



**Politécnico
de Viseu**

Escola Superior
de Saúde de Viseu

EFICÁCIA DA ADMINISTRAÇÃO DA CETAMINA INTRANASAL NA GESTÃO DA DOR AGUDA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Carlos Gabriel Martins Mendes

Maio de 2023



EFICÁCIA DA ADMINISTRAÇÃO DA CETAMINA INTRANASAL NA GESTÃO
DA DOR AGUDA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Carlos Gabriel Martins Mendes

Dissertação

8º Curso de Mestrado em Enfermagem Médico-Cirúrgica

Trabalho efetuado sob a orientação de
Professor Doutor António Madureira Dias

Março de 2023

*“Só se pode alcançar um objetivo
quando nos mantemos fiéis a nós mesmos”*

Friedrich Nietzsche

Agradecimentos

Ao longo desta jornada estiveram presentes familiares, amigos e colegas que colaboraram e me apoiaram na execução deste trabalho. É difícil nomear a todos, correndo o risco de trair a importância que cada um teve. Assim sendo, o meu agradecimento vai para todos eles, inobstante existirem alguns cuja presença se expõe com mais energia nesta etapa de crescimento intelectual e pessoal.

Neste sentido, apresento o meu agradecimento especial:

- Ao Professor Doutor Madureira, pela orientação, ajuda e disponibilidade constantes, encorajando e acompanhando nas várias etapas.
- Ao coinvestigador Nuno Marques.
- À minha Família, Cristina, Mariana, Beatriz e Tomás, por todo o apoio e incentivo, conforto, paciência e compreensão, ingredientes estes que não se encontram noutra lugar.
- Aos colegas de trabalho, muito especialmente à Mónica Alves.

A todos aqueles que, de alguma maneira, colaboraram para que pudesse alcançar este objetivo. A todos, o meu muito obrigado!

Resumo

Eficácia da administração da cetamina intranasal na gestão da dor aguda.

Contexto: A administração de medicação analgésica intranasal é de fácil acesso e rápida ação, sendo cada vez mais utilizada e com sucesso para o alívio da dor. Este estudo surge na sequência de determinar a eficácia e efeitos secundários relacionados com a administração intranasal da cetamina, em comparação com a administração de opioides, por diferentes vias.

Objetivo: Determinar a eficácia na administração da cetamina intranasal, em comparação com a administração de opioides endovenosos e intranasais.

Métodos: A realização da revisão sistemática com meta-análise seguiu os princípios propostos pelo *Cochrane Handbook*. A análise crítica, a extração e a síntese dos dados foram realizadas por dois investigadores, de forma isolada, e a análise estatística efetuada com recurso ao programa RevMan 5.2.8.

Resultados: Foram incluídos três *randomized controlled trials*, envolvendo um total de 254 participantes. Os resultados da meta-análise apontam para a inexistência de diferenças significativas entre a administração de cetamina intranasal comparativamente à administração de opioides IV e IN, para alívio da dor aguda aos 5, 15 e 30 minutos. No que se refere aos *outcomes*: cefaleias, náuseas e tonturas como efeitos secundários, estes são mais evidentes no grupo de opioides, comparativamente ao da cetamina IN, embora sem significância estatística.

Conclusões: A eficácia na administração da cetamina intranasal é uma alternativa válida perante os analgésicos opioides na gestão da dor aguda, apresentando relevância clínica na redução de efeitos secundários.

Descritores: Administração intranasal; Cetamina; Analgésicos opioides; Dor

Abstract

Efficacy of intranasal ketamine administration in acute pain management.

Framework: The administration of intranasal analgesic medication is easily accessible and fast acting, being increasingly and successfully used for pain relief. This study emerges from the intent of determining the efficacy and side effects related to intranasal administration of ketamine compared to opioid administration by different routes.

Objective: To determine the efficacy of intranasal ketamine administration, compared to intravenous and intranasal opioid administration.

Methods: The systematic review with meta-analysis followed the principles proposed by the Cochrane Handbook. The critical analysis, extraction and synthesis of data were performed by two investigators, separately, and the statistical analysis was performed using the RevMan 5.2.8 software.

Results: Three randomized controlled trials involving a total of 254 participants were included. The results of the meta-analysis indicate that there are no significant differences between the administration of intranasal ketamine and IV and IN opioids for acute pain relief at 5, 15 and 30 minutes. As for the outcomes: headaches, nausea and dizziness as side effects, which were more evident in the opioid group compared to the ketamine IN group, although without statistical significance.

Conclusions: The efficacy of intranasal ketamine administration is a valid alternative to opioid analgesics in the management of acute pain, with clinical relevance in reducing side effects.

Descriptors: Intranasal administration; Ketamine; Opioid analgesics; Pain

Sumário

Lista de Tabelas

Lista de Figuras e Gráficos

Lista de abreviaturas e siglas

| | |
|---|-----------|
| 1. Introdução | 19 |
| 1.1. Gestão da dor | 20 |
| 1.2. Cetamina | 25 |
| 1.3. Fármacos opioides..... | 28 |
| 1.4. Administração intranasal de fármacos | 32 |
| 2. Metodologia | 35 |
| 2.1. Formulação/ problema | 35 |
| 2.2. Critérios de inclusão e exclusão..... | 36 |
| 2.3. Estratégia de busca dos estudos | 37 |
| 2.4. Seleção dos estudos..... | 38 |
| 2.5. Análise crítica dos estudos | 44 |
| 3. Resultados | 49 |
| 3.1. Resultados da análise da qualidade dos estudos..... | 49 |
| 3.2. Resultados da análise de dados | 56 |
| 3.2.1. Outcome: Alívio da dor aos 5, 15 e 30 minutos | 56 |
| 3.2.2. Outcome: Efeitos secundários: Náuseas, Cefaleias e Tonturas | 58 |
| 4. Discussão | 61 |
| 5. Conclusão | 67 |
| 6. Referências Bibliográficas | 69 |
| Anexos | 79 |
| Anexos 1 – Grelha de avaliação crítica dos estudos | 81 |

Lista de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos estudos..... | 37 |
| Tabela 2 – Estudos que foram identificados a partir da introdução dos descritores..... | 39 |
| Tabela 3 – Teste de Relevância I..... | 40 |
| Tabela 4 – Teste de Relevância II..... | 41 |
| Tabela 5 – Resultados da aplicação do Teste de Relevância II..... | 42 |
| Tabela 6 – Grelha para avaliação crítica de um estudo, descrevendo um ensaio clínico prospectivo, aleatorizado e controlado..... | 45 |
| Tabela 7 – Níveis de evidência e graus de recomendação..... | 47 |
| Tabela 8 – Graus de recomendação..... | 48 |
| Tabela 9 – Tabela de evidência relativo ao estudo de Farnia, et al. (2016)..... | 50 |
| Tabela 10 – Tabela de evidência relativo ao estudo de Mozafari, et al. (2019)..... | 51 |
| Tabela 11 – Tabela de evidência, relativo ao estudo de Nasr Isfahani, et al. (2022)..... | 52 |
| Tabela 12 – Principais resultados dos estudos incluídos no <i>corpus</i> de estudo desta revisão..... | 54 |

Lista de Figuras e Gráficos

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Diagrama com o processo de seleção dos estudos..... | 43 |
| Figura 2 – Resumo do risco de erro de acordo com a avaliação crítica dos revisores..... | 55 |
| Figura 3 – Risco de erro, de acordo com a avaliação crítica dos revisores, em percentagem | 56 |
| Gráfico 1 – <i>Forest plot</i> da comparação da Cetamina Versus Opióides <i>outcome</i> : Alívio da dor aos 5 minutos..... | 57 |
| Gráfico 2 – <i>Forest plot</i> da comparação da Cetamina Versus Opioides <i>outcome</i> : Alívio da dor aos 15 minutos..... | 57 |
| Gráfico 3 – <i>Forest plot</i> da comparação da Cetamina Versus Opioides <i>outcome</i> : Alívio da dor aos 30 minutos..... | 58 |
| Gráfico 4 – <i>Forest plot</i> da comparação da Cetamina Versus Opioides <i>outcome</i> : Efeitos secundários – Náuseas..... | 59 |
| Gráfico 5 – <i>Forest plot</i> da comparação da Cetamina Versus Opioides <i>outcome</i> : Efeitos secundários – Tonturas..... | 60 |
| Gráfico 6 – <i>Forest plot</i> da comparação da Cetamina Versus Opioides <i>outcome</i> : Efeitos secundários – Cefaleias..... | 60 |

Lista de abreviaturas e siglas

AC – Antes de Cristo

AVC – Acidente Vascular Cerebral

BHE- Barreira Hematoencefálica

°C – Graus Celsius

DGS - Direção Geral de Saúde

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

ECG - Escala de Coma de Glasgow

EV – Endovenosa

EVA - Escala Visual Analógica

FC – Frequência Cardíaca

GC – Grupo de Controlo

GI – Grupo de Intervenção

IASP - International Association for the Study of Pain

IC – Intervalos de Confiança

IM - Intramuscular

IN- Intranasal

INEM – Instituto Nacional de Emergência Médica

IO – Intraóssea

MA - Meta-Análises

mm Hg – Milímetros de Mercúrio

Min – Minutos

MOR - Recetor μ -opioide

NMDA - Recetor N-metil-D-aspartato

OE – Ordem dos Enfermeiros

PA – Pressão Arterial

PIC - Pressão Intra Craniana

RCT – Randomised Controlled Trials

RR – Risk Ratio

RS - Revisão Sistemática

RSL - Revisão Sistemática da Literatura

SNC – Sistema Nervoso Central

1. Introdução

Atualmente, não existe um padrão único para o controlo e tratamento da dor aguda. A escolha do analgésico depende da gravidade da dor, natureza da lesão ou mesmo da existência de protocolos (Hachimi-Idrissi, et al., 2020).

A abordagem à pessoa com dor é possível e deve ser baseada na melhor evidência científica, no sentido de a prevenir e controlar, melhorar a sua qualidade de vida e capacidade funcional (Portugal, Ministério Geral da Saúde, Direcção Geral da Saúde, 2017).

Fatores como raça, idade, sexo, a capacidade de exprimir a dor, doença implícita, conhecimento do profissional de saúde e medo de complicações podem dificultar o controlo da dor (Abdolrazaghnejad, et al., 2018).

Como um direito humano fundamental e universal, bastavam razões éticas para obrigar à gestão eficaz da dor, pois esta não é inócua para a saúde. A avaliação criteriosa da dor deve sustentar a boa prática clínica. A instalação e escalada do sintoma da dor dificulta o seu controlo e potencia o aumento da morbilidade e mortalidade. Não identificar dor, não tratar e não quantificar, impede uma avaliação das necessidades de intervenção ou da eficácia do tratamento (Batalha, 2020).

O tipo de tratamento deve ser escolhido e direcionado de forma a que, além de minorar a dor da pessoa, apresente poucos efeitos secundários, não interferindo com outros medicamentos. Em vários estudos, demonstrou-se que pessoas com dor primária bem controlada e tratada apresentaram, inclusive, uma maior satisfação para com os serviços de saúde. No entanto, há um consenso quase universal sobre o tratamento inadequado da dor nas unidades de saúde. Como resultado, reconhecer diferentes métodos de analgesia e controlo da dor por parte das equipas de saúde permite que estas estejam mais capacitadas para o seu alívio, redução e que possam usá-los de acordo com a condição da pessoa (Abdolrazaghnejad, et al., 2018).

Das várias formas de administração de medicação, a via intranasal (IN) oferece muitas vantagens em relação às outras: trata-se de um método não invasivo, com um início de ação rápido e, em muitos casos, com efeitos secundários reduzidos, uma vez que para chegar ao sistema nervoso central (SNC) utilizam-se os nervos do olfato ou o trigémeo. Esta via de administração é efetuada através de dispositivos nasais, como o de atomização da mucosa,

que simplifica e agiliza a sua administração através da membrana existente na mucosa nasal (Keller, 2022). A administração IN demonstrou ser uma alternativa viável a outras vias de administração como a oral e rectal ou, mesmo, a invasiva, através da via endovenosa (EV), intramuscular (IM) ou intraóssea (IO) (Pansini, et al., 2021).

Segundo os mesmos autores, a administração de fármacos para a analgesia por via IN oferece vantagens únicas, pois é uma técnica relativamente fácil e segura, com uma menor curva de aprendizagem em relação às outras vias.

1.1. Gestão da dor

A dor foi definida em 1979 pela International Association for the Study of Pain (IASP) como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal dano” (Cohen, et al., 2018, p.2). Como resultado de um processo de anos de trabalho de uma Task Force, sugere-se uma definição que melhor transmite as nuances e a complexidade da dor e, desta forma, espera-se que conduza a uma melhor avaliação e tratamento das pessoas com dor. Este novo conceito define-se como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada, ou semelhante à associada, a danos reais ou potenciais nos tecidos” (Raja, et al., 2020, p.1976). A esta definição adicionam-se seis pontos chave à origem etimológica da palavra dor que lhe concedem ainda um contexto mais alargado e uma visão mais valiosa. Os pontos chave são:

- A dor refere-se a uma experiência pessoal que é influenciada em diferentes graus por fatores biológicos, psicológicos e sociais.
- A dor e a nociceção são fenómenos díspares. A dor não pode ser deduzida apenas pela atividade em neurónios sensoriais.
- O conceito de dor é algo que as pessoas integram ao longo das suas experiências de vida.
- O relato de uma pessoa sobre uma vivência com dor deve ser respeitado.
- Embora a dor geralmente tenha um papel adaptativo, pode ter efeitos adversos na função e no bem-estar social e psicológico.
- A descrição verbal é apenas um dos vários comportamentos possíveis para expressar a dor; a incapacidade de comunicar não nega a possibilidade de que um ser humano ou um ser vivo não humano sinta dor (Raja, et al., 2020).

A dor é um fenómeno subjetivo e multidimensional. Perante esta perspetiva, a Direção Geral de Saúde (DGS) elaborou um Plano Nacional de Luta Contra a Dor, uma vez que nos serviços de prestação de cuidados de saúde o controlo da dor se assume como prioritário na

humanização dos cuidados tratando-se, não só, de um direito da pessoa e de um dever do profissional de saúde elevando, assim, a uma prática considerada de excelência. Este plano tem como missão substanciar e formalizar a estrutura de estratégias emergentes que visem o reforço e a capacitação das organizações e a implementação de boas práticas na gestão da dor (Portugal, Ministério Geral da Saúde, Direcção Geral da Saúde, 2017).

A dor é definida pela IASP como um fenómeno subjetivo, uma experiência multidimensional e desagradável, envolvendo não só uma componente sensorial, mas igualmente uma componente emocional, que está associada a uma lesão tecidual potencial ou efetiva, sendo relatada em função dessa lesão. Assim, é de elementar interesse para a integridade física da pessoa, pois a dor aguda revela-se um dos principais motivos para a procura de cuidados de saúde por parte da população e é um dos sintomas mais significativos para o diagnóstico de uma grande parte de patologias (Portugal, Ministério Geral da Saúde, Direcção Geral da Saúde, 2017).

A gestão da dor é um direito da pessoa e um dever dos profissionais de saúde. Desta forma, a DGS estabeleceu a dor como quinto sinal vital através da publicação de circular normativa em 2003, definindo como norma de boa prática que, na presença de dor, a definição de intensidade seja regularmente valorizada, diagnosticada, avaliada e monitorizada, com vista à melhor prática clínica nos vários serviços de cuidados de saúde, considerando a avaliação e registo regulares da intensidade da dor, à semelhança do que já acontecia há muitos anos para os outros quatro sinais vitais. Esta circular normativa alerta para a necessidade de utilização de escalas de avaliação de intensidade da dor e destaca algumas instruções básicas sobre a sua implementação. A avaliação e registo de dor assume fulcral importância visto que, por motivos culturais, ela é múltiplas vezes subestimada, negligenciada, ocultada, quer pelas pessoas quer pelos próprios profissionais de saúde (Portugal, Ministério da Saúde, Direcção Geral da Saúde, 2003).

Segundo a Ordem dos Enfermeiros, a dor deve ser contextualizada como uma experiência individual, subjetiva e multidimensional. Abrange múltiplos fatores, entre os quais: fisiológicos, afetivos, sensoriais, comportamentais, cognitivos e socioculturais, que colaboram e interferem na sua subjetividade (Ordem dos Enfermeiros, 2008).

Os enfermeiros encontram-se numa posição singular para cuidar das pessoas com dor, pelo tempo de permanência e continuidade de cuidados e pelas competências técnicas que lhe são conferidas. Assim, assumem um papel vital no processo de tomada de decisão em relação à gestão da dor. Não devem ter falsas crenças na abordagem da mesma, o que pode levar a práticas inadequadas na gestão desta (Samarkandi, 2018).

Na prática de cuidados em enfermagem e incorporado na filosofia da profissão, o alívio da dor é um objetivo fundamental. Os enfermeiros são responsáveis pela avaliação regular da dor, administração de fármacos e monitorização dos resultados. Estas responsabilidades exigem uma percepção do profissional em relação à natureza da dor e à clínica da pessoa (Germossa, et al., 2018).

Os padrões de qualidade dos cuidados de enfermagem expressam a importância de um sistema de registos que devem materializar as carências que a pessoa tem de cuidados, as intervenções de enfermagem desenvolvidas e os resultados sensíveis dessas intervenções (Ritto, et al., 2017).

Para manter um nível de conforto individualizado aceitável é necessária uma avaliação frequente da dor que documente a sua intensidade, devendo-se conhecer as indicações, as contraindicações, os efeitos colaterais e as interações medicamentosas dos fármacos utilizados no controlo da dor (Pandharipande & McGrane, 2022).

A avaliação da dor constitui parte das competências técnicas dos profissionais de saúde, por ser basilar à boa prática e excelência do cuidar. Nos dias de hoje, não são apenas as razões éticas que justificam uma avaliação, prevenção e tratamento da dor uma vez que, para além da pessoa ter direito à ausência de sofrimento, existem outras razões fisiopatológicas associadas à dor não tratada que se assumem como uma prioridade, inclusive de carácter económico e com ganhos em saúde (Batalha, 2016). A dor manifesta-se com um elevado impacto na qualidade de vida da pessoa, do cuidador e da família. Ao promover sofrimento físico e psíquico, leva também à fadiga, anorexia, perturbação da concentração padrão de sono alterado, assim como alterações da libido (Fernandes, 2019).

A IASP reforça a importância dos enfermeiros terem uma compreensão criteriosa da fisiopatologia da dor e realça o papel ímpar que a avaliação desta desempenha na gestão global, onde estes profissionais são basilares (Sonneborn & Williams, 2020).

No contexto de emergência, a gestão da dor é uma componente essencial no cuidar. Porém, é muitas vezes subestimada e não avaliada de forma proporcional ou ajustada à pessoa (Abdolrazaghnejad, et al., 2018).

