

Uso da Ketamina no Tratamento da Asma Refractária: A Propósito de Dois Casos

LURDES MORAIS, PAULA FERREIRA, FILOMENA ARAÚJO, ANTÓNIO VILARINHO

Hospital de Crianças Maria Pia
Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais e Pediátricos

Resumo

A ketamina é um fármaco de uso em anestesia (e.v./i.m.) para sedação, analgesia e anestesia. Verificou-se que um dos seus efeitos é diminuir a resistência das vias aéreas em doentes com hiperreactividade brônquica o que, associado a ausência de depressão respiratória ou cardiovascular significativa, levou à sua utilização ocasional como terapêutica adjuvante no tratamento do estado de mal asmático refractário.

Os autores descrevem dois casos clínicos de crianças com dois e seis anos de idade e antecedentes de asma grave, internadas na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) do Hospital de Crianças Maria Pia (HMP) por estado de mal asmático em que foi usada com sucesso a ketamina e.v., após se ter verificado ausência de resposta à terapêutica clássica.

Embora mais estudos sejam necessários para determinar com rigor a eficácia e segurança da ketamina na criança, os autores pensam que esta poderá ser utilizada no estado de mal asmático resistente à terapêutica clássica, antes de iniciar ventilação mecânica.

Palavras-Chave: Asma, estado de mal asmático, ketamina, criança.

Summary

Use of Ketamine in Status Asthmaticus in Children: Two Case Reports and Review of the Literature

Ketamine is a general anaesthetic agent used (i.v./i.m.) for sedation, analgesia and anaesthesia. During its use as an anaesthetic, ketamine was observed to decrease airway resistance in patients with reactive airway disease. This, added to the absence of significant respiratory and cardiovascular depression, leads to its occasional use as adjuvant therapy in refractory status asthmaticus.

Correspondência: Lurdes Morais
Hospital Maria Pia – Rua da Boavista, 827
4050 Porto

Entregue para publicação em 01/04/98.
Aceite para publicação em 27/11/98.

The authors report two clinical cases of children aged two and six years old, with history of severe asthma, admitted in the Intensive Care Unit for status asthmaticus successfully treated with ketamine i.v. after failure of conventional therapy.

Although controlled studies are needed to determine the efficacy and safety of ketamine in childhood, the authors believe it can be a valuable additional drug in the treatment of refractory status asthmaticus before starting mechanical ventilation.

Key-Words: Asthma, status asthmaticus, ketamine, children.

Introdução

A asma é a doença crónica mais frequente na criança e a sua prevalência continua a aumentar em todo o mundo, particularmente na idade pediátrica ^(1, 2, 3). Apesar do melhor conhecimento da doença e da existência de fármacos broncodilatadores e anti-inflamatórios eficazes e adaptados aos mecanismos fisiopatológicos, as taxas de hospitalização e mortalidade por asma têm aumentado em diversos países ⁽¹⁻⁶⁾. Em Portugal não conhecemos dados que permitam tirar conclusões epidemiológicas mas na nossa Instituição não temos mortalidade por asma. O estado de mal asmático embora mais frequente no adolescente com asma grave, pode observar-se em qualquer idade, incluindo no lactente. Oxigénio, agonistas β_2 adrenérgicos, brometo de ipratropium, corticosteróides e aminofilina fazem parte da terapêutica clássica, com a qual se resolvem favoravelmente a maioria dos casos ^(4, 7, 8). Nas situações refractárias as opções terapêuticas são escassas. O recurso à ventilação mecânica, ela própria fonte de iatrogenicidade, com uma morbidade e mortalidade significativas é habitualmente, a última opção ^(3, 4, 7, 8). Entre as terapêuticas até hoje tentadas figuram anestésicos inalatórios (halotano, isoflurano), sulfato de magnésio, heliox (mistura de hélio e oxigénio) e ketamina. A utilização destes fármacos carece de estudos controlados na criança, não existindo neste momento dados científicos suficientes que suportem o seu uso de rotina, no

entanto, podem ter um papel importante nos doentes em que as restantes atitudes se revelem ineficazes^(3, 4, 7).

Os autores descrevem dois casos de estado de mal asmático em que foi usada a ketamina com sucesso terapêutico, fazendo algumas considerações teóricas e práticas sobre o fármaco e o seu modo de utilização.

Caso 1

AIC, sexo feminino, admitida na UCI aos seis anos de idade por estado de mal asmático.

Os antecedentes familiares são irrelevantes e nos antecedentes pessoais regista-se história de asma grave desde os três anos de idade, instável e com má aderência à terapêutica.

