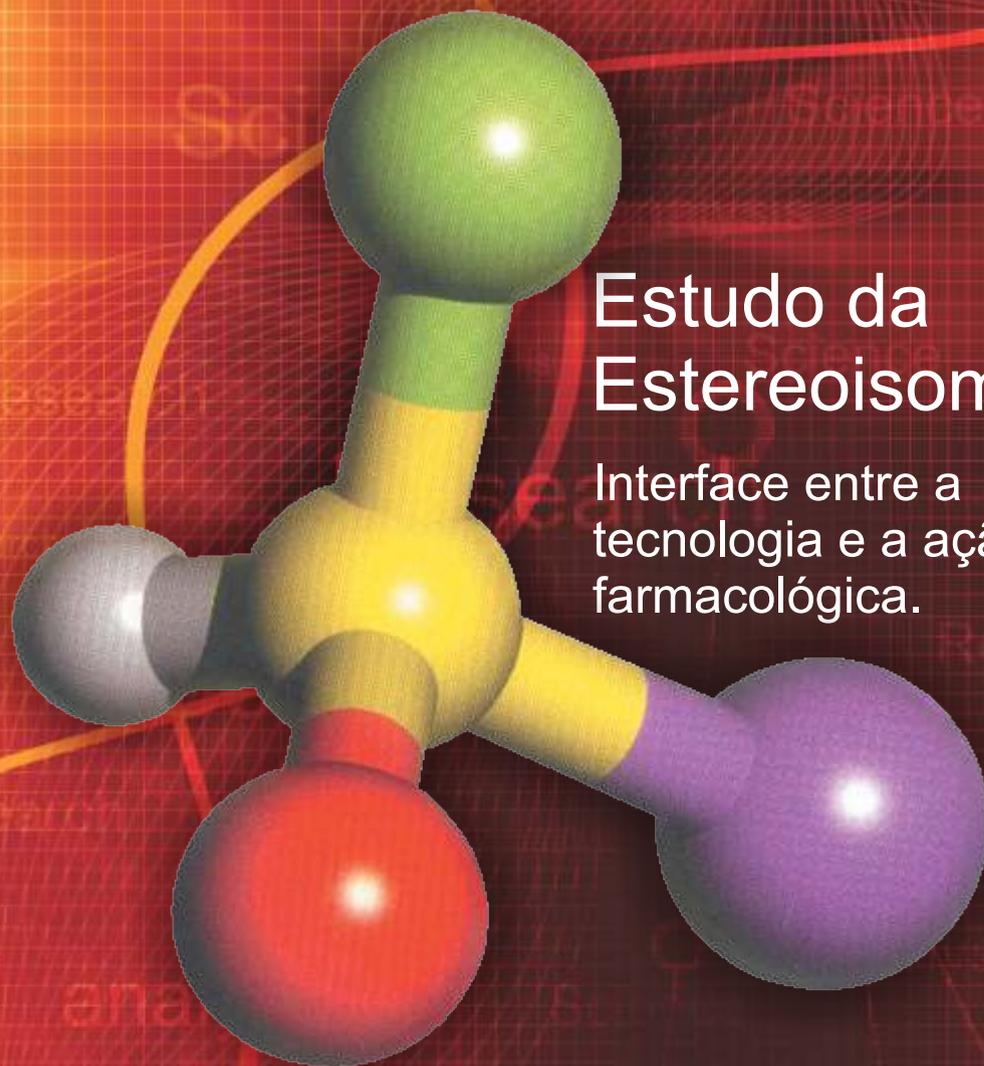


edição atualizada



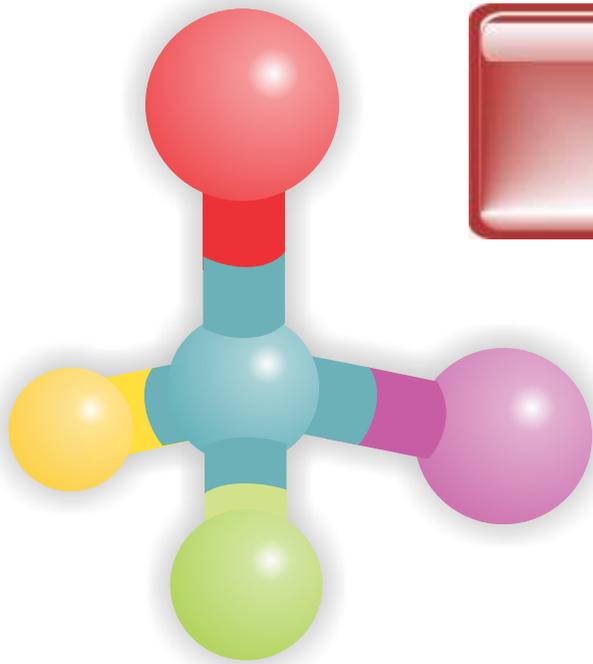
Estudo da Estereoisomeria

Interface entre a
tecnologia e a ação
farmacológica.