Na Classificação Internacional para a Prática de Enfermagem, a dor é considerada como uma percepção comprometida, caracterizada por um aumento de sensação corporal desconfortável, referência subjetiva de sofrimento, expressão facial característica, alteração do tónus muscular, comportamento de autoproteção, limitação do foco de atenção, alteração da percepção do tempo, fuga do contacto social, processo de pensamento comprometido, comportamento de distração, inquietação e perda de apetite (Garcia, et al., 2020). Enquanto

foco de atenção de enfermagem, a dor assume e é reconhecida como elementar na investigação enquanto estrutura de mudança e melhoria da prática clínica no exercício da profissão. Neste âmbito, a Ordem dos Enfermeiros (OE) elaborou um Guia integrado na primeira série «Cadernos OE», cuja obra se intitula: “Dor - Guia Orientador de Boa Prática”, que subscreve a mesma conceção, ao reconhecer a relevância da utilização conveniente de normas de boa prática e princípios baseados na evidência (Ordem dos Enfermeiros, 2008). Constitui, assim, um reforço para melhorar e capacitar a decisão clínica dos enfermeiros, que se deparam com a magnitude sintomatológica da dor, elevando esta decisão a uma prioridade, no âmbito das intervenções nos cuidados de enfermagem. A dor contribui substancialmente para a mortalidade, morbidade e incapacidade, afetando o sistema de saúde. A sua alta incidência e prevalência leva ao aumento do consumo de recursos de saúde e uso de antidepressivos, bem como a uma diminuição da produtividade. Quando a dor aguda não é tratada efetivamente, pode resultar numa dor crónica. A capacidade dos profissionais de enfermagem em identificar e gerir a dor aguda é fundamental, tanto para minimizar o score desta, como evitar o seu agravamento e a transição para dor crónica (Martorella, et al., 2017).

A gestão da dor subótima pode contribuir para o aumento da morbidade, limitar a recuperação da pessoa, administração prolongada de opioides durante e após o internamento, aumento dos custos económicos dos cuidados e risco de evolução para dor crónica (Gan, 2017).

A dor pode causar sofrimento físico, emocional e comprometer a capacidade de apoio à família, absentismo laboral, escolar e outras responsabilidades. A dor aguda também prejudica a qualidade de vida da pessoa, podendo afetar o sono e a saúde mental (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Care Services, 2019).

Atualmente, a dor é demonstrada em seis dimensões: fisiológica, que contempla os aspetos físicos, neurológicos e bioquímicos como a transdução, transmissão, modulação, perceção, vias de transmissão, tipos e síndromes que podem divergir na mesma doença ou no evoluir da própria; sensorial, que se refere à intensidade, qualidade e localização da dor; afetiva, traduzida pelas manifestações emocionais relacionadas com a dor; cognitiva, que compreende o significado que se concede à dor, assim como os conhecimentos, as atitudes e crenças sobre a mesma e tudo o que a envolve; comportamental, que tem em consideração respostas comportamentais e corporais; sociocultural, que é multifatorial e envolve fatores como os espirituais, religiosos, familiares, ambientais, socioculturais e contextuais (Batalha, 2016).

Enfatizando a dor como 5º sinal vital, fundamenta-se a exigência de implementação de protocolos de atuação. Qualquer omissão resultante da avaliação desta deve ser considerada prática negligente. A presença de dor, fazendo o seu registo quantificado, eticamente obriga a lidar com este facto com o mesmo valor com que se cuida dos outros sinais vitais, valorando sempre as suas variações (Ritto, et al., 2017).

Escalas da dor

A dor constitui um fenómeno de elevada complexidade e subjetividade subjacente, o que pode constituir uma barreira a sua avaliação fidedigna (Mota, et al., 2020). De acordo com Batalha (2016), a utilização padronizada de instrumentos de avaliação da dor mostra-se crucial para conseguir organizar as experiências da mesma nas pessoas e aplicá-los de forma sistematizada para todos os profissionais de enfermagem. A subjetividade intrínseca à avaliação e quantificação da dor apenas é superada quando a pessoa apresenta capacidade de a denominar e avaliar com precisão (Mota, et al., 2020).

A existência de uma panóplia, com maior ou menor complexidade, de instrumentos de auto e heteroavaliação já usados internacionalmente e validados para a língua portuguesa, é considerável (Ritto, et al., 2017). Nesta dissertação, o foco essencial será a escala visual analógica (EVA), em virtude de ser o instrumento utilizado nos três estudos do *corpus* documental.

Escala Visual Analógica

É importante realçar que os enfermeiros devem participar na avaliação formal dos processos e nos resultados de controlo da dor. A identificação de presença de dor e a sua avaliação revelam-se como uma intervenção diagnóstica por parte da enfermagem, que obriga à criação de um plano ajustado à situação inerente. Por si só, esta é evidência de registo de boa prática clínica (Ordem dos Enfermeiros, 2008).

Esta escala é composta por uma linha vertical ou horizontal (vertical para adultos e horizontal para crianças), onde a metodologia de aplicação pressupõe uma linha de 10 cm de comprimento (Batalha, 2016). Numa extremidade tem a classificação assinalada como “sem dor” e, na oposta, a classificação correspondente a “dor máxima” (Portugal, Ministério da Saúde, Direcção Geral da Saúde, 2003).

A EVA é bastante utilizada para a mensuração da intensidade da dor em todo o mundo. É considerada como um instrumento padrão de “ouro”. Foi demonstrado que a EVA é uma escala válida, confiável e intervalar. Tem alta confiabilidade e repetibilidade de teste e reteste

(Begum & Hossain, 2022). Como atributos psicométricos apresenta, em termos de validade, boa correlação entre apresentação horizontal e vertical (0.99) e validade preditiva antes e após tratamento ($p < 0.001$). Quanto à fiabilidade, apresenta um Test–retest mais favorável entre alfabetizados ($r = 0.94$, $P = 0.001$) do que em analfabetos ($r = 0.71$, $P = 0.001$) e uma boa correlação com escala descritiva (0.71–0.78) e numérica (0.62–0.91) (Batalha, 2016).

A EVA é uma medida subjetiva, validada para dor aguda e crónica. Como já referenciado, os scores são registados através de uma marcação manuscrita, numa linha de 10 cm, que representa um continuum entre "sem dor" e "dor máxima". As medidas, desde o ponto inicial (extremidade esquerda) da escala até à marca assinalada pela pessoa, são classificadas em centímetros e respetiva interpretação da sua dor. Os valores podem ser usados para avaliar a evolução da dor de uma pessoa ou para comparar a dor entre pessoas com condições similares (Delgado, et al., 2018). É, geralmente, de fácil entendimento e execução. Porém, regista-se que entre 3 a 11% das pessoas possam não ter capacidade de completá-la. Todavia, tal facto pode ser minimizado se a ferramenta for escrupulosamente explicada à pessoa. Como desvantagem, ela é unidimensional, além de que, as pessoas podem não entender os requisitos para a sua conclusão, nomeadamente se tiverem deficit cognitivo (Taylor & Fedorczyk, 2020).

Considerada uma escala de auto-avaliação, avalia todos os tipos de dor e é empregue para a população com idade igual ou superior a 6 anos de idade. É de referência na avaliação da dor, por ter a vantagem de não sugerir a pessoa, o que a torna bastante fidedigna (Ritto, et al., 2017).

1.2. Cetamina

A cetamina foi sintetizada por Parke-Davis em 1962 e utilizada pela primeira vez em humanos em 1965. Durante a guerra do Vietname, os militares americanos usaram a cetamina como anestésico tendo, progressivamente, ganho popularidade como fármaco de indução e manutenção anestésica. Atualmente, para além de ser utilizada inapropriadamente em alguns ambientes do foro recreativo (ocorrendo mesmo intoxicações), a cetamina é usada clinicamente para o tratamento da agitação psicomotora no âmbito do pré-hospitalar e serviços de urgência/emergência, depressão e transtornos de humor, enxaqueca crónica, estado de mal epilético e dor (Hoffman, 2022).

A cetamina tem sido, maioritariamente, utilizada com a finalidade de sedação e como agente de indução na intubação traqueal de sequência rápida, apresentado um perfil hemodinâmico seguro (Seak, et al., 2021).

Quando administrada, a cetamina gera um estado cataléptico na pessoa, ficando dissociada do ambiente que a rodeia por ação direta a nível do córtex e sistema límbico. Trata-se de um antagonista do recetor N-metil-D-aspartato (NMDA) não competitivo, que bloqueia o glutamato. Doses baixas (subdoses) e sub-dissociativas promovem analgesia e modulam a sensibilização central, hiperalgesia e melhor tolerância a opioides, através da redução dos reflexos da coluna polissináptica. Este bloqueio dos recetores NMDA reduz a libertação de glutamato ao ligar-se aos recetores de opioides. Trata-se de um fármaco alternativo ou adjuvante para reduzir o consumo dos referidos opioides, nomeadamente em doentes pós-cirúrgicos selecionados. Utiliza-se, eventualmente, na gestão e controlo da tolerância a opioides, na abstinência, na hiperalgesia ou na dor neuropática (Acheson, et al., 2022).

Para doses analgésicas a concentração plasmática de cetamina é, efetivamente, menor e com menos efeitos psicómiméticos, nomeadamente alucinações, quadros confusionais e agitação (Pandharipande & McGrane, 2022). A cetamina induz rapidamente o estado dissociativo, porém, mantém estabilidade do perfil cardiovascular, mantém patência da via aérea e autonomia respiratória (Lin, et al., 2021), tornando-se uma vantagem em pessoas que apresentam uma respiração espontânea eficaz, além de possuir excelentes propriedades broncodilatadoras (Khorsand, 2022). Alguns efeitos idiossincráticos podem ser observados como ação iatrogénica, nomeadamente laringospasmo, sialorreia e broncorreia. A origem destes fenómenos não está esclarecida. O laringospasmo secundário à administração de cetamina é mais frequente em lactentes, regra geral, autolimitado e com duração inferior a um minuto. Já a sialorreia é uma complicação frequente, o que obriga a um posicionamento da pessoa e, por vezes com recurso à aspiração. Em situações mais graves, pode ser necessária a administração de fármacos anticolinérgicos, nomeadamente a atropina (Hoffman, 2022).

Há largos anos que a cetamina mostra evidências como anestésico dissociativo na realização de procedimentos muitos dolorosos. Também na população pediátrica a cetamina emerge como um fármaco alternativo ao tratamento da dor em doses mais reduzidas (Frey, et al., 2019). Estas doses mais baixas, muitas vezes designadas de sub-dissociativas, têm sido usadas no tratamento da dor e depressão aguda. Estas dosagens resultam numa perceção alterada; contudo, permite que a pessoa mantenha um estado de alerta total ou quase total (Hoffman, 2022).

Como reações adversas da administração da cetamina podem surgir efeitos a nível cardiovascular, dependência de fármacos, alucinações e/ou delírio, alterações geniturinárias (disúria, polaquiúria, incontinência urinária, hematúria e nictúria) e, muito raramente, depressão respiratória. Do ponto de vista cardiovascular, a cetamina pode provocar aumento da pressão arterial (PA), aumento da frequência e débito cardíaco aumentando, assim, as necessidades de aporte de oxigénio ao miocárdio. Podem surgir arritmias, descompensação na insuficiência cardíaca (Acheson, et al., 2022). Ainda existe risco acrescido de síndrome coronário agudo, particularmente em pessoas com perfil de risco cardiovascular (Hoffman, 2022). Este aumento do tónus simpático [com ação direta na PA, frequência cardíaca (FC) e débito cardíaco] pode ser benéfico em pessoas com instabilidade hemodinâmica. Contudo, pode revelar-se prejudicial em pessoas com cardiopatia isquémica ou hipertensão. Esses efeitos simpaticomiméticos conduzem ao aumento da pressão da artéria pulmonar e da pressão intracraniana (PIC), efeitos esses que podem ser desfavoráveis em pessoas com hipertensão pulmonar ou PIC elevada (Khorsand, 2022). Num contexto de uso prolongado, o fármaco pode causar dependência, manifestada por tremores, sudorese, palpitações, fadiga, anorexia, calafrios, lacrimejo, ansiedade, alterações do humor, delírios e alucinações. Estas potenciais manifestações, provavelmente acontecem devido à autoindução do metabolismo. A dependência também pode estar relacionada com o bloqueio do recetor de glutamato NMDA provocando, assim, efeitos semelhantes ao álcool e aos opioides (Acheson, et al., 2022).

Outros efeitos adversos passam por manifestações oculares, como é o caso de nistagmo (rotatórios, verticais ou horizontais) (Hoffman, 2022).

Mais recentemente, a cetamina tem sido referenciada como uma escolha válida por múltiplas razões no contexto do pré-hospitalar. Primeiramente, o fármaco apresenta uma farmacocinética favorável – de rápido início de ação, curta duração, dose titulável e janela terapêutica mais abrangente, o que faz dela uma excelente opção e com baixo perfil de risco. Para além disso, a cetamina tem propriedades farmacodinâmicas favoráveis na ausência de choque. Aos seus benefícios analgésicos em ambiente pré-hospitalar acrescentam vantagens na sedação de pessoas agitadas ou ansiosas, na intubação sequencial rápida e manutenção da sedação (Bansal, et al., 2020).

Comparativamente aos opioides, a cetamina apresenta melhor perfil hemodinâmico e o seu uso em doses sub-dissociativas pode minimizar a necessidade de monitorização que impera no uso daqueles. Deste modo, a cetamina administrada pela via IN pode ser usada em contextos onde a monitorização não seja tão exigente, nomeadamente em serviços de

urgência e/ou emergência cujos cenários de multivítimas podem, muitas vezes, constituir um desafio (Andolfatto, et al., 2013).

1.3. Fármacos opioides

Atualmente, em Portugal existe um número reduzido de opioides. A prescrição destes é escassa, em comparação com os restantes países da União Europeia, o que envolve uma rentabilização de recursos e intervenções terapêuticas, usando de forma criteriosa os opioides disponíveis nas suas apresentações de início de ação rápido, de libertação imediata e de ação retardada. A sua aplicação deve ser baseada numa avaliação criteriosa da dor individual da pessoa (Pedro & Silva, 2017).

A ação dos opioides no alívio da dor aguda e severa traduz-se pela ligação do recetor μ -opioide (MOR) no sistema nervoso. Os opioides utilizados na dor aguda variam em relação à semivida e duração da ação. Por exemplo, alguns opioides com semivida curta têm longa duração de ação, pois contêm uma fórmula de libertação sustentada. Uma vantagem do uso de opioides para tratar a dor é que eles têm uma variedade de fórmulas, incluindo oral, EV, transdérmica, IN e intratecal (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Care Services, 2019).

A terapêutica opioide deve ser utilizada em cenários de dor moderada a grave, seja aguda ou crónica, sendo indiferente a etiopatogenia e a reversibilidade ou efetivo tratamento da lesão ou doença subjacente (Pedro & Silva, 2017).

Porém, apesar da variedade do potencial analgésico (como equivalentes em miligramas de morfina), há poucas evidências que sugerem que um analgésico opioide é superior ao outro na sua capacidade de gestão dor aguda ou crónica, ou que opioides mais potentes estão associados a taxas mais altas de efeitos adversos (Murphy, et al., 2018).

Apesar dos opioides não serem todos iguais, existem efeitos adversos idênticos a todos eles: as náuseas e os vômitos são dos mais frequentemente referenciados na literatura. Porém, poderão verificar-se outros efeitos como a obstipação, prurido, sonolência e depressão respiratória (Fernandes, 2019). Um dos motivos mais relevantes para a interrupção da administração dos opioides é a preocupação sobre o perfil de tolerabilidade do fármaco. Dos principais motivos para essa cessação destacam-se os efeitos adversos: a nível gastrointestinal (náuseas, vômitos, tonturas e obstipação); a nível do sistema nervoso central (perturbações cognitivas, sedação e depressão respiratória); prurido e imunossupressão (Ritto, et al., 2017).

Fentanil

O fentanil é um opioide sintético, largamente utilizado desde a sua introdução em 1968. Aferre algumas propriedades farmacocinéticas favoráveis, que passam pelo seu alto potencial analgésico e libertação mínima de histamina (Schwartz & McCollum, 2019). É semelhante a outros fármacos opioides. As moléculas de fentanil têm como alvo recetores opioides no organismo, a maioria dos quais localizados no cérebro, em estruturas neuroanatômicas especializadas, particularmente envolvendo o controlo de emoções e dor (Comer & Cahill, 2019). Este controlo de ação analgésica provém da ativação MOR. O fentanil tem propriedades farmacológicas únicas, incluindo um rápido início de ação e um menor tempo para efeito de pico plasmático (quatro minutos) (Mariano, 2022).

Apresenta, ainda, um potencial significativo na ativação de sinalização associada ao MOR *in vivo* (100 vezes mais potente que a morfina), alta lipossolubilidade e indução da rigidez muscular (Han, et al., 2022). Assume-se como um opioide preferencial nas situações de instabilidade hemodinâmica e tábela de broncospasmo (pois liberta pouca histamina, como já referenciado), além de melhor penetração da barreira hematoencefálica (Pandharipande & McGrane, 2022). O abuso como substância ilícita está a tornar-se uma prática cada vez mais comum. Além disso, o fentanil é comumente associado a outras drogas, como cocaína, metanfetamina, heroína, entre outras (Han, et al., 2022).

É um fármaco que pode permanecer no organismo por um período até 72 horas. Apresenta uma distribuição rápida em tecidos altamente irrigados (por exemplo: cérebro, coração, rins e aparelho gastro intestinal) e uma redistribuição mais lentificada para músculos e tecido adiposo (Pandharipande & McGrane, 2022). Num contexto de emergência, e dependendo da via de administração, o fentanil apresenta um potente efeito analgésico. Apesar de apresentar uma ação de início mais célere, confere uma semivida mais curta (cerca de 30 a 60 minutos), o que obriga a doses de reforço para gestão da dor (Abdolrazaghnejad, et al., 2018). A metabolização faz-se a nível hepático para norfentanil, o metabolito inativo que é, posteriormente, eliminado pela urina. Problemas de insuficiência renal não afetam a sua farmacocinética; porém, as reservas acumuladas no tecido adiposo e outros são mobilizadas após a interrupção de uma perfusão de fentanil e, desta forma, resultam numa sedação prolongada (Pandharipande & McGrane, 2022).

Os efeitos adversos do fentanil assemelham-se aos da heroína, provocando euforia, estados confusionais, depressão respiratória, sonolência, náusea, distúrbios visuais, discinesia, alucinações, delírio, analgesia, obstipação, rigidez muscular, vício, alteração do estado de consciência, hipotensão, coma ou, até mesmo, morte. Quando em associação com álcool e outras drogas (como cocaína e heroína), pode exacerbar sinergicamente os efeitos

adversos do fentanil, podendo surgir cenários clínicos complexos e de difícil gestão. Associando estas substâncias, geram condições deletérias que agravam o prognóstico da pessoa (Gallagher, 2018).

Morfina

Os antigos sumérios já conheciam os efeitos psicológicos do ópio. No entanto, a primeira referência irrefutável ao “sumo da papoila” encontra-se referenciado nos escritos de Teofasto, no século III A.C. No ano de 1803, Serturmer conseguiu isolar e descrever um alcalóide do ópio, ao qual chamou de morfina, inspirado em Morfeu, deus grego do sono (Ritto, et al., 2017). Embora, a morfina também possa ser sintetizada em laboratório, a sua ação passa pela ativação das vias inibitórias descendentes do SNC, assim como a inibição neuronal aferente nocicetiva do sistema nervoso periférico, o que promove uma diminuição geral da transmissão nocicetiva (Haghjooy-Javanmard , et al., 2018).

A Organização Mundial de Saúde recomendou a morfina como um fármaco essencial: além do seu uso como analgésico, apresenta elevada eficácia no alívio e tratamento de várias situações clínicas, como dispneia, tosse, dor ou diarreia. A nível mundial, ela é considerada o opioide de seleção global e amplamente utilizada na gestão de dor moderada a intensa (Almela Rojo, 2020).

