



HOSPITAL SÃO CARLOS

**EFEITOS DA CETAMINA S(+) SOBRE O ELETROENCEFALOGRAMA
PSISEDLine E NÍVEIS DE SEDAÇÃO.**

DANIEL GOMES DE MORAES NOBRE

BRUNO ROCHA MEIRELES

FILIPPE MITSUO AKAMINE

FORTALEZA

2022

RESUMO:

A cetamina s(+) tem importante papel na modulação da dor em pacientes cirúrgicos. Entretanto, a sua utilização intraoperatória poderá não validar os índices de adequação anestésica baseados no eletroencefalograma. Este trabalho terá como objetivo avaliar a relação entre níveis de sedação produzido por baixas doses de cetamina s(+) bem como as variáveis eletroencefalográficas: PSI, eletromiografia (EMG) e taxa de supressão. Participarão do estudo 30 pacientes adultos, de ambos os sexos, com idades variando de 22 a 46 anos, estado físico P1, índice de massa corpórea entre 22 e 26 kg.m⁻², programados para operações eletivas, independente do porte cirúrgico, os quais serão submetidos a bloqueio regional unilateral de membros superiores ou inferiores, no período de julho a agosto de 2022. Serão excluídos do protocolo, pacientes em uso de medicamentos que afetem a atividade eletroencefalográfica. Os pacientes serão alocados eletronicamente de modo aleatório, não encobertos, em três grupos. No grupo G1 (10 pacientes), receberão cetamina s (+) na dose de 0,050mg.kg⁻¹, G2 (10 pacientes), receberão cetamina s (+) na dose de 0,125mg.kg⁻¹ e G3 (10 pacientes), receberão cetamina s (+) na dose de 0,250mg.kg⁻¹. Em todos os grupos, a cetamina s (+) será administrada por via venosa na sala de operação, durante um intervalo de 20 segundos, antes da realização do bloqueio. O nível de sedação será avaliado antes da administração da cetamina s (+) - (momento 1-M1) e 02 minutos após o término da administração da cetamina s (+) - (momento 2-M2). Os seguintes parâmetros eletroencefalográficos serão anotados: PSI, eletromiografia (EMG) e taxa de supressão de surtos.

Palavras-Chave: Anestesia; Cetamina; Eletroencefalograma.

1. INTRODUÇÃO:

O PSI (*patient state index*) foi desenvolvido para avaliar a profundidade da anestesia. É baseado na avaliação quantitativa multivariada do eletroencefalograma a partir da região frontotemporal bilateral. Tem sido demonstrado que o PSI correlaciona-se significativamente com a profundidade da anestesia tanto para agentes inalatórios como venosos (DROVER; LEMMENS; PIERCE et al., 2002). A cetamina s(+), apesar de apresentar um importante papel na modulação da dor no intraoperatório, pós-operatório e na terapêutica de fenômenos nociceptivos de natureza crônica, aspecto importante na conduta atual em pacientes cirúrgicos e oncológicos, não valida o sinal do BIS e entropias (DE KOCH; LAVAND'HOMME; WATERLOOS, 2001; HANS; DEWANDRE; BRICHANT et al., 2005).

A cetamina s(+) está associada a certos padrões específicos na atividade elétrica cerebral, os quais podem ser evidenciados com o uso do PSI-SEDLine, por exemplo, há um aumento na potência de ondas gama e teta, com redução no espectro alfa e beta (AKEJU; SONG; HAMILOS et al., 2016). Ademais, quanto ao uso clínico do PSI, estudos demonstram que, após uso de cetamina s(+), pode haver aumento do seu valor (CHANG; KREUZER; MORGEN et al., 2022).

O objetivo do estudo foi avaliar a relação entre níveis de sedação produzidos pela administração de baixas doses de cetamina s(+), bem como as variáveis eletroencefalográficas: PSI, EMG e taxa de supressão.

2. Objetivo geral

Avaliar a resposta elétrica do sistema nervoso central após uso venoso da cetamina s(+).

3. Método

Trata-se de um estudo de intervenção, controlado e randomizado, o qual será realizado após aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos. O estudo será desenvolvido em um hospital privado, situado na cidade de Fortaleza-Ceará-Brasil no período entre julho e outubro de 2022.

