



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA E BIOQUÍMICA

MARY LUCY FERRAZ MAIA

**USO DE CETAMINA COMO SEDOANALGESIA E SUA REPERCUSSÃO CLÍNICO-
COMPORTAMENTAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS CRITICAMENTE DOENTES.**

BELÉM-PA

2023



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA E BIOQUÍMICA

**USO DE CETAMINA COMO SEDOANALGESIA E SUA REPERCUSSÃO CLÍNICO-
COMPORTAMENTAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS CRITICAMENTE DOENTES.**

Autora: Mary Lucy Ferraz Maia

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Cristiane do Socorro Ferraz Maia

Coorientadora: Prof.^a Dr. Enéas de Andrade Fontes Jr

Documento de Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-graduação em
Farmacologia e Bioquímica do Instituto
de Ciências Biológicas da Universidade
Federal do Pará como requisito para a
obtenção do título de Mestre em
Farmacologia e Bioquímica.

BELÉM-PA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

L943u Lucy Ferraz Maia, Mary.
USO DE CETAMINA COMO SEDOANALGESIA E SUA
REPERCUSSÃO CLÍNICO-COMPORTAMENTAL EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS CRITICAMENTE DOENTES. /
Mary Lucy Ferraz Maia, Cristiane do. — 2023.
66 f. : il. color.

Orientador(a): Prof^ª. Dra. Cristiane do Socorro Ferraz Maia
Coorientação: Prof^ª. Dra. Enéas de Andrade Fontes Jr
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará,
Instituto de Ciências Biológicas, Programa de Pós-graduação em
Farmacologia e Bioquímica, Belém, 2023.

1. CETAMINA. 2. SEDAÇÃO. 3. PEDIATRIA. 4.
PACIENTE CRÍTICO. 5. NEUROCOMPORTAMENTO. I.
Título.

CDD 610

DEDICATÓRIA/AGRADECIMENTOS

Dedico esta tese a minha orientadora e irmã que sempre me incentivou a realizar a pós-graduação *stricto senso*, afirmando que eu era capaz, “eu realmente consegui”.

Dedico aos meus filhos, Fernanda Maia e Marcelo Maia, pelo apoio de sempre e por entenderem os momentos que não estava ao lado deles.

Dedico em especial a minha mãe, meu exemplo em vida.

Agradeço a toda minha família pelo carinho nas horas necessárias e ao meu parceiro Fabio Geraldo Andrade por entender, apoiar e celebrar minhas conquistas.

Agradeço minha parceira Jackeline, por estar sempre junto comigo em todos os processos e Kissila Machado que me apoiou como mestranda e sempre me ajudando.

Agradeço aos membros do LAFICO, UFPA, UEPA e laboratórios parceiros, incríveis e admiráveis professores, colegas mestrandos, doutorandos, alunos de iniciação científica, que tornaram esse período mais alegre/descontraído e enriquecedor.

Agradeço ao time da UTIP médicos, enfermeiros, pacientes e familiares por seu apoio a este estudo.

Agradeço aos professores do programa FARMABIO pela transferência de conhecimento.

RESUMO

O desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) é vulnerável a estímulos como drogas psicotrópicas. Processos de sedação durante o período de desenvolvimento são frequentes em unidades de terapia intensiva (UTI), nas quais o uso do agente sedativo ainda é um desafio para a equipe da UTI. A cetamina tem sido indicada para sedação em crianças gravemente enfermas com instabilidades hemodinâmicas e ventilatórias, mas as possíveis consequências neurocomportamentais relacionadas a esse uso ainda são incertas. Este trabalho investigou as alterações comportamentais em paciente pediátrico gravemente enfermo submetido à sedação com cetamina em uma UTI pediátrica. Para isso, foi selecionado um grupo submetido à sedação por cetamina (grupo teste) por 5 dias e o grupo controle foram aqueles pacientes submetidos à sedação por outros agentes não cetamina, como midazolan, fentanil, propofol e dexmedetomidina. Foram analisadas as escalas Comfort Behavioral Scale (Comfort-B), Withdraw Assessment Tool 1 (WAT-1) e Cornell Assessment of Pediatric Delirium (CAPD). Os resultados demonstraram que nas crianças submetidas ao protocolo da cetamina foi evidenciado um aumento de agitação na escala de avaliação de sedação na escala Comfort-B. Ao ser avaliado síndrome de abstinência a escala WAT-1 indica maior característica da presença da síndrome com ocorrência até o quinto dia pós-sedação. Na escala CAPD as crianças apresentaram maiores níveis de delirium mesmo após 15 dias do desmame da sedação, quando comparado ao grupo controle. Esses dados em conjunto demonstram os riscos comportamentais relacionados ao protocolo de sedação com cetamina em crianças gravemente doentes durante o período de neurodesenvolvimento.

Palavras-chave: Cetamina, síndrome de abstinência, sedação, delirium, paciente crítico pediátrico.

ABSTRACT

Developing central nervous system (CNS) is vulnerable to stimuli such as psychotropic drugs. Sedation processes during the developmental period are frequent in intensive care units (ICU), in which the use of the sedative agent is still a challenge for the ICU team. Ketamine has been indicated for sedation in critically ill children with hemodynamic and ventilatory instabilities, but the possible neurobehavioral consequences related to this use are still uncertain. This paper investigated behavioral alterations in critically ill pediatric patient submitted to ketamine sedation in a pediatric ICU. For this, the group submitted to sedation by ketamine (group test) for 5 days and the control group were those patients submitted to sedation by other non-ketamine agents were selected such as midazolam, fentanyl, propofol, and dexmedetomidine. The Comfort Behavioral Scale (Comfort-B), Withdraw Assessment Tool 1 (Wat-1 and Cornell Assessment of Pediatric Delirium (CAPD) scales were analyzed. The results showed that children submitted to the ketamine protocol, there was an agitation increase in the sedation evaluation Comfort-B scale. When assessing the withdrawal syndrome, the WAT-1 scale indicates the higher characteristic of the syndrome that occurs up to the fifth day after sedation suspension. On the CAPD scale, children showed higher levels of delirium even 15 days after weaning from sedation, when compared to the control group. These data together demonstrate the behavioral risks related to the ketamine sedation protocol in critically ill children during the neurodevelopmental period.

Keywords: Ketamine, Sedation, sedation, Behavioral impairment, Delirium, Withdrawal syndrome, pediatric critical patient

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Desenvolvimento das funções cerebrais e habilidades cognitivas na infância

Figura 2 – principais processos de neurodesenvolvimento

Figura 3 – Sobreposição de sinais comportamentais em dor, sedação, síndrome de abstinência e delirium

Figura 4 – Estruturas enantioméricas da cetamina

Figura 5 – Produtos de biotransformação da cetamina

Figura 6 – Mecanismo de ação

Figura 7 – Neurotransmissores e seus efeito causados pela cetamina

Figura 8 – Estratégia da pesquisa bibliométrica

Figura 9 – Tipo de estudo por década (A) e série histórica anual de publicações (B)

Figura 10 – Conexão entre as palavras-chave (A) e o número absoluto de citações das principais palavras-chave (B)

Figura 11 - Protocolo da pesquisa

Figura 12- *Escala Comfort Behavioral (COMFORT-B)*

Figura 13- *Escala Withdraw Assessment Tool 1 (WAT-1)*

Figura 14- *Escala Cornell Assessment of Pediatric Delirium (CAPD)*

Figura 15 - Faixa etária em meses das crianças submetidas ao procedimento anestésico em UTIP

Figura 16 - Dose administrada de cetamina (mcg/kg/min) no primeiro (D1), segundo (D2) e quinto (D5) dia de sedação em UTIP

Figura 17 – Avaliação da escala Comfort Behavioral (Comfort-B) após utilização de anestésicos em crianças criticamente doentes

Figura 18 - Avaliação da escala withdraw assessment tool 1 (WAT-1) após utilização de anestésicos em crianças criticamente doentes

Figura 19 - Avaliação da escala cornell assessment of pediatric delirium (CAPD) após utilização de anestésicos em crianças criticamente doentes

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características demográficas e mortalidade de acordo com grupo em pacientes em ventilação invasiva e com sedoanalgesia.

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1 – Escalas Comfort-B, WAT-1 e CAPD.

LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS

OMS: Organização mundial de saúde

ECA: Estatuto da criança e do adolescente

SNC: Sistema Nervoso Central

UTIP: Unidade de terapia intensiva pediátrica

FDA: Food and drug administration

PCP: Fenciclidina

NMDA: N-metil-D-aspartato

NMDAr: Receptor de N-metil-D-aspartato

VPM: Ventilação pulmonar mecânica

AS: Síndrome de abstinência

ESPANIC: European society of pediatric and neonatal intensive care

SCCM: Society of critical care medicine

FSCMPA: Fundação santa casa de misericórdia do Pará

GABA: Ácido gama-aminobutírico

AMPA: Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico

SNC: Sistema nervoso central

COMFORT-B: Comfort behavioral

CAPD: Cornell assessment of pediatric delirium

D: Dia

NIH: Instituto nacional de saúde

CPF: Córtex pré-frontal

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. OBJETIVOS	29
3. MATERIAIS E MÉTODOS	31
3.1 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA	32
3.2 TIPO DE ESTUDO.....	32
3.3 AMOSTRA	32
3.3.1 Critérios de inclusão	33
3.3.2 Critérios de exclusão	33
3.4 ANÁLISES COMPORTAMENTAIS	33
3.4.1. Escala de avaliação de sedação.....	34
3.4.2. Avaliação de abstinência.....	35
3.4.3. Avaliação de delirium	37
3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
4. RESULTADOS	39
5. DISCUSSÃO	49
6. CONCLUSÃO.....	54
7. REFERÊNCIAS.....	55
8. ACEITE DO COMITE DE ÉTICA E PESQUISA	66
9. COMPROVANTE DE SUBMISSÃO/ACEITE DE ARTIGO CIENTÍFICO..	67



I.INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A infância, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) é o início da vida do ser humano, compreendida entre o nascimento e 12 anos de idade. Segundo o Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA), Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990, em seu Artigo 2º “considera-se criança, para os efeitos desta Lei, a pessoa até doze anos de idade incompletos, e adolescente aquela entre doze e dezoito anos de idade”. Sabe-se que neste período inicial da vida, as experiências vividas podem afetar profundamente o desenvolvimento físico, mental, social e emocional destas pessoas (OMS, 2006; BRASIL, 1990).

Segundo Gilmore et al. (2018), o período do nascimento até os 2 primeiros anos de vida é extremamente importante para o desenvolvimento e estabelecimento das habilidades cognitivas e comportamentais (GILMORE et al., 2018; Figura 1). Neste estágio, o cérebro humano sofre alterações de morfologia, volume, composição e função durante o processo de desenvolvimento e maturação do sistema nervoso central (SNC). Essas mudanças são fundamentais para o estabelecimento de adequadas redes de conexões neurais de funções cognitivas, motoras e sensoriais (GUERRI e PASCUAL, 2010).

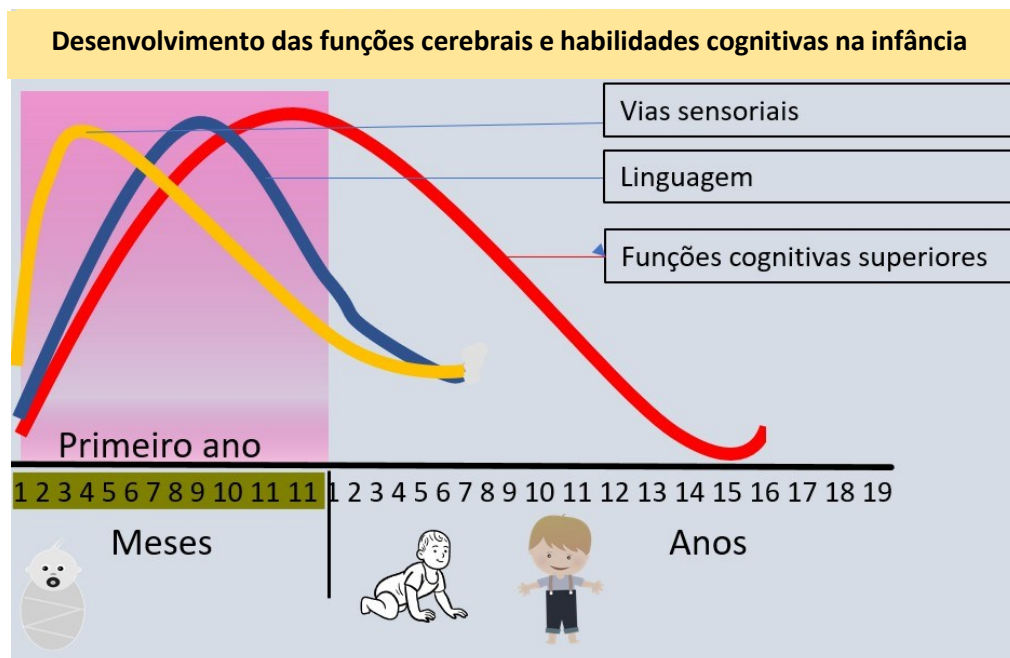


Figura 1 - Desenvolvimento das funções cerebrais e habilidades cognitivas na infância (Modificado de Charles A. Nelson, 2000)

1.1. DESENVOLVIMENTO ENCEFÁLICO

Anatomicamente, a formação do tubo neural é o primeiro evento dentro do desenvolvimento do SNC e, subsequentemente, através de diferenciação, ocorre a formação da medula espinhal e do cérebro. O início deste desenvolvimento se dá no período pré-natal, entre 3 e 4 semanas de gestação (RICE e BARONE, 2000) e no período pós-natal, o cérebro adulto atinge aproximadamente 90 a 95% de seu peso adulto por volta de 2 - 3 anos de idade, bem como ocorre o aumento de densidade sináptica (cerca de 50% acima da média adulta) (HUTTENLOCHER, 1979).

Tsujimoto (2008), refere que na idade de 4 a 11 anos ocorre a especialização de redes neurais do córtex pré-frontal, com maturação estrutural do mesmo. Na infância esta região do cérebro sofre considerável maturação, incluindo o aumento do volume da substância branca e crescimento de dendritos, originando redes neurais importantes para o processo cognitivo humano.

Estudos com ressonância magnética tem claramente demonstrado que o cérebro se mantém em desenvolvimento ao longo da adolescência até a idade adulta, evidenciando que componentes corticais e subcorticais mudam consistentemente durante a infância e adolescência (GOGTAY & GIEDD et al., 2004; PAUS, 2005; SOWELL et al., 2003; Figura 2).

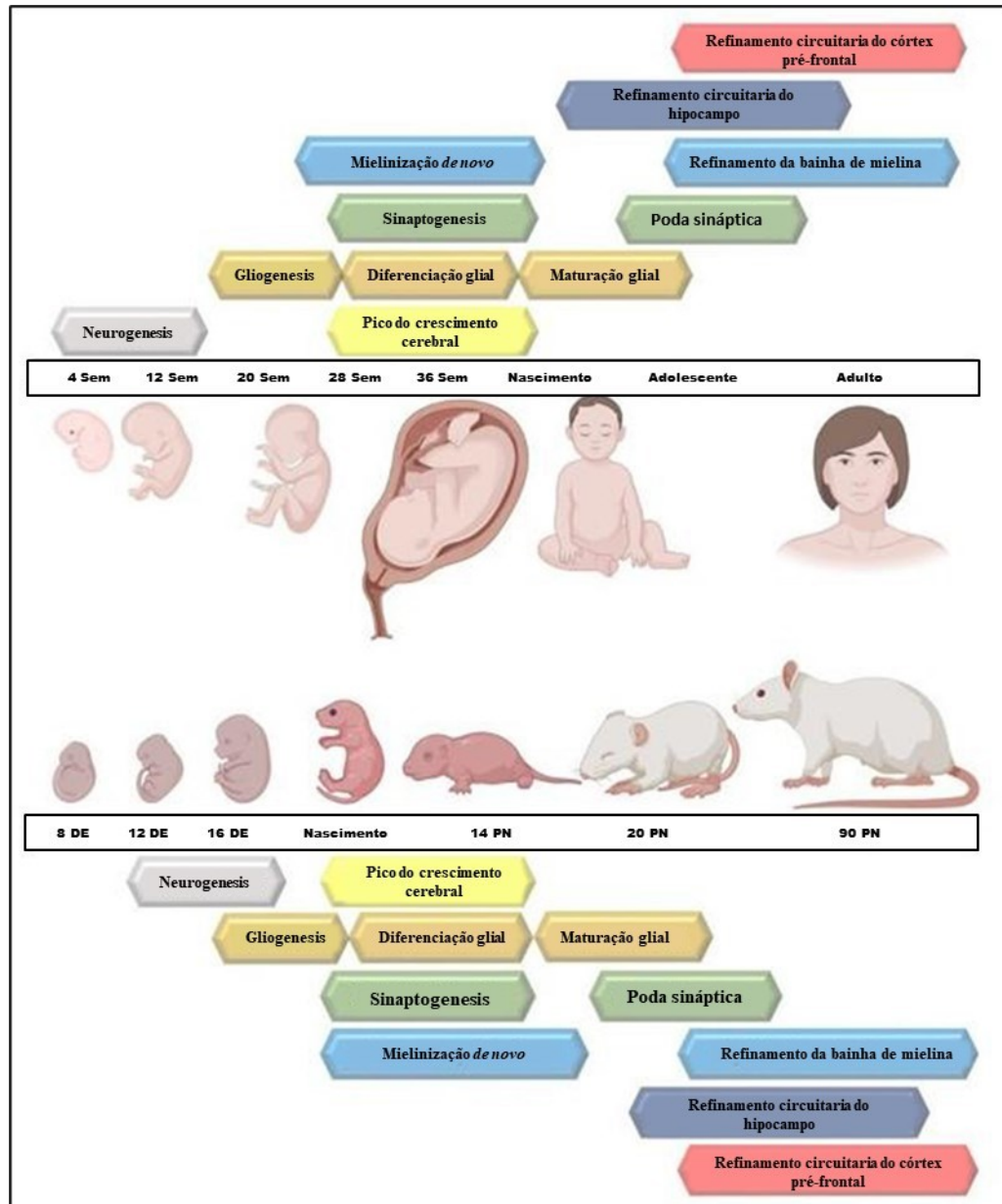


Figura 2 - Neurodesenvolvimento desde a gestação até a idade adulta em roedores e humanos, desde a gestação até a fase adulta. *DE: Dia embrionário; PN: Pós-natal (modificado de MILBOCKER et al., 2021).