A morfina é o opioide de referência, no que se refere à potência analgésica, nomeadamente nos serviços de urgência, no controlo da dor musculoesquelética, abdominal, torácica, gastrite e até cefaleias nas pessoas que não respondem aos fármacos de primeira e segunda linha. Outras situações clínicas que auferem benefício significativo com a administração de morfina é na gestão da dor em cuidados paliativos/fim de vida, entre outros (Barut, et al., 2018).

Ela é considerada o fármaco-padrão na abordagem da dor moderada a intensa, uma vez que: a sua disponibilidade é vasta, a nível mundial; dispõe de uma experiência clínica ampla nas síndromes álgicas, quer agudas, quer crónicas; existem resultados de ensaios clínicos testados, abrangentes em relação à sua farmacodinâmica e farmacocinética; assume diferentes apresentações e formas farmacêuticas, o que possibilita estabelecer uma titulação correta; trata-se de um fármaco com baixo custo económico. Em Portugal, a morfina apresenta-se sob a forma de comprimidos (de libertação prolongada e rápida), solução aquosa para administração oral ou ampolas para administração EV, subcutânea, IM e IN. A sua administração por via EV é muito eficaz e segura. Estudos recentes confirmaram que a

utilização da morfina EV para controlar a dor intensa em doses proporcionais ao regime basal de opioides foi eficaz e não resultou em efeitos adversos significativos (Ritto, et al., 2017).

Com uma semi-vida de 2 a 3,5 horas, a morfina tem uma duração analgésica de 4 a 6 horas sendo, assim, o seu efeito acumulativo pequeno, se não for administrada com intervalos de tempo inferiores a 4 a 10 horas. Assume um efeito analgésico, reduzindo a libertação pré-sináptica do neurotransmissor e hiperpolarizando os neurónios do corno dorsal a nível pós-sináptico evitando, assim, a transmissão da nociceção (Rojo, 2020). A sua metabolização é efetuada no fígado (>90%), sob a forma de diferentes componentes, sendo que apenas um elemento, morfina-3-glucuronídeo, contribui com ação analgésica (Ritto, et al., 2017).

Efeitos adversos comuns, relacionados com a morfina, incluem depressão do sistema nervoso central, náuseas, vômitos, tonturas, retenção urinária e obstipação. Com esta sintomatologia associada habitualmente com a administração de morfina, por segurança prévia, efetua-se a administração com um antiemético (metoclopramida ou o ondansetron) e um laxante. A retenção urinária é um efeito adverso pela administração da morfina, pois esta promove a diminuição do débito urinário decorrente do baixo fluxo renal e secreção aumentada da hormona antidiurética. O aumento do tónus da musculatura lisa involuntária associada ao uso de opioides pode levar a espasmos da bexiga e ao aumento do tónus do esfíncter vesical. Desta forma, conduz a uma limitação no esvaziamento da bexiga, sendo mais propenso na população geriátrica. Outro dos efeitos associado à morfina é a obstipação. Este efeito ocorre por meio da estimulação dos recetores mu-opioides no plexo mioentérico, que, por sua vez, inibe o esvaziamento gástrico e reduz o peristaltismo (Murphy, et al., 2022).

Nos insuficientes renais, a eliminação dos metabolitos da morfina está significativamente alterada. Nomeadamente na população geriátrica, pode ter um efeito cumulativo, não só pela diminuição do fluxo renal em contexto da senescência, mas também pela desidratação crónica da pessoa (Ritto, et al., 2017).

No entanto, não é possível dissociar o seu efeito analgésico benéfico da ação potencialmente aditiva, manifestada por tolerância e dependência. Alcançar a capacidade de desagregar a potência analgésica da morfina versus a sua ação aditiva/viciante, levaria o alívio analgésico a um problema menor na abordagem da dor. Estes estados aditivos caracterizam-se pelo consumo compulsivo fármaco/droga, que apesar das graves consequências negativas a que é cometida, como doenças, negligências das obrigações sociais e familiares, assim como necessidade de acometer ações dolosas para obtenção da substância (Almela Rojo, 2020).

1.4. Administração intranasal de fármacos

A administração pela via IN é, nos dias de hoje, objeto de interesse na área de investigação. A via IN, nomeadamente na parte superior da cavidade nasal é uma região onde a mucosa é grandemente vascularizada (Pansini, et al., 2021). A administração de fármacos IN, em contraste com a administração sistémica, apresenta uma alternativa promissora que permite a utilização de doses terapêuticas ao SNC, contornando a barreira hematoencefálica (BHE). Comparativamente com as abordagens convencionais de administração de fármacos, a IN constitui um método não invasivo, para atingir diretamente o SNC através dos nervos olfatório ou trigémeo. Cada fármaco promove diferentes mecanismos de transporte, compreendendo vias intracelulares e extracelulares, da cavidade nasal para as áreas superiores do cérebro (Keller, 2022). A via IN é, efetivamente, ajustada para a administração de fármacos minimamente invasivos, pois a mucosa das vias aéreas exibe uma excelente permeabilidade e eficiente absorção (Gänger & Schindowski, 2018). A ação principal das moléculas administradas por esta via sugere ser a difusão extracelular e a convecção para os espaços perineural e perivascular, apresentando aqui uma ligação aos compartimentos cranianos (Wang, et al., 2019).

Esta via promove múltiplas vantagens comparativamente às vias convencionais, como o caso da via oral, por ser não invasiva e de fácil acesso para administração de fármacos. Estes fármacos de ação sistémica, administrados pela via IN, são rapidamente absorvidos e mostram um rápido início de ação. A célere absorção deve-se à excelente vascularização da mucosa anteriormente mencionada (Keller, 2022).

A prevenção do efeito metabólico de primeira passagem pode levar a uma maior biodisponibilidade. Promove um canal direto para o fármaco ingressar no SNC e circulação sistémica, além de estabelecer um bypass ao metabolismo de primeira passagem pelo fígado, promovendo um início de ação idêntica à administração de fármacos endovenosa (Pansini, et al., 2021).

As membranas celulares, como a mucosa nasal ou a BHE, detêm uma dupla camada lipídica. Fármacos que são lipofílicos podem transpor essas membranas com maior celeridade. Os que apresentam baixo peso molecular tendem a oferecer melhor biodisponibilidade e efeito sistémico comparativamente com os de alto peso molecular ou hidrofílicos, pois estes passam mais facilmente através da membrana celular para o sistema vascular. Desta forma, atingem a corrente sanguínea mais rapidamente e com maior biodisponibilidade, pois ignoram o metabolismo de primeira passagem (isto é, as moléculas não sofrem absorção pelo sistema gastrointestinal e metabolismo pelo fígado antes de atingirem a corrente sanguínea) (Wang, et al., 2019).

A cetamina possui efeitos analgésicos e a sua administração IN é uma opção válida. De facto, a rápida absorção sistémica, combinada com a facilidade de acesso, torna essa via atraente. Quando administrada em doses baixas e repetidas, a cetamina previne o aumento da sensibilidade à dor e da tolerância a opioides. Como se assemelha aos opioides (caso da morfina ou fentanil), mas com menor incidência de depressão respiratória, a cetamina é, atualmente, cada vez mais utilizada (Gao, et al., 2016).

Os opioides continuam a ser um pilar para o tratamento da dor em várias pessoas com dor aguda. No entanto, as recomendações sugerem a utilização de doses efetivas mais baixas, devido a preocupações de segurança que incluem depressão do estado de consciência e respiratório, delírio, hipotensão, náuseas e/ou vômitos, retenção urinária, prurido, imunossupressão e desenvolvimento de tolerância (Pandharipande & McGrane, 2022).

A utilização de opioides está associada a múltiplos efeitos adversos, que variam de leves a graves. A dependência e a depressão respiratória são efeitos secundários, com consequências perigosas. A depressão respiratória que lhe está associada pode ser fatal, especialmente quando existe abuso, sobredosagem, associados a sedativos, álcool ou quando combinados com substâncias ilícitas (Algera, et al., 2019).

Foi neste contexto que se nos impôs a necessidade de investigar sobre a administração IN de um medicamento não opioide com os opioides EV e IN, tendo-se elaborado a seguinte questão: “Será que a administração da cetamina intranasal é mais eficaz que a administração de opioides EV e IN na gestão da dor aguda?”. Nesta sequência, estabeleceu-se como objetivo determinar se a cetamina intranasal é mais eficaz que os opioides EV ou IN nas pessoas com dor aguda, no que diz respeito aos *outcomes* alívio da dor e efeitos adversos. Efetuou-se uma revisão sistemática da literatura sobre a temática, recorrendo a diversos motores de busca científica: Google Académico, Scielo, PUBMED; Cochrane Central Register of Controlled Trials Database of Abstracts of Reviews of Effects, Business Source Complete, ERIC, Regional Business News NHS Economic Evaluation Database, Academic Search Complete, MedicLatina, Health Technology Assessments, Nursing & Allied Health Collection: Comprehensive, Library, Information Science & Technology Abstracts, Cochrane Methodology Register, Cochrane Database of Systematic Reviews (via EBSCO).

Foram selecionados estudos publicados entre janeiro de 2012 e maio de 2022, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão antecipadamente definidos. Dois revisores avaliaram a qualidade dos estudos, baseando-se na grelha para avaliação crítica, descrevendo um ensaio clínico prospetivo, aleatorizado e controlado (Carneiro, 2008).

A presente dissertação de mestrado denomina-se: “Eficácia da Administração da Cetamina Intranasal na Gestão da Dor Aguda: Uma Revisão Sistemática da Literatura”. Seguidamente aborda-se a metodologia utilizada, os resultados e a discussão dos mesmos. Por fim, apresentam-se as conclusões e implicações para a prática da administração IN, avaliando a eficácia do uso da cetamina versus opioides, tendo por base os resultados desta revisão.

2. Metodologia

A revisão sistemática da literatura (RSL) é definida como uma revisão de estudos, realizada através de uma abordagem metódica, com recurso a um método definido, com o objetivo de minimizar o erro nas conclusões, devendo os investigadores seguir os mesmos passos (Pereira & Bachion, 2006). São de uma utilidade major, pois identificam toda a informação relevante sobre determinado conteúdo. Esta metodologia de um trabalho em investigação científica oferece-lhe uma maior credibilidade comparativamente a uma revisão narrativa (Braga & Melo, 2009).

Esta metodologia permite agregar a melhor evidência disponível para a prática clínica e, em simultâneo, é essencial no desenvolvimento da prática baseada na evidência em enfermagem, destacando-se como uma mais valia no conhecimento do “estado da arte” (Santos & Cunha, 2013). Através da aplicação de métodos sistemáticos e explícitos, procura-se reduzir a existência de viés e apresentar assim resultados mais fiáveis a partir dos quais se podem tirar conclusões e delinear decisões (Higgins, et al., 2020).

Sendo assim, com o objetivo de sistematizar o estado do conhecimento sobre a eficácia da administração da Cetamina intranasal Versus Opioides, realizou-se um estudo suportado nos princípios metodológicos de uma RSL, com base nas orientações do Cochrane Handbook (Higgins, et al., 2020). Aplicaram-se os sete passos recomendados pelos autores: 1 – Formulação/ problema; 2 – Localização e seleção dos estudos; 3 – Avaliação crítica dos estudos; 4 – Colheita de dados; 5 – Análise e apresentação dos dados; 6 – Interpretação dos resultados; 7 – Aperfeiçoamento e utilização. Seguindo esta orientação, foi possível identificar os principais RCT's (*Randomised Controlled Trials*), metanálises de ensaios clínicos e revisões sistemáticas que permitissem responder à questão de investigação.

2.1. Formulação/ problema

Na elaboração da questão de investigação, utilizamos o método PI[C]OD (Higgins, et al., 2020).

Na definição da questão de partida, devem considerar-se vários elementos chave, sugerindo que seja elaborada com base na população/participantes, na intervenção, na comparação (se esta existir), nos resultados a serem medidos e no desenho de estudo (Bettany-Saltikov, 2012).

Baseando-se na análise dos pressupostos teóricos, definiu-se a seguinte questão:

“Será que a administração da cetamina intranasal é mais eficaz que a administração de opioides endovenosos e intranasais na gestão da dor aguda?”

Realizámos uma revisão da literatura no motor de busca Google, com o objetivo de identificar os termos mais utilizados nos artigos científicos alusivos a esta temática, com a intenção de definir as palavras-chave preliminares do estudo.

Após leitura de vários artigos, foram definidos os seguintes: “Prehospital Emergency Care”, “Analgesics Opioid”, “Morphine”, “Fentanyl”, “Ketamine” e “Intranasal Administration”.

Após esta fase, foi confirmado se as palavras-chave constituíam descritores MeSH, utilizando a plataforma informática MeSH *Browser*, obtendo-se como resultado os seguintes termos MeSH: “*emergency medical services*”; “*fentanyl*”; “*morphine*” “*analgesics, Opioid*”; “*ketamine*”; “*administration, intranasal drug*”; “*intranasal administration*” e “*pain*”.

2.2. Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão e exclusão numa RSL de qualidade devem ser definidos de forma meticulosa e clara, antes da pesquisa, para que possam ser incluídos todos os estudos pertinentes e excluídos os insignificantes (Bettany-Saltikov, 2012).

Tendo como objetivo direcionar a pesquisa e a seleção da literatura científica para a exatidão dos resultados face à questão apresentada, no processo de escolha dos estudos, foram definidos os critérios de inclusão e de exclusão.

O que diferencia uma revisão sistemática (RS) de uma narrativa é a especificação dos critérios de elegibilidade. Tendo por base a questão PI[C]OD, estes critérios de elegibilidade são expressos a partir do consentimento de um conjunto de aspetos da questão, da especificação do tipo de desenho, dos participantes e das comparações (Higgins, et al., 2020).

Foram definidos e aplicados critérios de seleção (tabela 1) mais pormenorizados, com o intuito de limitar os artigos em estudo.

Como critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados RCT's ou RSL. Os mesmos deveriam fazer referência à administração de cetamina IN ou opioides (morfina ou fentanil) IN, EV em pessoas com idade igual ou superior a 18 anos, com dor aguda.

Apesar de, na pesquisa, existirem estudos que aludiam à utilização de opioides (morfina e fentanil) IN, EV e da cetamina IN, foram excluídos os que ostentavam os seguintes critérios: idades inferiores a 18 anos, doentes terminais, pessoas com dor crónica e os que não se refiram ao tratamento da dor.

Tabela 1 – Critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos estudos

| Critérios de seleção | Critérios de inclusão | Critérios de exclusão |
|-----------------------------|---|---|
| Participantes | Pessoas com dor aguda | Idade <18 anos Doentes terminais Pessoas com dor crónica |
| Intervenções | Tratamento da dor | Todos os estudos que não se refiram ao tratamento da dor |
| Comparações | Comparação da administração de cetamina IN <i>Versus</i> opioides (morfina e fentanil) IN ou EV | Todos os estudos que não comparem os grupos dos critérios de inclusão |
| “Outcomes” | Estudar as variáveis - Alívio da dor - Efeitos adversos | Todos os estudos que não analisem as variáveis de inclusão |
| Desenho | Estudos experimentais e quasi-experimentais Revisões sistemáticas com e sem metanálise | Outros desenhos para além dos de inclusão |

2.3. Estratégia de busca dos estudos

Sousa e Branco (2013) refere que a estratégia de pesquisa a utilizar deve ser relatada detalhadamente, com inclusão de bases de dados usadas, os descritores, as palavras-chave e os operadores booleanos.

As pesquisas efetuadas integraram os estudos datados entre janeiro de 2012 e 31 de maio de 2022, nos idiomas português, inglês e espanhol, recorrendo a diversos motores de busca científica: Google Académico; Scielo; PUBMED; Cochrane Central Register of Controlled Trials Database of Abstracts of Reviews of Effects, Business Source Complete, ERIC, Regional Business News NHS Economic Evaluation Database, Academic Search Complete, MedicLatina, Health Technology Assessments, Nursing & Allied Health Collection: Comprehensive, Library, Information Science & Technology Abstracts, Cochrane Methodology Register, Cochrane Database of Systematic Reviews (via EBSCO).

Os descritores utilizados foram: “*Emergency Medical Services*”; “*Ketamine*”; “*Analgesics, Opioid*”; “*Morphine*”; “*Fentanyl*”; “*Administration Intranasal Drug*”; “*Intranasal Administration*”; e “*Pain*”, tendo sido adotada a seguinte estratégia de pesquisa nas bases de dados acima referidas:

#1 MeSH descriptor “*Emergency Medical Services*” (explode all trees)

#2 MeSH descriptor “*Analgesics, Opioid*” (explode all trees)

#3 MeSH descriptor “*Morphine*” (explode all trees)

#4 MeSH descriptor “*Fentanyl*” (explode all trees)

#5 MeSH descriptor “*Ketamine*” (explode all trees)

#6 MeSH descriptor “*Administration Intranasal Drug*” (explode all trees)

#7 MeSH descriptor “*Intranasal Administration*” (explode all trees)

#8 MeSH descriptor “*Pain*” (explode all trees)

#9 (#1 AND #2 OR #3 OR #4 OR #5 AND #6 OR #7 AND #8) (explode all trees)

A estratégia de busca utilizou os termos acima citados, conjugando-os com os operadores booleanos na seguinte forma: (*emergency medical services*) AND (*analgesics, opioid OR morphine OR fentanyl OR ketamine*) AND (*administration, intranasal drug OR intranasal administration*) AND (*pain*) nos motores de busca Pubmed, EBSCO e B-ON.

Os descritores supracitados, em língua portuguesa, em inglês e espanhol, foram utilizados também em motores de busca científicos, nomeadamente a Pubmed, o Google Académico, com o objetivo de realizar uma pesquisa mais profunda sobre autores, bem como para a obtenção dos textos completos das publicações anteriormente identificadas.

Foi, ainda, revista a bibliografia dos artigos retidos, com a finalidade de identificar potenciais artigos relevantes não encontrados nas bases de dados.

2.4. Seleção dos estudos

Esta seleção foi realizada por dois investigadores que, por consenso, decidiram quais os estudos a incluir. Posteriormente, foram obtidas as publicações completas dos mesmos, para análise posterior (Higgins, et al., 2020).

A primeira amostra de estudos foi de 100625. Contudo, devido ao tamanho da amostra, foram aplicados limitadores de pesquisa, considerando-se apenas os que contemplassem os seguintes requisitos:

1. Data de publicação – janeiro de 2012 a 31 de maio de 2022
2. Participantes com idades >18 anos
3. Estudos humanos

Na tabela abaixo (tabela 2) apresentamos os estudos que foram identificados após introdução dos descritores nos motores de busca científica. Os motores de busca científica EBSCO, Pubmed e B-ON – Online Knowledge foram identificados como S1, S2 e S3, respetivamente. Os resultados são apresentados segundo o motor de busca científica.