fascículo **4**

INFORMAÇÕES RESUMIDAS DOS PRODUTOS

KETAMIN e KETAMIN NP cloridrato de dextrocetamina – Solução injetável 50 mg/mL. Ketamin NP: Solução estéril sem conservante. USO ENDOVENOSO E INTRAMUSCULAR. USO ADULTO E PEDIÁTRICO. **INDICAÇÕES:** Anestésico único em intervenções diagnósticas e cirúrgicas que não necessitem de relaxamento muscular, obstetrícia para parto vaginal ou cesárea, indutor anestésico, adjuvante anestésico com outros agentes de baixa potência. Apropriado para intervenções de curta duração. Pode ser empregado, mediante administração de doses adicionais, em procedimentos prolongados. **CONTRAINDICAÇÕES:** Absolutas: Hipersensibilidade à cetamina e porfiria. Relativas: Hipertensão arterial, antecedentes de acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca severa. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Precaução em pessoas que consomem álcool de forma crônica ou com intoxicação aguda por álcool. Com exceção da administração durante parto vaginal ou abdominal, a segurança do uso em mulheres grávidas não foi estabelecida. Não utilizar durante a gravidez e período de amamentação. Alertar paciente para não dirigir veículos ou operar máquinas por 24 horas ou mais, dependendo da dose. Manifestações psíquicas variam em gravidade. Reações de emergência e manifestações psíquicas ocorrem em frequência muito menor na dextrocetamina em relação à cetamina racêmica. Não são conhecidos efeitos fisiológicos residuais após uso. Efeitos são menos frequentes por via intramuscular. Reações podem ser reduzidas com baixas doses de dextrocetamina em conjunto com diazepam intravenoso, durante a indução e manutenção da anestesia, e também se a estimulação verbal, tátil e visual for minimizada durante o período de recuperação. Administrar dose intravenosa num período de 60 segundos. Administração mais rápida poderá resultar em depressão respiratória ou apneia e aumento da pressão arterial. Usar com precaução nos pacientes que apresentarem elevada pressão do líquido cefalorraquidiano. Não utilizar como agente único nas intervenções cirúrgicas ou diagnósticas da faringe, laringe ou árvore brônquica. Miorrelaxantes poderão ser necessários, prestar especial atenção à respiração. Não empregar como anestésico único nas intervenções obstétricas que exijam relaxamento do músculo uterino. Incompatibilidade química com barbitúricos. Associação com barbitúricos e/ou narcóticos pode prolongar recuperação. Se paciente apresentar reação psíquica, pode-se usar diazepam ou droperidol. Pode ser administrada dose hipnótica de tiobarbitúrico para eliminar reações graves. **Gravidez:** Categoria de risco C. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Tubocurarina, hidrocarbonetos halogenados, anti-hipertensivos, depressores do SNC, hormônios tireoidianos, diazepam. **POSOLOGIA:** Não injetar barbitúricos na mesma seringa. **Início e Duração:** Individualizar dose. Dose intravenosa de 2 mg/kg de peso corporal produz anestesia cirúrgica dentro de 30 segundos com efeito anestésico de 5 a 10 minutos. Dose intramuscular de 10 mg/kg produz anestesia cirúrgica dentro de 3 a 4 minutos com duração de 12 a 25 minutos. **Uso Pediátrico:** Doses intramusculares de 9 a 13 mg/kg produziram anestesia cirúrgica dentro de 3 a 4 minutos com efeito anestésico de 12 a 25 minutos. **Indução:** **Via Intravenosa:** Dose inicial de 1 mg/kg a 4,5 mg/kg. Dose média de 2 mg/kg. Administrar lentamente num período de 60 segundos. **Via Intramuscular:** Dose inicial de 6,5 a 13 mg/kg. Dose de 10 mg/kg produz anestesia cirúrgica de 12 a 25 minutos de duração. **Manutenção:** Individualizar dose. Cada dose adicional deverá ser a metade da dose total intravenosa ou intramuscular acima recomendada. Dosagem: considerar que dextrocetamina é 2 vezes mais potente do que mistura racêmica. **REAÇÕES ADVERSAS:** **Comuns:** Hipertensão, aumento da frequência cardíaca, delírio, sonhos, confusão. **SUPERDOSE:** Pode causar depressão respiratória. Utilização de ventilação mecânica é preferível ao emprego de analépticos. **APRESENTAÇÕES:** *Ketamin:* Solução Injetável de 50 mg/mL em caixas com 5, 25 e 50 frascos-ampola contendo 10 mL. *Ketamin NP:* Solução Injetável de 50 mg/mL em caixas com 25 ampolas contendo 2 mL. **CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.** - Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo CRF-SP nº 10.446 - Rodovia Itapira-Lindóia, km14, Itapira-SP - CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira - SAC: 0800 7011918 - nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: Vide Rótulo/Caixa. **CLASSIFICAÇÃO: VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. USO RESTRITO A HOSPITAIS.** - Reg. MS nº 1.0298.0213 - **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**