Cerca de 24 horas antes do internamento, perante o aparecimento de tosse, pieira e dispneia foi medicada no domicílio sem melhoria clínica, o que motivou a vinda ao Serviço de Urgência. Foi internada com o diagnóstico de crise de asma grave (score de Downes 8) e iniciou O₂ humidificado, salbutamol em nebulização 0,03 mL/kg/dose de solução respiratória a 0,5% de h/h, metilprednisolona e.v. 2 mg/kg/dia de 6/6h e aminofilina e.v. 6 mg/kg/dose de 6/6h. Verificada ausência de resposta à terapêutica, foi internada na UCI.

À admissão apresentava: pele de tonalidade pálida cianótica, alteração do estado de consciência, alternando períodos de grande ansiedade e agitação com períodos de prostração, adopção espontânea da posição de sentada com flexão anterior do tronco; FR 48 c/min, FC 158 b/min, TA 110/60 mm Hg, Tax 37°C, Sat O₂ 80% (oximetria de pulso) com FiO₂ 0,6 por máscara de Venturi; aumento do diâmetro antero-posterior do tórax, adejo nasal, tiragem global e auscultação pulmonar (AP) com diminuição do murmúrio vesicular bilateralmente e expiração prolongada. A gasometria mostrava pH 7,36, PCO₂ 34,9, PO₂ 52,4 mmHg, HCO₃ 19,5, SaO₂ 86% e a radio-grafia de tórax documentava hiperinsuflação bilateral. Além da terapêutica citada iniciou salbutamol e.v. (10 µg/kg em 10 min, seguidos de 0,5 µg/kg/min com aumento de 0,5 µg/kg/min de 30 em 30 min até um máximo de 2 µg/kg/min). Manteve agravamento progressivo da dificuldade respiratória, com taquicardia (FC 174 b/min), trémulo, hipoxémia, tórax praticamente imóvel e AP quase silenciosa. Medicada com ketamina e.v. (1,4 mg/kg em 20 min) teve um episódio breve de alucinações, agitação, nistagmo e hipersalivação, verificando-se no entanto, ao longo da administração o aparecimento de sibilância e melhoria na oxigenação (Sat O₂ 86%). A ketamina foi continuada ao ritmo de 0,2 mg/kg/h com aumento progressivo até 0,6 mg/kg/h e redução simultânea da perfusão de salbutamol para 0,5 µg/kg/min; cerca de uma hora depois a criança dormia com Sat O₂ 88%

(FiO₂ 0,6). Três horas após início da ketamina a Sat O₂ era 93% com o mesmo FiO₂ e a gasometria mostrava pH 7,46, PCO₂ 36,7, PO₂ 65,3 mmHg, SaO₂ 91%. Após 9 horas de perfusão de ketamina foi possível iniciar diminuição do aporte de O₂ mostrando a gasometria pH 7,35, PCO₂ 36,9, PO₂ 76,4 mmHg, SaO₂ 95%. A radiografia de tórax mantinha hiperinsuflação pulmonar e mostrava imagem de pneumomediastino (Fig. 1). O salbutamol foi retirado após 14 horas de perfusão e após 18 horas de administração de ketamina as Sat O₂ eram adequadas sem O₂ suplementar. A perfusão de ketamina teve a duração total de 30 horas. Foi transferida para a enfermaria após três dias de UCI e teve alta hospitalar após sete dias de internamento.



FIG. 1 – Radiografia de tórax pósterio-anterior cerca de 12 horas após admissão na UCI mostra hiperinsuflação bilateral e pneumomediastino.

Caso 2

SAM, sexo feminino, internada aos 32 meses de idade na UCI, por estado de mal asmático.

Tem antecedentes familiares de atopia, com expressão respiratória. Trata-se de uma criança com cromosomopatia [46, XX, add(1) (p36)], responsável por atraso de desenvolvimento psicomotor e estaturponderal e síndrome polimalformativa. Nos seus antecedentes registam-se episódios repetidos de dispneia com sibilância desde o primeiro ano de vida e um episódio de insuficiência respiratória aguda aos 21 meses, no contexto de bronquiolite a vírus sincicial respiratório, com necessidade de ventilação assistida durante cinco dias.

Quatro dias antes iniciou febre, tosse produtiva por acessos e dispneia expiratória, sendo internada numa enfermaria do HMP com o diagnóstico de crise de asma e otite média aguda. Apesar da terapêutica instituída (salbutamol em nebulização 0,03 mL/kg/dose de solução respiratória a 0,5% de h/h, metilprednisolona e.v. 2 mg/

/kg/dia de 6/6h, aminofilina e.v. 6 mg/kg/dose de 6/6h, ampicilina e.v. 100 mg/kg/dia de 6/6h) verificou-se agravamento progressivo, o que motivou transferência para a UCI.

