

USO DE BAIXA DOSE DE CETAMINA (+) NO PÓS-OPERATÓRIO DE ARTRODESE LOMBAR.

POSTOPERATIVE LOW DOSE INTRAVENOUS KETAMINE (+) AFTER LUMBAR ARTHRODESIS.

Romulo Moura **JORGE**¹, Sergio Bernardo **TENÓRIO**².

Rev. Méd. Paraná/1488

Jorge RM, Tenório SB. Uso de Baixa Dose de Cetamina (+) no Pós-Operatório de Artrodese Lombar. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2018;76(2):39-43.

RESUMO - Introdução: A utilização de cetamina em baixas doses apresenta perspectivas promissoras na analgesia pós-operatória. Objetivo: Avaliar o efeito analgésico, poupador de opioide e a ocorrência de efeitos colaterais do uso de baixas doses de cetamina S (+) no pós-operatório de artrodese coluna lombar. Materiais e Métodos: Houve dois grupos de estudo - grupo 1 recebeu analgesia regular no pós-operatório e o grupo 2 recebeu a mesma medicação acrescida da infusão de cetamina S (+), 0,5 mg/kg/min, nas primeiras 48h. Resultados: 51 pacientes completaram o estudo (26 no grupo 1, 25 grupo no 2). Não houve diferença significativa em relação a quantidade média de morfina utilizada e ocorrência de efeitos colaterais. O valor médio de EVA foi de 4.1 no grupo 1 e 3.2 no grupo 2. Conclusão: O uso de baixas doses de cetamina S(+) no pós-operatório de artrodese lombar promove melhora da analgesia sem aumentar a incidência de efeitos adversos.

DESCRITORES - Baixa dose Cetamina S(+), Artrodese lombar, Analgesia Pós-Operatória.

INTRODUÇÃO

A Cetamina é um antagonista não competitivo da N-methyl-D-aspartate (NMDA), desenvolvida em 1962 pela Parke-Davis, e usada primeiramente em 1965 para soldados americanos submetidos a cirurgias de emergência na Guerra do Vietnã²², no entanto, em decorrência de frequentes efeitos colaterais, seu uso foi praticamente abandonado².

A identificação do receptor NMDA⁶ e o seu papel na percepção da dor³² levou a um novo interesse na cetamina, e seu papel adjuvante no tratamento da dor²⁷. Ademais, a disponibilidade do isômero cetamina S(+), que causa menos efeitos adversos, deu novo alento ao estudo da droga¹⁹.

Estudos experimentais demonstraram que uma dose subanestésica de cetamina previne a sensibilização no sistema nervoso central, bloqueia o fenômeno de potencialização da dor¹⁸ e acarreta uma diminuição da tolerância ao opioide⁹.

Outras vantagens estudadas da cetamina foram a sua segurança em pequenas doses³⁰ e o sinergis-

mo que apresenta com a morfina²⁵, levando a uma possível diminuição do seu consumo no pós-operatório³. Também já foi relatado uma melhora do humor no pós-operatório, recuperação mais rápida das funções cognitivas¹³, e menos dor em médio prazo após a cirurgia¹².

Contudo, suas indicações não são precisas, pois aparentemente apresenta melhores resultados em cirurgias de grande porte que necessitam elevado consumo de opioide no pós-operatório¹⁶. Também não há precisão na dose utilizada, variando de 0,1mg/kg/h¹⁶ a 0,5mg/kg/h¹.

Atualmente, existem alguns questionamentos com relação à cetamina no pós-operatório: se doses maiores podem ser usadas para melhorar a analgesia, a possibilidade de uso do seu isômero (S+)²¹ e quais os efeitos da medicação em longo prazo³¹.

OBJETIVO

Avaliar o efeito analgésico, poupador de opioi-

de e a ocorrência de efeitos colaterais do uso de baixas doses de cetamina S (+) no pós-operatório de artrodese de coluna lombar

MATERIAIS E MÉTODOS

Ética de Pesquisa

O protocolo do estudo foi previamente submetido e aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital do Trabalhador SES/PR. CAAE: 40738215.8.0000.5225

Seleção de Pacientes

Os critérios de inclusão foram: pacientes submetidos à artrodese de coluna lombar via posterior, com parafuso pelicular, de um ou dois níveis, por doenças degenerativas.

Os critérios de exclusão foram: idade menor de 18 e maior de 75 anos, reoperação, uso crônico de opióide, alcoolismo, insuficiência hepática, insuficiência renal e gravidez. Também foram excluídos pacientes com complicações peroperatória – lesão de dura-máter, lesão de raiz nervosa, sangramento que necessitasse de transfusão e os que apresentaram temperatura maior que 37,8° C no pós-operatório.