Tabela 2 – Estudos que foram identificados a partir da introdução dos descritores

| | Motor de busca científica | Frase booleana | Artigos identificados | Artigos após aplicação do limitador data publicação |
|----|---|---|------------------------------|--|
| S1 | EBSCO (Cochrane Central Register of Controlled Trials Database of Abstracts of Reviews of Effects, Business Source Complete, ERIC, Regional Business News NHS Economic Evaluation Database, Academic Search Complete, MedicLatina, Health Technology Assessments, Nursing & Allied Health Collection: Comprehensive, Library, Information Science & Technology Abstracts, Cochrane Methodology Register, Cochrane Database of Systematic Reviews) | SU Emergency Medical Services AND SU Analgesics, Opioid OR SU Fentanyl OR SU Ketamine AND SU Administration, Intranasal OR SU Intranasal Administration AND SU Pain | 86768 | 3770 |
| S2 | Pubmed | (Emergency Medical Services) AND (Analgesics, Opioid OR Morphine OR Fentanyl OR Ketamine) AND (Administration, Intranasal Drug OR Intranasal Administration) AND (Pain) | 1228 | 510 |
| S3 | b-on – Online Knowledge Library (Elsevier - Science Direct Scopus) | (Emergency Medical Services) AND (Analgesics, Opioid OR Morphine OR Fentanyl OR Ketamine) AND (Administration, Intranasal Drug OR Intranasal Administration) AND (Pain) | 12629 | 2037 |

Após a aplicação dos limitadores, a amostra ficou reduzida a 6058 estudos. Procedeu-se a nova seleção dos artigos, cujos títulos e resumos foram analisados, para refinar todo o processo realizado. Esta seleção teve por base os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, que constituem o teste de relevância inicial ou teste de relevância

I (tabela 3). Este é constituído por uma lista de questões que devem ser respondidas pelo avaliador, afirmando ou negando a questão em causa. Quando a questão for negada, o estudo deve ser excluído da revisão (Pereira & Bachion, 2006).

Tabela 3 – Teste de Relevância I

| Referência do estudo: | | |
|---|-----|-----|
| Questões | Sim | Não |
| 1. O estudo está de acordo com o tema investigado? | | |
| OPERACIONALIZAÇÃO | | |
| <ul style="list-style-type: none"> O estudo aborda a eficácia da cetamina IN e de opioides (morfina, fentanil) IN, EV, no tratamento da dor aguda. | | |
| 2. O estudo foi publicado dentro do tempo estipulado? | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Estudos publicados entre 1 de janeiro de 2012 e 31 de maio de 2022 | | |
| 3. O estudo foi publicado no idioma estipulado para o projeto? | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Português Inglês Espanhol | | |
| 4. O estudo encontra-se disponível em <i>full text</i> ? | | |
| 5. O estudo envolve seres humanos? | | |

Fonte: Adaptado de Pereira & Bachion (2006)

Após a aplicação do teste de Relevância I foram excluídos 6051 estudos, tendo a amostra ficado circunscrita a 7.

Os estudos selecionados (n=7) através da aplicação do teste de relevância I, devem ser submetidos a avaliação por dois investigadores, de forma independente, aplicando o teste de relevância II (tabela 4), constituído por questões que devem ser respondidas afirmando ou negando a questão em causa. Quando a questão for negativa, o estudo deve ser excluído da revisão (Pereira & Bachion, 2006).

Nesta organização inicial, consideramos o tipo de desenho metodológico dos estudos, baseando-nos na classificação proposta por Fortin (2009) e também, resumidas as dimensões de cada estudo (número de estudos incluídos nas revisões, número de participantes nos estudos primários), assim como o seu objetivo, os principais resultados obtidos e as formas de intervenção propostas.

Tabela 4 – Teste de Relevância II

| Referência do estudo: | | |
|--|-----|-----|
| Questões | Sim | Não |
| 1. O estudo está de acordo com o tema investigado? | | |
| OPERACIONALIZAÇÃO <ul style="list-style-type: none"> • INCLUIR <ul style="list-style-type: none"> ○ Vítimas com dor aguda • EXCLUIR <ul style="list-style-type: none"> ○ Idade <18 anos ○ Doentes terminais ○ Vítimas com dor crónica | | |
| 2. O desenho do estudo vai de encontro com o predefinido? | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • INCLUIR <ul style="list-style-type: none"> ○ Estudos experimentais e quasi-experimentais ○ Revisões sistemáticas com e sem metanálise • EXCLUIR <ul style="list-style-type: none"> ○ Outros desenhos para além dos de inclusão | | |
| 3. O estudo foi publicado dentro do tempo estipulado? | | |
| Estudos publicados entre 1 de janeiro de 2012 e 31 de maio de 2022 | | |
| 4. O estudo foi publicado no idioma estipulado para o projeto? | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Português • Inglês • Espanhol | | |
| 5. Estudo envolve seres humanos? | | |
| 6. Os <i>outcomes</i> do estudo vão de encontro com o predefinido? | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • INCLUIR <ul style="list-style-type: none"> ○ Estudos que estudem as variáveis: Alívio da dor; Efeitos adversos; Duração do efeito analgésico; Necessidade de nova administração de analgésico • EXCLUIR <ul style="list-style-type: none"> ○ Todos os estudos que não analisem as variáveis de inclusão | | |

Fonte: Adaptado de Pereira & Bachion (2006)

Após a aplicação do Teste de Relevância II, foram eliminados 4 estudos, ficando a nossa amostra reduzida a 3. Na tabela 5, apresentamos os resultados após aplicação do teste.

Tabela 5 – Resultados da aplicação do Teste de Relevância II

| Referência do estudo | | Questão 1 | | Questão 2 | | Questão 3 | | Questão 4 | | Questão 5 | | Questão 6 | | Reúne critérios para avaliação da qualidade metodológica | |
|----------------------|------------------------------|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|--|-----|
| | | Sim | Não | Sim | Não | Sim | Não | Sim | Não | Sim | Não | Sim | Não | Sim | Não |
| S2 | Andolfatto, et al. (2019) | x | | | x | x | | x | | x | | x | | | x |
| S3 | Farnia, et al. (2016) | x | | x | | x | | x | | x | | x | | x | |
| S3 | McMullan, et al. (2020) | x | | | x | x | | x | | x | | x | | | x |
| S1 | Mozafari, et al. (2019) | x | | x | | x | | x | | x | | x | | x | |
| S2 | Nasr Isfahani, et al. (2022) | x | | x | | x | | x | | x | | x | | x | |
| S3 | Pouraghaei, et al. (2020) | x | | x | | x | | x | | x | | | x | | x |
| S1 | Shimonovich, et al (2016) | x | | x | | x | | x | | x | | | x | | x |

Na figura 1, apresentamos o diagrama com o processo de seleção dos estudos, onde podemos compreender todo o percurso até à amostra final.

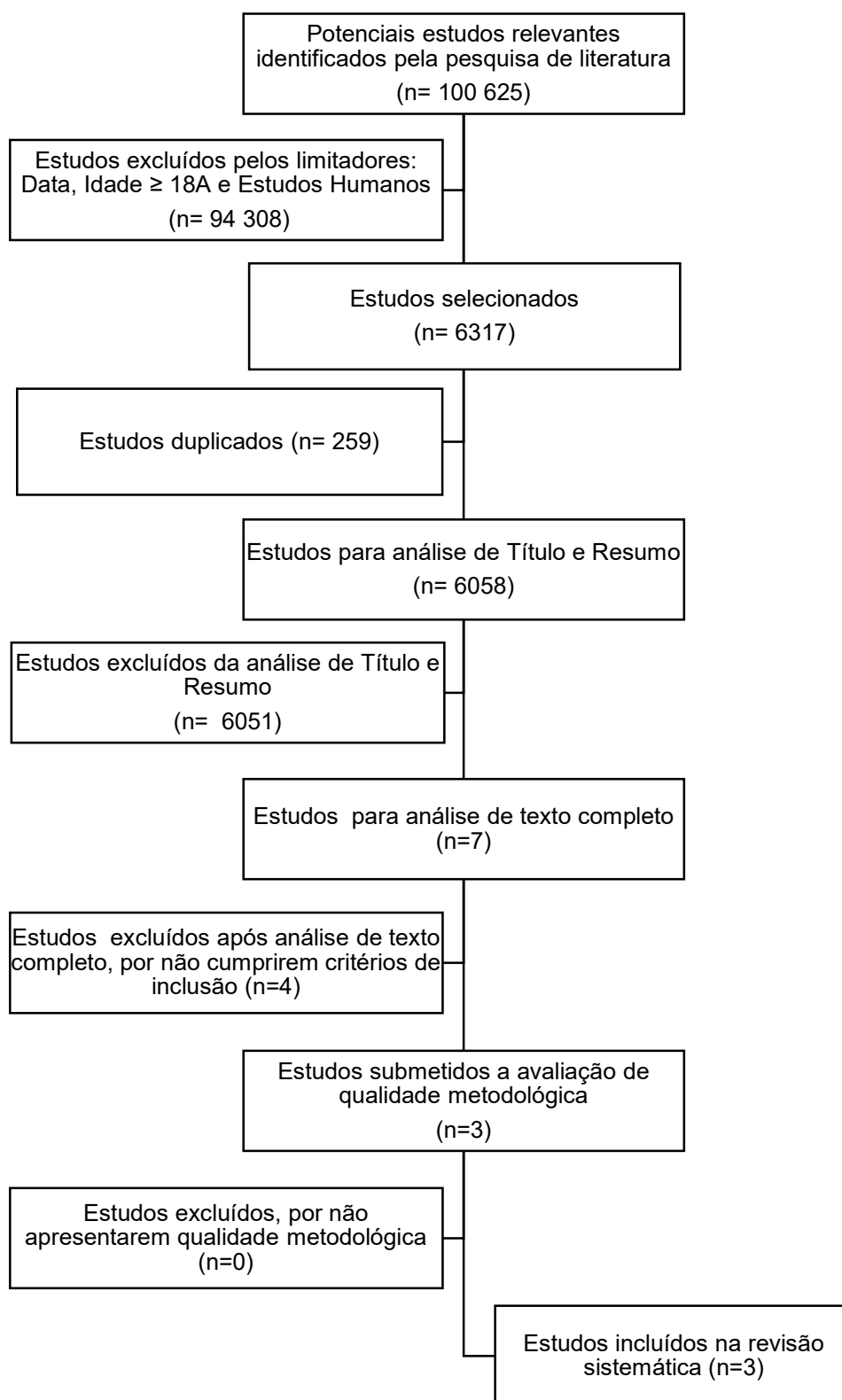


Figura 1 – Diagrama com o processo de seleção dos estudos

2.5. Análise crítica dos estudos

As fontes primárias e secundárias que sustentam a evidência científica deste estudo são:

- Para Bugalho & Carneiro (2004), as fontes primárias envolvem, basicamente, os artigos e estudos originais publicados na literatura, nas bases de dados já referenciadas, unicamente ensaios aleatorizados, prospetivos e controlados (RCT). A seleção de RCT deveu-se ao facto de este possuir o desenho ideal para medir a eficácia de uma intervenção, pois o investigador controla a formação da amostra e a aleatorização da intervenção para o grupo experimental (e não placebo), obtendo dois grupos em tudo semelhantes, exceto na intervenção;

- A seleção de artigos científicos foi efetuada - adicionalmente - em fontes secundárias de informação, que se definem como aquelas que, tendo selecionado os artigos, ensaios e estudos nas bases de dados primárias, efetuam sobre eles uma avaliação crítica baseada na sua estrutura metodológica, criando apenas aquelas que, pela sua validade, importância e relevância para a prática clínica, conferem a evidência mais válida (Julião, et al., 2010).

Segundo Bugalho e Carneiro (2004), as revisões sistematizadas que tenham os resultados analisados estatisticamente são designadas por meta-análises (MA). A opção de seleção entre RS ou MA é que as últimas integram, na hierarquia da força da evidência científica, o grau mais elevado.

Um passo essencial na base científica para a elaboração deste trabalho foi a avaliação crítica da evidência científica, no que se refere à validade, importância e aplicabilidade dos resultados. Para tal, foram utilizadas grelhas, sendo específicas conforme o tipo de estudo que se pretendeu analisar: ensaios clínicos e revisões sistematizadas que deram garantias à qualidade metodológica e científica dos estudos que serviram de suporte a este trabalho, de modo a evitar que as conclusões do mesmo pudessem ser colocadas em causa. Utilizou-se o seguinte instrumento: a “Grelha para avaliação crítica de um estudo, descrevendo um ensaio clínico prospetivo, aleatorizado e controlado” (tabela 6), do Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência da Faculdade de Medicina de Lisboa (Carneiro, 2008).

A tabela 6 é composta por questões, cujas respostas aos estudos em análise tiveram que responder detalhadamente, para que pudessem ser incluídos ou excluídos da análise final (Carneiro, 2008).

Tabela 6 – Grelha para avaliação crítica de um estudo, descrevendo um ensaio clínico prospetivo, aleatorizado e controlado

| VALIDADE DOS RESULTADOS | S | ? | N | n/a |
|--|--|----------|----------|------------|
| 1. A gama de doentes foi bem definida? | 2 | 1 | 0 | n/a |
| 2. O diagnóstico da doença estava bem caracterizado? | 2 | 1 | 0 | n/a |
| 3. Os critérios de inclusão e exclusão são lógicos e claros? | 2 | 1 | 0 | n/a |
| 4. Os doentes foram aleatorizados? | 2 | 1 | 0 | n/a |
| 5. A aleatorização foi ocultada? | 2 | 1 | 0 | n/a |
| 6. Os doentes foram analisados nos grupos para os quais tinham sido aleatorizados inicialmente (intenção-de-tratar)? | 2 | 1 | 0 | n/a |
| 7. O método de aleatorização foi explicado? | 2 | 1 | 0 | n/a |
| 8. A dimensão da amostra foi estatisticamente calculada? | 2 | 1 | 0 | n/a |
| 9. Os doentes nos grupos em comparação eram semelhantes em termos dos seus fatores de prognóstico conhecidos? | 2 | 1 | 0 | n/a |
| 10. Com exceção do tratamento em estudo, todos os doentes foram tratados da mesma maneira? | 2 | 1 | 0 | n/a |
| 11. Foi ocultado aos doentes o grupo a que pertenciam? | 2 | 1 | 0 | n/a |
| 12. Foram ocultados aos investigadores os grupos em estudo? | 2 | 1 | 0 | n/a |
| 13. Foram ocultados aos analisadores dos dados os grupos em estudo? | 2 | 1 | 0 | n/a |
| 14. O seguimento (follow-up) final foi superior a 80%? | 2 | 1 | 0 | n/a |
| IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS | | | | |
| 15. A dimensão do efeito terapêutico (RRR, RRA, NNT) foi importante? | 2 | 1 | 0 | n/a |
| 16. A estimativa do efeito é suficientemente precisa (IC)? | 2 | 1 | 0 | n/a |
| 17. Esse efeito tem importância clínica? | 2 | 1 | 0 | n/a |
| APLICABILIDADE DOS RESULTADOS | | | | |
| 18. Os doentes do estudo são semelhantes aos da prática clínica do médico individual? | 2 | 1 | 0 | n/a |
| 19. Foram considerados todos os resultados clínicos importantes? | 2 | 1 | 0 | n/a |
| 20. Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação? | 2 | 1 | 0 | n/a |
| Marcar o código apropriado: | 2 – Resposta afirmativa = sim 1 – Pouco claro/possivelmente 0 – Resposta negativa = não n/a – Não aplicável | | | |

Score total (soma dos scores atribuídos) _____ [A]
 Nº de questões aplicáveis (máx. 20) _____ [B]
 Score máximo possível (2 x B) _____ [C]
 CLASSIFICAÇÃO FINAL (A/C em %) _____ %

Fonte - Carneiro, A. V. (2008). Como avaliar a investigação clínica. O exemplo da avaliação crítica de um ensaio clínico. *GE - Jornal Português de Gastrenterologia*, 15, 30-36.

Para cada uma das questões das grelhas de análise foi dada uma de quatro tipos de respostas possíveis: sim, pouco claro/possivelmente, não ou não aplicável. A cada uma destas respostas foi atribuído um valor numérico de 2,1 ou 0 (Vaz et al., 2010).

Cada artigo foi então classificado através de um score, composto pela soma de todos os scores atribuídos às questões individuais, normalizado para o número de questões aplicáveis ao estudo específico, sendo a classificação final a razão entre o score total e o máximo aplicável (Vaz et al., 2010).

Individualmente, dois investigadores realizaram a análise crítica dos estudos. Em nenhum momento deste processo qualquer investigador teve conhecimento dos resultados da análise do outro, tal como referenciado por Higgins, et al., (2020), havendo um terceiro investigador, para desempate, caso as opiniões fossem divergentes (critério de desempate) (Bugalho & Carneiro, 2004).

Com uma pontuação de 75% ou mais, os estudos foram classificados como sendo considerados de boa qualidade. Com pontuação inferior a 75%, os estudos foram excluídos, por não terem qualidade para serem considerados para a prática clínica (Carneiro, 2008). No anexo I, encontra-se a grelha de avaliação crítica de cada um dos estudos incluídos, com o respetivo score alcançado.

Neste estudo, a hierarquização da evidência científica baseou-se numa adaptação das recomendações do Centre for Evidence Based Medicine, de Oxford, Reino Unido, sugerida por Vaz e colaboradores. A teoria classifica as recomendações como de boa (grau 1) ou de má (grau 2) qualidade, de acordo com o tipo de evidência científica que forma a sua base, classificado em graus de qualidade decrescente de A a D: uma recomendação classificada como de grau A é considerada ser fundamentada em evidência de alta qualidade; por sua vez, uma de grau D é fundamentada em evidência de baixa qualidade (Vaz, et al., 2010).

Esta classificação dos níveis de evidência que servem de base aos graus de recomendação está patenteada na tabela abaixo (tabela 7) (Roque, et al., 2007).

Tabela 7 - Níveis de evidência e graus de recomendação

| Grau de recomendação | Nível de evidência | Análise metodológica |
|----------------------|--------------------|--|
| A | 1a | RS* (com homogeneidade [†] interna) de EACs [§] |
| | 1b | EACs individuais (com IC [#] curtos) |
| | 1c | Todos ou nenhuns [¶] |
| B | 2a | RS* (com homogeneidade [†] interna) de estudos de coorte |
| | 2b | Estudos de coorte individuais (incluindo EACs [§] de baixa qualidade, por ex. <80% de follow-up) |
| | 2c | Investigação sobre resultados (“ <i>outcomes</i> research”) ^{§§} e estudos ecológicos |
| | 3a | RS* (com homogeneidade [†] interna) de estudos caso controlo |
| | 3b | Estudos caso-controlo individuais |
| C | 4 | Estudos de séries de casos (e também estudos coorte e caso-controlo de baixa qualidade ^{**}) |
| D | 5 | Opinião de peritos sem explicitação prévia da metodologia de avaliação crítica da evidência, ou baseada em investigação básica (extrapolações), ou em “princípios primários” ^{††} |

NOTAS REFERENTES À TABELA

#IC: intervalos de confiança

§EAC: ensaio(s) aleatorizado(s) e controlado(s) (RCT: randomized controlled trials).

§§A investigação sobre resultados (“*outcomes* research”) consiste nos estudos de coorte de doentes com idêntico diagnóstico (AVC, EAM, etc.) que relacionam os seus resultados clínicos (clinical *outcomes*), sejam eles a mortalidade, morbilidade, eventos, etc., com os cuidados médicos recebidos (aspirina, cirurgia, reabilitação); este tipo de investigação não utiliza EACs pelo que se torna impossível a atribuição de efetividade a uma determinada manobra terapêutica. A vantagem desta abordagem é que nos permite reconhecer se os *outcomes* esperados correspondem aos encontrados na clínica diária.

†Homogeneidade: baixo grau de heterogeneidade na direção e magnitude dos resultados dos estudos individuais nela incluída.

††Por princípios primários entendem-se os conceitos fisiopatológicos que presidem à prática médica (controle da tensão arterial em doentes com dissecção da aorta, por exemplo); como é óbvio, estes princípios, se não testados em estudos rigorosos, podem conduzir, por vezes, a práticas erradas.