À admissão apresentava: mau aspecto geral, agitação psicomotora acentuada, gemido, palidez cutâneo-mucosa com cianose labial e das extremidades com FiO_2 0,45 por máscara de *Venturi*; FR 80-100 c/min, FC 160 b/min, TA 144/50 mm Hg, Tax 36,6°C; tiragem global e adejo nasal, com murmúrio vesicular diminuído bilateralmente e expiração prolongada na AP. A radiografia de tórax mostrava hiperinsuflação, o hemograma e proteína C reactiva eram normais e a gasometria efectuada com FiO_2 0,45 mostrava pH 7,49, PCO_2 25,9, PO_2 70,5 mmHg, SaO_2 95%. Foi mantida a terapêutica já em curso e iniciou salbutamol e.v. (10 μ g/kg em 10 min, seguidos de perfusão com dose crescente até 1,4 μ g/kg/min), digoxina e furosemida e.v.. Nas horas seguintes assistiu-se a deterioração clínica com aumento das necessidades de O_2 particularmente durante os períodos de agitação, que se tornaram cada vez mais frequentes. Às 18 horas de UCI a radiografia de tórax mostrava além de hiperinsuflação marcada, atelec-tasia do lobo inferior direito (Fig. 2) e os gases do sangue pH 7,41, PCO_2 36,2, PO_2 52,3 mmHg, SaO_2 87% com FiO_2 0,6. Cerca de 24 horas após internamento não se observava qualquer melhoria pelo que foi iniciada administração de ketamina e.v. (1,4 mg/kg durante 20 min), com administração simultânea de atropina e.v. (0,02 mg/kg) e diminuição da perfusão de salbutamol para 0,7 μ g/kg/min. Não se observaram reacções adversas, estando a criança calma durante o bólus de ketamina, que se repetiu antes de iniciar perfusão na dose de 0,2 mg/kg/h com aumento progressivo até um máximo de 0,3 mg/kg/h. Nas horas seguintes houve melhoria clínica evidente e progressiva sendo a gasometria efectuada quatro horas depois e com FiO_2 0,45 normal. Foi possível interromper o aporte suplementar de O_2 após cerca de 48 horas de perfusão de ketamina, altura em que também se iniciou redução da restante terapêutica. O tempo total de perfusão de ketamina foi de 63 horas, sendo a doente transferida para a enfermaria após quatro dias de UCI. O tempo total de internamento foi de 15 dias.

Discussão

A ketamina é um anestésico geral dissociativo usado desde 1965^(9, 10). Utilizado por via e.v./i.m., produz sedação, amnésia e analgesia potente na ausência de depressão respiratória ou cardiovascular significativas^(6, 9-11). É usado em anestesiologia principalmente como agente indutor da anestesia geral e para procedimentos

dolorosos e de curta duração^(5, 9, 11). Em doses anestésicas (1-2 mg/kg) tem um tempo de indução de 30 segundos após administração e.v. e de 3-4 minutos após administração i.m.. A sua duração de acção é de 5-10 minutos quando administrada via e.v. e de 15-25 minutos quando administrada via i.m.^(5, 6, 11). Tem metabolização nas enzimas microsossomais hepáticas sendo a via mais importante a que utiliza o citocromo P_{450} com transformação em norketamina e a excreção é renal^(6, 9, 11).

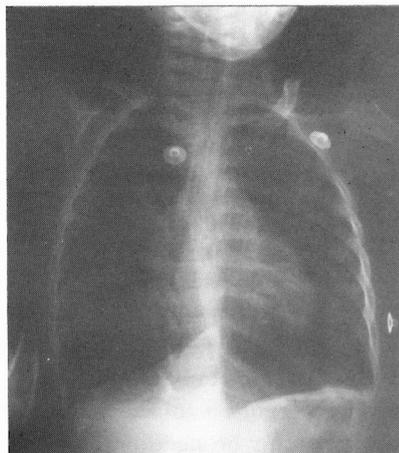


FIG. 2 – Radiografia de tórax pósterio-anterior após 18 horas de internamento na UCI mostra hiperinsuflação bilateral maior e atelectasia do lobo inferior direito.