Todos os pacientes foram operados pelo mesmo cirurgião, no Hospital São Lucas de Campo Largo.

Peroperatório

Os pacientes foram submetidos à anestesia geral com as seguintes medicações: midazolam (3,0 a 5,0mg), citrato de fentanila (3 a 5 µg.kg-1), propofol (2,5 a 3,0 mg.kg-1), dibesilato de cisatracurium na indução (0,5mg.kg-1), e isoflurano (1.0 a 1.5%). Também foram utilizadas as seguintes medicações: cefazolina (1g), metoclopramida e cloridrato de etilefrina caso houvesse queda de pressão.

Pós-Operatório

No pós-operatório os pacientes foram divididos em dois grupos aleatoriamente. No grupo 1, os pacientes receberam como medicação analgésica cetoprofeno 100mg IV 12/12h e sulfato de morfina 2mg IV 4/4h, podendo ser acrescida uma dose a cada 5min caso o paciente solicitasse, com uma dose teto de 10mg a cada 4h.

Também foram introduzidas as medicações cefazolina 1g IV 8/8h, midazolam 15mg VO às 22h e metoclopramida 10mg IV a cada 8h no primeiro dia pós-operatório; e, se ocorresse náusea/êmetese no segundo dia.

No grupo 2, foram usadas as mesmas medicações do grupo 1 acrescidas de cetamina (0,5 mg/kg/h) IV, controlada por bomba infusão por 48h.

Coleta de Dados

Foi avaliada quantitativamente, nos grupos 1 e 2, a morfina requisitada nas primeiras 48 horas e qualitativamente a dor, de acordo com escala EVA, nas 8 horas, 16, 24h, 32, 40 e 48 horas pós-operatórias. Também foi observada a ocorrência dos seguintes efeitos colaterais: náusea/êmetese, prurido, sedação, alucinação, disforia e distúrbio de visão.

RESULTADOS

Para descrição das variáveis quantitativas, foram consideradas as estatísticas de média, valor mínimo, 1º quartil, mediana, 3º quartil, valor máximo e desvio padrão. Para sumarização das variáveis qualitativas, foram consideradas frequências e percentuais. A comparação dos grupos definidos pelo uso ou não de Cetamin, em relação às variáveis quantitativas, foi realizada considerando-se os testes t-Student para amostras independentes e o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para avaliação da associação do uso, ou não, de Cetamin com variáveis qualitativas foi considerado o teste de Qui-Quadrado. Para avaliação da condição de normalidade das variáveis quantitativas, foi considerado o teste de Jarque-Bera. Valores de "p" menores do que 0,05 indicaram significância estatística.

Avaliação da homogeneidade dos grupos com relação à:

Idade

Testou-se a hipótese nula de média de idade igual nos dois grupos *versus* a hipótese alternativa de médias diferentes. Na Tabela1, são apresentadas as estatísticas descritivas de idade nos dois grupos definidos pelo uso de Cetamin, bem como o valor de p do teste estatístico.

TABELA 01 - RESULTADOS DA IDADE NOS DOIS GRUPOS DEFINIDOS PELO USO DE CETAMIN

Uso de Cetamin	n	Média	Mínimo	1ª Quartil	Mediana	3ª Quartil	Máximo	Desv. Pad.	Valor de p*
Não	26	45,1	27	38,3	43,5	52,8	67	9,6	0,630
Sim	25	43,9	29	38,0	41,0	49,0	64	8,5	

NOTA: (*) TESTE T DE STUDENT PARA AMOSTRAS INDEPENDENTES; P<0,05

Sexo

Testou-se a hipótese nula de mesma distribuição de gêneros nos dois grupos definidos pelo uso de Cetamin *versus* a hipótese alternativa de distribuições diferentes. Na Tabela 2, são apresentados os resultados obtidos no estudo bem como o valor de p do teste estatístico.

TABELA 02 - RESULTADO DE DISTRIBUIÇÃO DE GÊNEROS NOS DOIS GRUPOS DEFINIDOS PELO USO DE CETAMIN.

Gênero	Uso Cetamin	
	Não	Sim
Feminino	11 42,3%	11 44,0%
Masculino	15 57,7%	14 56,0%
Total	26	25
Valor de p:	0,903	

Tipo de Cirurgia

Testou-se a hipótese nula de mesma distribuição de classificação de artrodeese nos dois grupos definidos pelo uso de Cetamin *versus* a hipótese alternativa de distribuições diferentes. Na Tabela 3, são apresentados os resultados obtidos no estudo bem como o valor de p do teste estatístico.