Participarão do estudo 30 pacientes adultos, de ambos os sexos, com idades variando de 22 a 46 anos, estado físico P1, índice de massa corpórea entre 22 e 26 kg.m⁻², programados para operações eletivas, independente do porte cirúrgico, os quais serão submetidos a bloqueio regional unilateral de membros superiores ou inferiores, no período de agosto a outubro de 2022. Serão excluídos do protocolo, pacientes em uso de medicamentos que afetem a atividade eletroencefalográfica.

Os pacientes serão alocados eletronicamente de modo aleatório, não encobertos, em três grupos. No grupo G1 (10 pacientes), receberão cetamina s (+) na dose de 0,050mg.kg⁻¹, G2 (10 pacientes), receberão cetamina s (+) na dose de 0,125mg.kg⁻¹ e G3 (10 pacientes), receberão cetamina s (+) na dose de 0,250mg.kg⁻¹. Em todos os grupos, a cetamina s (+) será administrada por via venosa na sala de operação, durante um intervalo de 20 segundos, antes da realização do bloqueio.

O nível de sedação será avaliado antes da administração da cetamina s (+) - (momento 1-M1) e 02 minutos após o término da administração da cetamina s (+) - (momento 2-M2) utilizando-se a seguinte escala de alerta-sedação:

- 5- Resposta imediata quando solicitado pelo nome. Fala normal, expressão facial normal e olhos abertos sem queda das pálpebras;
- 4- Resposta letárgica quando solicitado pelo nome, fala lenta, expressão facial relaxada e olhos embassados ou com discreta expressão facial;
- 3- Resposta somente quando solicitado pelo nome em voz alta ou repetidas vezes. Fala com pronúncia indistinta, ininteligível, expressão facial relaxada e olhos embassados com ptose;

- 2- Resposta somente a estímulos táteis, fala com poucas palavras compreensíveis e;
- 1- Não responde a estímulos táteis.

Em todos os pacientes será utilizado cateter nasal com fluxo de O₂ de 1L.min⁻¹. O eletroencefalograma (EEG) processado monitorizará continuamente a atividade elétrica do sistema nervoso usando-se a um monitor PSISEDLine, com algoritmo específico baseado na análise de frequência na faixa de 0,5Hz-50Hz, com atualização a cada 1,25 s. Os eletrodos serão posicionados em uma montagem referencial bilateral em 4 canais (FP1, FP2, F7 e F8), com eletrodo de referência na posição FPz, além do terra virtual, sendo realizado teste de impedância automático para todos os canais.

Os valores do PSI variam de 0-100, sendo recomendado entre 25 e 50 durante anestesia geral. Os seguintes parâmetros eletroencefalográficos serão anotados: PSI, eletromiografia (EMG) e taxa de supressão de surtos. Mensuração das variáveis como pressão arterial não invasiva, frequência cardíaca e saturação periférica da hemoglobina serão realizadas em todos os pacientes nos momentos M1 e M2.

4. Riscos e benefícios

A dextrocetamina em doses baixas, como as doses utilizadas neste estudo, pode causar mínima estimulação simpática, com discreto aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial.

Os potenciais benefícios para as doses de dextrocetamina e monitorização do eletroencefalograma são: redução da hiperalgesia, melhor controle da dor no pós-operatório e melhor monitorização do sistema nervoso central no intraoperatório.

5. Análise estatística

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado estatisticamente, considerando-se tanto a variável mais importante como aquela de maior variabilidade. Para uma análise contendo 3 tratamentos e 2 momentos de observação (feitos no mesmo paciente) utiliza-se um modelo de análise de variância com medidas repetidas. Esse modelo em sua forma mais complexa possui 14 parâmetros a serem estimados, portanto será necessário um número mínimo de 48 observações, ou $48/6=8$ pacientes por tratamento, para se ter uma boa confiabilidade. Assim, os dados eletroencefalográficos obtidos serão analisados, usando-se ANOVA para medidas repetidas e p-valor ajustado para comparações múltiplas pelo teste de Tukey, considerando-se como significativo um p-valor menor que 5%. Será utilizado, também, a correlação de Spearman(i) para avaliar níveis de sedação e as potências relativas.

