



ISSN: 2675-9683

# Revista de Ensino, Ciência e Inovação em Saúde

Homepage: <http://recis.huunivasf.ebserh.gov.br>



## Comparação da eficácia e segurança da cetamina versus haloperidol para controle da agitação

### Comparison of efficacy and safety of ketamine versus haloperidol for agitation control

Welisson Conrado Carvalho<sup>1</sup>; Pedro Victor Freitas Medrado<sup>1</sup>; Drako de Amorim Souza<sup>1</sup>; Vinícius Alves Santos<sup>1</sup>; Katia Regina de Oliveira<sup>2</sup>; Carine Rosa Naue<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Discente, Universidade Federal do Vale do São Francisco, UNIVASF; <sup>2</sup>Médica, Hospital Universitário da Universidade Federal do Vale do São Francisco, HU-UNIVASF; <sup>3</sup>Bióloga, Hospital Universitário da Universidade Federal do Vale do São Francisco, HU-UNIVASF

Autor correspondente: [welisson.carvalho@discente.univasf.edu.br](mailto:welisson.carvalho@discente.univasf.edu.br)

#### RESUMO

A agitação é um subtipo de delírio caracterizada por excesso de comportamentos, incluindo agressão e instabilidade emocional. Por isso, medidas de contenção do paciente são necessárias, preferencialmente a contenção farmacológica. Benzodiazepínicos e haloperidol são os fármacos mais comumente utilizados nesse intuito. Entretanto, desde 2011 a cetamina também passou a ser utilizada nos EUA, demonstrando efeito sedativo eficaz e bom perfil de segurança. O objetivo do estudo foi sintetizar e analisar os mais recentes trabalhos clínicos publicados que comparam a utilização da cetamina e do haloperidol para controle da agitação aguda. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura. Foram buscados artigos em português, inglês e espanhol, publicados nos últimos dez anos, indexados nas bases de dados Google Scholar, Pubmed e Scielo. Foram identificados 193 artigos na base de dados Google Scholar, 30 artigos na Pubmed e nenhum na Scielo. Por fim, sete artigos foram selecionados como objeto de estudo desta revisão. A análise dos artigos mostra que a cetamina parece apresentar um tempo de ação relativamente menor que o haloperidol, possui efeitos sedativos mais curtos e menor necessidade de dose extra. Isso evidencia um possível benefício no seu uso pré-hospitalar ou em departamentos de emergência, já que em tais ambientes a sedação precisa ser rigidamente rápida e segura. Efeitos colaterais também foram mais frequentes no grupo cetamina, porém resolveram-se espontaneamente ou com pequenas intervenções.

Palavras-chave: Agitação, Cetamina, Haloperidol.

#### ABSTRACT

Agitation is a subtype of delusion characterized by excessive behaviors, including aggression and emotional lability. Therefore, patient containment measures are necessary, preferably pharmacological containment. Benzodiazepines and haloperidol are the drugs most commonly used for this purpose. However, since 2011 ketamine has also been used in the US, demonstrating an effective sedative effect and a good safety profile. The objective of the study was to synthesize and analyze the most recent published clinical studies that compare the use of ketamine and haloperidol to control acute agitation. This is an integrative review of literature. Articles in Portuguese, English and Spanish, published in the last ten years, indexed in Google Scholar, Pubmed and Scielo databases were searched. 193 articles were identified in the Google Scholar database, 30 articles in Pubmed and none in Scielo. Finally, seven articles were selected to be assessed by this

*Carvalho, W. C. et al. / Revista de Ensino, Ciência e Inovação em Saúde v. 4 n. 1 (2023) p. 39-47*

review. The analysis of the articles shows that ketamine seems to have a relatively shorter duration of action compared to haloperidol, has shorter sedative effects and less need for an extra dose. This demonstrates a possible benefit in its pre-hospital or emergency departments' use, since in such environments sedation needs to be rigidly fast and safe. Side effects were also more frequent in the ketamine group, but resolved spontaneously or with minor interventions. Keywords: Agitation, Ketamine, Haloperidol.

## INTRODUÇÃO

A agitação é um subtipo de delírio, caracterizada por um excesso de comportamentos, incluindo que vão desde ameaças verbais e inquietação motora até comportamentos prejudiciais, agressivos e destrutivos<sup>1</sup>. Assim, torna-se necessário a utilização de medidas de contenção verbal, mecânica ou farmacológica para preservar a integridade do paciente e da equipe hospitalar<sup>2</sup>.

Embora o descalonamento verbal seja recomendado como tratamento de primeira linha para pacientes agitados ou agressivos, em alguns casos ele pode ser ineficaz, necessitando da utilização da contenção física ou química do paciente<sup>3</sup>. Por outro lado, a contenção puramente física esteve associada com uma piora na ventilação do paciente (asfixia posicional), acidose metabólica e a síndrome do delírio excitado (ExDS). A ExDS, em particular, tem sido associada à mortalidade por um pico de catecolaminas que pode ser agravado conforme os pacientes lutam contra as restrições físicas<sup>4</sup>. Dessa forma, é recomendado a utilização de contenção medicamentosa nestes pacientes para preservar a integridade da equipe multiprofissional e do próprio paciente<sup>3-5</sup>.