*RS: revisões sistematizadas. Uma RS é uma revisão bibliográfica e científica sobre um determinado tema, executada de tal maneira que os viéses se encontram reduzidos ao máximo. A característica fundamental de uma revisão sistematizada é a explicitação clara e não ambígua dos critérios utilizados para a seleção, avaliação crítica e inclusão da evidência científica naquela. Deste modo, uma revisão sistematizada apresenta objetivos formais e precisos e os critérios de inclusão (e exclusão) dos estudos são explicitados detalhadamente. A revisão sistematizada não apresenta, habitualmente, nenhuma representação gráfica determinada.

¶Quando todos os doentes faleciam antes do tratamento estar disponível, mas alguns agora sobrevivem com ele; ou quando alguns doentes faleciam antes do tratamento estar disponível, mas nenhum agora morre quando o faz.

Fonte: Roque, A., Bugalho, A., & Carneiro, A. V. (2007). Manual de Elaboração, Disseminação e Implementação de Normas de Orientação Clínica. Lisboa: Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência - Faculdade de Medicina de Lisboa. Acedido em:

<http://www.cembe.org/avc/pt/docs/Manual%20de%20NOCs%20CEMBE%202007.pdf>

Como ficou evidente nas tabelas anteriores, os graus de recomendação envolvem quatro níveis, por ordem decrescente de validade (A, B, C e D). A tabela 8 apresenta uma síntese baseada no tipo de estudos subjacentes.

Tabela 8 – Graus de recomendação

| | |
|----------|---|
| A | Estudos nível 1 consistentes |
| B | Estudos nível 2 ou 3 consistentes ou extrapolações de estudos nível 1 |
| C | Estudos nível 4 ou extrapolações de estudos nível 2 ou 3 |
| D | Estudos nível 5 ou inconsistentes/inconclusivos de qualquer nível |

Fonte: Roque, A., Bugalho, A., & Carneiro, A. V. (2007). Manual de Elaboração, Disseminação e Implementação de Normas de Orientação Clínica. Lisboa: Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência - Faculdade de Medicina de Lisboa. Acedido em:

<http://www.cembe.org/avc/pt/docs/Manual%20de%20NOCs%20CEMBE%202007.pdf>

A síntese final que serviu de base às recomendações a este estudo baseou-se numa cuidadosa avaliação de toda a evidência, em termos de volume desta, sua consistência, aplicabilidade e no seu impacto clínico (Bugalho & Carneiro, 2004).

3. Resultados

Os resultados da análise da qualidade dos estudos e os resultados da análise dos dados encontram-se apresentados seguidamente.

3.1. Resultados da análise da qualidade dos estudos

Do conjunto de estudos reconhecidos, só 3 foram selecionados para o *corpus* deste estudo, pois cumpriam os requisitos antecipadamente estabelecidos para a amostra.

Realizou-se uma síntese descritiva, que incluía os principais aspetos de cada um dos estudos, bem como a análise da sua qualidade. Nesse sentido, foi construída, uma tabela individual para cada um dos estudos selecionados, onde estão sinalizadas as principais características e dimensões dos mesmos (*cf.* Tabelas 9, 10 e 11).

No estudo de Farnia, et al. (2016), (*cf.* Tabela 9), foi realizada uma comparação entre a cetamina IN e a morfina EV no alívio da dor em pessoas com cólica renal. Existiam dois grupos: um com 20 elementos, onde foi administrada morfina EV e um placebo IN; outro, também com 20 elementos, onde foi ministrada cetamina IN e um placebo EV. A avaliação da dor foi efetuada através da EVA. Os participantes eram elegíveis para o estudo se possuísem as seguintes características: maiores de 15 anos; recorressem à unidade hospitalar por cólica renal; não ser necessário qualquer intervenção cirúrgica para debelar o problema apresentado. Os participantes eram excluídos se existisse: dependência de opioides; uso prévio de analgésicos; gravidez; história de intolerância à cetamina ou morfina; obstrução nasal; pressão arterial sistólica >180 mm Hg ou <90 mm Hg; desconforto respiratório; alteração do estado de consciência; falta de colaboração. Dos 53 participantes que foram inicialmente diagnosticados com cólica renal, 13 foram excluídos pelos critérios supracitados, permanecendo no estudo um total de 40. Foram avaliados como *outcomes* primários o alívio da dor aos 5, 15 e 30 minutos (Min). Como exemplos de efeitos secundários, foi observada, hipotensão no grupo da morfina e alucinações no grupo da cetamina e náuseas e tonturas, em ambos os grupos.

Tabela 9 – Tabela de evidência relativa ao estudo de Farnia, et al. (2016)

| Farnia, R. M., et al., (2016). Comparison of intranasal ketamine versus intravenous morphine in reducing pain in patients with renal colic. American Journal of Emergency Medicine, 35(3):434-437. doi:10.1016/j.ajem.2016.11.043 | |
|--|---|
| Métodos | Estudo compara a eficácia da cetamina intranasal versus morfina endovenosa na redução da dor em pessoas com cólica renal. |
| Participantes | 40 participantes, com idade entre 15 e 65 anos. |
| Intervenções | Compara dois grupos: um grupo, ao qual foi administrada cetamina intranasal (n=20), um outro grupo, ao qual foi administrada morfina EV (n=20). |
| Resultados | <p>No grupo morfina, 5 minutos após a intervenção, o score EVA com média de $6,07 \pm 0,47$, no grupo cetamina com média de $6,87 \pm 0,47$, diferença média $-0,79$ intervalo de confiança de 95% (IC) - 1,48 a $-1,04$ (valor $p = 0,025$).</p> <p>Aos 15 minutos após a intervenção, no grupo morfina, o score EVA com média de $5,24 \pm 0,49$, no grupo cetamina com média de $5,60 \pm 0,49$, diferença média $-0,36$, 95 % CI $-1,08$ a $0,34$ (valor $p = 0,304$).</p> <p>Aos 30 minutos, no grupo morfina, o score EVA com média de $4,02 \pm 0$, no grupo cetamina com média de $4,17 \pm 0,59$, diferença média $-0,15$, 95% CI $-1,02$ a $0,71$ (valor $p = 0,719$).</p> |
| Conclusões | A administração de cetamina IN é eficaz na diminuição da dor em pessoas com cólica renal aos 5, 15 e 30 minutos. |
| Implicações práticas | A administração de cetamina IN é eficaz no alívio da dor em pessoas com cólica renal, sem efeitos adversos relevantes. |

No segundo estudo, realizado por Mozafari, et al., (2019) (cf. Tabela 10), é comparado o efeito analgésico da cetamina IN com o fentanil EV em doentes com cólica renal. Participaram 130 pessoas: um grupo com 65 elementos, onde foi administrado cetamina IN e outro, com o mesmo número de participantes, onde foi administrado fentanil EV, para o controlo da dor na cólica renal, no serviço de urgência.

Os participantes eram elegíveis para o estudo se detivessem os seguintes critérios: idades entre os 15 e os 65 anos; sintomas típicos de cólica renal; sem história de cálculos renais confirmados por exames complementares; disponibilidade para participar no estudo. Eram excluídos se apresentassem: dependência de opioides; história de distúrbios psicológicos no próprio ou em familiares de primeiro grau; alterações no estado de

consciência; analgesia administrada até 6 horas antes da entrada na urgência; cólica renal não confirmada, causada por cálculos renais; antecedentes de convulsões; doença renal, hepática e respiratória crônica; doenças metabólicas; tumores cerebrais; gravidez; doenças cardiovasculares e glaucoma; idades inferiores a 15 anos e superiores a 65; deficiência na fala; sensibilidade à cetamina ou fentanil; problemas cerebrais; pressão arterial sistólica >180 mm Hg ou <90 mm Hg; hidrocefalia; amamentação; desconforto respiratório; obstrução nasal; problemas abdominais, com suspeita de peritonite; traumatismo craniano; temperatura superior a 38°C. Neste estudo foram avaliados como *outcomes* primários a dor aos 5 min, 15 min e 30 min, após a administração do analgésico. Os efeitos secundários foram náuseas e vômitos. O estudo terminou quando as pessoas apresentaram uma dor abaixo dos 3 pontos na escala da dor (EVA), 30 min após terem recebido o último analgésico.

Tabela 10 – Tabela de evidência relativa ao estudo de Mozafari, et al. (2019)

| Mozafari, et al., (2019). Comparing intranasal ketamine with intravenous fentanyl in reducing pain in patients with renal colic: A double-blind randomized clinical trial. American Journal of Emergency Medicine. doi: doi.org/10.1016/j.ajem.2019.05.049 | |
|---|--|
| Métodos | Estudo compara a eficácia da cetamina IN versus fentanil EV na redução da dor em pessoas com cólica renal. |
| Participantes | 130 participantes, com idade entre 15 e 65 anos. |
| Intervenções | Compara dois grupos: um grupo, ao qual foi administrada cetamina intranasal (n=65) e outro grupo, ao qual foi administrado fentanil EV (n=65). |
| Resultados | <p>Aos 5 minutos após a intervenção, no grupo cetamina, o valor da EVA foi $5,5 \pm 2,97$, enquanto no grupo fentanil de $7,27 \pm 1,37$ ($p < 0,001$).</p> <p>No grupo cetamina, 15 minutos após a intervenção, o valor da EVA foi, em média, de $3,38 \pm 3,35$; no grupo fentanil, com uma média de $4,61 \pm 1,5$ ($p = 0,004$).</p> <p>Aos 30 minutos após a intervenção, no grupo cetamina, o valor da EVA foi $2,53 \pm 3,41$, enquanto no grupo fentanil foi de $1,24 \pm 1,25$ ($p = 0,449$).</p> <p>A prevalência geral dos efeitos colaterais da medicação foi de 10 (15,4%) no grupo cetamina e 1 (1,5%) no grupo fentanil ($p = 0,009$).</p> |
| Conclusões | A cetamina mostrou-se menos eficaz que o fentanil no controle da dor na cólica renal e está associada a maior prevalência de efeitos colaterais. |
| Implicações práticas | A administração de cetamina IN pode ser eficaz no alívio da dor em pessoas com cólica renal, associada a outros fármacos. |

No que se refere ao estudo realizado por Nasr Isfahani, et al. (2022) (cf. Tabela 11), foi indagado o efeito da cetamina IN versus fentanil IN no tratamento da dor em pessoas vítimas de trauma (trauma isolada de membro). Deste modo, foi efetuado um estudo duplo-cego, onde incluíram 125 participantes [inicialmente com 150, mas 25 foram excluídos, por hipotensão, redução na Escala de Coma de Glasgow (ECG), falta de controlo na dor ou de colaboração], 41 dos quais em grupo de controlo; 44, em grupo onde foi administrado fentanil IN e 40, em grupo onde foi administrada cetamina IN. Os participantes eram selecionáveis para o estudo se apresentassem as seguintes características: trauma isolada de membro; idade compreendida entre os 15 e os 65 anos; dor moderada a intensa, segundo a escala visual analógica; score 15, na Escala de Coma de Glasgow; pressão arterial sistólica <180 mm Hg ou >90 mm Hg; ausência de gravidez; ausência de história de alergia a cetamina, fentanil (ou opioides) ou paracetamol; inexistência de antecedentes de doença crónica, hepática, cardíaca, ou psiquiátrica; sem obstrução nasal; ausência de dependência de drogas; ausência de medicação para a dor, nas últimas 4 horas; consentimento escrito, devidamente assinado. Os participantes eram excluídos se tivessem: um score inferior a 15, na ECG; pressão arterial sistólica >180 mm Hg ou pressão arterial diastólica <80 mm Hg; dificuldade na compreensão da escala visual analógica da dor; sintomas de cardiopatia aguda e alterações respiratórias; falta de satisfação e cooperação em continuar a participar no estudo. Como *outcomes* primários, foi avaliado o alívio da dor aos 5, 10, 15, 30 e 40 minutos. Relativamente aos efeitos secundários, há a destacar desconforto geral, tonturas, náuseas, alterações do humor, alucinações e sonolência (alterações de humor e alucinações foram descritos no grupo da cetamina).

Tabela 11 – Tabela de evidência, relativa ao estudo de Nasr Isfahani, et al. (2022)

| <p>Nasr Isfahani, et al., (2022). Intranasal ketamine versus intranasal fentanyl on pain management in isolated traumatic patients. <i>Journal of Research in Medical Sciences</i>, 27(1). doi: 10.4103/jrms.JRMS_505_20</p> | |
|---|--|
| Métodos | Estudo compara participantes com trauma isolado de membro, com dor moderada a intensa, aos quais foi administrada cetamina IN versus fentanil IN. |
| Participantes | 125 participantes, com idade entre os 15 e 65 anos. |
| Intervenções | Compara três grupos, um grupo placebo (n=41), um grupo ao qual foi administrada cetamina intranasal (n=40) e um outro grupo ao qual foi administrado fentanil intranasal (n=44). |

| | |
|-----------------------------|---|
| Resultados | <p>No grupo cetamina, 5 minutos após a intervenção, o score EVA com média de 61,50 ± 20,45 foi significativamente menor que o dos grupos controle e fentanil com média de 72,44 ± 22,11 e 71,59 ± 22,09, respetivamente (p <0,05).</p> <p>Aos 15 minutos após a intervenção, o grupo cetamina, o score EVA com média de 54,50 ± 22,64 foi significativamente menor que o dos grupos controle e fentanil com média de 65,37 ± 26,84 e 62,95 ± 24,74, respetivamente (p <0,05).</p> <p>Aos 30 minutos, no grupo cetamina, o score EVA com média de 57,00 ± 23,56 foi significativamente menor que o dos grupos controle e fentanil com média de 67,80 ± 27,88 e 64,32 ± 24,72, respetivamente (p <0,05).</p> |
| Conclusões | <p>A administração de cetamina IN é eficaz na diminuição da dor aos 5, 15 e 30 minutos, em comparação com a administração de placebo e fentanil IN.</p> |
| Implicações práticas | <p>A administração de cetamina IN é eficaz no alívio da dor, sem efeitos adversos relevantes.</p> |

Para dar resposta à questão norteadora de investigação anteriormente elaborada: “Será que a administração da cetamina IN é mais eficaz que a administração de opioides EV e IN na gestão da dor aguda?”, organizaram-se e agruparam-se os resultados dos estudos incluídos no corpus, expostos na tabela de evidências (cf. tabela 12).

Relativamente à hierarquia de evidência e face à classificação por nós adotada e sugerida por Roque, Bugalho, & Carneiro (2007), podemos, então, afirmar que estamos perante um nível 1a relativos a experiências clínicas randomizadas e controladas (RCT), uma vez que os três estudos incluídos (Farnia, et al., 2016; Mozafari, et al., 2019; Nasr Isfahani, et al., 2022) são RCT's.

Tabela 12 – Principais resultados dos estudos incluídos no *corpus* de estudo desta revisão

| Autores/ Ano/ País | Desenho/ Amostra | Intervenção (Cetamina)/ n | Controlo (Opióides)/ n | Resultados | | | | | | | | | | | | Score obtido na análise da qualidade do estudo |
|--|---------------------|---------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------|----|-----------|----|----------|----|--|
| | | | | Alívio da Dor aos 5 minutos | | Alívio da Dor aos 15 minutos | | Alívio da Dor aos 30 minutos | | Náuseas | | Cefaleias | | Tonturas | | |
| | | | | GI | GC | GI | GC | GI | GC | GI | GC | GI | GC | GI | GC | |
| Farnia, et al. 2016 <i>Irão</i> | RCT/ n= 40 | Cetamina 1 mg/Kg/ n=20 | Morfina 0,1 mg/kg EV/ n=20 | 6,87± 0,47 | 6,07± 0,47 | 5,60± 0,49 | 5,24± 0,49 | 4,17± 0,59 | 4,02± 0,59 | - | - | - | - | - | - | 90% |
| Mozafari, et al. 2019 <i>Irão</i> | RCT/ n= 130 | Cetamina 1 mg/Kg/ n=65 | Fentanil 1 µg/kg EV/ n=65 | 5,5 ± 2,97 | 7,27 ± 1,37 | 3,38 ± 3,35 | 4,62 ± 1,5 | 2,53 ± 3,41 | 1,24 ± 1,25 | 13 | 9 | 4 | 1 | 1 | 1 | 80% |
| Nasr Isfahani, et al. 2022 <i>Irão</i> | RCT/ n= 84 | Cetamina 1 mg/Kg/ n=40 | Fentanil 1 µg/kg IN/ n=44 | 61,50 ± 20,45 (mm) | 71,59 ± 22,09 (mm) | 54,50 ± 22,64 (mm) | 62,95 ± 24,74 (mm) | 57,00 ± 23,56 (mm) | 64,32 ± 24,72 (mm) | 3 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1 | 95% |

Foi, ainda, alvo de análise o risco de viés dos estudos que incluímos através da utilização do “The Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias” (Higgins, et al., 2020). Com o objetivo de atestar a medição da qualidade dos estudos incluídos, foi realizada essa avaliação também por um segundo revisor. Apresentamos, em seguida, a avaliação do risco de viés, através da figura que o sintetiza e que apresenta todas as decisões em tabulação cruzada por estudo incluído (cf. Figura 2).

Este instrumento está dividido em sete domínios que avaliam, isoladamente, diferentes constituintes do risco de viés, sendo eles o nível da seleção e ocultação da alocação dos participantes, cegamento dos profissionais, dos participantes e dos avaliadores dos resultados, desfechos incompletos, relato de desfecho seletivo ou outras fontes de viés (Higgins, et al., 2020).

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|----------------------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Farnia et al. 2016 | + | + | + | - | - | + | + |
| Mozafari, et al. 2019 | + | + | + | + | + | + | + |
| Nasr Isfahani, et al. 2022 | + | + | + | - | + | + | + |

Figura 2 – Resumo do risco de erro de acordo com a avaliação crítica dos revisores.

Apresentação dos resultados da análise do risco de viés em gráfico do tipo “barras ponderadas”, para cada domínio, tendo em conta a avaliação crítica dos revisores para os estudos incluídos (cf. Figura 3).

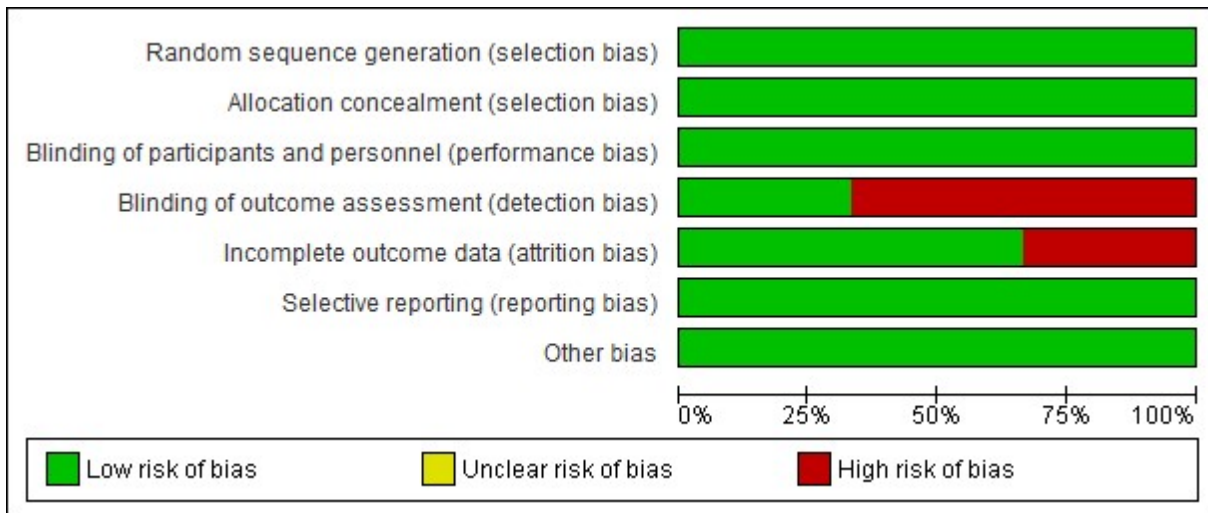


Figura 3 – Risco de erro, de acordo com a avaliação crítica dos revisores, em percentagem.