6. Bibliografia

Akeju O, Song AH, Hamilos AE et al. Electroencephalogram signatures of ketamine anesthesia-induced unconsciousness. Clin Neurophysiol, 2016; 127(6), 2414-2422.

Cavalcante SL, Nunes RR. Avaliação dos parâmetros derivados do eletroencefalograma durante administração de diferentes concentrações de óxido nítrico. Rev Bras Anesthesiol, 2003;53: 1-8.

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.

De Koch M, Lavand'Homme P, Waterloos H. "Balanced analgesia" in the perioperative period: is there a place for ketamine?. Pain, 2001;92:373-380.

Drover D. Patient state index. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, 2006;20:121-128.

Drover DR, Lemmens HJ, Pierce ET et al. Patient state index: titration of delivery and recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology, 2002;97:82-89.

Drover RD, Plourde G, Loyd G et al. Validation of the EEG electrode placement for the patient state index (PSI). Anesthesiology, 2004;A-322.

Hans P, Dewandre PY, Brichant JF et al. Comparative effects of ketamine on bispectral index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia. Br J anaesth, 2005;94:336-340.

Hiroka K. Special cases: ketamine, nitrous oxide and xenon. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, 2006;20:69-79.

Hirota K, Kubota T, Ishihara et al. The effects of nitrous oxide and ketamine on the bispectral index and 95% spectral edge frequency during propofol-fentanyl anaesthesia. European Journal of Anaesthesiology, 1999;16:779-783.

Kubota K, Hirota K, Yoshida H et al. Effects of sedatives on noradrenaline release from the medial prefrontal cortex in rats –GABA-A receptor activator vs NMDA receptor inhibitor. *Psychopharmacology*, 1999;146:335-338.

Nokata A, Makino K, Suzuki S et al. Low doses of ketamine have no effect on bispectral index during stable propofol-remifentanyl anesthesia. *Masui*, 2012;61:364-367.

Nunes RR, Almeida MP, Sleight JW. Entropia espectral: um novo método para adequação anestésica. *Rev Bras Anesthesiol*, 2004;54:404-422.

Nunes RR, Cavalcante SL, Franco SB. Efeitos da sedação produzida pela associação midazolam e cetamina S (+) sobre as variáveis eletroencefalográficas. *Rev Bras Anesthesiol*, 2011;61:304-310.

Nunes RR, Chaves IMM, Alencar JCG et al. Índice bispectral e outros parâmetros processados do eletroencefalograma: uma atualização!. *Rev Bras Anesthesiol*, 2012;62:111-117.

7. Equipe técnica

Pesquisador	Área de atuação	Instituição	Atuação
Daniel Gomes de Moraes Nobre	Médico	São Carlos	Pesquisador
Filipe Mitsuo Akamine	Médico	São Carlos	Pesquisador
Bruno Rocha Meireles	Médico	São Carlos	Pesquisador

8. Orçamento

Material permanente e equipamentos

Especificações	Preço unitário em R\$	Quantidade	Valor em R\$
PSI-SEDLine Masimo Root®	Disponível	01	
Sensor BIS adulto-04 eletrodos	130,00	30	3.900,00
Eletrocardiograma	Disponível	01	
Oxímetro de pulso	Disponível	01	
Monitor pressão arterial não invasiva	Disponível	02	
Aquecedor-ar térmico convectivo	Disponível	01	
Sub-total			3.900,00

Serviço de terceiro

Especificação	Unidade	Quantidade	Valor em R\$
Carlos Robson Medeiros-estatístico			1.000,00
Subtotal			1.000,00

Total geral..... R\$ 4.900,00*

*Despesas de responsabilidade do pesquisador

9. Cronograma físico

Atividades	Meses			
	1	2	3	4
Levantamento bibliográfico	X	X		
Submissão ao comitê de ética e pesquisa		X		
Coleção de dados		X		
Redação do manuscrito		X		
Análise dos resultados		X		
Revisão final			X	
Conclusão do trabalho			X	
Submissão do trabalho em jornal científico				X

Obs: A coleta de dados da pesquisa só terá início a partir da aprovação do CEP/CONEP.

Obs: Mês 1 refere-se a julho.