Introdução

A cetamina foi sintetizada em sua forma racêmica em 1962 e clinicamente utilizada em 1965, sendo aprovada pelo FDA somente em 1970. Desde então, tem sido amplamente empregada pelos anesthesiologistas, principalmente em situação de instabilidade hemodinâmica (quando um fármaco não depressor do sistema cardiovascular se faz necessário), e essencialmente em procedimentos anestésicos de urgência / emergência, em pacientes queimados, obstétricos ou pediátricos. No entanto, seus efeitos psicomiméticos fizeram com que esse fármaco fosse gradualmente substituído por outros.

Nessa trajetória, dois fatores importantes contribuíram para a mudança do curso da cetamina racêmica na área da saúde: as novas descobertas na área da biologia molecular, principalmente com relação aos receptores NMDA, onde a cetamina se apresenta como um antagonista deste, e a aplicação dos conceitos da estereoisomeria pela indústria farmacêutica.

A cetamina possui um carbono quiral e pôde ser estudada com relação à sua estereoseletividade. Hoje, vemos um crescente interesse pela cetamina em sua forma dextrógira, a dextrocetamina, nas mais variadas indicações.

Nesta série fasciculada, apresentamos conceitos interessantes para fármacos já conhecidos pelos anesthesiologistas. Esperamos ter despertado sua atenção para estes aspectos da química, da farmacologia e das novas composições, que têm modificado antigos e excelentes fármacos, tornando-os compatíveis com a atualidade.

Analgesia pós-operatória em cirurgia abdominal

Resumo clínico 1

Vinagre RCO, Medeiros DIN, Caminha L, Walter Filho T.

CET Bento Gonçalves - Serviço de Anestesiologia - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. UFRJ - Rio de Janeiro - RJ.
Rev. Bras Anesthesiol, 2001; 51 (Supl 27): CBA 047A.

DEXTRO CETAMINA PERIDURAL PARA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA.

Justificativa e Objetivos - A mistura racêmica da cetamina promove analgesia significativa quando utilizada por via caudal ou peridural. A dextrocetamina demonstrou ter potência analgésica superior e menos efeitos colaterais do que a mistura racêmica. O objetivo do estudo foi a observação da analgesia pós-operatória com duas doses diferentes e possíveis efeitos colaterais.

Método - Trinta pacientes com idades entre 18 e 70 anos classificados como estado físico ASA I, II e III, submetidos a cirurgias abdominais, foram divididos em dois grupos: Grupo 1 (receberam 50 mg do fármaco) e Grupo 2 (75 mg). Antes da indução anestésica, foi realizada a punção peridural entre L3-L4, sendo introduzido cateter peridural. Foram anestesiados com O₂ / N₂O e enflurano. Ao término da anestesia, os pacientes foram encaminhados à SRPA (Sala de Recuperação Pós Anestésica) e, ao referir dor, eram então avaliados através da escala analógica visual. Após esta primeira avaliação, era então administrada a dose de dextrocetamina e o paciente era novamente avaliado com 30 e 60 minutos através da mesma escala. Após 24 horas, a analgesia era avaliada através do número de vezes em que foi solicitada medicação analgésica.

Resultados - Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação aos parâmetros avaliados nos dois grupos. No Grupo 1, 28,57% dos pacientes apresentou dor forte na primeira hora.