3.2. Resultados da análise de dados

Com a anuência dos *outcomes* definidos anteriormente para o nosso estudo, seguidamente serão explanados e patenteados os resultados da análise de dados.

Para a síntese dos dados e como os estudos incluídos são semelhantes em termos de população e intervenções, os dados quantitativos foram agrupados e efetuada meta-análise com recurso ao software Cochrane Collaboration's Review Manager (RevMan 5.3; <<http://ims.cochrane.org/RevMan>>). Neste processo ficaram envolvidos três RCT's, efetuando-se a comparação para alívio da dor aguda entre a administração da cetamina IN e opioides aos 5, 15 e 30 minutos.

3.2.1. Outcome: Alívio da dor aos 5, 15 e 30 minutos

Os estudos de Farnia, et al., (2016), Mozafari, et al., (2019) e Nasr Isfahani, et al., (2022) relatam o *outcome*: Alívio da dor aos 5 min, incluindo um total de 125 participantes do grupo de intervenção (GI) e 129 participantes do grupo de controlo (GC).

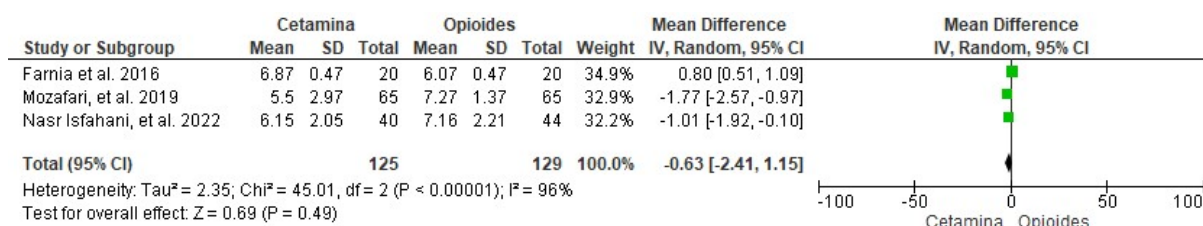
Foi utilizado como método estatístico o de Mantel-Haenszel, com recurso ao modelo de efeitos aleatórios e os resultados expressos em risco relativo, com IC 95%. A identificação da heterogeneidade estatística foi realizada pela aplicação do teste Tau^2 , χ^2 , I^2 .

Da análise do *forest plot* (gráfico 1 - Alívio da dor aos 5 minutos) pode afirmar-se que, como o resultado combinado da meta-análise toca a linha vertical, não existe significância estatística, o que é corroborado pelo valor do resultado metanalítico (RR=0,63, IC 95%=2.41-

1.15; $p=0,49$). Pode, então, afirmar-se que existe alta heterogeneidade no cruzamento dos resultados dos testes ($Tau^2=2,35$; $\chi^2=45,01$, $df=2$, $p=2$; $I^2=96\%$).

Assim, pode inferir-se que a administração de cetamina intranasal aos 5 min não auferem significativamente o alívio da dor comparativamente à administração de opioides.

Gráfico 1 – *Forest plot* da comparação da Cetamina Versus Opioides *outcome*: Alívio da dor aos 5 minutos.



Ainda nos estudos de Farnia, et al., (2016), Mozafari, et al. (2019) e Nasr Isfahani, et al., (2022) é referido o *outcome*: Alívio da dor aos 15 minutos, incluindo um total de 125 participantes do GI e 129 participantes do GC.

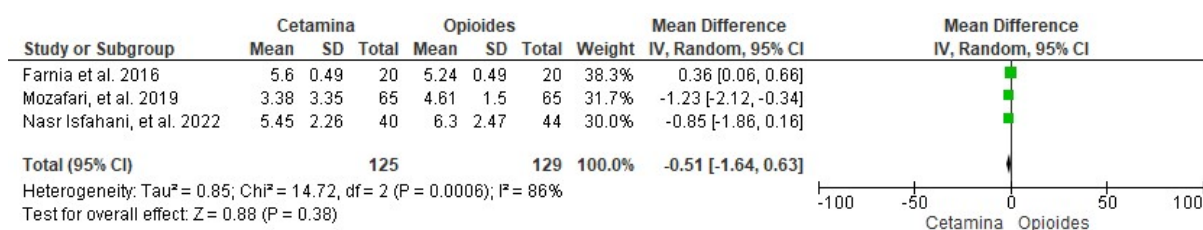
Foi utilizado como método estatístico o de Mantel-Haenszel, com recurso ao modelo de efeitos aleatórios e os resultados expressos em risco relativo com IC 95%. A identificação da heterogeneidade estatística foi realizada pela aplicação do teste Tau^2 , χ^2 , I^2 .

Da análise do *forest plot* (gráfico 2 - Alívio da dor aos 15 minutos), verificasse que, como o resultado combinado da meta-análise toca a linha vertical, não existe significância estatística, o que é corroborado pelo valor do resultado metanalítico ($RR=0,51$, $IC\ 95\%=1,64$ - $0,63$; $p=0,38$).

Pode afirmar-se que existe alta heterogeneidade no cruzamento dos resultados dos testes ($Tau^2=0,85$; $\chi^2=14,72$, $df=2$, $p=2$; $I^2=86\%$).

Desta forma, pode inferir-se que a administração de cetamina intranasal aos 15 min não auferem significativamente o alívio da dor comparativamente à administração de opioides.

Gráfico 2 – *Forest plot* da comparação da Cetamina Versus Opioides *outcome*: Alívio da dor aos 15 minutos.



Também Farnia. et al., (2016), Mozafari, et al., (2019) e Nasr Isfahani, et al., (2022) estudam o *outcome*: Alívio da dor aos 30 min, incluindo um total de 125 participantes do GI e 129 participantes do GC.

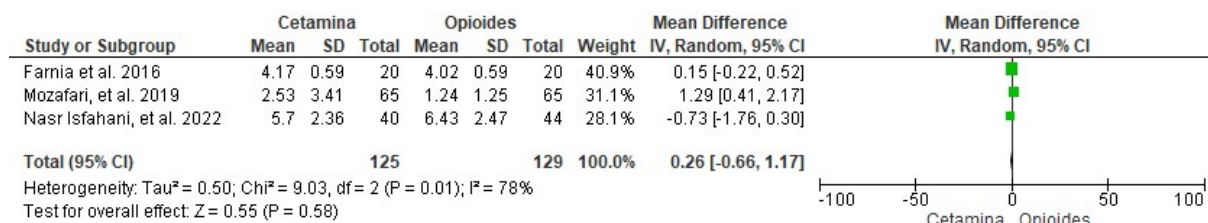
Foi utilizado como método estatístico o de Mantel-Haenszel, com recurso ao modelo de efeitos aleatórios e os resultados expressos em risco relativo com IC 95%. A identificação da heterogeneidade estatística foi realizada pela aplicação do teste Tau^2 , χ^2 , I^2 .

Não existe um maior alívio no grupo onde foi administrada cetamina intranasal no *outcome* alívio da dor aos 30 min, quando comparado com a administração de opioides. Tal facto pode ser corroborado pela análise do *forest plot* (gráfico 3 - Alívio da dor aos 30 min), onde os resultados dos efeitos combinados da meta-análise se encontram sobre a linha de não efeito e pelo resultado meta-analítico (RR=0,26, IC 95%=0,66-1.17; p=0,58), onde se verifica que não existe significância estatística.

Interpretativamente, pode referir-se que existe alta heterogeneidade no cruzamento dos resultados dos testes ($Tau^2=0,50$; $\chi^2=9.03$, $df=2$, $p=2$; $I^2=78\%$).

Assim, pode inferir-se que a administração de cetamina intranasal aos 30 min não confere significativamente o alívio da dor, comparativamente à administração de opioides.

Gráfico 3 – *Forest plot* da comparação da Cetamina Versus Opioides *outcome*: Alívio da dor aos 30 minutos.



3.2.2 – *Outcome*: Efeitos secundários: Náuseas, Tonturas e Cefaleias

No *outcome* de náuseas como efeito secundário e após combinação de resultados, Mozafari, et al., (2019) e Nasr Isfahani, et al., (2022) incluíram um total de 105 participantes do GI e 109 participantes do GC, tendo ocorrido 16 eventos no GI e 9 no GC.

Foi usado como método estatístico o de Mantel-Haenszel, com recurso ao modelo de efeitos aleatórios e os resultados expressos em risco relativo com IC 95%. A identificação da heterogeneidade estatística foi realizada pela aplicação do teste Tau^2 , χ^2 , I^2 .

Desta forma, e após análise dos resultados da meta-análise e do respetivo *forest plot* (Gráfico 4), podemos inferir que, como o resultado combinado da meta-análise toca a linha vertical, não existe significância estatística. Contudo, podemos ainda demonstrar que existe um efeito favorável ao grupo de controlo porque, embora não exista significância estatística, existe relevância clínica, manifestada por maior risco de náuseas no grupo ao qual foram administrados opioides, o que é corroborado pelo valor do resultado meta-analítico (RR=1,76, IC 95%=0.84-3,67; $p=0.13$).

No que se refere à heterogeneidade, esta é classificada como sendo baixa, como indica a combinação dos resultados dos testes ($\chi^2=1,22$, $df=1$, $p=0,27$; $I^2=18\%$).

Gráfico 4 – *Forest plot* da comparação da Cetamina Versus Opioides *outcome*: Efeitos secundários – Náuseas.



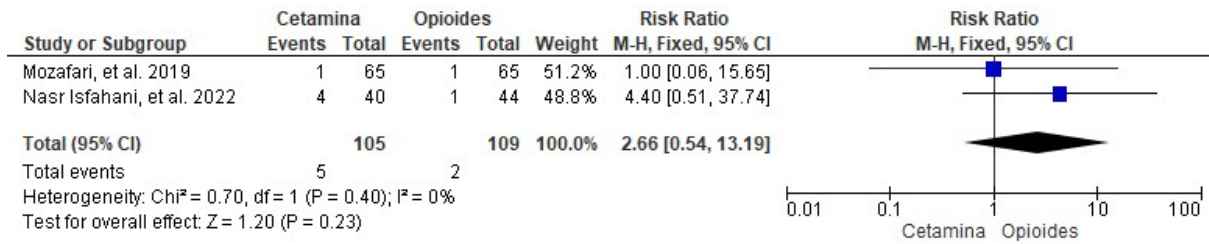
No *outcome* tonturas como efeito secundário, e após resultados combinados da meta-análise, Mozafari, et al., (2019) e Nasr Isfahani, et al., (2022) incluíram um total de 105 participantes do GI e 109 participantes do GC, tendo ocorrido 5 eventos no GI e 2 no GC.

Foi usado como método estatístico o de Mantel-Haenszel, com recurso ao modelo de efeitos aleatórios e os resultados expressos em risco relativo com IC 95%. A identificação da heterogeneidade estatística foi realizada pela aplicação do teste τ^2 , χ^2 , I^2 .

Desta forma, e após análise dos resultados da meta-análise e do respetivo *forest plot* (Gráfico 5), podemos inferir que, como o resultado combinado da meta-análise toca a linha vertical, não existe significância estatística. Porém, podemos ainda verificar que existe um efeito favorável ao grupo de controlo. Não há significado estatístico, mas existe relevância clínica, demonstrando um maior risco de tonturas no grupo ao qual foram administrados opioides, o que é corroborado pelo valor do resultado combinado (RR=2,66, IC 95%=0.54-13,19; $p=0.23$).

Na classificação de heterogeneidade, pelos resultados do teste ($\chi^2=0,70$, $df=1$, $p=0,4$; $I^2=0\%$), podemos inferir que não existe heterogeneidade significativa entre os estudos.

Gráfico 5 – Forest plot da comparação da Cetamina Versus Opioides *outcome*: Efeitos secundários – Tonturas.

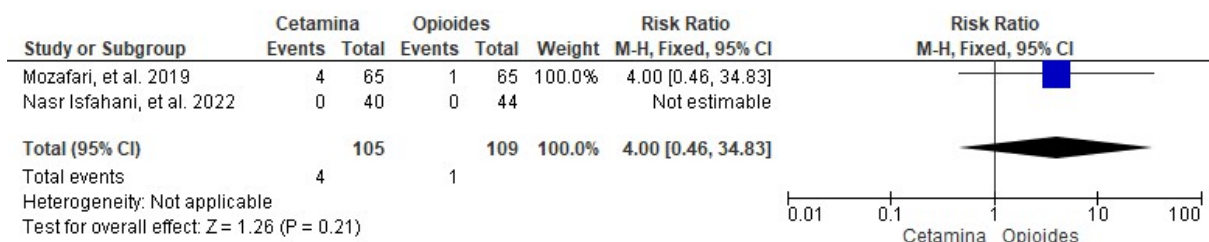


Também no *outcome* cefaleias como efeito secundário e após resultados meta-analíticos, Mozafari, et al., (2019) e Nasr Isfahani, et al., (2022) incluíram um total de 105 participantes do GI e 109 do GC, tendo ocorrido 4 eventos no GI e 1 no GC.

Foi usado como método estatístico o de Mantel-Haenszel, com recurso ao modelo de efeitos aleatórios e os resultados expressos em risco relativo com IC 95%. A identificação da heterogeneidade estatística não foi aplicável.

Da análise do forest plot (gráfico 6) pode afirmar-se que, como o resultado combinado da meta-análise toca a linha vertical, não existe significância estatística. Apesar de tudo, pode, ainda, salientar-se que existe um efeito favorável no grupo que utilizou opioides ao nível do *outcome* cefaleias como efeito secundário, quando comparado com a administração de cetamina IN, pois apresenta uma tendência de redução de risco. Não existe significância estatística, o que é corroborado pelo valor do resultado meta-analítico (RR=4,00, IC 95%=0,46-34,83; p=0,21).

Gráfico 6 – Forest plot da comparação da Cetamina Versus Opioides *outcome*: Efeitos secundários – Cefaleias.



4. Discussão

Apresentados os resultados alcançados através da análise dos estudos incluídos nesta RS, partimos para uma análise acerca dos aspetos metodológicos relativos à própria qualidade da revisão, bem como da validade das suas conclusões e inferências. Desta forma, objetivando a questão de investigação previamente enunciada, pretende analisar-se os principais resultados e respetiva aplicabilidade.

Em primeira nota, reconhecemos que por termos adotado uma metodologia criteriosa na seleção e escalonado com escrutínio todas as etapas da realização de uma revisão sistemática, podemos considerar os resultados válidos e fiáveis.

É importante salvaguardar que foram selecionados para análise apenas os RCT's, por constituírem os maiores níveis de evidência científica e por terem uma relação de extrema importância com a boa prática clínica.

No que se refere à qualidade dos artigos incluídos nesta RS, os 3 estudos primários selecionados resultaram de uma pesquisa em múltiplas bases de dados e outros recursos bibliográficos, através dos quais se procurou identificar o maior número de estudos relacionados com a temática subjacente, tendo por base a metodologia anteriormente descrita.

Norteados pela aplicação da “grelha para avaliação crítica de um artigo descrevendo um ensaio clínico prospetivo, aleatorizado e controlado” e da “grelha para avaliação crítica de um artigo sobre avaliação de um teste diagnóstico” do Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência da Faculdade de Medicina de Lisboa, os estudos que integraram o *corpus* desta RS podem ser considerados “estudos de qualidade”, visto apresentarem um score igual ou superior a 75%.

Na pesquisa efetuada, foram identificados e incluídos no *corpus* documental desta RS três estudos: Farnia, et al., (2016) Mozafari, et al., (2019) e Nasr Isfahani, et al., (2022) envolvendo 254 participantes, dos quais 125 pertencentes ao grupo de intervenção, com administração de cetamina IN e 129 ao grupo de controlo, com administração de opioides por diferentes vias de acesso.

Farnia, et al., (2016), no seu estudo, avaliaram a eficácia da administração da cetamina IN versus morfina EV na redução da dor em doentes com cólica renal. Como resultados, concluíram que a cetamina IN em doses mais reduzidas pode ser eficaz no controlo da dor,

mas com uma ação mais lentificada. Ainda neste grupo, foi menor a necessidade de analgesia de resgate comparativamente ao grupo de morfina; porém, essa diferença observada não confere significância estatística.

Orientações recentes propuseram uma diminuição na administração de opioides nos serviços de emergência, incluindo a combinação de analgésicos não opioides, para proporcionar um efeito poupador dos mesmos e reduzir potenciais efeitos adversos. Este paradigma foi a base da analgesia multimodal. Existe ênfase na administração da cetamina IN como agente poupador de opioides (Weiner, et al., 2017).

Estudos observacionais, conduzidos e analisados por Motov, et al., (2016) apoiam o uso da cetamina com eficácia e segurança, nos serviços de urgência. Apesar de alguns efeitos adversos existentes, esta apresentou menos efeitos colaterais relativamente a outros analgésicos.

Estudo elaborado por Bouida, et al., (2020) revela que a administração da cetamina IN no início da abordagem ao doente, comparativamente a um placebo, está associada a uma diminuição da necessidade de analgésicos opioides e não opioides, em doentes com dor aguda com trauma de membros. Neste estudo, a necessidade de opioides foi menor no grupo de cetamina IN, quando comparado com o grupo placebo (17,2% vs. 26,5%; $p < 0,001$). Já a necessidade de analgésicos não opioides foi significativamente menor no grupo cetamina IN em comparação com o grupo placebo (31,1% vs. 39,6%; $p = 0,003$). O estudo de Bouida, et al. vai de encontro aos resultados de Farnia, et al. (2016) em que, após a administração de cetamina IN, a necessidade de resgate analgésico com opioides é menor.

Embora os dados de administração de cetamina IN disponíveis sejam ainda limitados, esta via pode ser de eleição para o tratamento da dor, nomeadamente nos serviços de urgência, tantas vezes sobrelotados pois é rápida, segura e eficiente. A cetamina IN num estudo de Andolfatto, et al., (2019) revelou uma redução do score de dor da EVA, num valor clinicamente significativo em 88% dos doentes do serviço de emergência pré-hospitalar.

Ainda de acordo com os resultados obtidos num estudo desenvolvido por Forouzan, et al., em 2019, verificou-se que os doentes com cólica renal num serviço de emergência, onde se estudou a ação analgésica na redução da EVA, embora com via de acesso diferente (face ao estudo de referência de Farnia, et al.) os grupos de comparação incluem a cetamina EV versus morfina EV. Perante os achados, não houve diferença significativa entre os fatores avaliados durante o estudo dos dois grupos em causa, exceto aos 30 minutos [morfina ($1,08 \pm 0,9$) versus cetamina ($0,68 \pm 0,79$) respetivamente ($p < 0,05$)]. Segundo os investigadores, estes achados podem ser justificados com o facto de a cetamina fornecer ação analgésica de mais rápido efeito do que a morfina e encurtar o seu efeito de pico.

