid RL et al. A randomised, controlled study of perioperative low dose s(+)-ketamine in combination with postoperative patient-controlled s(+)-ketamine and morphine after radical prostatectomy. Anaesthesia. 2004;59:222-228. 10.Glass PS, Bloom M, Kears L. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. Anesthesiology. 1997;86:836-847. 11.Brown EN, Lydic R Schiff ND. General anesthesia, sleep and coma. N Engl J Med. 2010;363:2638-2650. 12.Hirota K, Kubota T, Ishihara H et al. The effects of nitrous oxide and ketamine on the bispectral index and 95% spectral edge frequency during propofol-fentanil anaesthesia. Eur J Anaesthesiol. 1999;16:779-783. 13.Dahaba AA. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state, Anesth Analg. 2005;101:765-773. 14.Sengupta S, Ghosh S, Rudra A, et al. Effect of ketamine on bispectral index during propofol-fentanil anesthesia: a randomized controlled study. Middle East J Anesthesiol. 2011;21:391-395. 15.Nonaka A, Makino K, Suzuki, et al. Low doses of ketamine have no effect on bispectral index during stable propofol -remifentanil anesthesia. Masui. 2012;61:364-367. 16.Watson PL, Shintani AK, Tyson R et al. Presence of electroencephalogram burst suppression in sedated, critically ill patients is associated with increased mortality. Crit Care Med. 2008;36:3137-3177. 17.Lopes Jr L, Nunes RR, Cavalcante SL et al. The influence of low s(+) ketamine doses on electroencephalogram during total intravenous anesthesia. Eur J Anaesthesiol. 2020 June;37:67 (e-Supplement 58). 18.Puri GD, Agarwal J, Solanki A et al. Cerebral venous congestion during cardiopulmonary by-pass: role of bispectral index monitoring. Perfusion. 2008;23:153-155. 19.Fernández Suárez FE, Tamargo LA, Álvarez AG. Cambios en el índice bispectral (BIS) em uma parada circulatória durante la circulación extracorpórea. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2011;58:254-263. 20.Young GB. The EEG in coma. J Clin Neurophysiol. 2000;17:473-485. 21.Koenig MA, Kaplan PW, Thakor NV. Clinical neurophysiologic monitoring and brain injury from cardiac arrest. Neurol Clin. 2006;24:89-106.

Upload de Documentos

Arquivo Anexos:

Tipo	Arquivo
Cronograma	Cronograma_TS_cetamina_ok.docx
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_TS_dextrocetamina_ok.doc
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_TS_dextrocetamina_ok_ok.docx
Outros	Ciencia_TS_cetamina.pdf
Declaração de concordância	declaracao.pdf
Folha de Rosto	Folha_rosto_TS_Cetamina.pdf
Cronograma	Cronograma_TS_dextrocetamina_ok.docx
Orçamento	orca.doc
Orçamento	Orcamento_TS_dextrocetamina_ok.doc
Cronograma	cronograma.docx
Outros	Anuencia_TS_cetamina.pdf
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura_TS_CETAMINA_OK.docx
Brochura Pesquisa	Brochura_TS_CETAMINA.pdf

Finalizar

Manter sigilo da integra do projeto de pesquisa: Sim

Prazo: Até a publicação dos resultados