Até o momento, uma ampla gama de medicamentos foi usada, incluindo benzodiazepínicos (diazepam, midazolam e lorazepam), antipsicótico de primeira geração (clorpromazina, haloperidol, droperidol), antipsicótico de segunda geração (ziprasidona, loxapina, olanzapina) e até mesmo uma combinação destes (por exemplo, lorazepam em combinação com haloperidol). Tais medicamentos administrados por via intramuscular ou via endovenosa foram introduzidos como uma maneira segura de aplicar drogas para controle da agitação em pacientes agressivos<sup>6</sup>.

Os antipsicóticos de primeira geração são amplamente utilizados para controle da agitação aguda, são particularmente úteis para sedação em pacientes intoxicados por álcool, sendo o haloperidol o medicamento mais frequentemente utilizado em nosso meio<sup>6-7</sup>. O haloperidol é um antipsicótico de primeira geração que bloqueia os

receptores de dopamina D2 e é administrado por via oral, IV ou IM. A sedação é alcançada em 25-28 minutos após uma dose de 2,5-10 mg. Os principais riscos associados ao haloperidol incluem efeitos colaterais extrapiramidais, como acatisia e distonia<sup>7</sup>.

Por outro lado, em 2011, a cetamina se tornou uma opção para a contenção química pré-hospitalar nos EUA. Antes disso, era utilizada apenas uma associação de haloperidol combinado com um benzodiazepínico ou difenidramina<sup>3-4</sup>. A cetamina é um agente dissociativo que atua por meio do antagonismo dos receptores glutamato N-metil-D-aspartato, que causa um estado de transe resultando em analgesia e amnésia. É frequentemente usada em ambiente pré-hospitalar para sedação ou como um agente de indução para intubação, mas só recentemente foi proposto como um tratamento para agitação. A anestesia dissociativa ocorre em 1-2 minutos por via intravenosa e aproximadamente 3 minutos na administração intramuscular<sup>6,8</sup>.

Segundo o American College of Emergency Physicians, a cetamina surge como uma boa alternativa como medicamento de ação rápida em pacientes agitados e violentos com uma baixa taxa de efeitos colaterais. O rápido início da ação da cetamina, em menos de 5 minutos, se compara favoravelmente ao haloperidol, no qual o pico de sedação pode levar mais de 20 minutos<sup>3,8</sup>.

Apesar do extenso uso da cetamina para sedação de pacientes no ambiente pré-hospitalar, e da grande quantidade de estudos demonstrando sua eficácia e seu perfil de segurança, não foram encontrados trabalhos que discutam e integrem os mais recentes resultados dos ensaios clínicos que visam comparar a utilização da cetamina e do haloperidol para o controle de pacientes que apresentem agitação aguda. Neste contexto, este artigo de revisão busca sintetizar e analisar os mais recentes trabalhos clínicos publicados que comparam a utilização da cetamina e do haloperidol para controle da agitação aguda.

## MATERIAL E MÉTODOS

Para produção da presente revisão integrativa de literatura foram seguidos os seguintes passos: Identificação do problema; busca

da literatura (com a delimitação de palavras-chave, bases de dados e aplicação dos critérios definidos para a seleção dos artigos); análise dos dados obtidos.

A busca de artigos para elaboração desta revisão ocorreu entre os dias 01 de agosto e 31 de dezembro de 2022. Para a realização da busca, foram utilizadas combinações entre as seguintes palavras-chave, consideradas descritores no DeCS (Descritores em Ciências de Saúde) e MeSH (Medical Subject Headings): Cetamina (ketamine); Haloperidol; Agitação Psicomotora (Psychomotor Agitation). Os termos foram cruzados como descritores e também como palavras do título e do resumo.

Os critérios de inclusão dos estudos foram: artigos em português, inglês e espanhol, publicados nos últimos dez anos, que tratassem de uma comparação entre a eficácia da cetamina e o haloperidol nos pacientes acometidos por agitação psicomotora, indexados nas bases de dados Google Scholar, Pubmed e Scielo. Os artigos foram selecionados com base no seu título e palavras-chave, onde, em caso de adequação à temática, posteriormente foi feita a leitura do resumo para avaliar a inclusão dos artigos nesta revisão integrativa.

Dentre as principais limitações deste estudo, podemos destacar: Número limitado de ensaios que buscaram comparar a cetamina e o haloperidol, além disso a heterogeneidade dos estudos também foi um fator limitante, devido às diferenças nas metodologias utilizadas, diferentes dosagens das medicações e diferentes populações de estudo; A qualidade dos estudos também foi um importante fator limitante, haja vista que três dos sete artigos utilizados possuíam baixo nível de evidência.