A formação da estrutura do encéfalo está completa ao nascimento e a sinaptogênese inicia na 27^a semana embrionária, atingindo o pico durante os primeiros 15 meses de vida, começando nas camadas mais profundas, seguindo o mesmo padrão de crescimento neuronal (PAOLETTI et al., 2013). Em paralelo, os neurônios aumentam o tamanho de suas árvores dendríticas, o tamanho de seus axônios, sofrendo mielinização. Após esta fase ocorre a chamada poda sináptica, que seria a destruição de diversas sinapses, produzidas na infância em “grande quantidade”, excluindo

sistemas redundantes do SNC, de forma mais acelerada na infância e adolescência com redução no início da fase adulta (PAOLETTI et al., 2013).

O cérebro imaturo tem sido o objetivo de vários estudos, reconhecendo cada vez mais sua suscetibilidade ao estresse oxidativo bem como à apoptose neuronal, o que pode estar subjacente à vulnerabilidade de lesão dependente da idade (SEMPLE et al., 2013).

Os capilares do SNC são envolvidos por uma estrutura compostas por células endoteliais e uma lâmina basal chamada de barreira hematoencefálica (BHE). A BHE atua como uma espécie de proteção seletiva ao cérebro, realizando a filtragem de substâncias provenientes do sangue para o órgão, de maneira a impedir ou atenuar a passagem destas para o SNC (VIEIRA et al., 2013). No cérebro em desenvolvimento a permeabilidade desta barreira é maior quando comparada ao SNC de um adulto (STOLP et al., 2005).

A área frontal do encéfalo, mais especificamente o córtex pré-frontal (CPF), é a parte do cérebro responsável pelo controle comportamentais, atenção, emoção, bem como pela cognição e memória de trabalho (PUIG et al., 2011). Assim sendo, o CPF pode sofrer influência dos fatores ambientais no seu processo de maturação, sendo uma região de alta vulnerabilidade, por exemplo, ao uso de xenobióticos como as substâncias psicotrópicas (CREWS et al., 2007).

1.2. PSICOTRÓPICOS

Os psicotrópicos são fármacos que atravessam a barreira hematoencefálica modificando a função cerebral e psíquica, através da regulação dos níveis de neurotransmissores e neuromoduladores, como ácido γ -aminobutírico (GABA), glutamato, serotonina, dopamina e norepinefrina no SNC, resultando, assim, nas alterações comportamentais (YOU et al., 2022). Tais substâncias podem atuar como drogas depressoras ou excitatórias do SNC modificando seu funcionamento e acarretando alterações em curto e longo prazo (OMS, 2006; CREWS et al., 2007). Estas substâncias são muito utilizadas como adjuvantes para procedimentos invasivos na pediatria, principalmente em unidades de pacientes críticos.

1.3. SERVIÇOS DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA (UTIP)

Os serviços de terapia intensiva pediátrica (UTIP), admitem pacientes dentro de critérios de priorização estabelecidos pelo Conselho Federal de Medicina (CFM), resolução CFM Nº 2.156/2016, os quais apresentem instabilidade clínica, isto é, necessidade de suporte para disfunções orgânicas, realização de procedimentos invasivos e monitoração intensiva. Desta maneira, em pacientes críticos pediátricos, usualmente utiliza-se sedação associada à analgesia

(exemplo: psicotrópicos), alterando o nível de consciência do paciente para obter estabilização clínica ou realizar procedimentos específicos necessários para dar suporte ao tratamento, principalmente daqueles em ventilação pulmonar mecânica, visando o bem-estar, a segurança, alívio da dor e ansiedade destes pacientes. (HARRIS et al., 2016; KEOG et al., 2015).

A prática de sedação/analgesia em pacientes críticos pediátricos é uma preocupação diária do intensivista, pois tanto a sedação insuficiente como a sedação excessiva podem acarretar danos em curto e longo prazo, incluindo ativação do SNC, distúrbios gastrintestinais e hiperatividade simpática (COLLETI et al., 2020). Estas reações podem estar relacionadas à tolerância, abstinência e delirium, gerando impactos negativos importantes psicologicamente, na cognição e no bem-estar do paciente pediátrico (KEOG et al., 2015; COLLETI et al., 2020). Desta forma, os clínicos utilizam protocolos clínicos para o acompanhamento e definição de condutas no paciente crítico pediátrico.

1.4. GUIDELINES

Com foco na prática ideal para a sedação destes pacientes críticos são desenvolvidos *guidelines* ou diretrizes, segundo as sociedades clínicas envolvidas, baseado principalmente no uso empírico destas drogas. Playfor e cols. (2006) produziram diretrizes consensuais multidisciplinares e seis recomendações para bloqueio neuromuscular de manutenção em crianças criticamente doentes (excluindo neonatos), referindo a necessidade de mais consensos sobre este assunto para pacientes de UTIP e destacando a escassez de evidências de alta qualidade nessas importantes áreas clínicas (PLAYFOR et al., 2006; HARRIS et al., 2016). Assim sendo, em 2022, a *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) emitiu diretrizes de manejo em dor pediátrica, agitação, bloqueio neuromuscular e delirium em pacientes pediátricos gravemente enfermos, considerando o ambiente da UTIP, no qual realizaram uma força-tarefa no período de 2009 a 2021, apresentando uma lista abrangente de recomendações clínicas práticas para a avaliação, prevenção e gerenciamento para o paciente crítico pediátrico em todas as faixas etárias (SMITH et al., 2022).

1.5. ESCALAS EM UTIP

A sedação ideal tem sido descrita como um estado em que o paciente está sonolento, responsivo ao ambiente e sem movimentos excessivos (HARRIS et al., 2016). Para atingir o nível ideal de sedação em pacientes críticos, as doses de sedativos são tituladas individualmente para o

efeito esperado. Esse processo é guiado por pontuações em uma variedade de escalas observacionais de sedação (PLAYFOR et al., 2006).

A maioria das crianças graves internadas em UTIPs necessitam de algum tipo de sedação/analgesia vários objetivos dentre eles reduzir agitação, ansiedade e demanda de oxigênio no intuito de otimizar seu tratamento (AMORETTI et al., 2008).

A sedação ideal é descrita como um estado em que o paciente é sonolento, responsivo ao meio ambiente e sem movimentos excessivos (HARRIS et al., 2016). Para atingir o nível ideal de sedação em pacientes, as doses de sedativos são tituladas individualmente para efeito esperado. Este processo é guiado por pontuações em uma variedade de escalas de sedação observacional (PLAYFOR et al., 2006).

Uso da sedoanalgesia deve ser criteriosamente avaliado pela equipe médica, por meio dos níveis de sedação atingidos, a fim de se utilizar a menor dose possível e minimizar os riscos de efeitos adversos, priorizando a manutenção de uma sedação ideal. Deve-se manter uma sedação profunda somente nos casos necessários, reduzindo-se, dessa forma, o tempo de suporte ventilatório mecânico e consequentemente os custos com a internação hospitalar. Preconiza-se também, evitar uma sedação insuficiente, que causaria sofrimento ao paciente, além de colocar sua segurança em risco (BARTOLOMÉ et al., 2007; AMORETTI et al., 2008; SOARES et al., 2014). As escalas clínicas são os instrumentos mais utilizados pelos profissionais de saúde para a monitorização do grau de sedação e oferecem parâmetros para a integração das informações entre a equipe de saúde. Essas informações auxiliam estes a redefinir e ajustar diariamente a dose dos fármacos.

Neste estudo, os principais pontos incluíram a necessidade de monitoramento rotineiro de dor, agitação, abstinência e delirium através de ferramentas validadas, o uso de protocolos clínicos para utilizar sedativos/analgésicos e o reconhecimento da necessidade de medidas não farmacológicas para o conforto e a segurança da criança em UTIP. A sedação diminui a agitação, possibilita melhor sincronia com a ventilação mecânica, reduz a demanda de oxigênio e controla a ansiedade ou dor causada não somente pela doença, mas também pela UTIP, com todos os equipamentos e profissionais circulantes (DE JONGHE et al., 2000; AMORETTI et al., 2008).

Cada escala de sedação é construída de forma um pouco diferente, embora existam vários temas comuns sobre domínios a serem avaliados e a estrutura do instrumento (Figura 3).

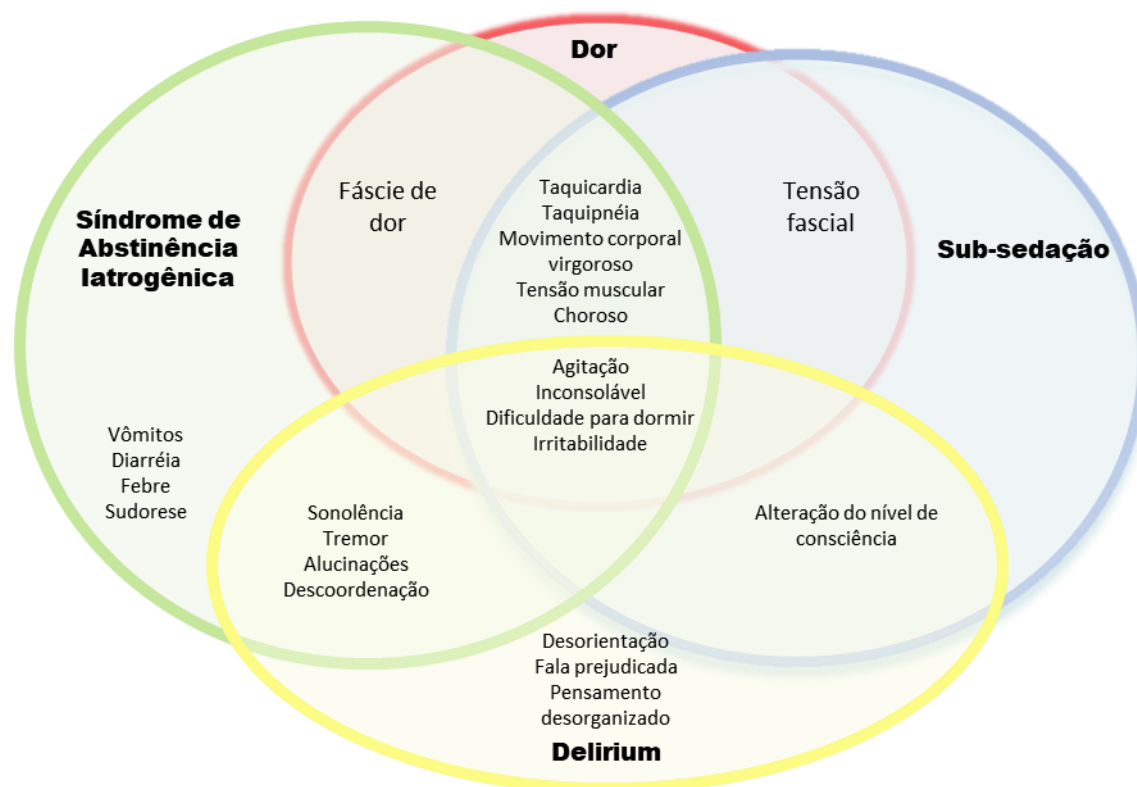


Figura 3 - Sobreposição de pistas comportamentais em dor, sedação, síndrome de abstinência e delirium (Modificado de HARRIS et al., 2016).

O domínio-chave da maioria das escalas é a consciência, tipicamente variando de alerta para coma, com um subdomínio de excitação ou despertar, muitas vezes em resposta a estímulos de intensidade crescente. Esses instrumentos confiam em observar uma resposta simples (movimento, abertura do olho, ou seguindo um comando) espontaneamente ou respostas a pistas simples (falando com o paciente ou fisicamente estimulando o paciente), em uma progressão lógica que reflete sedação progressivamente mais profunda. Esta estrutura produz pouca sobreposição nos níveis de consciência por causa da abordagem gradual, mas a avaliação pode ser realizada rapidamente e os resultados são facilmente recuperados. Em contraste, a estrutura de alguns instrumentos consiste em somar múltiplas subescalas ou testar múltiplos critérios para cada nível de sedação, aumentando a complexidade e prejudicando a facilidade de recuperação (SESSLE, GRAP & RAMSAY, 2008).

No intuito de manter o bem-estar da criança crítica e contribuir para melhor recuperação do paciente pediátrico grave e otimizar seu tratamento, são utilizadas escalas que monitoram qualitativamente a sedação aplicada a cada paciente dentro das UTIPs. Como a maioria destes pacientes necessitam de algum tipo de sedação e analgesia e, ainda, alguns necessitam de

ventilação pulmonar mecânica (VPM), faz-se necessário instrumentos que analisem o estado do paciente e apoiem a equipe quanto à melhor decisão no monitoramento da sedação, tanto no sentido de aumentar a sedação como em redução do sedativo/analgésico (DE JONGHE et al., 2000; AMORETTI et al., 2008).

A administração inadequada ou não de sedação tem consequências potencialmente graves, pois a sedação insuficiente pode levar a agitação com risco de eventos adversos, precipitando isquemia miocárdica ou assincronia ventilatória, prejudicando o tratamento do paciente (DE JONGHE et al., 2000). A SCCM (2022), recomenda a utilização de escalas comportamentais apropriadas para cada idade, avaliando inicialmente dor nestes pacientes graves, seguindo do nível de sedação, onde o ponto ideal é avaliado rotineiramente e individualizado para cada doente e sua patologia (SMITH et al., 2022). Em 2013, foi realizada uma revisão sistemática sugerindo que cerca de 11% dos pacientes da UTIP podem sofrer com sedação insuficiente (VET et al., 2013; VAN DIJK et al., 2022).

1.4.1 ESCALA DE COMFORT-BEHAVIOR (COMFORT-B)

Para a observação de sedação são utilizadas escalas validadas, onde, por exemplo, o profissional analisa um sistema subjetivo de pontuação fisiológica e comportamental que não requer estimulação do paciente (AMBUUEL et al., 1992; SMITH et al., 2022). Existem algumas escalas com esta finalidade e dentre elas, a escala de Comfort, que é uma escala mais extensa e a Comfort-behavior (COMFORT-B), que é derivada daquela, a mais extensamente usada. Esta escala pode ser utilizada para uma ampla faixa etária, assim como múltiplos níveis de desenvolvimento. Cada variável é analisada, onde a equipe intervém com ajustes de doses que se façam necessárias (AMORETTI et al., 2008; CRAIN et al., 2002).

1.4.2. ESCALA DE *WITHDRAW ASSESSMENT TOOL 1* (WAT-1)

Dependendo do tempo de internação dos pacientes em UTIP e de sua gravidade, a criança recebe as mais variáveis doses e classes de sedativos/analgésicos, incorrendo em outras síndromes de maneira iatrogênica, principalmente quando a sedação perdurou por mais de 5 dias, tais como a síndrome de abstinência iatrogênica (SA) e/ou até delirium (VAN DIJK et al., 2022; HARRIS et al., 2016; MADDEN et al., 2017; ISTA et al., 2017).