TABELA 03 - RESULTADO DE DISTRIBUIÇÃO DE CLASSIFICAÇÃO DE ARTRODESE NOS DOIS GRUPOS

Artrodeese	Uso Cetamin	
	Não	Sim
1 nível	17 65,4%	16 64,0%
2 níveis	9 34,6%	9 36,0%
Total	26	25
Valor de p:	0,918	

Morfina Utilizada (mg)

Testou-se a hipótese nula de dosagem de morfina igual nos dois grupos definidos pelo uso de Cetamin *versus* a hipótese alternativa de dosagens diferentes. Na Tabela 4, logo abaixo, são apresentadas as estatísticas descritivas de dosagem de morfina nos dois grupos, bem como o valor de p do teste estatístico.

TABELA 04 - RESULTADOS DOSAGEM DE MORFINA IGUAL NOS DOIS GRUPOS DEFINIDOS PELO USO DE CETAMIN

Uso de Cetamin	N	Mé-dia	Mí-ni-mo	1ª Quar-til	Me-dia	3º Quar-til	Má-xi-mo	Desv Pad	Valor de p*
Não	26	26,8	24	24,0	24,0	29,5	36	4,0	0,553
Sim	25	25,9	24	24,0	24,0	28,0	34	2,9	

NOTA: (*) TESTE NÃO PARAMÉTRICO DE MANN-WHITNEY; P<0,05

EVA

Testou-se a hipótese nula de resultado da avaliação de EVA igual nos dois grupos definidos pelo uso de Cetamin *versus* a hipótese alternativa de avaliações de EVA diferentes. Na Tabela 5 são apresentadas as estatísticas descritivas da avaliação de EVA nos dois grupos, bem como o valor de p do teste estatístico.

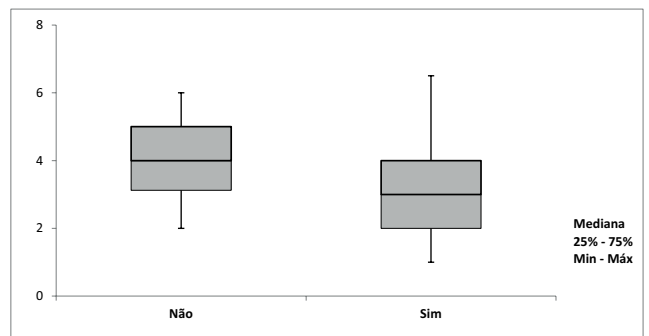
TABELA 05 - RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DE EVA

Uso de Cetamin	n	Mé-dia	Mí-ni-mo	1ª Quar-til	Me-dia	3º Quar-til	Má-xi-mo	Desv Pad	Valor de p*
Não	26	4,1	2	3,1	4,0	5,0	6	1,1	0,014
Sim	25	3,2	1	2,0	3,0	4,0	6,5	1,4	

NOTA: (*) TESTE NÃO PARAMÉTRICO DE MANN-WHITNEY; P<0,05

Na Figura 1 podem ser visualizados os resultados de EVA nos dois grupos considerados no estudo.

FIGURA 1 - VISUALIZADOS OS RESULTADOS DE EVA NOS DOIS GRUPOS



Efeitos Adversos

Testou-se a hipótese nula de que a probabilidade de presença de efeito adverso em casos com uso de Cetamin é igual à probabilidade de presença de efeito adverso em casos sem o uso de Cetamin *versus* a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. Na Tabela 6, abaixo, são apresentados os resultados obtidos no estudo, bem como o valor de p do teste estatístico.

TABELA 06 - RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DE EVA

Efeitos Adversos	Uso Cetamin	
	Não	Sim
Não	22 84,6%	21 84,0%
Sim	4 15,4%	4 16,0%
Total	26	25
Valor de p:	0,952	

DISCUSSÃO

O tratamento adequado da dor pós-operatória, além de estar relacionado com menor sofrimento e maior satisfação do paciente, possibilita um menor tempo de internação hospitalar, prevenção de complicações relacionadas à imobilidade, redução de custos, retorno mais rápido às funções laborais e prevenção de dor crônica pós-operatória¹⁰.

Um dos princípios do controle farmacológico da dor é o uso de analgesia multimodal, que consiste na associação de fármacos analgésicos com mecanismos

de ação diferentes permitindo usar doses menores a fim de obter controle da dor com mínimo efeito adverso¹⁴.