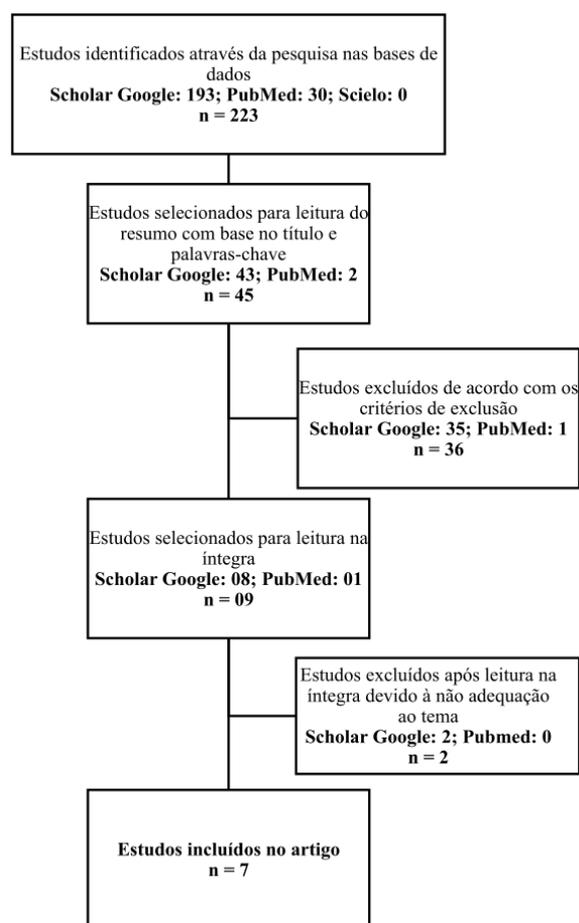
Foram utilizados os seguintes critérios de exclusão: Artigos em uma língua diferente das delimitadas nos critérios de inclusão, artigos indisponíveis para leitura além do formato resumo, artigos publicados há mais de dez anos, artigos cuja temática não se adequasse à definida nesta revisão integrativa. Os artigos foram selecionados somente por um único revisor e seus resultados foram discutidos entre o grupo de pesquisadores.

## RESULTADOS

Inicialmente foram identificados 30 artigos científicos na base de dados Pubmed, não foram identificados artigos compatíveis na base Scielo e 193 artigos na base Google Scholar, onde 45 foram

selecionados após leitura de título e palavras-chave. Após isso, foi realizada a leitura exploratória dos resumos e, então, selecionados 9 que foram lidos integralmente. Depois da leitura analítica destes artigos, 7 foram selecionados como objeto de estudo por apresentarem aspectos que respondiam à questão norteadora desta revisão, onde 2 trabalhos se tratavam de ensaios clínicos, prospectivos, randomizados e duplos-cegos, 1 ensaio clínico prospectivo e randomizado, 1 coorte retrospectivo em único centro e, por fim, 3 estudos observacionais, sendo 2 prospectivos e 1 retrospectivo, em banco de dados único.

Os processos, desde a identificação inicial dos estudos nas bases de dados até a inclusão destes como objeto de estudo dessa revisão seguem como evidenciado na figura a seguir (Figura 1).



**Figura 1.** Fluxograma de seleção e inclusão dos artigos no estudo. (legenda abaixo da figura)

No Quadro 1, encontram-se os principais aspectos de cada artigo analisado nesta revisão, onde, nesta tabela, mostramos o autor, o tipo de estudo, o número de pacientes incluídos em cada

estudo, os resultados e limitações dos trabalhos, bem como o nível de evidência de cada estudo, de

acordo com o Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford.