Sedativos são constantemente utilizados na UTIP, com a intenção de diminuir a agitação e facilitar a monitorização invasiva e o suporte de vida, porém podem resultar em SA (GILMORE

et al., 2018). A SA iatrogênica é um conjunto de sinais e sintomas que se iniciam após a retirada ou diminuição da dose de drogas sedoanalgésicas (GOLDING et al., 2016). O início da síndrome pode ocorrer após uma a quarenta e oito horas da retirada ou diminuição da dose (GUERRI e PASCUAL, 2010). Os principais fatores de risco associados com a síndrome são a duração da terapia e a dose cumulativa de opioides e sedativos (HARRIS et al., 2016). O uso contínuo de sedoanalgésicos por mais do que 3-5 dias é relacionado com a incidência aumentada da síndrome (GOLDING et al., 2016). Em pacientes críticos, fatores importantes relacionados são: a ventilação mecânica prolongada, a internação em UTIP e o tempo de internação (GUERRI e PASCUAL., 2010). Sintomas comuns relacionados são insônia, aumento do tônus muscular, taquipneia, febre, sudorese, diarreia, vômitos, gemência, agitação, tremores e alucinações (FRANCK et al., 2008).

Em publicação recente da Sociedade Europeia de Terapia Intensiva Pediátrica e Neonatal recomenda o uso de instrumentos padronizados para avaliação de SA com comprovada utilidade clínica, validade e confiabilidade em bebês e crianças, o WAT-1 apresenta grau de recomendação igual a “A” (HARRIS et al., 2016).

1.4.3 Escala Cornell Assessment of Pediatric Delirium (CAPD)

Em unidades de terapia intensiva adulto a presença de delirium já é bem definido há algum tempo. Na população pediátrica, desde os anos 2000, os intensivistas pediátricos começaram a reconhecer a existência deste distúrbio iatrogênico em crianças, quando então surgiram as ferramentas de avaliação da presença de delirium em bebês e crianças (TURKEL et al., 2003; DE CARVALHO, 2008; ISTA et al., 2018). Notadamente, um estudo realizado por Simple e cols. (2022), detectou a prevalência estimada de delirium em pacientes pediátricos em torno de 34% (com variação de 17 a 66%, a depender do grupo estudado) (SEMPLE et al., 2022). Como uma disfunção cerebral aguda, o delirium está associado ao aumento do tempo de internação em UTIP, maior risco de mortalidade e tempo em ventilação mecânica (TRAUBE et al., 2017).

Em unidades de terapia intensiva neonatais, ou seja, para bebês menores que 29 dias, o delirium está provavelmente presente e subdiagnosticado, pois os fatores de risco para o mesmo estão sempre presentes, desde a gravidade da patologia, utilização de sedativos/analgésicos e o ambiente inóspito (ADAMS et al., 2022).

No dia a dia do paciente crítico, dentro das unidades de terapia intensiva pediátricas, o diagnóstico do porquê a criança encontra-se desconfortável, se faz necessário e para isso a utilização de ferramentas que subsidiem a conduta ideal é extremamente importante. Entende-se

que aplicação de instrumentos diferentes é necessário, pois sedação insuficiente e dor, sintomas de AS e delirium pediátrico se misturam significativamente, se sobrepondo em alguns momentos (MADDEN et al., 2017; ISTA et al., 2017).

Na Europa, um grupo multidisciplinar de especialistas foi recrutado entre os membros da *European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care* (ESPNIC), no qual elaboraram uma declaração de posição do grupo que fornece recomendações clínicas sobre a avaliação e condução da dor (n = 5), angústia e/ou nível de sedação (n = 4), síndrome de abstinência iatrogênica (n = 3) e delirium (n = 3), baseando-se nas evidências disponíveis e no consenso entre os especialistas e outros membros da ESPNIC (HARRIS et al., 2016).

A CAPD é uma ferramenta de triagem rápida de enfermagem à beira do leito para delirium em crianças hospitalizadas de todas as idades, projetada e validada para uso na UTIP para detectar delirium na maioria das crianças. O CAPD pode facilitar o desenvolvimento de pesquisas extremamente necessárias que investigam as causas, fisiopatologia, tratamento e implicações a longo prazo do delirium pediátrico (TRAUBE et al., 2017). Essa escala permite a detecção do delirium em tempo real e pode levar a uma melhor identificação da população e dos fatores de risco para manejo adequado e intervenções terapêuticas e preventivas. A escolha do sedativo implica nas pontuações observadas nestas escalas.

1.6. CETAMINA

Vários psicotrópicos sedativos podem ser utilizados para procedimentos invasivos nas UTIPs, com características e indicações diferentes. Neste contexto, o uso de cetamina tem aumentado, principalmente na população pediátrica, devido aos seus mínimos reflexos cardiovasculares e efeitos broncodilatadores, uma vez que a cetamina aumenta a transmissão de catecolaminas e estimula os receptores β_2 -adrenérgicos (BHUTTA et al., 2007; TESSARI et al., 2022), sendo inclusive referida como uma opção para procedimento de intubação em pacientes com quadros de infecção grave instável, segundo as diretrizes da campanha Internacional sobrevivendo à sepse (WEISS et al., 2020).

A cetamina é um anestésico dissociativo que foi sintetizada em 1962, derivada da fenciclidina (PCP), sendo amplamente utilizada como sedativo após sua aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1970 por antagonizar o receptor N-metil D-Aspartato (NMDA) (VOLLENWEIDER et al., 2010). Quimicamente, esta substância é conhecida como [2-O-clorofenil-2-(metilamino) ciclohexanona], com peso molecular de 238 g/mol e pKa de 7,5. Contém um anel quiral no carbono C-2 do anel ciclohexanona de forma que existem dois enantiômeros da

molécula de cetamina: S-cetamina (levógiro) e R-cetamina (dextrógiro; Figura 4), assim por serem diferentes, as diferentes moléculas se acoplam aos alvos de maneiras diferentes, definindo maior ou menor afinidade pelos receptores (CARTÁGENES et al., 2019; WILLIS et al., 2022).

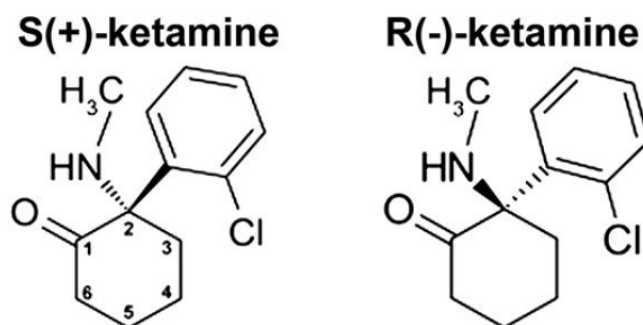


Figura 4 - Estruturas enantioméricas da cetamina (WILLIS et al., 2022)

A cetamina é uma droga hidro e lipossolúvel, o que demonstra uma distribuição facilitada por todo o corpo, além de que, sua característica revela importante influência na farmacologia, pois o enantiômero S-cetamina tem potência anestésica duas vezes maior do que a mistura racêmica e quatro vezes maior que o isômero R-cetamina (MION & VILLEVIEILLE, 2013; REICH & SILVAY, 1989). Tanto a forma racêmica quanto a do isômero levógiro (S-cetamina) são utilizadas na prática clínica, também em doses analgésicas produz menos alterações psíquicas e agitação do que as formas racêmicas e seu isômero dextrógiro (R-cetamina) (KOINIG et al., 2000).

As vias de administração da cetamina podem ser endovenosas, muscular, oral, retal e nasal, sendo as duas primeiras as mais utilizadas por atingir mais rapidamente a concentração plasmática terapêutica. Após administração intravenosa, a cetamina atinge os alvos moleculares em aproximadamente 1 minuto e apresenta uma meia-vida de 2 – 3 horas, ou seja, relativamente curta (MION&VILLEVIEILLE, 2013). A utilização de outras vias pode ser promissora na prática clínica, porém a mesma tem sido utilizada de forma recreacional, inclusive através da via inalatória (CARTÁGENES et al., 2019).

A cetamina é metabolizada no fígado pelo sistema do citocromo P450, através do processo de N-desmetilação pelas enzimas microsossomais hepáticas. Posteriormente sofre desidrogenação, gerando a dehidronorcetamina. Seu principal metabólito é a norcetamina, que apresenta 20 a 30% da cetamina, o que pode relacionar-se aos efeitos psicológicos de longo prazo (MION & VILLEVIEILLE, 2013). Esses metabólitos são conjugados com glicuronídeos formando

derivados hidrossolúveis, apresentando excreção urinária (HEMELRIJCK et al., 1997; KIM et al., 2008) (Figura 5).

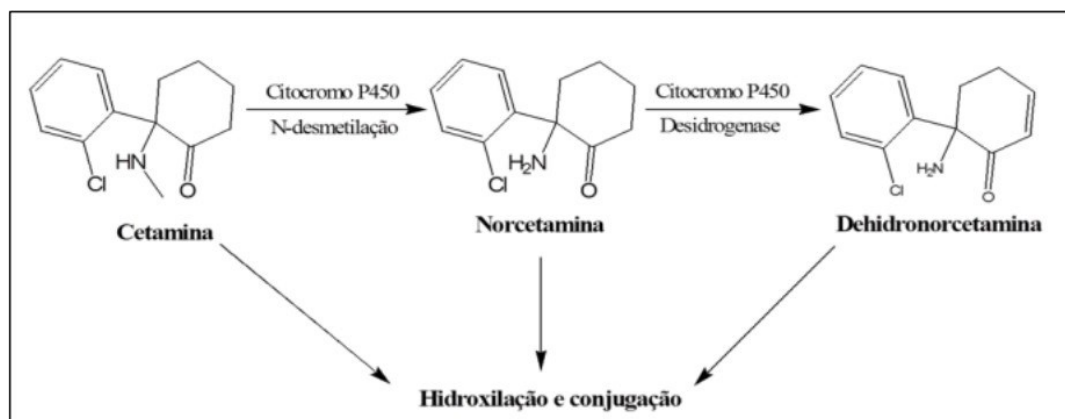


Figura 5 - Produtos de biotransformação da cetamina (KIM et al., 2008)

Recentemente Bonaventura e cols. (2021) relataram que algumas divergências farmacológicas e comportamentais após a utilização de cada enantiômero. Ressaltou também que a S-cetamina tem maior afinidade aos receptores opioides mu e kappa no cortex pré-frontal (CPF), justificando maior risco de abuso, bem como efeitos não desejáveis. O isômero R- demonstrou maior afinidade com o receptor do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiônico (AMPA), diminuindo a imobilidade e hiperlocomoção em modelo de murinos, sugerindo a possibilidade de menor risco de adição (BONAVENTURA et al., 2021). Luft e cols. (2005) refere que deveria ser suficiente para indução anestésica, aproximadamente a metade da dose utilizada de S-cetamina, que facilitaria a recuperação pós-anestésica. Além disso, estudos relataram efeitos adversos clássicos como amnésia, alterações da memória recente, diminuição da habilidade de concentração, diminuição do estado de vigília, alteração do desempenho cognitivo, alucinações, pesadelos, náuseas e vômitos, sendo a incidência desses efeitos claramente relacionada à concentração plasmática da cetamina (LUFT et al., 2005).

Como antagonista do receptor glutamatérgico do tipo N-methyl-D-aspartato (NMDA) não competitivo, a fenciclidina, precursor da cetamina, atua no receptor pós sináptico impedindo o influxo de cálcio para as células neuronais, evitando a despolarização na sinapse e interferindo no potencial de longa duração (KOHRS; DURIEX, 1998). A cetamina impede as ações do glutamato, principal neurotransmissor excitatório do SNC, sobre os receptores NMDA, caracterizando seus

efeitos terapêuticos primários, mas também os efeitos adversos observados (Figura 6)(CARTÁGENES et al., 2019; DUJARDIN et al., 2016).

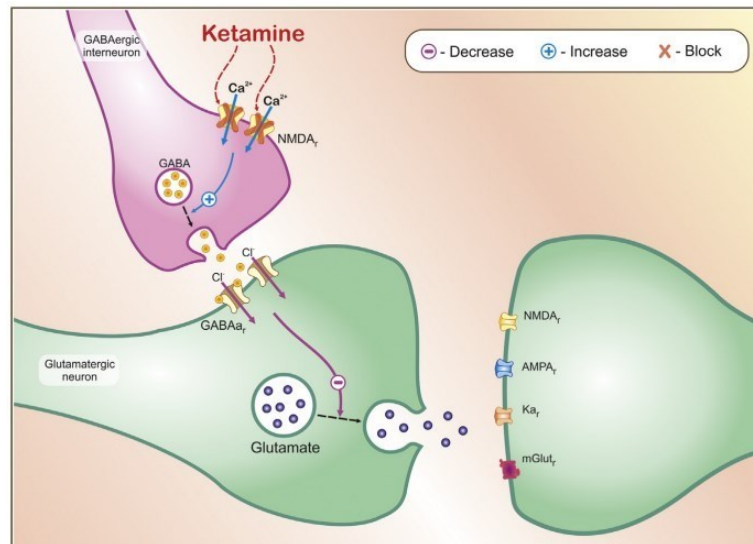


Figura 6 - Mecanismo de ação (CARTÁGENES et al., 2019)

O glutamato além de ser o mais abundante neurotransmissor excitatório do SNC dos mamíferos, desempenha papel importante em mecanismos que envolvem a plasticidade sináptica, fazendo parte da base fisiológica de processos do comportamento como cognição e memória (PRYBYLOWSKI et al., 2004).

Além dos receptores NMDA, os metabólitos da cetamina também podem agir sobre uma variedade de outros receptores, dentre eles os nicotínicos, muscarínicos, opióides mu, delta e kappa, alterando os canais de sódio centrais e periférico, assim como os canais monoaminérgicos e de cálcio voltagem-dependentes (OLIVEIRA et al., 2004; CARTÁGENES et al., 2019; DUJARDIN et al., 2016) (Figura 7).

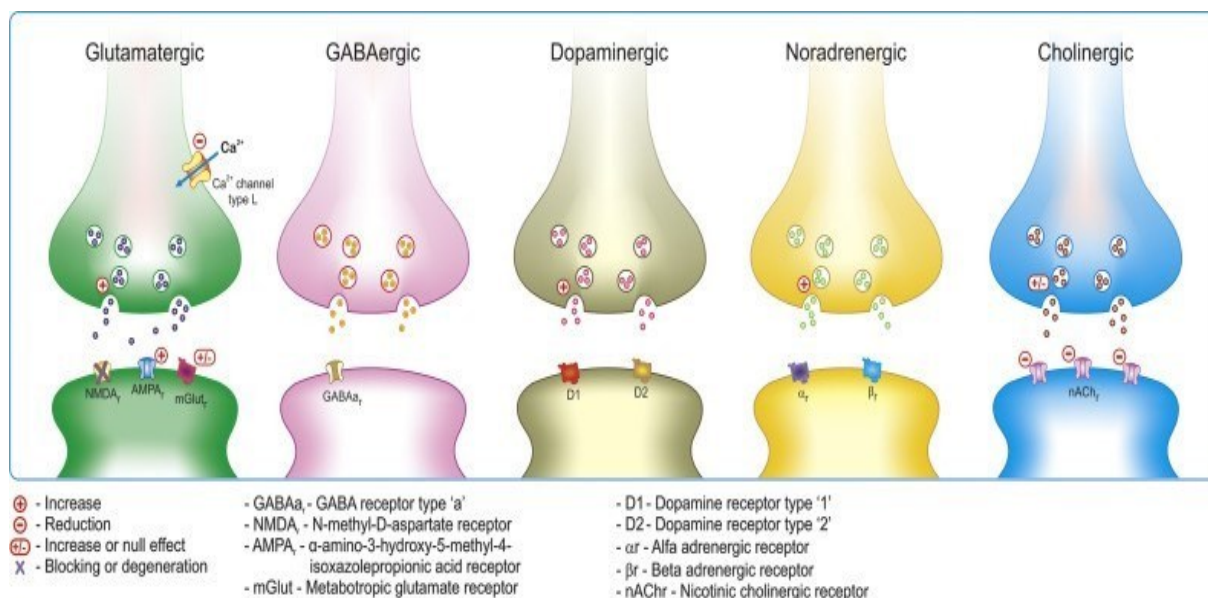


Figura 7 - Neurotransmissores e seus efeito causados pela cetamina (CARTÁGENES et al., 2019)

1.1.2. USO DA CETAMINA NO PACIENTE PEDIÁTRICO

Neste contexto, nos últimos anos, o uso da cetamina na terapia intensiva ascendeu, principalmente na população pediátrica, por apresentar mínimos reflexos cardiovasculares e efeitos broncodilatadores, já que aumenta a transmissão de catecolaminas e estimula o receptor β₂-adrenérgico. Esse mecanismo de ação é vantajoso em pacientes que necessitam de sedação e apresentam comorbidades respiratórias, como a asma ou broncoespasmo, ou outras desordens que alteram a homeostase cardiorrespiratória. Todavia, o seu uso em altas doses é limitado pela possibilidade de causar alucinações e morte celular em neurônios imaturos (BHUTTA et al., 2007; GOLDING et al., 2016).