Após análise dos resultados combinados da meta-análise em estudo, no que se refere ao *outcome* cefaleias, náuseas e tonturas como efeitos secundários, estes são mais evidentes no grupo de controlo. Quanto ao *outcome* cefaleias, não há significância estatística; todavia, existe relevância clínica, demonstrando um maior risco de cefaleias no grupo ao qual foram administrados opioides, o que é corroborado pelo valor do resultado combinado (RR=4,00, IC 95%=0,46-34,83; $p=0,21$). Ainda nos resultados combinados da metanálise, no que se refere ao *outcome* tonturas como efeito secundário, salienta-se que existe um efeito favorável no grupo que utilizou opioides, quando comparado com a administração de cetamina IN, pois apresenta uma tendência de redução de risco. Não existe significância estatística, o que é corroborado pelo valor do resultado meta-analítico (RR=2,66, IC 95%=0.54-13,19; $p=0.23$). Contudo, apresenta relevância clínica, tendo demonstrado uma maior manifestação de tonturas como efeito secundário no grupo ao qual foram administrados opioides, o que é corroborado pelo valor do resultado meta-analítico. No que se refere à manifestação de náuseas, na metanálise operacionalizada neste estudo, podemos ainda demonstrar que existe um efeito favorável ao grupo de controlo porque, embora não exista significância estatística, existe relevância clínica, manifestada por maior risco de náuseas no grupo ao qual foram administrados opioides, o que é corroborado pelo valor do resultado meta-analítico (RR=1,76, IC 95%=0.84-3,67; $p=0.13$).

Não há evidências suficientes que sustentem a quantidade de cetamina que deve ser administrada em contexto de emergência para otimizar a eficácia e minimizar os efeitos colaterais. Os resultados manifestados nesta metanálise face ao *outcome* náuseas e tonturas corroboram os dados de um estudo levado ao efeito por Lee e Lee (2016), onde a cetamina endovenosa em doses baixas se manifestou um agente chave no controlo da dor em emergência, pois não apresenta efeitos colaterais de relevância tendo, ainda, revelado poder ajudar a reduzir os efeitos secundários dos opioides. Neste estudo, os efeitos adversos foram categorizados em: gastrointestinais (náuseas e vômitos), neurológicos (tonturas, cefaleia, nistagmo, perturbação visual, sonolência, parestesias), psicológicos (alucinação, disforia ou confusão, agitação, desorientação ou mudança de humor) e cardiopulmonar (maior: hipoxemia e hipotensão; menor: taquicardia e hipertensão). Quando comparados os grupos, o da cetamina EV foi associado a um maior risco de efeitos neurológicos (RR = 2,17, 95% IC = 1,37-3,42, $p < 0,001$), psicológicos (RR = 13,86, IC 95% = 4,85-39,58, $p < 0,001$), porém, com eventos cardiológicos menores (RR = 5,69, IC 95% = 0,75-42,84, $p = 0,09$). Os principais eventos cardiopulmonares não foram observados no grupo cetamina (RR = 0,22, IC 95% = 0,05 -1,01, $p = 0,05$). Não houve diferenças na incidência de eventos adversos gastrointestinais (RR = 1,1, IC 95% = 0,65-1,84, $p = 0,73$), o que desta forma sustenta uma

tendência para menos efeitos colaterais, nomeadamente do ponto de vista cardiovascular, com o uso de cetamina (Lee & Lee, 2016).

Numa RS com metanálise efetuado por Qiu e Xie (2021) com vista a explorar a influência da cetamina IN versus fentanil IN na gestão da dor num contexto de emergências pediátricas, os resultados mostraram uma maior incidência de náuseas e tonturas no grupo em que foi administrado cetamina em comparação com o fentanil; todavia, esses eventos adversos foram ligeiros, toleráveis e transitórios [levou ao aumento de náuseas/vómitos (RR = 2,65; IC 95% = 1,13 para 6,18; $p = 0,02$) e tonturas (RR = 3,83; IC 95% = 1,38 a 10,60; $p = 0,01$)].

No estudo realizado por Mozafari, et al., (2019) comparam a eficácia da cetamina IN versus fentanil EV na redução da dor em pessoas com cólica renal, onde se verifica que a cetamina revela menor eficácia que o fentanil no controle da dor na cólica renal e mostrou-se com uma maior prevalência de efeitos colaterais [10 (15,4%) no grupo cetamina e 1 (1,5%) no grupo fentanil ($p=0,009$)]. Noutro estudo publicado no mesmo ano, Sobieraj, et al., (2020) mostram que a administração de opioides IN, em contexto pré-hospitalar, pode causar menos efeitos adversos comparativamente à cetamina IN, o que substancia os resultados do estudo anterior. De facto, os opioides causam menos tonturas que a cetamina, mas podem aumentar o risco de depressão respiratória aquando da administração EV. Ainda segundo este estudo, quando a morfina inicial não é eficaz no alívio da dor, administrar cetamina pode proporcionar maior e mais rápido alívio da dor aguda do que administrar morfina adicional (contudo, os dados comparativos sejam incertos).

Na metanálise levada a efeito nesta dissertação, foi incluído um estudo de Nasr Isfahani, et al., (2022) onde foram avaliadas pessoas de trauma com lesões isoladas de membro num contexto de emergência, com o objetivo de avaliar o efeito da cetamina IN versus fentanil IN na gestão da dor nesta tipologia de doentes. Dos achados revelados, a administração de cetamina IN mostrou-se eficaz na diminuição da dor aos 5, 15 e 30 minutos, em comparação com a administração de placebo e fentanil IN. É de enfatizar que o score de dor no grupo de cetamina IN dentro de 5 e 10 min, após a intervenção, foi significativamente menor do que no grupo controlo e no grupo de fentanil IN ($p < 0,05$). No que concerne à pediatria, na mesma linha de um estudo de trauma das extremidades realizado por Frey, et al., (2019) os resultados mostram que a cetamina fornece uma analgesia eficaz não inferior ao fentanil, ainda que, contudo, as crianças que receberam cetamina revelam menos eventos adversos com efeitos transitórios. Numa metanálise levada a efeito por Qiu e Xie (2021) revela que a cetamina e o fentanil demonstram uma redução semelhante no score de dor aos 15, 20 e 30 minutos e menor analgesia de resgate nas emergências pediátricas.

Na mesma linha e em concordância com os resultados desta metanálise, uma RS levada a efeito por Seak, et al., (2021) revelou que a cetamina IN não é inferior, em comparação com outros analgésicos EV, para o tratamento da dor aguda entre adultos aos 5, 15, 25, 30 e 60 min pós-intervenção em contexto de emergência e não requer analgesia de resgate em acréscimo. Embora que, neste estudo contemple no grupo de controlo vários analgésicos (não exclusivamente opioides), os achados são importantes nesta discussão. O perfil de segurança favorável à cetamina IN (não revelando nenhum evento adverso com risco de vida) também incentiva a cetamina IN como um analgésico nos serviços de urgência e emergência. Porém, evidências manifestamente insuficientes, mostram que a cetamina IN seja superior aos analgésicos EV no tratamento da dor aguda, o que carece de mais RCTs para o uso da cetamina IN.

Substanciando esta metanálise, um estudo controlado e randomizado levado a efeito por Tongbua, et al., (2022) objetivou comparar a eficácia analgésica e a segurança da cetamina IN versus morfina EV em idosos com dor musculoesquelética nos serviços de urgência e emergência. O valor médio da dor aos 30 minutos não diferiu significativamente entre os grupos de cetamina IN e morfina IV (6,03 versus 5,81). Da mesma forma, a diferença na mudança média da escala numérica, desde a linha de base entre os grupos de cetamina IN e morfina IV [(-2,14, 95% CI: -2,79 a -1,48) e (-0,81, 95% CI: -2,36 a -1,26) = -0,32, IC 95%: -1,17 a -0,52] não atingiu a margem de não inferioridade de 1,3. No que se refere a eventos adversos e à incidência de resgate analgésico, também não diferiram entre os grupos.

Contudo, em defesa das evidências apuradas, saliente-se que também os nossos resultados da meta-análise apontam para a não existência de significância estatística entre a administração de cetamina IN *versus* opioides, o que é corroborado pelo valor do resultado metanalítico aos 5 min (RR=0,63, IC 95%=2.41-1.15; p=0,49); aos 15 min (RR=0,51, IC 95%=1,64 -0,63; p=0,38); e aos 30 min (RR=0,26, IC 95%=0,66-1.17; p=0,58).

5. Conclusão

Tendo por suporte a análise dos estudos selecionados, considera-se ser possível responder de uma forma geral à questão norteadora anteriormente enunciada nesta RS: “Será que a administração da cetamina intranasal é mais eficaz que a administração de opioides endovenosos e intranasais na gestão da dor aguda?”

De acordo com a evidência disponível, o consenso entre os diversos autores e os resultados desta revisão sistemática, pode inferir-se que a administração de cetamina intranasal aos 5, 15 e 30 min não aufere significativamente o alívio da dor comparativamente à administração de opioides.

Como em qualquer meta-análise, as análises conclusivas só podem ser tão robustas quanto a qualidade e a consistência das apreciações que estão incluídas na mesma. Assim, as conclusões deste estudo devem ser compreendidas com ponderação, já que os artigos publicados e com os quais se realizou esta meta-análise (apenas três) são referentes à população iraniana, uma vez que os estudos em questão foram desenvolvidos no Irão. Dos resultados emerge a lacuna de evidência e a necessidade desta temática requerer da realização de mais estudos no contexto urgência e emergência, desenvolvidos noutros países com realidades potencialmente diferentes.

Uma das limitações deste estudo sucede da potencial possibilidade de publicação de artigos relevantes em outros idiomas que não o inglês, espanhol ou português, línguas eleitas para a seleção dos estudos. Outra das limitações a sinalizar a esta revisão está relacionada com o reduzido número de RCT’s e RSL sobre a eficácia da administração da cetamina intranasal versus opioides, pois dois dos estudos (Andolfatto, et al., 2019 e McMullan, et al. 2020) publicados e encontrados na pesquisa efetuada não eram RCT’s nem RSL, tendo sido eliminados no teste de relevância II pelo desenho de estudo. Nesta linha, sugere-se a realização de mais RCT’s e RSL e novas meta-análises, com um tamanho mais elevado de amostra, que conduzam à exploração da questão de base. Ainda, a definição de planos rigorosos que abranjam outros outcome (como por exemplo, a necessidade de analgesia de resgate ou a satisfação do utente com a cetamina IN em doses analgésicas) que são essenciais para um conhecimento mais aprofundado e que constituam um contributo para a prática baseada na evidência através da sedimentação do “estado da arte” nas decisões clínicas em analgesia.

Tendo por suporte os resultados desta revisão, a cetamina é uma alternativa adequada aos analgésicos opioides no controlo da dor aguda e intensa, embora sem significado estatístico. Os efeitos colaterais, transitórios e menores associados à cetamina não devem limitar o uso desta, pelo que se reforça a necessidade de, no futuro, mais estudos serem realizados sobre os efeitos da cetamina. A sua ação em diferentes patologias ou administração por distintas vias pode reduzir a quantidade de fármaco afeta, bem como proporcionar uma menor utilização de opioides e, por consequência, apresentar menos efeitos adversos subjacentes.

Como implicações para a prática profissional, os resultados apresentados neste estudo devem ser ponderados, pois os *outcomes* cefaleias, náuseas e tonturas como efeitos secundários são mais evidentes no grupo de opioides, comparativamente ao da cetamina IN (embora sem efeito estatístico). Desta forma, sugere-se a inclusão da cetamina como outro fármaco alternativo no protocolo de sedação e analgesia em vigor, nas Ambulâncias de Suporte Imediato de Vida (um dos meios do INEM, tripulada por um técnico de emergência pré-hospitalar e um enfermeiro), onde o enfermeiro é decisor clínico, com interdependência médica e em situações de exceção. Outra vantagem neste contexto de prática clínica prende-se com a menor necessidade de reforço de opioides e, por consequência, menor aporte destes. Da mesma forma, pode auferir-se um transporte de doente mais seguro, atendendo a que apresenta menos efeitos eméticos (embora sem significância estatística, mas com relevância clínica, como comprovam os resultados desta RSL).

6. Referências Bibliográficas

- Abdolrazaghnejad, A., Banaie, M., Tavakoli, N., Safdari, M., & Rajabpour-Sanati, A. (2018). Pain management in the emergency department: A review article on options and methods. *Advanced Journal of Emergency Medicine*, 2(4), e45. [https://doi: 10.22114/AJEM.v0i0.93](https://doi.org/10.22114/AJEM.v0i0.93)
- Acheson, E., Acton, J., Afolabi, T., Alexander Jr, J., Alm, D., Al-Qadheeb, N., Al-Sakran A., Alvarez, W., Anderson -Haag, T., Angelo, L., Arango, M., Barletta, J., Barnes, K., Barreto, E., Bauer, S., Beckman, E., Beizer, J., Bemben, N., Benefield, E.,..., Zimmerman, J. (2022, fevereiro 17). *Ketamine: Patient drug information*. UpToDate. Recuperado novembro 29, 2022, em https://www.uptodate.com/contents/ketamine-drug-information?search=ketamine&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
- Algera, M. H., Kamp, J., van der Schrier, R., van Velzen, M., Niesters, M., Aarts, L., Dahan, A., & Olofsen, E. (2019). Opioid-induced respiratory depression in humans: A review of pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of reversal. *British Journal of Anaesthesia*, 122(6), e168–e179. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.12.023>
- Almela Rojo, P. (2020). Introductory chapter: opioid analgesics: History, uses and risks. In *Opioids: From analgesic use to addiction*. Intechopen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.92401>
- Andolfatto, G., Willman, E., Joo, D., Miller, P., Wong, W. B., Koehn, M., Dobson, R., Angus, E., & Moadebi, S. (2013). Intranasal ketamine for analgesia in the emergency department: A prospective observational series. *Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 20(10), 1050–1054. <https://doi.org/10.1111/acem.12229>
- Andolfatto, G., Innes, K., Dick, W., Jenneson, S., Willman, E., Stenstrom, R., Zed, P. J., & Benoit, G. (2019). Prehospital analgesia with intranasal ketamine (PAIN-K): A randomized double-blind trial in adults. *Annals of Emergency Medicine*, 74(2), 241–250. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2019.01.048>

- Bansal, A., Miller, M., Ferguson, I., & Burns, B. (2020). Ketamine as a prehospital analgesic: A systematic review. *Prehospital and Disaster Medicine*, 35(3), 314–321.
<https://doi.org/10.1017/S1049023X20000448>
- Barut, G., Tunç, M., Sahin, S., Ulus, F., & Sazak, H. (2018). Effects of epidural morphine and levobupivacaine combination before incision and after incision and in the postoperative period on thoracotomy pain and stress response. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 48(4), 716–723. <https://doi.org/10.3906/sag-1706-106>
- Batalha, L. (2016). *Avaliação da dor: Manual de estudo* (versão 1). ESEnFC.
<https://repositorio.esenfc.pt>.
- Batalha, L. M. (2020). *Cuidados à pessoa com dor: Manual de exercícios* (versão 1). ESEnFC. <https://repositorio.esenfc.pt>.
- Begum, M., & Hossain, M. (2022). Validity and reliability of visual analogue scale (VAS) for pain measurement. *Journal of Medical Case Reports and Reviews*, 2(11), 394-402.
<https://jmcrr.info/index.php/jmcrr/article/view/44>
- Bettany-Saltikov, J. (2012). *How to do a systematic literature review in nursing: A step-by-step guide*. Mc Graw Hill.
- Bouida, W., Bel Haj Ali, K., Ben Soltane, H., Msolli, M. A., Boubaker, H., Sekma, A., Beltaief, K., Grissa, M. H., Methamem, M., Boukef, R., Belguith, A., & Noura, S. (2020). Effect on opioids requirement of early administration of intranasal ketamine for acute traumatic pain. *The Clinical Journal of Pain*, 36(6), 458–462.
<https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000821>
- Braga, R., & Melo, M. (2009). Como fazer uma revisão baseada na evidência. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 25(2), 660-665.
<https://doi.org/10.32385/rpmgf.v25i6.10691>
- Bugalho, A., & Carneiro, A. V. (2004). *NOC de adesão terapêutica*. CEMBE - Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência da Faculdade de Medicina de Lisboa.
- Carneiro, A. V. (2008). Como avaliar a investigação clínica: O exemplo da avaliação crítica de um ensaio clínico. *GE: Jornal Português de Gastrenterologia*, 15(1), 30-36.
<http://hdl.handle.net/10451/32479>

- Cohen, M., Quintner, J., & van Rysewyk, S. (2018). Reconsidering the International Association for the Study of Pain definition of pain. *Pain Reports*, 3(2), e634. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000634>
- Comer, S. D., & Cahill, C. M. (2019). Fentanyl: Receptor pharmacology, abuse potential, and implications for treatment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 106, 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.12.005>
- Delgado, D. A., Lambert, B. S., Boutris, N., McCulloch, P. C., Robbins, A. B., Moreno, M. R., & Harris, J. D. (2018). Validation of digital visual analog scale pain scoring with a traditional paper-based visual analog scale in adults. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Global Research & Reviews*, 2(3), e088. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-17-00088
- Farnia, M. R., Jalali, A., Vahidi, E., Momeni, M., Seyedhosseini, J., & Saeedi, M. (2017). Comparison of intranasal ketamine versus IV morphine in reducing pain in patients with renal colic. *The American Journal of Emergency Medicine*, 35(3), 434–437. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.11.043>
- Fernandes, R. (2019). *Guia do internista na consulta externa*. LouresGráfica. <https://www.spmi.pt/guia-do-internista-na-consulta-externa/>
- Forouzan, A., Masoumi, K., Motamed, H., Esfahani, S. R. N., & Delirrooyfard, A. (2019). Comparison of the analgesic effect of intravenous ketamine versus intravenous morphine in reducing pain of renal colic patients: Double-blind clinical trial study. *Reviews on Recent Clinical Trials*, 14(4), 280–285. <https://doi.org/10.2174/1574887114666190705122727>
- Fortin, M. F. (2009). *Fundamentos e etapas do processo de investigação*. Lusodidacta.
- Frey, T. M., Florin, T. A., Caruso, M., Zhang, N., Zhang, Y., & Mittiga, M. R. (2019). Effect of intranasal ketamine vs fentanyl on pain reduction for extremity injuries in children: The PRIME randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*, 173(2), 140–146. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.4582>
- Gallagher, R. (2018). Opioid-related harms: Simplistic solutions to the crisis ineffective and cause collateral damage. *Health Services Insights*, 11, 1178632918813321. <https://doi.org/10.1177/1178632918813321>