**Quadro 1:** Descrição dos objetos de estudo desta revisão integrativa

Autor (Ano)	Tipo de Estudo (Tempo)	Número de Pacientes	Resultados	Limitações	Nível de evidência
Heydari et al (2018) <sup>6</sup>	Ensaio clínico prospectivo, randomizado e duplo-cego	90	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não houve diferença significativa: entre os grupos quanto às características demográficas; entre os grupos nos escores iniciais de agitação; no escore de agitação dos grupos 5 minutos após receber medicação; entre os grupos na necessidade de doses repetidas ou medicação adicional; no escore AMSS* entre os dois grupos aos 15 minutos;</li> <li>• Após 10 minutos (T10), os escores de agitação (escore AMSS*) no grupo cetamina foram significativamente menores do que no grupo do haloperidol (p = 0,001);</li> <li>• O tempo médio para sedação adequada foi de 7,7 min (cetamina) e 11,4 min (haloperidol)</li> <li>• A sedação adequada em 15 minutos não foi alcançada em 13 (28,9%) e 3 (6,7%) nos grupos haloperidol e cetamina, respectivamente;</li> <li>• A incidência de complicações foi de 17,8% para haloperidol e 35,6% para cetamina, não houve diferença significativa entre os grupos;</li> <li>• As complicações incluíram hipersalivação (n = 5, 11,1%), vômitos (n = 6, 13,3%), laringoespasma (n = 2, 4,4%) e fenômenos de emergência (n = 3, 6,7%) no grupo cetamina e vômitos (n = 1, 2,2%), distonia (n = 2, 4,4%), acatisia (n = 4, 8,9%) e hipóxia (n = 1, 2,2%) no grupo haloperidol;</li> <li>• A intubação ocorreu em 6(13,3%) e 3(6,7%) dos pacientes do grupo cetamina e haloperidol, não houve diferença significativa entre os grupos;</li> <li>• Um total de 36 médicos (80,0%) no grupo cetamina e 26 pacientes (57,8%) no grupo haloperidol ficaram satisfeitos com o controle da agitação (excelente e bom). A satisfação dos médicos foi significativamente diferente entre os dois grupos (p = 0,011);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amostra pequena;</li> <li>• Excluiu pacientes com escore de AMSS* &gt; 4 (agitação profunda) e AMSS* ≤ 1;</li> <li>• Excluiu pacientes &lt;17 ou &gt;65 anos; com tratamento com benzodiazepínico ou neuroléptico nas últimas 24 horas; grávidas; presidiários ou pessoas sob custódia policial;</li> <li>• As dosagens de medicamentos não foram uniformes;</li> <li>• Laringoespasma e o fenômeno de emergência foram avaliados com base em definições clínicas e experiência e podem ter sido diagnosticados com menos precisão;</li> <li>• A dose média dos medicamentos utilizados foi menor do que a dose recomendada para Cetamina, Haloperidol e Midazolam;</li> </ul>	1b
Barbic et al (2021) <sup>9</sup>	Ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego	81	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uma proporção maior de pacientes que receberam cetamina eram homens e tinham RASS** de +4;</li> <li>• O tempo para sedação adequada foi menor no braço da cetamina;</li> <li>• O tempo médio de sedação foi de 14,7 minutos para midazolam e haloperidol versus 5,8 minutos para cetamina;</li> <li>• A cada intervalo de 5 minutos, uma proporção maior de pacientes recebendo cetamina alcançou sedação adequada;</li> <li>• A proporção de pacientes que necessitam de medicamentos de resgate foi semelhante (cetamina 13%, midazolam e haloperidol 15%);</li> <li>• Cinco pacientes (12,5%) no braço de cetamina e 2 pacientes (5,0%) no braço de midazolam e haloperidol apresentaram um evento adverso grave;</li> <li>• Um paciente que recebeu cetamina experimentou laringoespasma em 2 ocasiões em 15 minutos;</li> <li>• Nenhum paciente necessitou de intubação endotraqueal ou internação em UTI;</li> <li>• Em ambos os grupos, os eventos adversos foram infrequentes e rapidamente administrados sem sequelas duradouras;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Único centro;</li> <li>• Amostra pequena;</li> <li>• Excluiu pacientes &lt; 19 anos e &gt; 60 anos;</li> <li>• Excluiu pacientes sob custódia da polícia ou tinham uma gravidez conhecida ou estavam amamentando;</li> <li>• Estudo não alcançou amostra de tamanho adequado segundo análise estatística;</li> <li>• Não deixou claro quais resultados tiveram diferenças estatisticamente significativas;</li> </ul>	1b

O'Connor et al (2018) <sup>11</sup>	Coorte retrospectivo, único centro	214	<ul style="list-style-type: none"> <li>No grupo da cetamina houve maiores taxas de intubação;</li> <li>Os pacientes que usaram cetamina tiveram maior frequência de necessidade de restrição química adicional quando comparado ao grupo dos benzodiazepínicos, e não tiveram maior tempo de permanência quando comparado ao grupo dos benzodiazepínicos;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amostra pequena;</li> <li>Único centro;</li> <li>Não houve mensuração do grau de agitação dos pacientes, então não há como fazer correlação entre o grau de agitação inicial e o desfecho clínico;</li> </ul>	2b
Lin et al (2021) <sup>12</sup>	Ensaio clínico prospectivo, randomizado, único centro	86	<ul style="list-style-type: none"> <li>22% dos pacientes do grupo cetamina atingiram o desfecho primário de sedação em 5 minutos, em comparação com 0% dos pacientes do grupo haloperidol mais lorazepam (p = 0,001);</li> <li>66% dos pacientes do grupo cetamina foram sedados em 15 minutos, em comparação com 7% dos pacientes do grupo haloperidol mais lorazepam (p &lt; 0,001);</li> <li>O tempo médio de sedação foi de 15 min para os pacientes do grupo cetamina e 36,5 min para os pacientes do grupo haloperidol mais lorazepam (p &lt; 0,001);</li> <li>A mediana da pontuação RASS** alcançada em 30 minutos no grupo cetamina foi -1, e no grupo haloperidol mais lorazepam foi 0 (p = 0,016);</li> <li>Hipertensão, definida como um aumento na pressão arterial (sistólica ou diastólica) &gt; 20 mm Hg, e taquicardia, definida como um aumento na FC &gt; 10 bpm, foram significativamente mais comuns em pacientes randomizados para cetamina (p = 0,014, 0,012);</li> <li>Não houve diferença significativa entre outros efeitos adversos, como QTc &gt; 450 ms, hipóxia, hipotensão, náusea e hipersalivação;</li> <li>A incidência de hipóxia (SpO<sub>2</sub> &lt; 92%) não foi estatisticamente significativa entre os dois grupos (p = 0,238);</li> <li>Nenhuma reação de emergência foi documentada durante o estudo;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Único centro;</li> <li>Amostra pequena;</li> <li>Excluiu menores de 18 anos ou tivessem um diagnóstico conhecido de gravidez, esquizofrenia, angina, hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca, glaucoma/lesão ocular ou distúrbio da tireoide</li> <li>Não teve cegamento no estudo;</li> <li>Doses administradas não foram uniformes;</li> <li>Não informou quando consideraram agitação na escala RASS**;</li> </ul>	2b
Riddell et al (2017) <sup>10</sup>	Estudo observacional, prospectivo, em único centro	98	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo cetamina apresentou escore de agitação significativamente menor que os outros grupos nas reavaliações: considerando média do escore de agitação, cetamina vs. haloperidol, respectivamente, no 5º minuto (1.25 vs. 2.79, p = 0.001), no 10º minuto (0.71 vs. 2.71, p &lt; 0.001) e no 15º minuto (0.79 vs. 2.14, p = 0.032);</li> <li>Não houve diferença significativa entre os grupos no escore de agitação logo antes da administração do medicamento (p = 0.386), no tempo de controle da agitação (p = 0.107) e na necessidade de nova dose (p = 0.199);</li> <li>Não houve diferença significativa na variação dos sinais vitais considerando os grupos cetamina (frequência cardíaca, p = 0.087, pressão arterial sistólica, p = 0.834) e haloperidol (frequência cardíaca, p = 0.974, pressão arterial sistólica, p = 0.058);</li> <li>Não foram reportados efeitos colaterais;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Único centro;</li> <li>Amostra pequena para a estimativa proposta;</li> <li>Amostra selecionada por conveniência;</li> <li>Cita que a amostra possuía alta porcentagem de uso de metanfetamina, sem mais detalhes;</li> <li>Excluiu menores de 18 anos e maiores de 65 anos, gestantes, privados de liberdade ou em custódia policial;</li> <li>Excluiu pacientes sem monitorização cardiopulmonar;</li> <li>Sem critério definido de agitação aguda com necessidade de terapia medicamentosa, sujeito à subjetividade da equipe médica;</li> <li>Medicação escolhida ao critério subjetivo do médico em serviço, não cego;</li> <li>Doses medicamentosas não padronizadas, escolhidas de forma subjetiva pela equipe médica;</li> <li>Dose média de cetamina estava abaixo do recomendado em literatura;</li> </ul>	4