Morgan e cols. (2011) relataram que o uso recreativo deste fármaco demonstrou um efeito dissociativo e, na recuperação pós-efeito, em alguns pacientes, um "fenômeno de emergência", com sintomas de delírios, alucinações e distorção do espaço-tempo. Além disso, os autores encontraram algumas deficiências comportamentais e cognitivas após um período de abstinência de longo prazo (MORGAN et al., 2010).

Em recente estudo publicado foi realizado uma pesquisa bibliométrica global sobre a utilização da cetamina em pacientes críticos pediátricos, onde a publicação mais antiga datava de 1990 até a atualidade 2023 (Figura 8).

Search strategy used

Pediatric critical patients

TS=("pediatric critical care" OR "pediatric intensive care unit" OR "Pediatric ICU" OR "Pediatric Intensive Care Units" OR "Pediatric Intensive Care Unit" OR PICU OR "pediatric PICU" OR "PICU care" OR "ICU care" OR "pediatric critical illness" OR "ICU pediatric care" OR "pediatric critically illness" OR "critical ill child" OR "critical ill children" OR "critically pediatric" OR "critically pediatrics" OR "critically child" OR "critically children" OR "critically ill children" OR "critically ill infant" OR "critically ill infants" OR "Pediatric ICUs" OR "pediatric critical ill patient" OR "pediatric critically ill patient")

Ketamine

(Ketamine OR "Ketamine Hydrochloride" OR Esketamine OR "S-Ketamine" OR "(S)-2-(o-chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexanone" OR "L-Ketamine" OR "(-)-Ketamine" OR Spravato).

TS=("Pediatric critical patients" terms) AND TS=(Ketamine terms)



Terms on the same axis were separated by the boolean operator "OR". The boolean operator "AND" was used to relate the terms of different axes. In the Web of Science, the term "TS" was used, which allows the search for articles through the Title, Abstract and Keywords

Figura 8 - Estratégia da pesquisa bibliométrica (MAIA et al., 2023)

Evidenciou-se a escassez de estudos robustos sobre o assunto, bem como o número limitado de trabalhos clínicos randomizados, multicêntricos, com amostra representativa de crianças, avaliando a utilização específica da cetamina em pacientes críticos pediátricos. Esta análise bibliométrica reforça a necessidade de novos estudos clínicos, com desenhos metodológicos mais definidos e que validem o uso empírico da cetamina através dos *guidelines* em pacientes pediátricos criticamente doentes (Figura 9) (MAIA et al., 2023).

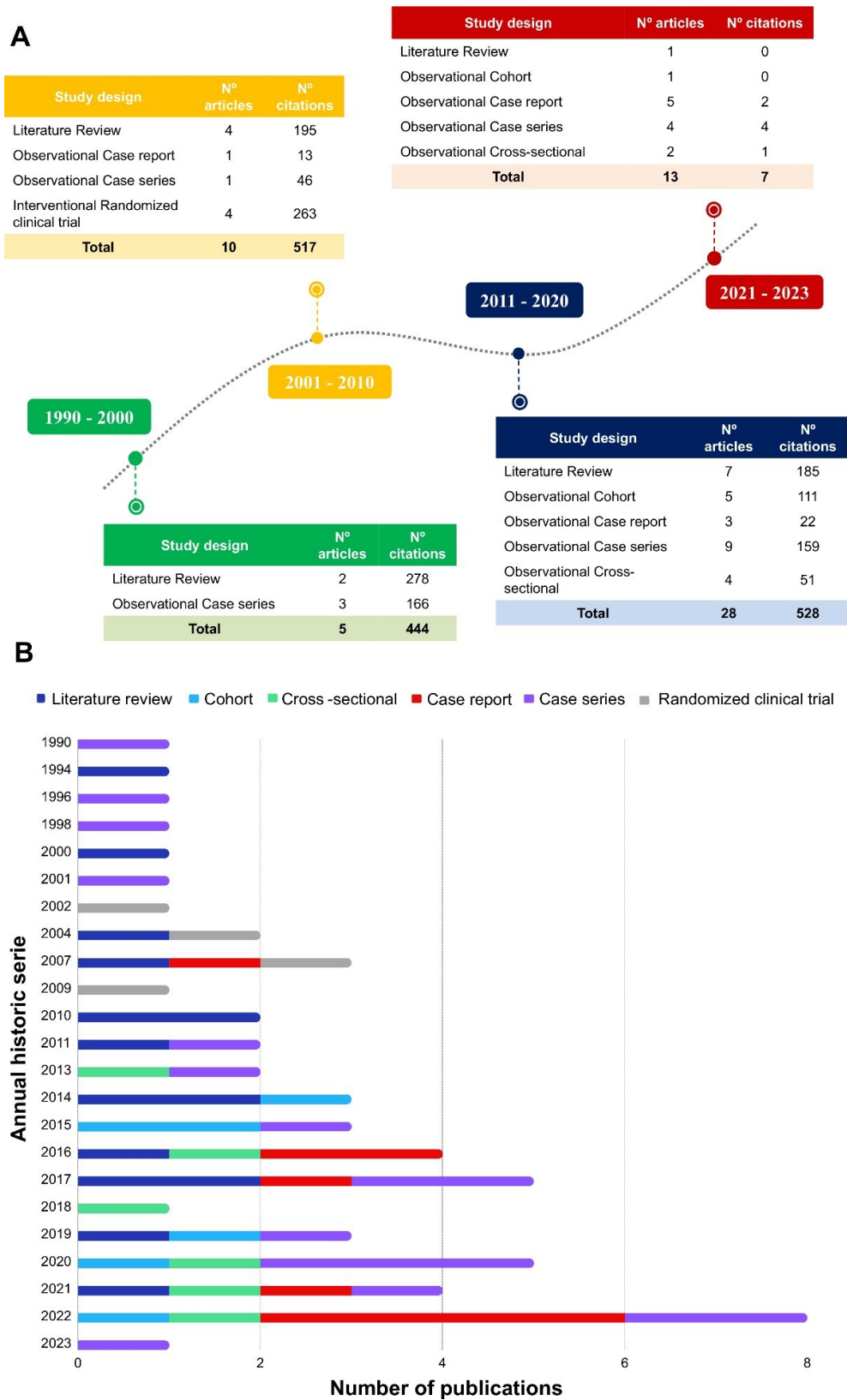


Figura 9 - Tipo de estudo por década (A) e série histórica anual de publicações (B) (MAIA et al., 2023).



II.OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar as repercussões clínico-comportamentais ocasionadas pelo uso sedoanalgésico da cetamina em doses anestésicas em pacientes internados em uma UTIP.

2.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o nível de sedação de pacientes internados em uma UTIP em uso de cetamina com 24 horas, 48 horas e 5 dias após início de sedação;
- Avaliar a SA dos pacientes pediátricos no início da suspensão de cetamina nas primeiras 24 horas (D1), 48 horas (D2), quinto dia (D5), no sétimo dia (D7) e após 15 dias de suspensão (D15);
- Avaliar a presença de delirium dos pacientes pediátricos no 7º e 15º dia após a suspensão da sedação.



III. MATERIAIS E MÉTODOS

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

Este trabalho foi aprovado pelo comitê de ética da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, sob aprovação número 3.749.278, com a seguinte ressalva: “é importante”, obedecendo todos os critérios estabelecidos para o estudo com seres humanos, inclusive no que diz respeito aos princípios da bioética, da beneficência, da não-maleficência e da autonomia, o qual foi assegurado através do termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) garantindo o anonimato e o direito de desistir a qualquer momento da pesquisa (Resolução 466/2012).

3.2. TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, descritivo, prospectivo, clínico não randomizado. Participaram da pesquisa os pacientes em que os responsáveis, que por livre e espontânea vontade, assinaram o TCLE.

3.3. AMOSTRA

A amostra inicial tratou-se de 47 pacientes internados no serviço de UTIP da Santa Casa de Misericórdia do Pará, que foram submetidos à sedoanalgesia.

Neste estudo observacional, as amostras foram obtidas através da busca ativa dos pacientes que foram submetidos à sedoanalgesia. O grupo cetamina (n=26) foi formado pelos pacientes que receberam sedoanalgesia com cetamina, denominado grupo tratamento. O grupo controle (n=21) foi formado por pacientes em uso de outro sedoanalgésico, que não a cetamina, como opióides, benzodiazepínicos, propofol, dexmedetomidina, entre outros, sendo a definição medicamentosa individualizada para cada criança e sua doença, segundo a indicação assistencial.

A figura 11 demonstra a sequência de avaliações clínicas adotadas neste estudo, no qual os dados foram preenchidos e acompanhados nos períodos admissão/primeiras 24h dia 1 (D1), primeiras 48h (D2), após cinco dias do início da cetamina ou outro sedoanalgésico (D5). Após a suspensão da sedoanalgesia o paciente foi avaliado no 1º (D1), 2º (D2), 5º (D5), 7º (D7) e 15º (D15) dia para abstinência e no 7º (D7) e 15º (D15) para delirium (Figura 11).

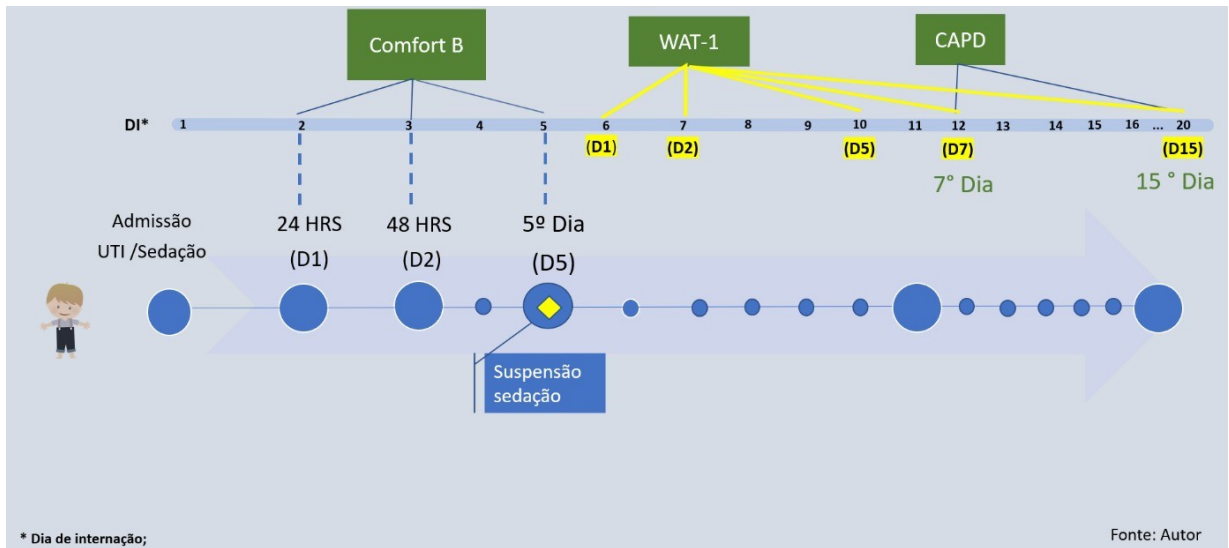


Figura 11 - Protocolo da pesquisa

3.3.1. Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram pacientes internados nas UTIP da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA) nas Unidades Dr. Sidney Barbosa e São Cosme, de ambos os gêneros, dentro da faixa etária de 29 dias a 13 anos de idade incompletos e em uso de sedoanalgesia.

3.3.2. Critérios de exclusão

Dentre os critérios de exclusão encontram-se os pacientes não internados na UTIP, fora da faixa etária do estudo, portador de encefalopatia grave aguda e/ou crônica e estar recebendo sedoanalgesia antes da internação na unidade.

3.4. ANÁLISES COMPORTAMENTAIS

Nas análises comportamentais foram aplicadas pontuações baseadas em escalas em todos os pacientes da pesquisa. Os pesquisadores previamente treinados aplicaram as escalas em ambiente hospitalar acompanhados do responsável do participante.

3.4.1. Escala de avaliação de sedação

Escala Comfort Behavioral (COMFORT-B)

A escala de COMFORT-B é amplamente utilizada e validada para esta configuração (ISTA et al., 2005). Ela é aplicada diariamente para todos os pacientes sedados, avaliando a otimização da sedação e/ou controle da dor. Desta forma, este acompanhamento evita eventos relacionados a agitação ou por excesso do mesmo, na tentativa de reduzir posteriores quadros de abstinência e/ou delirium. Para fins do estudo, a escala foi aplicada nos tempos D1, D2 e D5, tendo como base a hora do início do psicotrópico.

A escala *COMFORT-B* é composta de 6 tópicos com uma pontuação que varia de 6 (sedação profunda) a 30 (alerta e agitado), conforme a tabela 2. A interpretação do resultado pode não apresentar significância clínica. Ista e cols (2005) sugere alguns pontos de corte, onde de 6 – 10 os pacientes estão super-sedados, entre 11 – 22, sedação adequada, e maior/igual que 23 pontos, pacientes pouco sedados (AMORETTI et al., 2008). Neste estudo foi avaliado a pontuação total do COMFORT-B, bem como cada parâmetro de avaliação separadamente (Figura 12; Anexo 1).

Nível de consciência: alerta	D1	D2	D5
Sono profundo	1	1	1
Sono superficial	2	2	2
Letárgico	3	3	3
Acordado e alerta	4	4	4
Hiperalerta	5	5	5
Calma / Agitação			
Calma	1	1	1
Ansiedade leve	2	2	2
Ansioso	3	3	3
Muito ansioso	4	4	4
Amedrontado	5	5	5
Resposta respiratória (apenas se paciente em ventilação mecânica)			
Ausência de tosse e de respiração espontânea	1	1	1
Respiração espontânea com pouca ou nenhuma resposta a ventilação	2	2	2
Tosse ou resistência ocasional ao ventilador	3	3	3
Respirações ativas contra o ventilador ou tosse regular	4	4	4
Compete com o ventilador, tosse	5	5	5

Choro (apenas se paciente com respiração espontânea)			
Respiração silenciosa, sem som de choro	1	1	1
Resmungando / choramingando	2	2	2
Reclamando (monotônico)	3	3	3
Choro	4	4	4
Gritando	5	5	5
Movimento físico			
Ausência de movimento	1	1	1
Movimento leve ocasional	2	2	2
Movimento leve frequente	3	3	3
Movimento vigoroso limitado às extremidades	4	4	4
Movimento vigoroso que inclui tronco e cabeça	5	5	5
Tônus muscular			
Totalmente relaxado	1	1	1
Hipotônico	2	2	2
Normotônico	3	3	3
Hipertônico com flexão dos dedos e artelhos	4	4	4
Rigidez extrema com flexão de dedos e artelhos	5	5	5
Tensão facial			
Músculos faciais totalmente relaxados	1	1	1
Tônus facial normal, sem tensão evidente	2	2	2
Tensão evidente em alguns músculos faciais	3	3	3
Tensão evidente em toda a face	4	4	4
Músculos faciais contorcidos	5	5	5
Pontuação Total			

Figura 12- Escala Comfort Behavioral (COMFORT-B)

3.4.2. Avaliação de abstinência

Escala Withdraw Assessment Tool 1 (WAT-1)

A SA iatrogênica pode gerar complicações no tratamento, estresse para o paciente e sua família e aumentar o tempo de recuperação e internação (HARTMAN et al., 2009). O WAT-1 é um instrumento constituído por 11 itens (em uma escala de 0-12), em que escores ≥ 3 indicam alta probabilidade de AS (Anexo 1). Essa robusta ferramenta foi desenhada para uso clínico, iniciando

a cada 12h da retirada do sedativo, registrando febre, vômito, fezes moles, entre outros. O índice WAT-1 apresenta níveis elevados de sensibilidade (cerca de 87,2%) e especificidade (cerca de 88%) segundo FRANCK et al., 2012 e CURLEY et al., 2006). Neste estudo, esta escala foi aplicada no 1º, 2º, 5º, 7º e 15º dia após a suspensão do sedativo. Em caso de pacientes sedados por mais tempo, no 5º dia de sedativos e diariamente após esta data (Figura 13).

Informações do prontuário do paciente, nas últimas 12 horas		D1	D2	D5	D7	D15
Algum episódio de fezes amolecidas/líquidas	Não: 0					
	Sim: 1					
Algum episódio de vômito/náusea/engasgo	Não: 0					
	Sim: 1					
Temperatura > 37,8°C	Não: 0					
	Sim: 1					
Observação de 2min pré estímulo						
Estado	*SBS1 ≤ 0 ou estado adormecido/acordado/calmo = 0					
	*SBS1 ≥ +1 ou acordado/agitado = 1					
Tremor	Ausente/leve = 0					
	Moderado/intenso = 1					
Presença de sudorese	Não: 0					
	Sim: 1					
Movimentos descoordenados / repetitivos	Ausente/leve = 0					
	Moderado/intenso = 1					
Bocejos ou espirros	Nenhum ou 1 = 0					
	≥ 2 = 1					
Observação de 1min após estímulo						
Reação ao estímulo tátil	Ausente/leve = 0					
	Moderado/intenso = 1					
Tônus muscular	Normal = 0					
	Aumentado = 1					
Recuperação pós-estímulo						
Tempo para se acalmar	< 2 min = 0					
	2-5 min = 1					
	> 5 min = 2					
Pontuação total						

Figura 13- Escala Withdraw Assessment Tool 1 (WAT-1)

3.4.3. Avaliação de delirium

Escala Cornell Assessment of Pediatric Delirium (CAPD)

O delirium é uma disfunção cerebral aguda, que pode ocorrer em pacientes gravemente enfermos, estando associado a aumento do tempo de internação em UTIP, maior risco de mortalidade e tempo em ventilação mecânica.