Conclusões - *A dextrocetamina peridural, utilizada como único agente analgésico promoveu analgesia pós-operatória eficiente, reduzindo em muito as necessidades de analgésicos neste período. Foram observadas ocorrências de nistagmo e de alterações cognitivas, porém com igual peso estatístico em ambos os grupos. Também não houve diferença estatisticamente significativa no que diz respeito aos parâmetros hemodinâmicos avaliados.*

Sedação

Resumo clínico 2

Gouvêa G, Silva ARA, Fernandes FC.

CET Bento Gonçalves do Serviço de Anestesiologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro - RJ.

Rev Bras Anesthesiol, 2001;51 (Supl 27): CBA 109A.

DEXTROCETAMINA INTRAMUSCULAR PARA REALIZAÇÃO DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS.

Justificativa e Objetivos - O exame de tomografia computadorizada requer que o paciente fique imóvel pelo tempo necessário até o fim do procedimento. Nos pacientes pediátricos, a intervenção do anestesiológico é fundamental para o sucesso do exame. O objetivo deste estudo foi avaliar a dextrocetamina intramuscular (IM) para sedação em crianças que seriam submetidas a exames por tomografia computadorizada.

Método - Vinte crianças com idade inferior a dez anos agendadas para realização deste exame foram avaliadas. As que apresentaram alguma contraindicação para o uso da dextrocetamina foram excluídas do estudo. A monitorização consistia em: cardioscópio, pressão arterial não invasiva e oximetria de pulso. A dose utilizada foi de 5 mg.kg^{-1} via intramuscular. Foram analisados: efeitos adversos, tempo 1 (T1 - tempo transcorridos em minutos da injeção até acinesia no tomógrafo); tempo 2 (T2 - tempo transcorrido em minutos entre a injeção da droga e alta anestésica); Índice de Satisfação com o Exame (ISE), avaliado pelo radiologista que o realizava (em uma escala de 0 a 4); tempo total de duração do exame; e necessidade de venóclise para realização de contraste.

Resultados - A idade média dos pacientes foi de 25,16 (3 a 120) meses; o tempo médio de duração do exame foi de 10 (4 a 30) minutos; a média de T1 foi de 3 (2 a 5) minutos; a média de T2 foi de 60 (30 a 155) minutos. Os efeitos adversos mais frequentes foram: taquicardia (aumento médio de 17,76% - $p < 0,0001$) e aumento da pressão arterial sistêmica (média de 12,5% para pressão sistólica - $p < 0,0007$ e 16,89% para pressão diastólica - $p < 0,01$) em 100% dos casos. A seguir vieram sialorreia (5 casos - 33%); nistagmo (1 caso - 5,5%) e laringoespasma (1 caso - 5,5%). A venóclise foi necessária em 5 casos (27,8%) e foi considerada satisfatória em todos estes. O ISE foi grau 4 (ótimo) em 77,8% dos casos ($n=14$), e 3 (bom) em 22,2% ($n=4$) dos casos.

Conclusões - *A dextrocetamina é uma droga eficaz e de ação rápida, possuindo propriedades sedativas e analgésicas que proporcionam condições ótimas para a realização deste tipo de exame, e com baixa incidência de complicações.*

Anestesia geral

Resumo clínico 3

Piccinini Filho L, Mathias RS, Freitas PLA, Gregori WM.

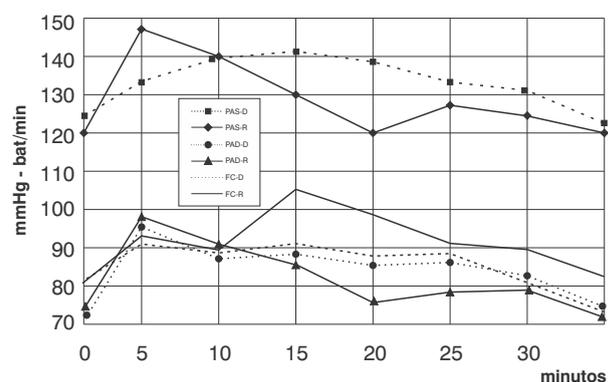
Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - SP
Rev Bras Anesthesiol, 1999;49 (Supl 24): CBA 014B.

EFEITOS CIRCULATÓRIOS DA DEXTROCETAMINA EM PACIENTES SUBMETIDAS À CURETAGEM UTERINA.