Burnett, A. et al (2015) <sup>4</sup>	Estudo observacional retrospectivo em banco de dados único	110	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não há uma diferença na média de tempo em cena pré-hospitalar entre os grupos (haloperidol = 18.2 [95% CI: 15.7-20.8] minutos vs. cetamina = 17.6 [95% CI: 15.1-20.0] minutos; p=0.71);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Único centro;</li> <li>• O estudo centrou-se apenas no impacto dos regimes de sedação no tempo de permanência pré-hospitalar;</li> <li>• Não foi examinado a eficácia ou taxas de efeitos adversos em cada grupo;</li> </ul>	4
Cole, JB. et al (2016) <sup>8</sup>	Estudo observacional prospectivo em banco de dados único	146	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O tempo de sedação foi significativamente mais rápido no grupo da cetamina, a média de tempo da cetamina foi 5 minutos (alcança 0,4-23) vs 17 minutos (range 2-84) no grupo do haloperidol (p&lt; 0.0001, diferença de 12 minutos, 95% CI: 9-15);</li> <li>• 95% (61/64) dos pacientes do grupo da cetamina atingiram a sedação pré-hospitalar comparado com 65% (53/82) dos pacientes com haloperidol (p&lt; 0.0001, difference 0.3, 95% CI 0.18-0.42);</li> <li>• 5% (3/64) dos pacientes com cetamina precisaram de sedação adicional pré-hospitalar, enquanto que 20% dos pacientes do grupo do haloperidol precisaram de uma segunda injeção pré-hospitalar;</li> <li>• Complicações ocorreram em 49% (27/55) dos pacientes que receberam cetamina e 5% (4/82) do grupo do haloperidol (p&lt; 0.0001, diferença 44%, 95% CI 0.3-0.57);</li> <li>• A taxa de intubação é significativamente alta no grupo da cetamina 39% (25/64) vs 4% (3/82) dos pacientes que receberam haloperidol (p&lt; 0.0001, difference 44%, 95% CI 0.3-0.57);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amostra pequena;</li> <li>• Não houve randomização;</li> <li>• Não houve cegamento;</li> <li>• Os paramédicos eram menos propensos a sedar os pacientes quando o único sedativo disponível era a cetamina, já que a inscrição foi menor durante esse período;</li> </ul>	4

\*AMSS (Altered Mental Status Score) trata-se de uma ferramenta de medição de agitação;

\*\* RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) Escala de agitação e sedação de Richmond trata-se de uma ferramenta de medição de agitação;

## DISCUSSÃO

### ASPECTOS CLÍNICOS

De acordo com um estudo retrospectivo<sup>4</sup>, a nível pré-hospitalar o uso da cetamina 5mg IM versus haloperidol 5mg IM não exibe uma diferença clinicamente significativa no tempo de cena local (haloperidol = 18.2 [95% CI: 15.7-20.8] minutos vs. cetamina = 17.6 [95% CI: 15.1-20.0] minutos; p=0.71)<sup>4</sup>. Nesse trabalho, a cetamina 5 mg/kg IM foi feita em monoterapia (n=55), e o haloperidol tanto em monoterapia 5mg IM (n=6), quanto em coadministração com lorazepam 2mg (n=6), midazolam 2mg (n=5), difenidramina 50mg (n=4), lorazepam e difenidramina (n=2) ou midazolam e difenidramina (n=32). O que se observou é que normalmente os pacientes pré-hospitalares requerem múltiplas doses até atingir a sedação, e não necessariamente é feito uma única droga para atingir a contenção química.