A escala CAPD apresenta oito itens a serem analisados, podendo cada item ser pontuado de zero a 4, sendo positivo para delirium quando a pontuação total for igual ou maior que 9 pontos (Anexo 1). Esta escala foi aplicada pela equipe médica de plantão nos dias D7 e D15 após a suspensão da sedação, só sendo avaliados os pacientes que ainda permaneciam na UTIP (Figura 14).

		D7	D15
1. A criança faz contato visual com o cuidador?	Nunca = 4 Raramente = 3 As vezes = 2 Frequentemente = 1 Sempre = 0		
2. As ações da criança são propositais?			
3. A criança está consciente do que a cerca?			
4. A criança comunica suas necessidades e desejos?			
5. A criança está inquieta?	Nunca = 0 Raramente = 1 As vezes = 2 Frequentemente = 3 Sempre = 4		
6. A criança está inconsolável?			
7. A criança está hipoativa – muito pouco movimento durante a vigília?			
8. A criança leva muito tempo para responder as interações?			
Pontuação Total			

Figura 14- *Escala Cornell Assessment of Pediatric Delirium (CAPD)*

3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados inicialmente foram submetidos ao teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov para analisar a distribuição gaussiana e a normalidade dos dados. Foi aplicado o Student-t test ou Mann-Whitney, conforme a homogeneidade dos dados. Os valores foram apresentados como média±e.p.m, sendo considerado estatisticamente significativos quando $p \leq 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas pelo GraphPad Prism v.8.0 (GraphPad Software Inc, Califórnia, EUA).



IV.RESULTADOS

4. RESULTADOS

Inicialmente foi avaliado a idade das crianças críticas. A Tabela 1 mostra a média das idades das crianças do estudo. Nos diversos períodos avaliados, tais como lactentes, pré-escolares, escolares e adolescentes, todas as faixas etárias das crianças que receberam cetamina não apresentaram diferenças em relação às crianças do grupo controle. Também não houve diferença em gênero e desfecho entre os grupos (Tabela 1).

Características	Pacientes submetidos a ventilação invasiva e sedoanalgesia			
	Grupo Controle (n=21)	Grupo Caso (n=26)	Amostra total (n=47)	p value*
Idade em meses, mediana (IIQ)	30 (6-107)	12 (5-51)	21 (5-60)	0,181
Faixa etária, n (%)				
Lactentes	9 (42,9)	16 (61,5)	25 (53,2)	0,248
Pré-escolares	5 (23,8)	5 (19,2)	10 (21,3)	0,734
Escolares	5 (23,8)	5 (19,2)	10 (21,3)	0,734
Adolescentes	2 (9,5)	0 (0)	2 (4,3)	0,194
Sexo, n (%)				
Masculino	9 (42,9)	17 (65,4)	26 (55,3)	0,149
Feminino	12 (57,1)	9 (34,6)	21 (44,7)	0,149
Desfecho, n (%)				
Sobreviventes	16 (76,2)	19 (73,1)	35 (74,5)	1,000
Não sobreviventes	5 (23,8)	7 (26,9)	12 (25,5)	1,000

*Teste de Man-Whitney para variáveis contínuas, teste de Fisher para variáveis categóricas.

TABELA 1 - Características demográficas e mortalidade de acordo com grupo em pacientes em ventilação invasiva e com sedoanalgesia

Considerando todas as fases da infância, nossos resultados demonstram que os pacientes pediátricos críticos do estudo apresentaram equivalentemente a mesma idade entre os grupos avaliados (controle: $53,62 \pm 12,44$; cetamina: $28,27 \pm 6,267$; Figura 12), não apresentando diferença estatística significativa ($p > 0,05$).

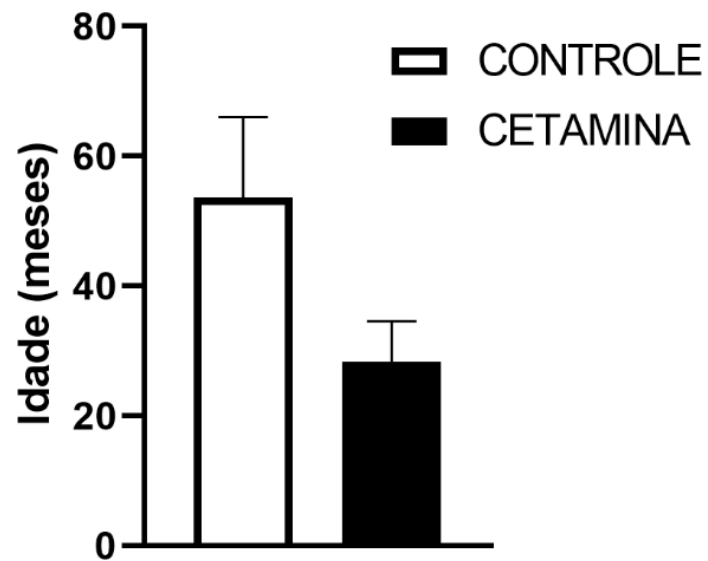


Figura 15- Faixa etária em meses das crianças submetidas ao procedimento anestésico em UTIP. Student-t test.

Em relação às doses prescritas de cetamina, a figura 16 demonstra que não foi observado diferenças estatisticamente significativas, quando comparado o aumento ou regressão das doses prescritas pela equipe técnica da unidade. As doses variaram de 10 - 60 mcg/kg/minuto, mantendo-se mais constante ao longo da utilização.

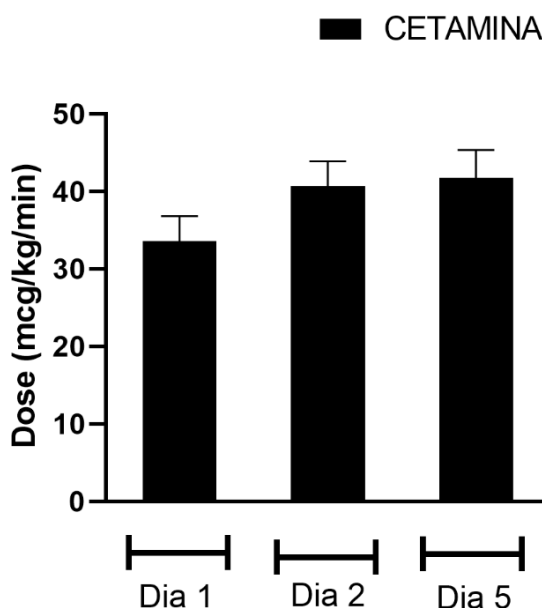


Figura 16- Dose administrada de cetamina (mcg/kg/min) no primeiro (D1), segundo (D2) e quinto (D5) dia de sedação em UTIP. Student-t test.

Nas análises comportamentais para avaliação de sedação, as crianças críticas foram avaliadas nos dias D1, D2 e D5 segundo a escala de sedação Comfort-B (Figura 17). Nossos resultados demonstraram que considerando a escala com todos as suas variáveis, houve uma diferença estatística no primeiro dia de sedação (D1), com aumento dos valores de cetamina em relação ao grupo controle ($p < 0,05$; Figura 17A). Porém, este resultado não se manteve quando avaliadas as variáveis de forma independente (Figura 17B-G). Nos outros dois dias de análise (D2 e D5), o valor total da somatória de todas as variáveis não apresentou diferença entre os grupos ($p > 0,05$; Figura 17A). Contudo, na avaliação da sedação com as variáveis de forma isolada no D2, a variável movimento físico apresentou valores aumentados em relação ao grupo controle, que significa que o paciente está se movimentando mais do que o ideal ($p < 0,05$; Figura 17E). No D5 de sedação, a resposta respiratória apresentou-se aumentada em relação ao grupo controle, que significa que o paciente apresenta mais movimentos respiratórios espontâneos do que o esperado para o nível de sedação ($p < 0,05$; Figura 17D) e não foi observado nos D1 e D2 (Figura 17D). Na figura 17E, foi observado diferença estatisticamente significativa no D2 de análise, porém sem diferenças no D1 e D5.

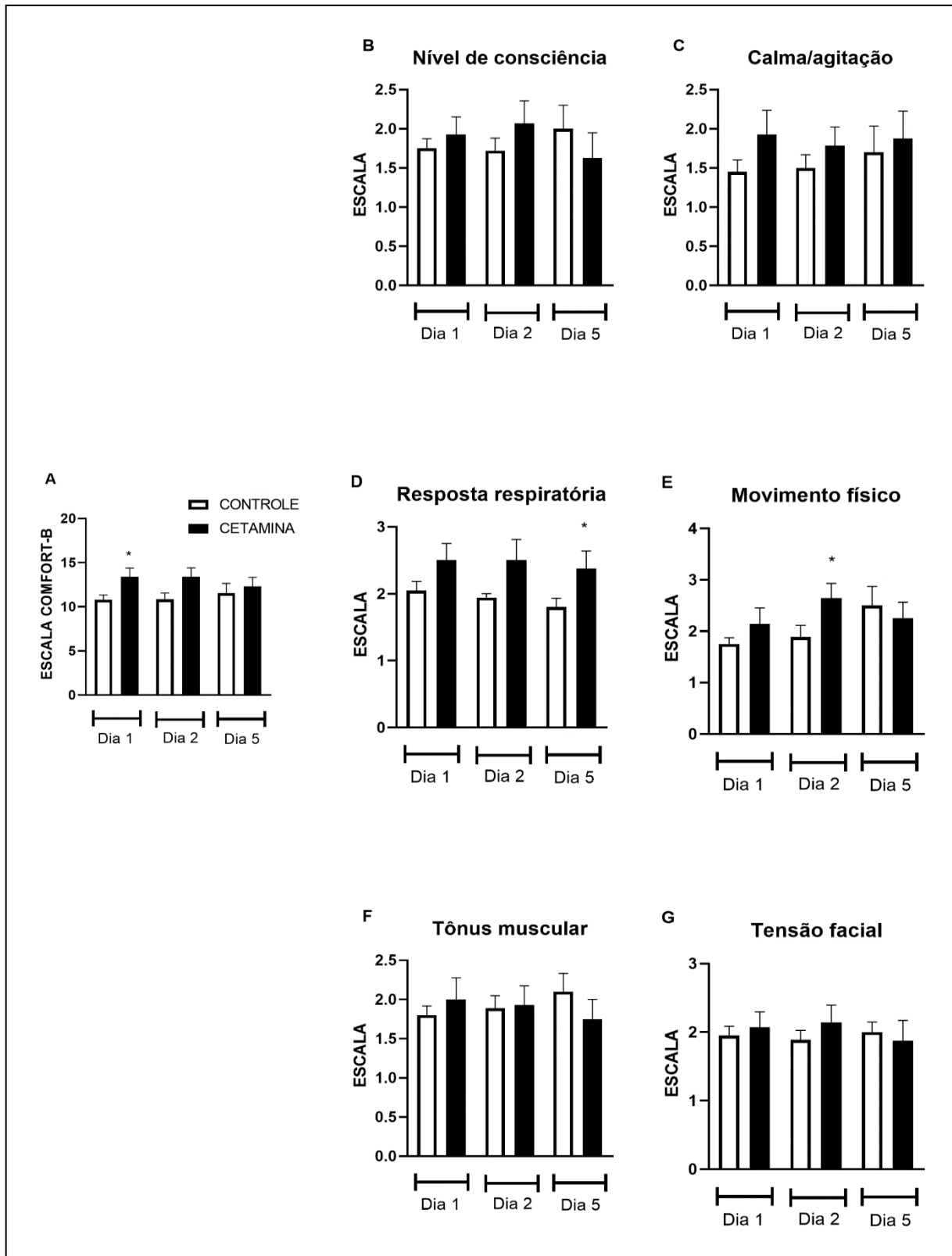


Figura 17 – Avaliação da escala Comfort Behavioral (Comfort-B) após utilização de anestésicos em crianças criticamente doentes. Painel A: total geral da pontuação da escala; Painel B: variável nível de consciência; Painel C: variável calma/agitação; Painel D: variável resposta respiratória; Painel E: variável movimento físico; Painel F: variável tônus muscular; Painel G: variável tensão

facial. Os resultados foram expressos como média $\pm$ e.p.m * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle. Teste T de Student.

Na avaliação de AS, foram avaliados os dias D1, D2, D5, D7 e D15 pós-sedação (Figura 18). Os resultados demonstram que na avaliação total das variáveis da escala WAT-1, os dias D1, D2 e D5 apresentaram um aumento de AS quando comparado ao grupo controle (D1: $p < 0.01$; D2: $p < 0.001$; D5: $p < 0.05$; Figura 18A). Porém, nos dias D7 e D15, as diferenças entre os grupos analisados não apresentaram diferença significativa ($p > 0,05$; Figura 18A).

Na avaliação individualizada dos parâmetros da escala WAT-1, os resultados demonstram que não há diferenças entre os grupos nos indicadores de fezes amolecidas/líquidas, vômitos/náusea/enjoo, temperatura $> 37,8^{\circ}\text{C}$, estado agitado/calmo, tremor, presença de sudorese, bocejos/espirros, tônus muscular e tempo para se acalmar (Figura 18B-G, I,K,L). Porém, no D2, as variáveis movimentos descoordenados/repetitivos ($p < 0,05$) e reação ao estímulo tátil ($p < 0,01$) apresentaram aumento destes parâmetros (Figura 18H, J). Nota-se ainda que a reação ao estímulo tátil permaneceu aumentado até o D5 ($p < 0,05$; Figura 18J).

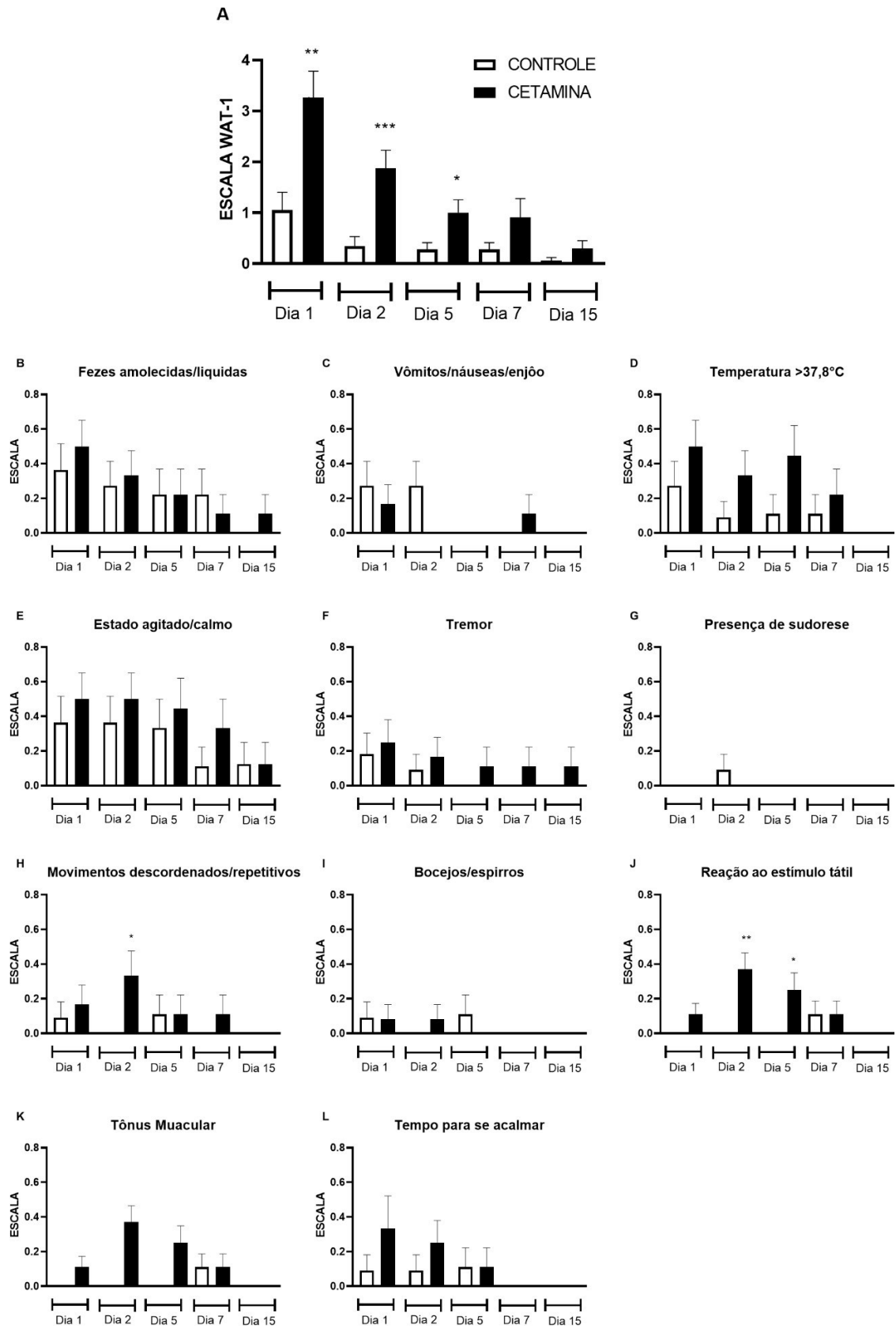


Figura 18 – Avaliação da escala Withdraw Assessment Tool 1 (WAT-1) após utilização de anestésicos em crianças criticamente doentes. Painei A: total geral da pontuação da escala; Painei B: variável fezes amolecidas/líquidas; Painei C: variável vômitos/náuseas/enjoo; Painei D: variável temperatura > 37,8°C; Painei E: variável estado agitado/calmo; Painei F: variável tremor; Painei G: variável presença de sudorese; Painei H: variável movimentos descoordenados/repetitivos; Painei I: variável bocejos/espirros; Painei J: variável reação ao estímulo tátil; Painei K: variável tônus muscular; Painei L: variável tempo para se acalmar. Os resultados foram expressos como média $\pm$ e.p.m * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle; ** $p < 0,01$ em relação ao grupo controle. Teste T de Student.