Justificativa e Objetivos - A cetamina racêmica provoca alterações circulatórias importantes. A dextrocetamina (isômero dextrógiro), sendo duas vezes mais potente que a cetamina racêmica, poderia causar menos alterações indesejáveis ao organismo. O objetivo do trabalho foi avaliar os efeitos circulatórios da dextrocetamina comparados com a racêmica.

Método - Foram estudadas, em método encoberto, 30 pacientes, ASA I e II, submetidas à curetagem uterina, sob anestesia geral com dextrocetamina, sem medicação pré-anestésica. As pacientes receberam, por via venosa, $0,04 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ de uma solução de cetamina racêmica ($50 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) (Grupo R) ou dextrocetamina ($25 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) (Grupo D). Quando necessário, as pacientes receberam complementação venosa de solução anestésica (metade da dose inicial). Todas as pacientes foram monitoradas com pressão arterial não invasiva automática, cardioscopia e oximetria de pulso, e anotadas a pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e a frequência cardíaca (FC) inicial (controle) e aos 5, 10, 15, 25, 30 e 60 minutos. Foi considerado significativo $p < 0,05$.

Resultados - Os grupos foram comparáveis quanto à idade, peso, altura, PAS, PAD e FC iniciais. Os valores de PAD no Grupo D mostraram um aumento significativo de 0 para 5 minutos, havendo posterior redução gradual até os valores iniciais e os valores de PAS e FC não mostraram variações significativas. No grupo R, houve aumento significativo da PAS e PAD, do momento inicial para 5 minutos, havendo redução gradual até os valores iniciais. Os valores de FC não mostraram alterações.



Conclusões - Neste estudo, dextrocetamina, diferente do que encontraram Zielmann et al¹, causou alterações circulatórias menos intensas que a cetamina racêmica, provavelmente porque foram utilizadas doses menores que as utilizadas por outros autores.

Analgesia pós-operatória em cirurgia ortopédica

Resumo clínico 4

Lauretti GR, Rodrigues AM, Lima ICPR, Oliveira APM.

Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - U.S.P. - Depto. de Cirurg. Ortp. e Truam. - Ribeirão Preto - SP
Rev Bras Anesthesiol, 2001;51 (Supl 27): CBA 046A.

ANALGESIA DOSE-DEPENDENTE DA DEXTROCETAMINA PERIDURAL EM DOR AGUDA PÓS-OPERATÓRIA APÓS CIRURGIA ORTOPÉDICA.

Justificativa e Objetivos - O agente anestésico dissociativo dextrocetamina é um não competitivo bloqueador de receptor N-Methyl-D-aspartato glutamato, e exerce um efeito antinociceptivo direto a nível espinal.^{1,2} O propósito deste estudo foi determinar se a administração peridural de dextrocetamina poderia resultar em analgesia pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica.

Método - Trinta e seis pacientes distribuídos em 3 grupos (n=12) receberam midazolam (0,05 a 0,1 mg.kg⁻¹) EV, e técnica combinada peridural/subaracnoidea. A anestesia subaracnoidea consistiu em 15 mg de bupivacaína. O Grupo controle (GC) recebeu solução fisiológica peridural (10 mL). O Grupo 1KG recebeu 0,1 mg.kg⁻¹ de dextrocetamina peridural; o Grupo 2KG recebeu 0,2 mg.kg⁻¹ de dextrocetamina peridural. A dor foi avaliada usando a Escala Analógica Visual (EAV - 10 cm). Avaliação pós-operatória incluiu tempo para primeiro analgésico solicitado (diclofenaco 75 mg IM), consumo de analgésico pós-operatório, efeito analgésico global em 24 horas, e efeitos adversos.