Um outro trabalho observacional<sup>5</sup> a nível pré-hospitalar, mostrou que o tempo de sedação da cetamina IM 5mg/kg (5 minutos, range 0,4-23) é significativamente mais rápido que o do haloperidol IM 10mg (17 minutos, range 2-84),

com uma diferença média de 12 minutos (p< 0.0001, 95% CI: 9-15)<sup>5</sup>. Caso o paciente não alcançasse um RASS menor que +1, a cada 5 minutos era feito um novo registro até que a sedação adequada fosse alcançada.

Normalmente, o paciente em uso da cetamina atinge mais a sedação pré-hospitalar do que aquele que faz o haloperidol de forma isolada. Cerca de 20% dos pacientes em uso de haloperidol necessita de uma injeção pré-hospitalar adicional, como o midazolam, em comparação com 5% dos pacientes que fazem uso da cetamina, que vão necessitar de outra injeção de cetamina<sup>5</sup>.

Os estudos observacionais, sejam eles retrospectivos ou prospectivos, embora concluam aspectos clínicos importantes da cetamina a nível pré-hospitalar, todos eles faltam critérios de randomização e cegamento. Isso pode sugerir vieses de seleção de pacientes mais agitados e graves para o grupo da cetamina, como observado em um outro trabalho<sup>8</sup>.

A nível hospitalar, o tempo médio de contenção química (RASS menor que -1) da cetamina 5mg/kg (5,8 minutos) é mais curto que o da combinação midazolam 5mg e haloperidol 5mg

(14,7 minutos)<sup>9</sup>. Um outro trabalho observacional do tipo prospectivo<sup>10</sup> realizado em um único centro considerou que a cetamina apresentou escore de agitação significativamente menor que os outros grupos nas reavaliações de 5', 10' e 15' minutos. Assim em um estudo<sup>4</sup>, a cetamina foi feita em monoterapia (n=24), embora neste trabalho utilizasse o midazolam (n=19), lorazepam (n=33), haloperidol (n=14) e a combinação haloperidol e lorazepam (n=10) para efeito de comparação. Além disso, as doses não foram padronizadas, em média era feito cetamina IV 0.87 mg/kg (n = 18); cetamina IM 2.97 mg/kg (n = 6) e haloperidol IM 5.71 mg (n = 14), e reavaliações a cada 5 minutos. Caso o paciente não atingisse a sedação (RASS menor ou igual a +2), era feito uma nova dose de medicação, o que difere de um outro trabalho<sup>9</sup>.

Na perspectiva de um estudo coorte retrospectivo<sup>11</sup>, a cetamina possui um tempo de sedação claramente menor que o haloperidol em combinação com fármacos benzodiazepínicos, o que no âmbito da sua utilização pré-hospitalar, é um dado que não pode ser desconsiderado. Além disso, na sua análise observacional e retrospectiva, foi demonstrado que a cetamina na dose média de 3.68mg/kg resultou em tempo de permanência semelhante ao da combinação de haloperidol e benzodiazepínico, nas doses médias de 5mg e 2 a 4mg (9,46 vs. 9,42h). Nesse estudo, também foi observada uma maior taxa de intubação (11.6%) no grupo da cetamina, mas com percentual consideravelmente menor do que o encontrado nas demais literaturas. Isso poderia ser explicado pelo fato de que a dose média de cetamina utilizada (3.68mg) foi mais baixa do que o normalmente relatado em outros estudos, que variam de 4 a 5mg/kg.

Em mais um estudo<sup>6</sup>, o tempo de sedação da cetamina demonstrou-se menor do que os fármacos comumente utilizados. Nesse estudo<sup>6</sup>, onde foi feita uma análise prospectiva em dois centros, de forma randomizada e duplo-cega, observou que os escores de agitação diminuíam significativamente aos 10' minutos no grupo dos pacientes que utilizaram cetamina, em comparação ao haloperidol. Entretanto, o escore era equivalente tanto aos 5' minutos quanto aos 15' minutos. Isso se explica pelos achados do desfecho primário do estudo: a sedação adequada (escore AMSS  $\leq$ +1) foi atingida pela cetamina com tempo médio de 7.7 minutos, e pelo haloperidol com média de 11.4 minutos, configurando diferença estatisticamente significativa de 3.7 minutos (p 0.01, 95% CI: 2.1–

5.5). Aos 15 minutos, a sedação não foi atingida somente em 3 pacientes do grupo da cetamina, em comparação com 13 pacientes do grupo haloperidol. No caso de os pacientes não atingirem a sedação adequada, de acordo com a opinião do médico assistente, inicialmente se repetia a metade da dose do mesmo medicamento. Se a sedação inadequada persistisse, era administrado midazolam IV na dose de 2 a 2.5 mg/kg.