O potente efeito broncodilatador da ketamina foi descrito pela primeira vez em 1971 por Betts e Parkin que relatam o seu uso como anestésico para realização de testes cutâneos numa criança com asma grave e a constatação do desaparecimento da pieira durante a anestesia⁽¹²⁾. Estudos clínicos e laboratoriais posteriores confirmaram que a ketamina aumenta a *compliance* pulmonar e diminui a resistência das vias aéreas em doentes com doença pulmonar obstrutiva^(3, 5, 9, 10). Outro facto importante é que o efeito broncodilatador está presente mesmo com concentrações plasmáticas subanestésicas, o que permite a sua utilização para este fim, em doentes em respiração espontânea^(10, 13). Assim, além do seu uso clínico como fármaco sedativo e/ou analgésico e/ou anestésico útil em doentes com asma, tem sido ocasionalmente referida a sua utilização como terapêutica adjuvante no tratamento do estado de mal asmático refractário à terapêutica habitual, tanto no adulto como na criança^(3, 6, 8-16). Na criança são, no entanto, raros os casos descritos. Numa revisão da literatura encontramos cinco artigos que fazem referência a um total de nove crianças e um lactente em que a ketamina foi usada para tratamento de estado de mal asmático refractário^(6, 8, 14-16). De todos os casos descritos, em apenas uma criança de 13 anos a ketamina foi utilizada em ventilação espontânea evitando, tal como

nos nossos casos, a ventilação mecânica ⁽¹⁵⁾. Também neste caso a agitação da criança era grande, tornando necessário o uso de sedação, sendo a ketamina o único fármaco que, sedando o doente, tem efeito broncodilatador e ausência de depressão respiratória importante ^(3, 15).

Na ausência de dose e modo de administração estabelecidos para o tratamento do estado de mal asmático, usamos nos nossos doentes, bólus de 1,4 mg/kg, dose igual à descrita na literatura no único caso em que a ketamina foi usada para tratamento de estado de mal asmático em criança não intubada, e no caso mais recentemente publicado de um lactente que não teve efeitos laterais significativos ^(6, 15). O bólus foi por nós administrado em 20 min, embora na literatura que pudemos consultar quando o tempo de administração é especificado nunca seja superior a 10 min ^(3, 5, 19). A este excesso de precaução não será alheia a nossa inexperiência na utilização da ketamina, e o facto de sabermos que a sua infusão rápida pode levar a apneia e depressão respiratória ^(11, 15). Para a perfusão usamos a dose mais baixa descrita, e que corresponde também à usada na literatura mais recente, que salienta a importância de doses muito baixas manterem efeito broncodilatador ^(5, 6, 10, 13). Esta justifica-se porque embora o broncospasmo melhore poucos minutos após administração de um bólus de ketamina, este efeito desaparece após 20 a 30 minutos ^(4, 16). Nos restantes casos pediátricos descritos a dose de perfusão variou entre 1 e 2,5 mg/kg/h, que corresponde à dose usada em anestesia ^(8, 15, 16). Em Pediatria não existe nenhum estudo sobre o uso da ketamina no tratamento do estado de mal asmático. Existe um estudo prospectivo, randomizado, duplamente cego e controlado do uso de placebo versus ketamina em doentes adultos com o diagnóstico de crise de asma resistente à terapêutica (O₂, salbutamol em nebulização contínua e metiprednisolona e.v.) e em ventilação espontânea que não mostrou efeito broncodilatador adicional da ketamina. As doses usadas neste estudo são as menores descritas até hoje (bolus de 0,1 mg/kg e perfusão de 0,5 mg/kg/h), com a intenção de evitar as reacções disfóricas associadas à ketamina ⁽⁵⁾.

O mecanismo pelo qual a ketamina tem efeito broncodilatador não sendo perfeitamente conhecido, é considerado como resultante de uma combinação do seu efeito simpaticomimético, relaxante muscular directo e anticolinérgico ^(5, 6, 9-11, 15, 16).

A ketamina provoca hipersalivação e aumento das secreções traqueobrônquicas ^(6, 10, 16). Este efeito, considerado indesejável na maioria das vezes, é entendido como benéfico por alguns autores, que vêem nessa hipersecreção uma forma de diminuir a formação de rolhões de muco, que provocam atelectasias e são um achado frequente em autópsias de asmáticos ^(5, 16). O uso de atropina, eficaz na secção das secreções respiratórias é taquicardizante, como