A avaliação de delirium por meio da escala CAPD demonstrou diferença estatisticamente significativa em ambos os dias de avaliação (D7: $p < 0,01$; D15: $p < 0,05$), quando comparado ao grupo controle (Figura 19A). Ao analisar cada variável da escala, foram observadas diferenças em ambos os dias de observação. No D7, os parâmetros contato visual com o cuidador ($p < 0,05$; Figura 19B), se as ações são propositadas ($p < 0,05$; Figura 19C), se a criança está consciente do que a cerca ($p < 0,05$; Figura 19D), se comunica a necessidade/desejo ($p < 0,05$; Figura 19E), se a criança está hipoativa durante a vigília ($p < 0,05$; Figura 19H), e tempo para responder às interações ($p < 0,05$; Figura 19I) apresentaram-se aumentados. Curiosamente, no D15 se mantiveram alterados os parâmetros contato visual com o cuidador ($p < 0,05$; Figura 19B), se as ações são propositadas ($p < 0,05$; Figura 19C), se a criança está consciente do que a cerca ($p < 0,05$; Figura 19D) e se comunica a necessidade/desejo ($p < 0,05$; Figura 19E), retornando aos valores do grupo controle as variáveis se a criança está hipoativa durante a vigília e tempo para responder às interações. Dentre as variáveis da escala que não apresentaram alterações no D7 e D15 encontra-se se a criança está inquieta ou se a criança está inconsolável (Figura 19F, G).

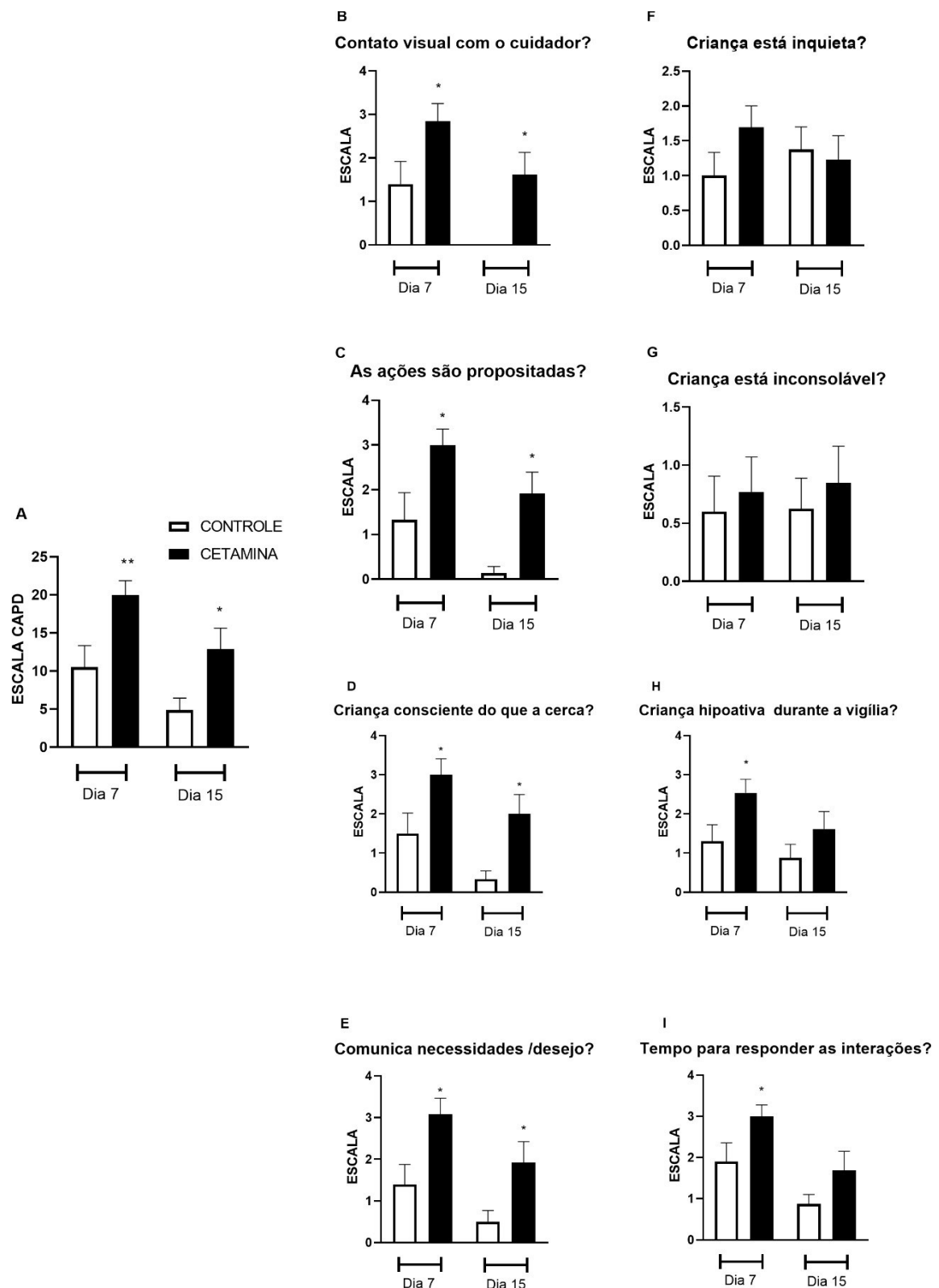


Figura 19 – Avaliação da escala Cornell Assessment of Pediatric Delirium (CAPD) após utilização de anestésicos em crianças criticamente doentes. Painel A: total geral da pontuação da escala; Painel B: variável contato visual com o cuidador? Painel C: variável as ações são propositadas?; Painel D: variável a criança está consciente do que a cerca?; Painel E: variável

comunica a necessidade/desejo?; Painel F: variável criança está inquieta?; Painel G: variável criança está inconsolável; Painel H: variável criança está hipoativa durante a vigília?; Painel I: variável tempo para responder às interações?. Os resultados foram expressos como média $\pm$ e.p.m * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle; ** $p < 0,01$ em relação ao grupo controle. Teste T de Student.



V.DISSCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Nas UTIPs ocorrem muitos procedimentos que requerem anestesia e/ou analgesia da criança. Neste sentido, este estudo demonstra que a cetamina, que está indicada como a droga de escolha como adjuvante terapêutico em pacientes instáveis hemodinamicamente, apresentou em médio prazo alterações comportamentais e cognitivas, principalmente quando avaliado delirium, bem como SA iatrogênica.

Os pacientes da faixa etária pediátrica geralmente são sedados através de uma combinação de hipnóticos (por exemplo, midazolam) e analgésicos (por exemplo, morfina ou fentanil) (PLAYFOR et al., 2006). Lamentavelmente, há poucas evidências de ensaios randomizados sobre a eficácia desses medicamentos para sedação em crianças criticamente doentes (HARTMAN et al., 2009). No entanto, esforços estão sendo feitos para melhorar o gerenciamento de sedação, por exemplo, com o uso de algoritmos de sedação e gerenciamento de sedação padronizado (ISTA et al., 2009; DEETER et al., 2011).

Observando a faixa etária em meses das crianças com critérios de inclusão neste estudo, foi demonstrado uma homogeneidade das amostras, ou seja, as crianças apresentaram uma média da mesma faixa etária em ambos os grupos, evidenciando que as diferenças encontradas nas análises não sofreram interferência da idade.

Nas avaliações comportamentais, foi analisado o nível de sedação alcançado em uso de cetamina através da escala de Comfort-B. Esta escala é considerada uma excelente ferramenta, desde que avalie crianças de 0-18 anos (ISTA et al., 2005). Desta forma, todas as crianças do estudo estavam aptas à análise através desta escala. No primeiro dia de avaliação, houve um aumento total dos parâmetros do grupo sedado com cetamina, porém o valor encontrava-se dentro da faixa considerada segura pelos *guidelines*, que consideram sedação adequada valores até 22 pontos (ISTA et al., 2005; AMORETTI et al., 2008). Em estudo realizado para validação desta escala, demonstrou que 35% dos pacientes que se encontravam-se na faixa de 11 a 22 pontos, necessitavam de atenção especial para que não sejam simplesmente classificadas como adequadas, algo que não seja compatível com a clínica observada, sugerindo-se a utilização da associação de outros métodos para tal definição e segurança deste paciente (TWITE et al., 2005; AMORETTI et al., 2008). Por este motivo, foi realizado a avaliação das variáveis da escala de forma independente. Os resultados demonstram que no D2, os movimentos físicos estavam aumentados para o nível de sedação. Isto indica que há a possibilidade da necessidade de atenção quanto ao manejo não

farmacológico ou ajuste de sedação, à fim de evitar eventos adversos, tais como a perda do dispositivo ventilatório (AMORETTI et al., 2008).

Além disso, no D15 surgiram alterações na resposta ventilatória alterada que sugere assincronia ventilatória, que pode resultar em necessidade de ajuste do sedativo ou uma reação adversa da própria sedação (HARRIS et al., 2016). A cetamina tem como uma de suas indicações empíricas a utilização em pacientes asmáticos, devido ao seu possível efeito broncodilatador, porém, controverso (HESHMATI et al., 2003; GOLDING et al., 2016; ESMAILIAN et al., 2018; ALVES-NETO et al., 2001). Em estudo pré-clínicos não se observou evidência funcional ou histológica de broncodilatação em ratos normais anestesiados com esta droga (ALVES-NETO et al., 2001;). Fica evidente que mesmo análises de escalas de sedação na forma de algoritmos utilizados na prática clínica, estas devem ser flexíveis para cada paciente e momento, visto que mesmo na ausência de sinais e sintomas de sedação, quando analisadas as variáveis de forma independente, surgiram indicadores clínicos que necessitavam de atenção pela equipe clínica.

Além da observação da sedação dos pacientes pediátricos, foi analisado o nível de abstinência causado pelo uso dos sedativos após 24 horas, 48 horas, 5º, 7º, e 15º dia da suspensão do protocolo sedativo. Este parâmetro é importante visto que é a forma como a criança sai da UTIP, com vistas ao retorno para a sociedade. Neste sentido, este estudo demonstra alterações significativas quanto a presença de abstinência nas crianças após 5 dias do protocolo anestésico. Entende-se que a interrupção abrupta ou rápida de sedativo/analgésico pode originar SA iatrogênica, fazendo-se necessário então neste momento a aplicação das escalas de monitoramento, onde uma pontuação maior que 3 é considerada abstinência (ISTA et al., 2013; FRANCK et al., 2012).

Em um vasto estudo multicêntrico prospectivo de medidas repetidas foi realizado para a validação da escala WAT-1, sendo identificado que 79% dos pacientes utilizaram vários psicotrópicos durante a internação nas UTIPs, tais como opioides e benzodiazepínicos, no qual a cetamina foi utilizada para como uma opção para o desmame (FRANCK et al., 2012). De fato, o WAT-1 tem sido registrado como avaliador em pacientes sedados em UTI uma vez ao dia em 23% dos dias, duas vezes ao dia em 29% dos dias e mais de duas vezes ao dia em 48% dos dias, sendo que 77% dos pacientes apresentaram $WAT \geq 3$ (FRANCK et al., 2012). É sabido que o risco de todos os pacientes em unidades de UTIPs desenvolverem SA iatrogênica, que gira em torno de 10 a 34% (JENKINS et al., 2007). A ocorrência de SA iatrogênica foi evidenciada nos resultados deste trabalho, porém os pacientes que receberam cetamina apresentaram mais SA do que os pacientes que foram sedados com outros sedativos/analgésicos, principalmente nos 5 primeiros

dias. De fato, nas avaliações dos parâmetros independentes observou-se que os sintomas mais alterados foram a reação ao estímulo tátil e os movimentos descoordenados e repetitivos, ou seja, 25% dos sintomas foram os motores (tremor, sobressalto, movimentos descoordenados/repetitivos e tônus muscular) e bocejos/espirros, já evidenciado em outro estudo (FRANCK et al., 2012).

Outra preocupação existente está relacionada ao uso de psicotrópicos e seus efeitos em longo prazo. Alguns trabalhos revelam alterações em pacientes que mesmo após um logo período fora do serviço hospitalar ainda apresenta alterações comportamentais não totalmente recuperada. A criança que apresentou quadro de abstinência com WAT-1 de 3 a 5 pontos, foi acompanhada após a alta podendo ser evidenciado ainda alteração do sono-vigília e déficits de linguagem 20 dias após a alta hospitalar (MACHADO-FERRARO et al., 2022). Este caso demonstra a necessidade de mais estudos clínicos controlados sobre tais alterações comportamentais em cérebros imaturos em longo prazo.

Outra avaliação importante em UTIPs, devido à elevada morbidade, é a diferenciação entre dor, ansiedade e delirium, principalmente devido a idade e pela criticidade das doenças, o diagnóstico se faz difícil (WALKER et al., 2019; CLOEDT et al., 2021). Um estudo multicêntrico investigou o uso de ferramentas clínicas para avaliar sedação, analgesia e prevenção de *delirium* por pediatras intensivistas brasileiros, observando que a escala de CAPD foi a mais utilizada dentre os 51,8% de equipes que utilizavam algum tipo de monitoramento (COLLETI JR et al., 2020).

Os dados neste estudo demonstraram um importante diferença nos dias D7 e D15, quanto a avaliação de delirium através do CAPD. Ao analisar os indicadores da escala de forma independente, observa-se que apenas “a criança está inquieta” e “a criança está inconsolável” não apresentaram diferença estatística. Ou seja, dos 8 indicadores da escala, 6 estavam aumentados no grupo cetamina em relação às crianças sedadas com outros sedativos/analgésicos. Colleti e cols. (2020) em seu estudo destaca a heterogeneidade nas práticas de avaliação da sedação/analgesia e insuficiência de rastreamento de delirium entre os intensivistas pediátricos brasileiros, no qual 48,2% dos médicos não utilizavam escores de rastreamento de delirium, e, dentre os serviços que utilizavam, a escala de CAPD (23,2%) foi a mais utilizada. Dentre outras práticas que previnem delirium, a prática da interrupção diária da sedação, a maioria (85,7%) dos médicos não utilizou, e a utilização de práticas não farmacológicas foram utilizadas por apenas 23,2% dos profissionais (COLLETI et al., 2020).

Como uma forma de disfunção cerebral aguda, o delirium é a representação da falência de órgãos que ocorre durante doenças graves, apresentando desfechos clínicos piores em adultos e crianças criticamente doentes (SMITH et al., 2013). Em adultos, estudos robustos já evidenciam a presença desta entidade em pacientes graves com taxas que variam de 20 a 80%, principalmente naqueles pacientes que necessitam de ventilação pulmonar mecânica (BERGERON et al., 2001; ELY et al., 2004; PANDHARIPANDE et al., 2005). Em pacientes pediátricos, a despeito dos avanços em adultos, a presença de delirium em crianças graves ainda é pouco descrita, sendo relatadas a prevalência de 12 a 30% dentre pacientes críticos (SMITH et al., 2011; SILVER et al., 2012; COLLETTI et al., 2020), dados este que corrobora com o achado deste estudo, onde pacientes sedados com cetamina apresentaram mais delirium que o grupo controle.