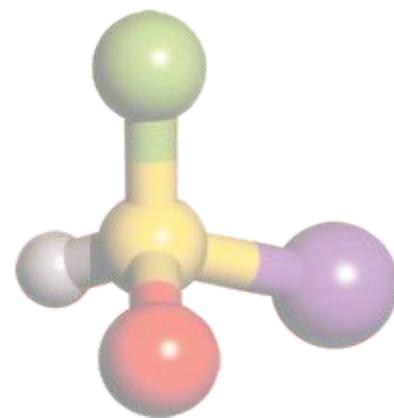
Resultados - Os grupos foram estatisticamente semelhantes em idade, gênero, peso, altura, estado físico ASA, escores de VAS para dor no momento da primeira dose de analgésico solicitado. O tempo para solicitação do primeiro analgésico (min) para GC foi menor quando comparado aos outros grupos, e dextrocetamina peridural resultou em analgesia dose-dependente. O GC necessitou de mais analgésico em 24 horas que os outros grupos. A incidência de efeitos adversos peri-operatórios foram similares entre os grupos. No peri-operatório, nenhum paciente queixou-se de efeitos adversos. No pós-operatório, um dos pacientes do GC apresentou vômito, e dois outros queixaram-se de náuseas. No Grupo 1KG, 1 paciente, e no 2KG, 2 pacientes queixaram-se de náuseas. No grupo 2KG, 1 paciente queixou-se de alucinações e pesadelos dentro das 6 primeiras horas de evolução, embora ele mantivesse orientação no espaço.

Conclusões - *Doses de 0,1 ou 0,2 mg.kg⁻¹ de dextrocetamina peridural resultaram em analgesia dose-dependente em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica sem aumento de incidência de efeitos adversos.*

Referências: 1- Koinig H, Marhofer P, Krenn CG, Klimscha W, Wildling E, Erlacher W, Nikolic A, Turnheim K, Semsroth M. Analgesic effects of caudal and intramuscular S(+)-ketamine in children. *Anesthesiology*. 2000 Oct;93(4):976-80. 2- Joó G, Horvath G, Klimscha W, Kekesi G, Dobos I, Szikszay M, Benedek G. The effects of ketamine and its enantiomers on the morphine- or dexmedetomidine-induced antinociception after intrathecal administration in rats. *Anesthesiology*. 2000 Jul;93(1):231-41.

Ketamin

cloridrato de dextrocetamina



Ketamin NP

cloridrato de dextrocetamina

**Anestésico venoso que
proporciona analgesia efetiva.** ^(1,2)

4X + Estereosseletividade
pelos receptores NMDA. ⁽⁵⁾

ANALGESIA SUPERIOR ^(3,4)
à cetamina racêmica.

**Infusão de dextrocetamina no intra-operatório,
reduz a dor e o consumo de analgésicos
pós-operatórios.** ⁽¹⁾

Apresentações: ⁽⁶⁾

Solução injetável - 50 mg/mL

Ketamin - Embalagem com 5, 25 ou 50 frascos-ampola contendo 10 mL.

Ketamin NP - Embalagem com 25 ampolas, sem conservantes, contendo 2 mL.

**KETAMIN E KETAMIN NP SÃO MEDICAMENTOS. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS
OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.**

Contraindicação - Absolutas: hipersensibilidade à cetamina e porfiria. Relativas: Hipertensão arterial, antecedentes de acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca severa. **Interações medicamentosas:** Tubocurarina, hidrocarbonetos halogenados, anti-hipertensivos, depressores do SNC, hormônios tireoidianos, diazepam.

Referências Bibliográficas: 1. Hong BH, Lee WY, Kim YH, Yoon SH, Lee WH. Effects of intraoperative low dose ketamine on remifentanyl-induced hyperalgesia in gynecologic surgery with sevoflurane anesthesia. Korean J Anesthesiol. 2011 Sep;61(3):238-43. 2. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, Chauvin M. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. Anesthesiology. 2005 Jul;103(1):147-55. 3. Lauretti GR, Lima ICPR, Buscatti RY, Reis MP. Avaliação Clínica dos Efeitos Hemodinâmicos, Analgésicos, Psicodélicos e do Bloqueio Neuromuscular da Cetamina Racêmica e de seu S(+) Isômero. Rev Bras Anestesiol 2000; 50(5): 357 - 62. 4. Arendt-Nielsen L, Nielsen J, Petersen-Felix S, Schneider TW, Zbinden AM. Effect of racemic mixture and the (S+)-isomer of ketamine on temporal and spatial summation of pain. Br J Anaesth. 1996 Nov;77(5):625-31. 5. Ishizuka P, Garcia JBS, Sakala RK, Issy AM, Mutich SL. Avaliação da S(+) cetamina por via oral associada a morfina no tratamento da dor oncológica. Anestesiol. 2007; 57(1):19-31. 6. Ketamin: cloridrato de dextrocetamina. Bula do medicamento.

Informações resumidas para prescrição na página 2 desta edição.

 **SAC**
0800 7011918

www.cristalia.com.br

 **CRISTÁLIA**
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.