- Gan, T. J. (2017). Poorly controlled postoperative pain: Prevalence, consequences, and prevention. *Journal of Pain Research*, *10*, 2287–2298.
<https://doi.org/10.2147/JPR.S144066>
- Gänger, S., & Schindowski, K. (2018). Tailoring formulations for intranasal nose-to-brain delivery: A review on architecture, physico-chemical characteristics and mucociliary clearance of the nasal olfactory mucosa. *Pharmaceutics*, *10*(3), 116.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030116>
- Gao, M., Rejaei, D., & Liu, H. (2016). Ketamine use in current clinical practice. *Acta Pharmacologica Sinica*, *37*(7), 865–872. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.5>
- Garcia, T., Nóbrega, M., Galvão, M., & Cubas, M. (2019/2020). *Classificação internacional para a prática de enfermagem*. Artmed Editora.
- Germossa, G. N., Sjetne, I. S., & Hellesø, R. (2018). The impact of an in-service educational program on nurses' knowledge and attitudes regarding pain management in an Ethiopian University Hospital. *Frontiers in Public Health*, *6*, 229.
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00229>
- Hachimi-Idrissi, S., Dobias, V., Hautz, W. E., Leach, R., Sauter, T. C., Sforzi, I., & Coffey, F. (2020). Approaching acute pain in emergency settings; European Society for Emergency Medicine (EUSEM) guidelines-part 2: Management and recommendations. *Internal and Emergency Medicine*, *15*(7), 1141–1155.
<https://doi.org/10.1007/s11739-020-02411-2>
- Haghjooy-Javanmard, S., Ghasemi, A., Laher, I., Zarrin, B., Dana, N., & Vaseghi, G. (2018). Influence of morphine on TLR4/NF-KB signaling pathway of MCF-7 cells. *Bratislavske Lekarske Listy*, *119*(4), 229–233. https://doi.org/10.4149/BLL_2018_043
- Han, Y., Cao, L., Yuan, K., Shi, J., Yan, W., & Lu, L. (2022). Unique pharmacology, brain dysfunction, and therapeutic advancements for fentanyl misuse and abuse. *Neuroscience Bulletin*, *38*(11), 1365–1382. <https://doi.org/10.1007/s12264-022-00872-3>
- Higgins, J., Thomas, L., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M., & Welch, V. (2020). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions (Version 6.1.)* The Cochrane Collaboration. <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v6.1>
- Hoffman, R. (2022, maio). *Ketamine poisoning*. UpToDate. Recuperado novembro, 29, 2022, em <https://www.uptodate.com/contents/ketamine->

poisoning/print?search=intoxica%C3%A7%C3%A3o%20ketamine&source=search_result
&selectedTitle=1~15&usage_type=default&display_rank=1

- Julião, M., Fareleira, F., Costa, J., & Carneiro, A. (2010). *Norma de orientação clínica para tratamento da dor neuropática localizada*. Centro Académico de Medicina de Lisboa. https://www.aped-dor.org/images/documentos/recomendacoes_APED/Norma_de_Orientacao_clinica_Para_Tratamento_da_Dor_Neuropatica_Localizada.pdf
- Keller, L. A., Merkel, O., & Popp, A. (2022). Intranasal drug delivery: Opportunities and toxicologic challenges during drug development. *Drug Delivery and Translational Research*, 12(4), 735–757. <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00891-5>
- Khorsand, S. (2022, maio). *Maintenance of general anesthesia: Overview*. UpToDate. Recuperado novembro 29, 2022, em https://www.uptodate.com/contents/maintenance-of-general-anesthesia-overview?search=ketamine&source=search_result&selectedTitle=3~148&usage_type=default&display_rank=2#H128608667
- Lee, E. N., & Lee, J. H. (2016). The effects of low-dose ketamine on acute pain in an emergency setting: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 11(10), e0165461. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165461>
- Lin, J., Figuerado, Y., Montgomery, A., Lee, J., Cannis, M., Norton, V. C., Calvo, R., & Sikand, H. (2021). Efficacy of ketamine for initial control of acute agitation in the emergency department: A randomized study. *The American Journal of Emergency Medicine*, 44, 306–311. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.013>
- Mariano, E. (2022, abril 27). *Management of acute perioperative pain in adults*. UpToDate. Recuperado novembro 29, 2022, em https://www.uptodate.com/contents/management-of-acute-perioperative-pain-in-adults?search=fentanyl&source=search_result&selectedTitle=12~148&usage_type=default&display_rank=10#H447934137
- Martorella, G., Boitor, M., Berube, M., Fredericks, S., Le May, S., & Gélinas, C. (2017). Tailored web-based interventions for pain: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Internet Research*, 19(11), e385. <https://doi.org/10.2196/jmir.8826>
- McMullan, J., Droege, C., Strilka, R., Hart, K., & Lindsell, C. (2021). Intranasal ketamine as an adjunct to fentanyl for the prehospital treatment of acute traumatic pain: Design

and rationale of a randomized controlled trial. *Prehospital Emergency Care*, 25(4), 519–529. <https://doi.org/10.1080/10903127.2020.1808746>

Mota, M., Cunha, M., Santos, M. R., Duarte, J., Rocha, A. R., Rodrigues, A., Gonçalves, C., Ribeiro, R., Sobreira, S., & Pereira, S. (2020). Gestão da dor na prática de enfermagem no serviço de urgência. *Gestão da dor na prática de enfermagem no serviço de urgência. Revista Millenium*, 2(05e) 269–279. <https://doi.org/10.29352/mill0205e.29.00257>

Motov, S., Rosenbaum, S., Vilke, G. M., & Nakajima, Y. (2016). Is there a role for intravenous subdissociative-dose ketamine administered as an adjunct to opioids or as a single agent for acute pain management in the emergency department?. *The Journal of Emergency Medicine*, 51(6), 752–757. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2016.07.087>

Mozafari, J., Maleki Verki, M., Motamed, H., Sabouhi, A., & Tirandaz, F. (2020). Comparing intranasal ketamine with intravenous fentanyl in reducing pain in patients with renal colic: A double-blind randomized clinical trial. *American Journal of Emergency Medicine*, 38(3), 549–553. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.05.049>

Murphy, D. L., Lebin, J. A., Severtson, S. G., Olsen, H. A., Dasgupta, N., & Dart, R. C. (2018). Comparative rates of mortality and serious adverse effects among commonly prescribed opioid analgesics. *Drug Safety*, 41(8), 787–795. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0660-4>

Nasr Isfahani, M., Shokoohi, O., & Golshani, K. (2022). Intranasal ketamine versus intranasal fentanyl on pain management in isolated traumatic patients. *Journal of Research in Medical Sciences*, 27(1), 1. https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_505_20

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Care Services; Committee on Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Prescribing Opioids for Acute Pain. (2019). *Framing opioid prescribing guidelines for acute pain: developing the evidence*. National Academies Press (US). DOI: 10.17226/25555

Ordem dos Enfermeiros. (2008). *Dor: Guia orientador de boa prática*. Ordem dos Enfermeiros. <https://www.ordemenfermeiros.pt/arquivo/publicacoes/Documents/cadernosoe-dor.pdf>

- Pandharipande, P., & McGrane, S. (2022, junho 20). *Pain control in the critically ill adult patient*. UpToDate recuperado novembro 29, 2022, em https://www.uptodate.com/contents/pain-control-in-the-critically-ill-adult-patient?search=Controle%20da%20dor%20no%20paciente%20adulto%20gravemente%20doente&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H697575230
- Pansini, V., Curatola, A., Gatto, A., Lazzareschi, I., Ruggiero, A., & Chiaretti, A. (2021). Intranasal drugs for analgesia and sedation in children admitted to pediatric emergency department: A narrative review. *Annals of Translational Medicine*, 9(2), 189. <https://doi.org/10.21037/atm-20-5177>
- Pedro, A., & Silva, M. (2017). *Manual de rotação de opioides*. Laboratórios Vitória. https://www.aped-dor.org/images/diversos/documentos/manual_rotacao_opioides_3_edicao_mai2017.pdf
- Pereira, A. L., & Bachion, M. M. (2006). Atualidades em revisão sistemática de literatura, critérios de força e grau de recomendação de evidência. *Revista Gaúcha Enfermagem*, 27(4), 491-498. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1035076>
- Pouraghaei, M., Moharamzadeh, P., Paknezhad, S. P., Rajabpour, Z. V., & Soleimanpour, H. (2021). Intranasal ketamine versus intravenous morphine for pain management in patients with renal colic: A double-blind, randomized, controlled trial. *World Journal of Urology*, 39(4), 1263–1267. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03319-4>
- Portugal, Ministério da Saúde, Direcção Geral da Saúde. (2003). Circular Normativa nº 9/DGCG de 14/6/2003: A Dor como 5º sinal vital. Registo sistemático da intensidade da Dor. Direcção-Geral da Saúde. <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circularesnormativas/circular-normativa-n-9dgcg-de-14062003-pdf.aspx>
- Portugal, Ministério da Saúde, Direcção Geral da Saúde. (2017). *Programa nacional para a prevenção e controlo da dor*. Direcção-Geral da Saúde. https://www.aped-dor.org/documentos/DGS-Programa_Nacional_para_a_Preven%C3%A7%C3%A3o_e_Ccontrolo_da_Dor_-_2017.pdf

- Qiu, J., & Xie, M. (2021). Influence of ketamine versus fentanyl on pain relief for pediatric orthopedic emergencies: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Medicine*, *100*(42), e27409. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027409>
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X. J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises. *Pain*, *161*(9), 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
- Ritto, C., Rocha, F., Costa, I., Diniz, L., Raposo, M., Pina, P., Milhomens, R., Faustino, S. (2017). *Manual da dor crónica*. Eye'C Desing Gráfico, Lda.
- Roque, A., Bugalho, A., & Carneiro, A. V. (2007). *Manual de elaboração, disseminação e implementação de normas de orientação clínica*. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência - Faculdade de Medicina de Lisboa.
- Samarkandi, O. A. (2018). Knowledge and attitudes of nurses toward pain management. *Saudi Journal of Anaesthesia*, *12*(2), 220–226. https://doi.org/10.4103/sja.SJA_587_17
- Santos, E., & Cunha, M. (2013). Interpretação crítica dos resultados estatísticos de uma meta-análise: Estratégias metodológicas. *Revista Millenium*, *44*, 85-98.
- Schwartz, R., & McCollum, D. (2019). Pharmacologic adjuncts to intubation. In J. R. Roberts, *Roberts and Hedges' clinical procedures in emergency medicine and acute care* (Chap.5, pp.111-126). Elsevier.
- Seak, Y. S., Nor, J., Tuan Kamauzaman, T. H., Arithra, A., & Islam, M. A. (2021). Efficacy and safety of intranasal ketamine for acute pain management in the emergency setting: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(17), 3978. <https://doi.org/10.3390/jcm10173978>
- Shimonovich, S., Gigi, R., Shapira, A., Sarig-Meth, T., Nadav, D., Rozenek, M., West, D., & Halpern, P. (2016). Intranasal ketamine for acute traumatic pain in the Emergency Department: A prospective, randomized clinical trial of efficacy and safety. *BMC Emergency Medicine*, *16*(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s12873-016-0107-0>
- Sobieraj, D. M., Martinez, B. K., Miao, B., Cicero, M. X., Kamin, R. A., Hernandez, A. V., Coleman, C. I., & Baker, W. L. (2020). Comparative effectiveness of analgesics to

- reduce acute pain in the prehospital setting. *Prehospital Emergency Care*, 24(2), 163–174. <https://doi.org/10.1080/10903127.2019.1657213>
- Sonneborn, O., & Williams, A. (2020). How does the 2020 revised definition of pain impact nursing practice?. *Journal of Perioperative Nursing*, 33(4) 25-28.
<http://doi.org/10.26550/2209-1092.1104>
- Sousa, C. F., & Branco, M. Z. P. C. (2013). Meta-síntese: Uma revisão da literatura: Contributos para o conhecimento e para os cuidados de enfermagem. *Enfermagem em Foco*, 4(2), 97-101.
<http://revista.cofen.gov.br/index.php/enfermagem/article/view/519/202>
- Taylor, K., & Fedorczyk, J. (2020). Pain assessment. In K. A. Taylor, & J. M. Fedorczyk, *Rehabilitation of the Hand and Upper Extremity* (Vol.12, part 15, pp. 1335-1349). Elsevier.
- Tongbua, S., Sri-On, J., Thong-On, K., & Paksophis, T. (2022). Non-inferiority of intranasal ketamine compared to intravenous morphine for musculoskeletal pain relief among older adults in an emergency department: A randomised controlled trial. *Age and Ageing*, 51(3), afac073. <https://doi.org/10.1093/ageing/afac073>
- Vaz, D., Fernandes, S. M., Santos, J., Fernandes, J. J., Bugalho, A., Costa, J., Borges, M., & Carneiro, A. V. (2010). *Norma de orientação clínica para insulino terapia na diabetes mellitus tipo2*. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência.
- Wang, Z., Xiong, G., Tsang, W. C., Schätzlein, A. G., & Uchegbu, I. F. (2019). Nose-to-brain delivery. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 370(3), 593–601. <https://doi.org/10.1124/jpet.119.258152>
- Weiner, S. G., Baker, O., Poon, S. J., Rodgers, A. F., Garner, C., Nelson, L. S., & Schuur, J. D. (2017). The effect of opioid prescribing guidelines on prescriptions by emergency physicians in Ohio. *Annals of Emergency Medicine*, 70(6), 799–808.e1.
<https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2017.03.057>

Anexos

Anexos 1 – Grelha de avaliação crítica dos estudos

ARTIGO: Farnia, R. M., et al (2016). Comparison of intranasal ketamine versus intravenous morphine in reducing pain in patients with renal colic. American Journal of Emergency Medicine, 35(3):434-437. doi: 10.1016/j.ajem.2016.11.043

| VALIDADE DOS RESULTADOS | S | ? | N | n/a |
|--|----------|----------|----------|------------|
| 1. A gama de doentes foi bem definida? | 2 | | | |
| 2. O diagnóstico da doença estava bem caracterizado? | 2 | | | |
| 3. Os critérios de inclusão e exclusão são lógicos e claros? | 2 | | | |
| 4. Os doentes foram aleatorizados? | 2 | | | |
| 5. A aleatorização foi ocultada? | 2 | | | |
| 6. Os doentes foram analisados nos grupos para os quais tinham sido aleatorizados inicialmente (intenção-de-tratar)? | 2 | | | |
| 7. O método de aleatorização foi explicado? | 2 | | | |
| 8. A dimensão da amostra foi estatisticamente calculada? | | | 0 | |
| 9. Os doentes nos grupos em comparação eram semelhantes em termos dos seus fatores de prognóstico conhecidos? | 2 | | | |
| 10. Com exceção do tratamento em estudo, todos os doentes foram tratados da mesma maneira? | 2 | | | |
| 11. Foi ocultado aos doentes o grupo a que pertenciam? | 2 | | | |
| 12. Foram ocultados aos investigadores os grupos em estudo? | | | 0 | |
| 13. Foram ocultados aos analisadores dos dados os grupos em estudo? | 2 | | | |
| 14. O seguimento (follow-up) final foi superior a 80%? | 2 | | | |
| IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS | | | | |
| 15. A dimensão do efeito terapêutico (RRR, RRA, NNT) foi importante? | 2 | | | |
| 16. A estimativa do efeito é suficientemente precisa (IC)? | 2 | | | |
| 17. Esse efeito tem importância clínica? | 2 | | | |
| APLICABILIDADE DOS RESULTADOS | | | | |
| 18. Os doentes do estudo são semelhantes aos da prática clínica do médico individual? | 2 | | | |
| 19. Foram considerados todos os resultados clínicos importantes? | 2 | | | |
| 20. Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação? | 2 | | | |

Total = 90%

ARTIGO: Nasr Isfahani, M., Shokoohi, O. & Golshani K. (2022). Intranasal ketamine versus intranasal fentanyl on pain management in isolated traumatic patients. Journal of Research in Medical Sciences, 27(1). doi: 10.4103/jrms.JRMS_505_20

| VALIDADE DOS RESULTADOS | S | ? | N | n/a |
|--|----------|----------|----------|------------|
| 1. A gama de doentes foi bem definida? | 2 | | | |
| 2. O diagnóstico da doença estava bem caracterizado? | 2 | | | |
| 3. Os critérios de inclusão e exclusão são lógicos e claros? | 2 | | | |
| 4. Os doentes foram aleatorizados? | 2 | | | |
| 5. A aleatorização foi ocultada? | 2 | | | |
| 6. Os doentes foram analisados nos grupos para os quais tinham sido aleatorizados inicialmente (intenção-de-tratar)? | 2 | | | |
| 7. O método de aleatorização foi explicado? | 2 | | | |
| 8. A dimensão da amostra foi estatisticamente calculada? | 2 | | | |
| 9. Os doentes nos grupos em comparação eram semelhantes em termos dos seus fatores de prognóstico conhecidos? | 2 | | | |
| 10. Com exceção do tratamento em estudo, todos os doentes foram tratados da mesma maneira? | 2 | | | |
| 11. Foi ocultado aos doentes o grupo a que pertenciam? | 2 | | | |
| 12. Foram ocultados aos investigadores os grupos em estudo? | | | 0 | |
| 13. Foram ocultados aos analisadores dos dados os grupos em estudo? | 2 | | | |
| 14. O seguimento (follow-up) final foi superior a 80%? | 2 | | | |
| IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS | | | | |
| 15. A dimensão do efeito terapêutico (RRR, RRA, NNT) foi importante? | 2 | | | |
| 16. A estimativa do efeito é suficientemente precisa (IC)? | 2 | | | |
| 17. Esse efeito tem importância clínica? | 2 | | | |
| APLICABILIDADE DOS RESULTADOS | | | | |
| 18. Os doentes do estudo são semelhantes aos da prática clínica do médico individual? | 2 | | | |
| 19. Foram considerados todos os resultados clínicos importantes? | 2 | | | |
| 20. Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação? | 2 | | | |

Total = 95%

ARTIGO: Mozafari, J., Verki, M., Motamed, H. Sabouhi, A. & Tirandaz, F. (2019). Comparing intranasal ketamine with intravenous fentanyl in reducing pain in patients with renal colic: A double-blind randomized clinical trial. American Journal of Emergency Medicine. doi: doi.org/10.1016/j.ajem.2019.05.049

| VALIDADE DOS RESULTADOS | S | ? | N | n/a |
|--|----------|----------|----------|------------|
| 1. A gama de doentes foi bem definida? | 2 | | | |
| 2. O diagnóstico da doença estava bem caracterizado? | 2 | | | |
| 3. Os critérios de inclusão e exclusão são lógicos e claros? | 2 | | | |
| 4. Os doentes foram aleatorizados? | 2 | | | |
| 5. A aleatorização foi ocultada? | 2 | | | |
| 6. Os doentes foram analisados nos grupos para os quais tinham sido aleatorizados inicialmente (intenção-de-tratar)? | 2 | | | |
| 7. O método de aleatorização foi explicado? | | | 0 | |
| 8. A dimensão da amostra foi estatisticamente calculada? | | | 0 | |
| 9. Os doentes nos grupos em comparação eram semelhantes em termos dos seus fatores de prognóstico conhecidos? | 2 | | | |
| 10. Com exceção do tratamento em estudo, todos os doentes foram tratados da mesma maneira? | 2 | | | |
| 11. Foi ocultado aos doentes o grupo a que pertenciam? | | | 0 | |
| 12. Foram ocultados aos investigadores os grupos em estudo? | | | 0 | |
| 13. Foram ocultados aos analisadores dos dados os grupos em estudo? | 2 | | | |
| 14. O seguimento (follow-up) final foi superior a 80%? | 2 | | | |
| IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS | | | | |
| 15. A dimensão do efeito terapêutico (RRR, RRA, NNT) foi importante? | 2 | | | |
| 16. A estimativa do efeito é suficientemente precisa (IC)? | 2 | | | |
| 17. Esse efeito tem importância clínica? | 2 | | | |
| APLICABILIDADE DOS RESULTADOS | | | | |
| 18. Os doentes do estudo são semelhantes aos da prática clínica do médico individual? | 2 | | | |
| 19. Foram considerados todos os resultados clínicos importantes? | 2 | | | |
| 20. Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação? | 2 | | | |

Total = 80%