a maior parte dos fármacos usados no tratamento da crise de asma. A aspiração frequente de secreções é causa potencial de laringospasmo e traumatismo ^(8, 10). Nos nossos doentes o controlo da taquicardia foi uma preocupação importante, daí a opção de diminuir a perfusão de salbutamol e.v., quando introduzimos a ketamina, tendo-se verificado diminuição da FC em ambas as doentes. Não tivemos dificuldades particulares no controlo da hipersecreção respiratória ou salivar. Outros efeitos laterais da ketamina são taquicardia, aumento da pressão intraocular, intracraniana, arterial sistémica e pulmonar, nistagmo, diminuição do limiar de convulsão e reacções de emergência. Estes fenómenos de emergência que incluem alucinações, pesadelos e delírios, acompanhados em alguns casos, por confusão, excitação, comportamento inadequado e a recordação como experiência desagradável são a limitação maior para o uso da ketamina ^(5, 6, 9, 11, 16). A sua incidência é maior em doentes de idade superior a 16 anos (35% versus 10% em doentes de idade inferior), do sexo feminino, em doses elevadas e administração rápida ^(6, 9, 11). A administração simultânea de benzodiazepinas, particularmente o midazolam por via e.v., diminui a incidência destas reacções disfóricas, mas aumenta o risco de depressão respiratória ^(5, 9). Na primeira doente descrita, estas reacções disfóricas foram observadas mas a sua duração foi breve, não exigiram qualquer terapêutica, nem deixaram recordação ou alteração psicológica residual. Na literatura, em nenhum caso pediátrico estas complicações são referidas, mesmo com doses superiores às usadas por nós, mas em três dos casos foram utilizadas simultaneamente benzodiazepinas já que se tratava de doentes em ventilação mecânica ^(6, 8, 15).

Embora sejam necessários mais estudos para definir regras de utilização da ketamina na criança com crise de asma, os autores acham que esta tem lugar no tratamento do estado de mal asmático refractário à terapêutica habitual, antes de se iniciar ventilação mecânica. Trata-se, no entanto, de um fármaco com múltiplos e potencialmente graves efeitos colaterais, difícil de manusear no estado actual de conhecimentos, pelo que deverá reservar-se a sua utilização para UCI.

Bibliografia

1. Paty E, de Blic J, Scheinmann P. Épidémiologie de l'asthme infantile. *Rev fr Allergol* 1997; 37(2): 167-75.
2. Groupe de travail du NHLBI/OMS. Vaincre l'asthme: stratégie globale pour la guidance de l'asthme et sa prévention. *Rev fr Allergol* 1996; 36(6): 576-89.
3. DeNicola LK, Monem GF, Gayle MO, Kissoon N. The treatment of critical status asthmaticus in children. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41(6): 1293-324.
4. Downey P, Cox R. Update on the management of status asthmaticus. *Current Opinion in Pediatrics* 1996; 8: 226-33.

5. Howton JC, Rose J, Duffy S, Zoltanski T, Levitt MA. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ketamine in acute asthma. *Ann Emerg Med* 1996; 27: 170-5.
6. Nehama J, Pass R, Bechtler-Karsch A, Steinberg C, Notterman DA. Continuous ketamine infusion for the treatment of refractory asthma in a mechanically ventilated infant: Case report and review of the pediatric literature. *Pediatric Emergency Care* 1996; 12(4): 294-7.
7. Helfaer MA, Nichols DG, Rogers MC. Lower Airway Disease: Bronchiolitis and Asma. In: Rogers MC, Nichols DG, eds. *Textbook of Pediatric Intensive Care*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Williams, 1996: 127-33.
8. Rock MJ, De La Rocha SR, L'Hommedieu CS, Truemper E. Use of ketamine in asthmatic children to treat respiratory failure refractory to conventional therapy. *Crit Care Med* 1986; 14(5): 514-6.
9. Reich DL, Silvay G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth* 1989; 36(2): 186-97.
10. Sarma VJ. Use of ketamine in acute severe asthma. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 106-7.
11. White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine – its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56: 119-36.
12. Betts EK, Parkin CE. Use of ketamine in an asthmatic child: a case report. *Anesth Analg* 1971; 50: 420-1.
13. Park GR, Manara AR, Mendel L, Bateman PE. Ketamine infusion: Its use as a sedative, inotrope and bronchodilator in a critically ill patient. *Anesthesia* 1987; 42: 980-3.
14. Fisher MM. Ketamine hydrochloride in severe bronchospasm. *Anaesthesia* 1977; 32: 771-2.
15. Strube PJ, Hallam PL. Ketamine by continuous infusion in status asthmaticus. *Anaesthesia* 1986; 41: 1017-9.
16. L'Hommedieu CS. The use of ketamine for the emergency intubation of patients with status asthmaticus. *Ann Emerg Med* 1987; 16(5): 568-71.