Parece ser um dado consensual da literatura analisada nesta revisão que a cetamina possui tempo para sedação significativamente menor quando comparada ao haloperidol ou associação deste com benzodiazepínico, e não difere em tempo de permanência hospitalar dos pacientes, mas pode apresentar algumas complicações mais frequentes e maior taxa de intubação. Assim, em um ensaio clínico randomizado<sup>12</sup>, feito em único centro, dados semelhantes foram encontrados: dos pacientes que receberam 4mg/kg de cetamina, 22% atingiram a sedação adequada (Escore RASS  $\leq$  0) aos 5' minutos e 66% aos 15' minutos, em comparação com 0% e 7%, respectivamente, para o grupo em que foi administrado haloperidol 5-10mg/kg mais lorazepam 2mg/kg. Isso resultou num tempo médio para sedação de 15' minutos para a cetamina e 36.5' minutos para o grupo haloperidol mais lorazepam. Caso a sedação adequada não fosse atingida após 5 minutos, a seleção de medicamentos adicionais para controlar a agitação era deixada a critério do médico assistente.

### *PERFIL DE SEGURANÇA*

A cetamina possui um perfil de efeitos colaterais conhecido e descrito na literatura, a exemplo: náuseas, taquicardia, hipertensão, vômitos, hipersalivação, laringoespasma e reações de emergência<sup>7</sup>. Em contrapartida, o haloperidol, principalmente quando associado a benzodiazepínicos, pode causar sintomas extrapiramidais, síndrome do QT longo e depressão respiratória<sup>13</sup>. Nesta análise qualitativa, dos sete trabalhos incluídos, quatro estudaram os efeitos adversos associados às intervenções realizadas.

Em 2018, um ensaio clínico randomizado duplo-cego<sup>6</sup> (n = 90, NE = 1b) descreveu uma incidência de complicações de 17,8% para os pacientes no grupo do haloperidol e 35,6% para os pacientes no grupo da cetamina, porém, sem significância estatística. De forma similar, a intubação também foi descrita como mais

frequente nos pacientes do grupo da cetamina (13,3%) em relação ao grupo do haloperidol (6,7%), porém também sem significância estatística. As principais limitações do estudo foram a pequena amostra ( $n = 90$ ), não uniformidade das doses administradas e dose média aplicada menor que a recomendada em literatura.

De maneira similar, outro ensaio clínico randomizado duplo-cego<sup>9</sup> ( $n = 81$ , NE = 1b) descreveu que cinco pacientes (12,5%) no braço de cetamina e 2 pacientes (5,0%) no braço de midazolam e haloperidol apresentaram um evento adverso grave, sendo que no grupo da cetamina, um paciente que recebeu cetamina experimentou laringoespasma em 2 ocasiões em 15 minutos. Porém, em ambos os grupos, os eventos adversos foram infrequentes e rapidamente administrados sem sequelas duradouras. O estudo foi impactado por pequena amostra ( $n = 81$ ), que não alcançou tamanho adequado previsto, além de não demonstrar significância estatística de seus resultados.

Em 2020, um ensaio clínico randomizado não cego<sup>12</sup> ( $n = 86$ , NE = 2b), demonstrou que hipertensão e taquicardia foram significativamente mais frequentes nos pacientes randomizados para grupo da cetamina, porém, tais eventos adversos foram sanados antes mesmo de a maioria dos pacientes deixar o departamento de emergência. Além disso, não houve diferença significativa entre outros efeitos adversos, como QTc > 450 ms, hipóxia, hipotensão, náusea e hipersalivação. Um paciente do grupo haloperidol e benzodiazepínico apresentou bradicardia, hipóxia, parada cardíaca e morte subsequente. As principais limitações do estudo foram a pequena amostra ( $n = 86$ ), análise não cega e não uniformidade das doses administradas.

Ademais, um estudo observacional prospectivo<sup>5</sup> ( $n = 146$ , NE = 4), demonstrou que o grupo de pacientes que recebeu a cetamina para controle da agitação apresentaram mais complicações (49%) em comparação com os pacientes do grupo do haloperidol (5%), com relevância estatística ( $p < 0.0001$ , diferença 44%, 95% CI 0.3–0.57), além disso, a taxa de intubação também foi significativamente maior no grupo da cetamina (39%) em comparação com os pacientes que receberam haloperidol (4%) ( $p < 0.0001$ , diferença 44%, 95% CI 0.3–0.57). Porém, este foi um estudo com baixo nível de evidência, sem cegamento ou randomização dos pacientes, o que

demonstra que esses resultados podem ser tendenciosos e justifica a discordância com estudos mais bem sistematizados.

Diante disso, a literatura estudada demonstra pouca consistência na distinção entre a cetamina versus haloperidol com relação aos efeitos colaterais e seus perfis de segurança no tratamento de pacientes agitados. As diversas limitações explicitadas, como doses administradas de forma não padronizada<sup>6, 12</sup>, com média menor que a recomendada<sup>4</sup>, e pequena amostra estudada<sup>6, 9, 12</sup>, podem justificar a dificuldade de demonstrar distinção entre as medicações. Novos estudos maiores, mais robustos e de melhor qualidade de evidência são necessários antes de afirmar distinção significativa entre as duas drogas, como apontado em revisão de literatura passada<sup>7</sup>.