Talvez o mais interessante neste estudo comportamental foi a evidência da quantidade de delirium observado entre os pacientes do grupo cetamina, que mesmo observando o quadro geral dos algoritmos da escala CAPD observa-se um de incremento de delirium em relação ao grupo controle quando comparado ao grupo cetamina, mesmo em uso de opioides associados a benzodiazepínicos que também resultam em delirium, já descrito por outros autores (DUCEPPE et al., 2019). Ao observar as doses e aumentos progressivos, não foi evidenciado diferença estatística significativa, o que poderia ser a justificativa do resultado aumentado de delirium. Logo, estes resultados sugerem que o incremento de delirium entre os pacientes do grupo cetamina está diretamente correlacionado com o uso da cetamina como indutor de sedação.

O delirium, sendo um distúrbio neuropsiquiátrico, demonstrado através de disfunção cerebral aguda frente as devidas patologias e gravidade dentro das UTIPs, pode apresentar-se nas formas hipoativa, hiperativa ou ambas, sendo a hiperativa mais facilmente diagnosticada. Desta forma, estudos estimam que 34% desta reação adversa presente entre pacientes críticos pediátricos são diagnosticadas através da ferramenta CAPD (SMITH et al., 2013; SEMPLÉ et al., 2022). Em consonância com os resultados do presente estudo, Semple et al. (2022) detectou delirium na forma hipoativa em 46 - 81%, oito estudos por ele analisado (SEMPLE et al., 2022). Neste estudo não foi verificada a diferenciação entre as formas de delirium (hipoativo vs. hiperativo), o que necessita ser identificado em posteriores avaliações. Há também a necessidade de identificar a ocorrência dos eventos adversos da sedação com cetamina em relação aos possíveis mecanismos moleculares farmacológicos e suas consequências, com o intuito de validar a cetamina como um agente seguro na sedação pediátrica no paciente crítico.



VI. CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

O uso de anestésicos ocorre com certa frequência dentro das unidades de terapia intensiva pediátricas, desta forma este estudo avaliou a utilização da cetamina em pacientes criticamente doentes demonstrando que houve o aumento de agitação na escala de avaliação de sedação, SA com ocorrência até o quinto dia pós-sedação e apresentou delirium aumentado em 15 dias após sedação. Estudos mais robustos com a finalidade de detecção das complicações relacionadas a prevalência de reações adversas iatrogênicas derivadas de sedação e sua associação com a cetamina, com foco em redução de morbidade e melhores estratégias de controle, se faz necessário.

7. REFERÊNCIAS

- ADAMS SJ, SPRECHER A. **Delirium in the Neonate**. Clin Perinatol. 2022 Mar;49(1):1-14. doi: 10.1016/j.clp.2021.11.001.
- ALVES-NETO O, TAVARES P, ROCCO PR, ZIN WA. **Respiratory mechanics and morphometric changes during anesthesia with ketamine in normal rats**. Braz J Med Biol Res. 2001 Sep;34(9):1217-23. doi: 10.1590/s0100-879x2001000900016. PMID: 11514847.
- AMBUEL B, HAMLETT KW, MARX CM, BLUMER JL. **Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale**. J Pediatr Psychol. 1992 Feb;17(1):95-109. doi: 10.1093/jpepsy/17.1.95.
- AMORETTI, C. F., RODRIGUES, G. O., CARVALHO, P. R. A., & TROTTA, E. DE A... **Validação de escalas de sedação em crianças submetidas à ventilação mecânica internadas em uma unidade de terapia intensiva pediátrica terciária**. Revista Brasileira De Terapia Intensiva. 2008. 20(4), 325–330. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2008000400002>
- BARTOLOMÉ, S. M.; CID, J. L.-H.; FREDDI, N.. **Sedação e analgesia em crianças: uma abordagem prática para as situações mais frequentes**. Jornal de Pediatria, v. 83, n. 2, p. S71–S82, maio 2007. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572007000300009>
- BERGERON N, DUBOIS MJ, DUMONT M, DIAL S, SKROBIK Y. **Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool**. Intensive Care Med 2001;27(5):859–864. DOI: 10.1007/s001340100909
- BHUTTA AT. **Ketamine: A Controversial Drug for Neonates**. Seminars in Perinatology.2007; 31(5): 303–308. doi: 10.1053/j.semperi.2007.07.005. PMID: 17905185.
- BONAVENTURA, J., LAM, S., CARLTON, M. *ET AL*. **Pharmacological and behavioral divergence of ketamine enantiomers: implications for abuse liability**. Mol Psychiatry 26, 6704–6722 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01093-2>
- BRASIL. Conselho Federal de Medicina (CFM). Resolução CFM Nº 2.156/2016, de 28 de outubro de 2016. Estabelece os critérios de admissão e alta em unidade de terapia intensiva. [citado 2021 Fev 9]. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2016/2156>.
- CARTÁGENES, SC et al. **“Special K” drug on adolescent rats: oxidative damage and neurobehavioral impairments**. Oxidative medicine and cellular longevity, v. 2019, 2019. <https://doi.org/10.3390/ph15111373>
- CLOEDT LD, BENBOUZID K, LAVOIE A, METRAS MÉ, LAVOIE MC, HAKAKAT S, HARRINGTON K, DUCHARME-CREVIEWER L. **The Impact of Implementing a "Pain,**

Agitation, and Delirium Bundle" in a Pediatric Intensive Care Unit: Improved Delirium Diagnosis. J Pediatr Intensive Care. 2021 Feb 11;11(3):233-239. doi: 10.1055/s-0041-1723037.

COLLETI JUNIOR, J., ARAUJO, O. R. D., ANDRADE, A. B. D., & CARVALHO, W. B. D. **Práticas relacionadas à avaliação de sedação, analgesia e delirium entre pediatras intensivistas no Brasil.** *Einstein (São Paulo)*. 2020; 18. DOI: 10.31744/einstein_journal/2020AO5168

CRAIN N, SLONIM A, POLLACK MM. **Assessing sedation in the pediatric intensive care unit by using BIS and the COMFORT scale.** Pediatr Crit Care Med. 2002 Jan;3(1):11-4. doi: 10.1097/00130478-200201000-00003.

CREWS F, HE J, HODGE C. **Adolescent cortical development. A critical period of vulnerability for addiction.** Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2007; 86(2), 189 – 199.

CURLEY MA, HARRIS SK, FRASER KA, JOHNSON RA, ARNOLD JH. **State Behavioral Scale: a sedation assessment instrument for infants and young children supported on mechanical ventilation.** Pediatric Critical Care Medicine. 2006; 7:107–14. doi: 10.1097/01.PCC.0000200955.40962.38.

DE CARVALHO WB, FONSECA MC. **Pediatric delirium: a new diagnostic challenge of which to be aware.** Crit Care Med. (2008) 36:1986–7. doi: 10.1097/CCM.0b013e318176aeba

DE JONGHE B, COOK D, APPERE-DE-VECCHI C, GUYATT G, MEADE M, OUTIN H. **Using and understanding sedation scoring systems: a systematic review.** Intensive Care Med. 2000 Mar;26(3):275-85. doi: 10.1007/s001340051150.

DUCEPPE M, FRENETTE AJ, BURRY LD, RICO P, LAVOIE A, GÉLINAS C et al. **Frequency, risk factors and symptomatology of iatrogenic withdrawal from opioids and benzodiazepines in critically ill neonates, children and adults: A systematic review of clinical studies.** Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2019; Abr; 44 (2): 148-156.

DUJARDIN, KRISTIAN GAARN ET AL (ORG.). **Potential involvement of serotonergic signaling in ketamine's antidepressant actions: A critical review.** Progress In Neuropsychopharmacology And Biological Psychiatry, [s.l.], v. 71, p.27-38, nov. 2016. doi: 10.1016/j.pnpbp.2016.05.007.

ELY EW, SHINTANI A, TRUMAN B, ET AL. **Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit.** JAMA 2004;291(14):1753–1762. DOI: 10.1001/jama.291.14.1753

ESMAILIAN M, KOUSHKIAN ESFAHANI M, HEYDARI F. **The effect of low-dose ketamine in treating acute asthma attack; a randomized clinical trial.** Emerg (Tehran). 2018;6(1):e21
FRANCK LS, HARRIS SK, SOETENGA DJ, TALA JA, SINGH N, WYPIJ D, et al. **The Withdrawal Assessment Tool-Version 1 (WAT-1): an assessment instrument for monitoring**

opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in pediatric patients. Pediatric critical care medicine. 2008; 9(6):573.

FRANCK LS, SCOPPETTUOLO LA, WYPIJ D, CURLEY MAQ. **Validity and generalizability of the Withdrawal Assessment Tool-1 (WAT-1) for monitoring iatrogenic withdrawal syndrome in pediatric patients.** Pain. 2012 Jan;153(1):142-148. doi: 10.1016/j.pain.2011.10.003.

GILMORE JH, KNICKMEYER RC, GAO W. **Imaging structural and functional brain development in early childhood.** Nature Reviews Neuroscience. 2018; 19(3): 123 - 137. doi: 10.1038/nrn.2018.1.

GOGTAY, N., & GIEDD, J. **Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood.** Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2004. 101(21).

GOLDING CL, MILLER JL, GESSOUROUN MR, JOHNSON PN. **Ketamine continuous infusions in critically ill infants and children.** Ann Pharmacother. 2016 Mar;50(3):234-41. doi: 10.1177/1060028015626932.

GUERRI C, PASCUAL M. **Mechanisms involved in the neurotoxic, cognitive, and neurobehavioral effects of alcohol consumption during adolescence.** Alcohol. 2010; 44(1), 15–26. doi: 10.1016/j.alcohol.2009.10.003. PMID: 20113871.

HARRIS J, RAMELET AS, DIJK MV, POKORNO P, WIELENGA J, TUME L et al. **Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals.** Intensive care medicine. 2016, jun; 42(6):972-986. doi: 10.1007/s00134-016-4344-1.

HARTMAN ME, MCCRORY DC, SCHULMAN SR. **Efficacy of sedation regimens to facilitate mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit: a systematic review.** Pediatr Crit Care Med. 2009 Mar;10(2):246-55. doi: 10.1097/PCC.0b013e31819a3bb9.

Hemelrijck JV, White P - **Anestesia Intravenosa Nonopióide, em: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK - Anestesia Clínica, 3ª Ed , Lippincott-Raven, 1997;311-327**

HESHMATI F, ZEINALI MB, NOROOZINIA H, ABBACIVASH R, MAHOORI A. **Use of ketamine in severe status asthmaticus in intensive care unit.** Iran J Allergy Asthma Immunol. 2003;2(4):175-80.

HUTTENLOCHER PR. **Synaptic density in human frontal cortex - developmental changes and effects of aging.** Brain Res. 1979 Mar 16;163(2):195-205. doi: 10.1016/0006-8993(79)90349-4. PMID: 427544.

ISTA E, DE HOOG M, TIBBOEL D, DUIVENVOORDEN HJ, VAN DIJK M. **Psychometric evaluation of the Sophia observation withdrawal symptoms scale in critically ill children.** *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14:761–769.

ISTA E, et al. **Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT “behavior” scale.** *Pediatric Critical Care Medicine*, v. 6, n. 1, p. 58-63, 2005.

ISTA E, VAN BEUSEKOM B, VAN ROSMALEN J, KNEYBER MCJ, LEMSON J, BROUWERS A, ET AL.. **Validation of the SOS-PD scale for assessment of pediatric delirium: a multicenter study.** *Crit Care.* (2018) 22:309. 10.1186/s13054-018-2238-z

ISTA E, VAN DIJK M, DE HOOG M, TIBBOEL D, DUIVENVOORDEN HJ. **Construction of the Sophia observation withdrawal symptoms-scale (SOS) for critically ill children.** *Intensive Care Med* 35:1075–1081, 2009.

ISTA E, VAN DIJK M. **We can not compartmentalize our patients! overlapping symptoms of iatrogenic withdrawal syndrome, pediatric delirium, and anticholinergic toxidrome.** *Pediatr Crit Care Med.* (2017) 18:603–4. 10.1097/PCC.0000000000001163

JENKINS IA, PLAYFOR SD, BEVAN C, DAVIES G, WOLF AR. **Current United Kingdom sedation practice in pediatric intensive care.** *Paediatr Anaesth.* 2007;17:675–683.

KEOGH SJ, LONG DA, HORN DV. **Practice guidelines for sedation and analgesia management of critically ill children: a pilot study evaluating guideline impact and feasibility in the PICU.** *BMJ Open.* 2015 Mar 30;5(3):e006428. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006428. PMID: 25823444; PMCID: PMC4386214.

Kim, E. M., Lee, J. S., Choi, S. K., Lim, M. A., & Chung, H. S. **Analysis of ketamine and norketamine in urine by automatic solid-phase extraction (SPE) and positive ion chemical ionization–gas chromatography–mass spectrometry (PCI–GC–MS).** *Forensic science international.* 2008; 174(2-3), 197-202.

KOHRS R, DURIEUX ME. **Ketamine: teaching an old drug new tricks.** *Anesth Analg.* 1998 Nov;87(5):1186-93. doi: 10.1097/00000539-199811000-00039. PMID: 9806706.

KOINIG, HERBERT ET AL. **Analgesic Effects of Caudal and Intramuscular S(+)-Ketamine in Children.** *Anesthesiology*, Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). 2000. v. 93, n. 4, p.976-980. <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200010000-00017>.

Lei Federal n. 8069, de 13 de julho de 1990. ECA _ Estatuto da Criança e do Adolescente. LUFT, ANA; MENDES, FLORENTINO FERNANDES. **S (+) Cetamina em baixas doses: atualização.** *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 55, p. 460-469, 2005. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942005000400011>.

MACHADO-FERRARO KM, MELLO DS, MOURA IP, SILVEIRA CC, FARIAS EC, MAIA MM, SALES SC, CARVALHO AE, MAGNO IM, FONTES-JUNIOR EA, MAIA CS. **Long-lasting neurocognitive disorders: a case report of previously undescribed adverse effects after ketamine sedation and analgesia in a pediatric patient.** Ann Transl Med. 2022;10(2):113. DOI: 10.21037/atm-21-2292

MADDEN K, BURNS MM, TASKER RC. **Differentiating delirium from sedative/hypnotic-related iatrogenic withdrawal syndrome: Lack of specificity in Pediatric Critical Care Assessment Tools.** Pediatric Critical Care Medicine. 2017; 18(6):580-588. 10.1097/PCC.0000000000001153

MILBOCKER KA, CAMPBELL TS, COLLINS N, KIM S, SMITH IF, ROTH TL, KLINTSOVA AY. **Glia-Driven Brain Circuit Refinement Is Altered by Early-Life Adversity: Behavioral Outcomes.** Front Behav Neurosci. 2021 Dec 2; 15:786234. doi: 10.3389/fnbeh.2021.786234. PMID: 34924972; PMCID: PMC8678604.

MION, G., & VILLEVIEILLE, T. **Ketamine pharmacology: An update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings).** CNS Neuroscience & Therapeutics. 2013;19(6), 370e380. doi: 10.1111/cns.12099.

MORGAN CJA, CURRAN HV. **Independent Scientific Committee on Drugs. Ketamine use: a review.** Addiction. 2012 Jan;107(1):27-38. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03576.x.

MORGAN CJA, MUETZELFELDT L, CURRAN HV. **Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study.** Addiction. 2010; 105(1):121-33. doi: 10.1111/j.1360-0443.2009.02761.x.

MAIA, MLF, PANTOJA, LVPS, CONCEIÇÃO BCC, Machado-Ferraro KM, GONÇALVES J K MG, SANTOS-FILHO PM, LIMA RR, FONTES-JR EA, MAIA CSF; **Ketamine clinical use on the pediatric critically ill infant: a global bibliometric and critical review of literature;** Journal of Clinical Medicine, v. 12, 2023.

NELSON, C.A. **Neural plasticity and human development: the role of early experience in sculpting memory systems.** Developmental Science. 2000; 3: 115-136. <https://doi.org/10.1111/1467-7687.00104>

OLIVEIRA, CAIO MÁRCIO BARROS DE ET AL. **Cetamina e analgesia preemptiva.** Revista Brasileira de Anestesiologia, v. 54, p. 739-752, 2004. doi:10.1590/S0034-70942004000500016
ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Neurociência do uso e da dependência de substâncias psicoativas. São Paulo: Roca, p.18-30, 2006.

PANDHARIPANDE P, COSTABILE S, COTTON B, MORRIS J, FRIZZELL J, FRALEY M. **Prevalence of delirium in surgical ICU patients.** Crit Care Med 2005;33:A45. doi: 10.1016/j.ccc.2009.05.002

PAOLETTI, P.; BELLONE, C.; ZHOU, Q. **NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease.** NATURE REVIEWS | NEUROSCIENCE 14, 2013. doi:10.1038/nrn3504

PAUS, T. **Mapping Brain Maturation and Cognitive Development during Adolescence.** *Trends in Cognitive Sciences*. 2005. 9, 60-68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2004.12.008>

PLAYFOR S, JENKINS I, BOYLES C, CHOONARA I, DAVIES G, HAYWOOD T, HINSON G, MAYER A, MORTON N, RALPH T, WOLF A; **United Kingdom Paediatric Intensive Care Society Sedation; Analgesia and Neuromuscular Blockade Working Group. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children.** *Intensive Care Med*. 2006 Aug;32(8):1125-36. doi: 10.1007/s00134-006-0190-x.