## CONCLUSÃO

Após uma criteriosa revisão dos artigos mencionados no presente texto, foi possível concluir que a cetamina pode ser uma alternativa viável para contenção química em pacientes agitados e violentos, tanto em nível pré-hospitalar quanto hospitalar, haja vista que ela parece apresentar um tempo de ação relativamente menor que o haloperidol. Além disso, a cetamina foi associada a efeitos sedativos mais curtos e menor necessidade de dose extra, aspecto esse que evidencia um possível benefício de uma preferência por sua utilização principalmente em ambiente pré-hospitalar ou de departamento de emergência, onde a sedação do indivíduo necessita ser criteriosamente rápida e segura para preservar a integridade do paciente e da equipe de saúde. No entanto, efeitos colaterais estatisticamente significativos foram relatados no grupo cetamina, tais como taquicardia, hipertensão e hipóxia, porém resolveram-se espontaneamente ou com pequenas intervenções. Associado a isso, é importante ressaltar, que ainda há lacunas nos conhecimentos sobre o uso da cetamina em detrimento do haloperidol, tais como a falta de critérios de randomização e cegamento em alguns estudos, sendo necessário continuar a realizar pesquisas para confirmar e ampliar os resultados observados até agora.

**APOIO/FINANCIAMENTO:**  
EDITAL PIC/EBSERH N° 01/2022

## REFERÊNCIAS

1. Mortimer DS, Berg W. Agitation in Patients Recovering From Traumatic Brain Injury. *J. Neurosci. Nurs.* 2017 Feb;49(1):25–30. <https://doi.org/10.1097/JNN.0000000000000053>
2. Williamson D, Frenette AJ, Burry LD, Perreault M, Charbonney E, Lamontagne F, et al. Pharmacological interventions for agitated behaviours in patients with traumatic brain injury: a systematic review. *BMJ Open.* 2019 Jul;9(7). <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2019-029604>
3. Hopper AB, Vilke GM, Castillo EM, Campillo A, Davie T, Wilson MP. Ketamine Use for Acute Agitation in the Emergency Department. *J. Emerg. Med.* 2015 Jun 1;48(6):712–9. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.02.019>
4. Burnett A, Panchal D, Peterson B, Ernest E, Griffith K, Frascione RJ, et al. The Administration of Prehospital Ketamine for Chemical Restraint does not Prolong On-Scene Times Compared to Haloperidol Based Sedation. *Australas. J. Paramedicine.* 2015 Feb 2;12(1). <https://doi.org/10.33151/ajp.12.1.8>
5. Cole JB, Klein LR, Nystrom PC, Moore JC, Driver BE, Fryza BJ, et al. A prospective study of ketamine as primary therapy for prehospital profound agitation. *Am. J. Emerg. Med.* 2018 May;36(5):789–96. <https://doi.org/10.1016/J.AJEM.2017.10.022>
6. Heydari F, Gholamian A, Zamani M, Majidinejad S. Effect of Intramuscular Ketamine versus Haloperidol on Short-Term Control of Severe Agitated Patients in Emergency Department; A Randomized Clinical Trial. *Bull Emerg Trauma.* 2018 Oct 1;6(4):292–9. <https://doi.org/10.29252/BEAT-060404>
7. Zaki HA, Shaban E, Bashir K, Iftikhar H, Zahran A, Salem EE-DM, et al. A Comparative Analysis Between Ketamine Versus Combination of Midazolam and Haloperidol for Rapid Safe Control of Agitated Patients in Emergency Department: A Systematic Review. *Cureus.* 2022 Jun 21. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.26162>
8. Cole JB, Moore JC, Nystrom PC, Orozco BS, Stellpflug SJ, Kornas RL, et al. A prospective study of ketamine versus haloperidol for severe prehospital agitation. *Clin. Toxicol.* 2016 Apr 22;54(7):556–62. <https://doi.org/10.1080/15563650.2016.1177652>
9. Barbic D, Andolfatto G, Grunau B, Scheuermeyer FX, Macewan B, Qian H, et al. Rapid Agitation Control With Ketamine in the Emergency Department: A Blinded, Randomized Controlled Trial. *Ann. Emerg. Med.* 2021 Dec 1;78(6):788–95. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2021.05.023>
10. Riddell J, Tran A, Bengiamin R, Hendey GW, Armenian P. Ketamine as a first-line treatment for severely agitated emergency department patients. *Am. J. Emerg. Med.* 2017 Jul;35(7):1000–4. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.02.026>
11. O'Connor L, Rebesco M, Robinson C, Gross K, Castellana A, O'Connor MJ, et al. Outcomes of Prehospital Chemical Sedation With Ketamine Versus Haloperidol and Benzodiazepine or Physical Restraint Only. *Prehosp. Emerg. Care.* 2018 Aug 27;23(2):201–9. <https://doi.org/10.1080/10903127.2018.1501445>
12. Lin J, Figuerado Y, Montgomery A, Lee J, Cannis M, Norton VC, et al. Efficacy of ketamine for initial control of acute agitation in the emergency department: A randomized study. *Am. J. Emerg. Med.* 2021 Apr. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.013>
13. Kim HK, Leonard JB, Corwell BN, Connors NJ. Safety and efficacy of pharmacologic agents used for rapid tranquilization of emergency department patients with acute agitation or excited delirium. *Expert Opin. Drug Saf.* 2021 Jan 13;20(2):123–38. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1865911>