PRYBYLOWSKI K, WENTHOLD RJ. N-Methyl-D-aspartate receptors: subunit assembly and trafficking to the synapse. *J Biol Chem*. 2004; 279: 9673-6.

PUIG, M. Victoria. Serotonergic modulation of the prefrontal cortex: from neurons to brain waves. **Psychiatric Disorders—Worldwide Advances**, p. 3-22, 2011.

REICH, D. L., & SILVAY, G.. Ketamine: **An update on the first twenty-five years of clinical experience.** *Canadian Journal of Anaesthesia/Journal Canadien D'anesthésie*. 1989;36(2), 186e197. doi: 10.1007/BF03011442. PMID: 2650898.

RICE D, BARONE S JR. **Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models.** *Environ Health Perspect*. 2000 Jun;108 Suppl 3(Suppl 3):511-33. doi: 10.1289/ehp.00108s3511.

SEMPLE BD, BLOMGREN K, GIMLIN K, FERRIERO DM, NOBLE-HAEUSSLEIN LJ. **Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species.** *Prog Neurobiol*. 2013 Jul-Aug;106-107:1-16. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.04.001.

SEMPLE D, HOWLETT MM, STRAWBRIDGE JD, BREATNACH CV, HAYDEN JC. **A systematic review and pooled prevalence of delirium in critically ill children.** *Crit Care Med*. (2022) 50:317–28. 10.1097/CCM.0000000000005260

SESSLER, CURTIS N.; GRAP, MARY JO; RAMSAY, MICHAEL AE. **Evaluating and monitoring analgesia and sedation in the intensive care unit.** *Critical care*, v. 12, n. 3, p. 1-13, 2008. doi: 10.1186/cc6148.

SILVER G, TRAUBE C, KEARNEY J, KELLY D, YOON MJ, NASH MOYAL W, GANGOPADHYAY M, SHAO H, WARD MJ. **Detecting pediatric delirium: development of a rapid observational assessment tool.** *Intensive Care Med*. 2012 Jun;38(6):1025-31. doi: 10.1007/s00134-012-2518-z.

SMITH HA, BERUTTI T, BRINK E, STROHLER B, FUCHS DC, ELY EW, PANDHARIPANDE PP. **Pediatric critical care perceptions on analgesia, sedation, and delirium.** *Semin Respir Crit Care Med*. 2013 Apr;34(2):244-61. doi: 10.1055/s-0033-1342987. Epub 2013 May 28. PMID: 23716315.

SMITH HA, BOYD J, FUCHS DC, MELVIN K, BERRY P, SHINTANI A, EDEN SK, TERRELL MK, BOSWELL T, WOLFRAM K, SOPFE J, BARR FE, PANDHARIPANDE PP, ELY EW. **Diagnosing delirium in critically ill children: Validity and reliability of the Pediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit.** Crit Care Med. 2011 Jan;39(1):150-7. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181feb489. PMID: 20959783; PMCID: PMC3776416.

SMITH, H.A.B.; BESUNDER, J.B.; BETTERS, K.A.; JOHNSON, P.N.; SRINIVASAN, V.; STORMORKEN, A. et al. **Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guidelines on Prevention and Management of Pain, Agitation, Neuromuscular Blockade, and Delirium in Critically Ill Pediatric Patients With Consideration of the ICU Environment and Early Mobility.** Copyright © 2022 by the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. February 2022; Volume 23, number 2, DOI: 10.1097/PCC.0000000000002873.

SOARES, MZL et al. **Comparação entre as escalas de Comfort-Behavior e Ramsay em uma unidade de terapia intensiva pediátrica.** Revista Dor, v. 15, n. 1, p. 25-29, 2014. <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20140007>

SOWELL ER, PETERSON BS, THOMPSON PM, WELCOME SE, HENKENIUS AL, TOGA AW. **Mapping cortical change across the human life span.** Nat Neurosci. 2003 Mar;6(3):309-15. doi: 10.1038/nm1008.

STOLP, H.B., DZIEGIELEWSKA, K.M., Ek, C.J. et al. **Breakdown of the blood–brain barrier to proteins in white matter of the developing brain following systemic inflammation.** Cell Tissue Res 320, 369–378 (2005). <https://doi.org/10.1007/s00441-005-1088-6>.

TESSARI, A.; SPEROTTO, F.; PECE, F.; PETTENUZZO, G.; PORCELLATO, N.; POLETO, E.; MONDARDINI, M.C.; PETTENAZZO, A.; DAVERIO, M.; AMIGONI, A. **Is ketamine infusion effective and safe as an adjuvant of sedation in the PICU? Results from the Ketamine Infusion Sedation Study (KISS).** Pharmacotherapy. 2022; 00:1–10. DOI: 10.1002/phar.2754

TRAUBE C, SILVER G, REEDER RW, DOYLE H, HEGEL E, WOLFE HA, SCHNELLER C, CHUNG MG, DERVAN LA, DIGENNARO JL, BUTTRAM SD, KUDCHADKAR SR, MADDEN K, HARTMAN ME, DEALMEIDA ML, WALSON K, ISTA E, BAARSLAG MA, SALONIA R, BECA J, LONG D, KAWAI Y, CHEIFETZ IM, GELVEZ J, TRUEMPER EJ, SMITH RL, PETERS ME, O'MEARA AM, MURPHY S, BOKHARY A, GREENWALD BM, BELL MJ. **Delirium in Critically Ill Children: An International Point Prevalence Study.** Crit Care Med. 2017 Apr;45(4):584-590. doi: 10.1097/CCM.0000000000002250.

TSUJIMOTO S. **O córtex pré-frontal: desenvolvimento neural funcional durante a primeira infância.** Neurocientista. Agosto de 2008;14(4):345-58. DOI: 10.1177/1073858408316002.

TURKEL SB, BRASLOW K, TAVARE CJ, TRZEPACZ PT. **The delirium rating scale in children and adolescents.** Psychosomatics. (2003) 44:126–9. 10.1176/appi.psy.44.2.126. doi: 10.1176/appi.psy.44.2.126.

TWITE MD, ZUK J, GRALLA J, FRIESEN RH. **Correlation of the Bispectral Index Monitor with the COMFORT scale in the pediatric intensive care unit.** Pediatr Crit Care Med. 2005;6(6):648-53; quiz 654. Comment on: Pediatr Crit Care Med. 2005;6(6):715-8

VAN DIJK M, ISTA E. **Four-in-One: A Comprehensive Checklist for the Assessment of Pain, Undersedation, Iatrogenic Withdrawal and Delirium in the PICU: A Delphi Study.** Front Pediatr. 2022 Jun 13; 10:887689. doi: 10.3389/fped.2022.887689.

VET NJ, ISTA E, DE WILDT SN, VAN DIJK M, TIBBOEL D, DE HOOG M. **Sedação ideal em pacientes pediátricos em terapia intensiva: uma revisão sistemática .** Medicina Intensiva. (2013) 39 :1524–34. 10.1007/s00134-013-2971-3

VIEIRA, G. de D.; SOUSA, C. M. de. **Aspectos celulares e fisiológicos da Barreira Hematoencefálica.** Journal of Health & Biological Sciences, [S. l.], v. 1, n. 4, p. 166, 2013. DOI: 10.12662/2317-3076jhbs.v1i4.38.p166.2013.

VOLLENWEIDER, F. X.; KOMETER, M. **The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders.** Nature Reviews Neuroscience, 2010, 11(9), 642–651. doi:10.1038/nrn2884.

WALKER, TRACIE; KUDCHADKAR, SAPNA R. **Gerenciamento de dor e sedação : atualização de 2018 para o Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care.** Pediatric Critical Care Medicine 20(1):p 54-61, janeiro de 2019. | DOI: 10.1097/PCC.0000000000001765

WEISS SL, PETERS MJ, ALHAZZANI W, AGUS MSD, FLORI HR, INWALD DP, NADEL S, SCHLAPBACH LJ, TASKER RC, ARGENT AC, BRIERLEY J, CARCILLO J, et al., **Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children.** Intensive Care Med. 2020 Feb;46(Suppl 1):10-67. doi: 10.1007/s00134-019-05878-6. PMID: 32030529; PMCID: PMC7095013.

WILLIS DE, GOLDSTEIN PA. **Targeting Affective Mood Disorders With Ketamine to Prevent Chronic Postsurgical Pain.** Front Pain Res (Lausanne). 2022 Jun 27;3:872696. doi: 10.3389/fpain.2022.872696. PMID: 35832728; PMCID: PMC9271565.

YOU F, ZHANG C, LIU X, JI D, ZHANG T, YU R, GAO S. **Drug repositioning: Using psychotropic drugs for the treatment of glioma.** Cancer Lett. 2022 Feb 28;527:140-149. doi: 10.1016/j.canlet.2021.12.014. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34923043.

ANEXOS 1. Escalas de Comfort-B, Wat-1 e CAPD



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA E BIQUÍMICA
FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO PARÁ
PROJETO CETAMINA



Paciente: _____ Registro: _____

Idade: _____ Data de: Início da Sedação: __/__/____ Suspensão da Sedação: __/__/____

Grupo: ☐ Controle ☐ Cetamina

ESCALA - COMFORT-B

Nível de consciência: alerta	D1	D2	D5
Sono profundo	1	1	1
Sono superficial	2	2	2
Letárgico	3	3	3
Acordado e alerta	4	4	4
Hiperalerta	5	5	5
Calma / Agitação			
Calma	1	1	1
Ansiedade leve	2	2	2
Ansioso	3	3	3
Muito ansioso	4	4	4
Amedrontado	5	5	5
Resposta respiratória (apenas se paciente em ventilação mecânica)			
Ausência de tosse e de respiração espontânea	1	1	1
Respiração espontânea com pouca ou nenhuma resposta a ventilação	2	2	2
Tosse ou resistência ocasional ao ventilador	3	3	3

Respirações ativas contra o ventilador ou tosse regular	4	4	4
Compete com o ventilador, tosse	5	5	5
Choro (apenas se paciente com respiração espontânea)			
Respiração silenciosa, sem som de choro	1	1	1
Resmungando / choramingando	2	2	2
Reclamando (monotônico)	3	3	3
Choro	4	4	4
Gritando	5	5	5
Movimento físico			
Ausência de movimento	1	1	1
Movimento leve ocasional	2	2	2
Movimento leve frequente	3	3	3
Movimento vigoroso limitado às extremidades	4	4	4
Movimento vigoroso que inclui tronco e cabeça	5	5	5
Tônus muscular			
Totalmente relaxado	1	1	1
Hipotônico	2	2	2
Normotônico	3	3	3
Hipertônico com flexão dos dedos e artelhos	4	4	4
Rigidez extrema com flexão de dedos e artelhos	5	5	5
Tensão facial			
Músculos faciais totalmente relaxados	1	1	1
Tônus facial normal, sem tensão evidente	2	2	2
Tensão evidente em alguns músculos faciais	3	3	3
Tensão evidente em toda a face	4	4	4
Músculos faciais contorcidos	5	5	5
Pontuação Total			

WAT-1

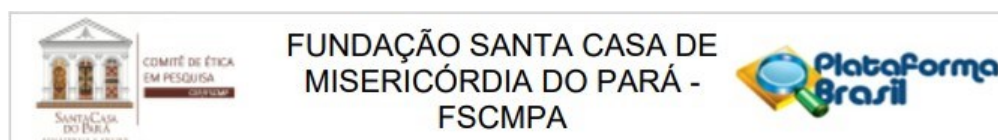
Informações do prontuário do paciente, nas últimas 12 horas		D1	D2	D5	D7	D15
Algum episódio de fezes amolecidas/líquidas	Não: 0					
	Sim: 1					
Algum episódio de vômito/náusea/engasgo	Não: 0					
	Sim: 1					
Temperatura > 37,8°C	Não: 0					
	Sim: 1					

Observação de 2min pré estímulo						
Estado	*SBS1 ≤ 0 ou estado adormecido/acordado/calmo = 0					
	*SBS1 $\geq +1$ ou acordado/agitado = 1					
Tremor	Ausente/leve = 0					
	Moderado/intenso = 1					
Presença de sudorese	Não: 0					
	Sim: 1					
Movimentos descoordenados / repetitivos	Ausente/leve = 0					
	Moderado/intenso = 1					
Bocejos ou espirros	Nenhum ou 1 = 0					
	$\geq 2 = 1$					
Observação de 1min após estímulo						
Reação ao estímulo tátil	Ausente/leve = 0					
	Moderado/intenso = 1					
Tônus muscular	Normal = 0					
	Aumentado = 1					
Recuperação pós-estímulo						
Tempo para se acalmar	< 2 min = 0					
	2-5 min = 1					
	> 5 min = 2					
Pontuação total						

CAPD

		D7	D15
1. A criança faz contato visual com o cuidador?	Nunca = 4 Raramente = 3 As vezes = 2 Frequentemente = 1 Sempre = 0		
2. As ações da criança são propositais?			
3. A criança está consciente do que a cerca?			
4. A criança comunica suas necessidades e desejos?			
5. A criança está inquieta?	Nunca = 0 Raramente = 1 As vezes = 2 Frequentemente = 3 Sempre = 4		
6. A criança está inconsolável?			
7. A criança está hipoativa – muito pouco movimento durante a vigília?			
8. A criança leva muito tempo para responder as interações?			
Pontuação Total			

8. ACEITE DO COMITE DE ÉTICA E PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.684.643

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1955283_E2.pdf	01/09/2022 23:26:44		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Projeto_Cetamina.pdf	01/09/2022 23:05:09	JACKELINE KERLICE MATA	Aceito
Outros	TERMO_DE_ANUENCIA_HRAS.pdf	29/08/2022 18:21:51	JACKELINE KERLICE MATA	Aceito
Outros	TERMO_DE_ANUENCIA_HPSM.pdf	29/08/2022 18:21:30	JACKELINE KERLICE MATA	Aceito
Parecer Anterior	PARECER_ANTERIOR.pdf	29/08/2022 17:59:55	JACKELINE KERLICE MATA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_ATUALIZADO.docx	29/08/2022 17:51:15	JACKELINE KERLICE MATA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_CETAMINA_2022.docx	29/08/2022 17:31:07	JACKELINE KERLICE MATA GONCALVES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CETAMINA_2022.doc	29/08/2022 17:30:26	JACKELINE KERLICE MATA GONCALVES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_PESQUISADOR_CETAMINA.docx	10/11/2019 14:16:49	KISSILA MARVIA MATIAS MACHADO FERRARO	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_CETAMINA.docx	05/06/2019 21:47:25	KISSILA MARVIA MATIAS MACHADO FERRARO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 05 de Outubro de 2022

9. COMPROVANTE DE SUBMISSÃO/ACEITE DE ARTIGO CIENTÍFICO

Review

Ketamine clinical use on the pediatric critically ill infant: a global bibliometric and critical review of literature

Mary Lucy Ferraz Maia ¹, Lucas Villar Pedrosa da Silva Pantoja ¹, Brenda Costa da Conceição ¹, Kissila Márvia Machado-Ferraro ¹, Jackeline Kerlize Mata Gonçalves ¹, Paulo Monteiro dos Santos-Filho ¹, Rafael Rodrigues Lima ², Enéas Andrade Fontes-Junior ¹, Cristiane do Socorro Ferraz Maia ^{1,*}

¹ Laboratory of Pharmacology of Inflammation and Behavior, Faculty of Pharmacy, Institute of Health Science, Federal University of Pará, Belém, Pará, Brazil; mary.maia@icb.ufpa.br; lucas-villar@outlook.com; breuscsta@gmail.com; jackelinekerlice@gmail.com; kissila.machado@ics.ufpa.br; paulomonteiro.filho@gmail.com; efontes@ufpa.br; crismaia@ufpa.br.

² Laboratory of Functional and Structural Biology, Biological Science Institute, Federal University of Pará, Belém, Pará, Brazil; rafalima@ufpa.br.

* Correspondence; crismaia@ufpa.br; Tel.: +559132017201.

Abstract: Developing central nervous system is vulnerable to several stimuli, especially psychotropic drugs. Sedation procedures during the developmental period are frequent in pediatric intensive care units (PICU), in which the use of the sedative agent is still a challenge for the PICU team. Ketamine has been indicated for sedation in critically ill children with hemodynamic and ventilatory instabilities, but the possible neurobehavioral consequences related to this use are still uncertain. Here, we performed a bibliometric analysis with conventional metrics and a critical review of clinical findings to reveal the gap in the literature that deserves further investigation. We revealed that solely 56 articles corresponded to the inclusion criteria of the study. The United States of America emerges as the main country within the scope of this review. Besides, professional clinical soci-