Diversas drogas já foram estudadas como coadjuvante na analgesia, como a adenosine⁷, droperidol³³, magnésio²⁴, pregabalina/gabapentina³⁴, lidocaína⁵ e amantadine⁴; porém, a que apresenta mais estudos é a cetamina²⁶.

A cetamina possui um mecanismo de ação amplo e complexo, incluindo receptores no sistema nervoso central e periférico da N-methyl-D-aspartate (NMDA), ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico, (AMPA), ácido gama aminobutírico (GABA) e sistema glutamato/NO/GMPc⁸. Também foi demonstrado que essa substância inibe a recaptção de serotonina e dopamina, ação nos receptores opioide μ , κ e δ ⁸, além de ação anti-inflamatória²⁰.

A cetamina comercialmente utilizada é uma mistura racêmica de dois isômeros opticamente ativos (enantiômeros), o S(+) e o R(-) associada aos conservantes cloretos de benzetônio e ao clorbutanol¹⁹.

Esses isômeros possuem propriedades farmacológicas diferentes, estudos demonstraram que o isômero (+) é aproximadamente três vezes mais potente como anestésico, duas a quatro vezes mais potente como analgésico, além de causar menos efeitos alucinógenos quando comparado à forma (-) isomérica, e à formu-

lação racêmica¹⁷. Apesar das aparentes vantagens raros estudos empregam o isômero (+) em estudos clínicos¹⁵.

Os artigos que relatam uso de cetamina como coadjuvante no tratamento da dor pós-operatória em cirurgias de artrodese lombar também são escassos, apresentando heterogeneidade de métodos e resultados distintos^{11,23, 28, 29}.

Comparando com outros estudos similares¹⁵, este trabalho utilizou uma dose relativamente alta de cetamina(0,5 mg/kg/h);no entanto, não apresentou nenhum caso de efeito colateral relacionado a seu uso, assim como não houve aumento de efeitos adversos relacionados à morfina. Os autores acreditam que isso se deve ao fato de ter sido utilizado o isômero (+) no estudo. Já quanto ao fato de apresentar uma melhora da analgesia, sem haver diminuição no consumo de morfina, é um resultado incomum nos artigos semelhantes, visto que a maioria dos estudos relata uma diminuição do consumo de morfina e alguns relatam melhora da dor¹⁵.

CONCLUSÃO

Como conclusão, o estudo demonstra que o uso de 0,5 mg/kg/h no pós-operatório de artrodese lombar promove melhora da analgesia sem aumentar a incidência de efeitos adversos.

Jorge RM, Tenório SB. Postoperative Low Dose Intravenous Ketamine (+) after Lumbar Arthrodesis. *Méd. Paraná, Curitiba*, 2018;76(2):39-43.

ABSTRACT - Introduction: Low doses of ketamine or isomers are promising possibilities for anesthesia and postoperative analgesia. Objectives: The aim of this study is to demonstrate the analgesic efficacy, opioid-sparing effect and occurrence of side effect of low dose ketamine (+) in patients undergoing lumbar arthrodesis. MaterialandMethod: There was two groups, group 1 received regular analgesia, group 2 received regular analgesia plus IV ketamine S(+) infusion (0,5mg/kg/min) in the first 48 hours postoperatively. Results: Fifty-one patients completed the study (25 ketamine group, 26 control group). No difference in side effects was noted between the groups. Patients in ketamine group received at median 25.9 mg IV morphine versus 26.8 in control group (P > 0.05). Pain report in VAS was 3.2 in ketamine group and 4.1 in control group (P < 00.5). Conclusion: The addition of IV low dose ketamine S(+) infusion regimen improve postoperative analgesia without increase of side effects.

KEYWORDS - Low dose Ketamin (+), Lumbar Arthrodesis, Postoperative Analgesia.

REFERÊNCIAS

1. Abrishamkar S, Eshraghi N, Feizi A, Talakoub R, Rafiei A, Rahmani P. Analgesic Effects of Ketamine Infusion on Postoperative Pain after Fusion and Instrumentation of The Lumbar Spine: a Prospective Randomized Clinical Trial. *Med Arh*. 2012;66(2):107-10.
 2. Annetta M, Iemma D, Garisto C, Tafani C, Proietti R. Ketamine: New Indications for an Old Drug. *Current Drug Targets*. 2005;6:789-94.
 3. Bell R, Dahl J, Moore R, Kalsop E. Peri-operative ketamine for acute post-operative pain: a quantitative and qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*.2005;49:1405-28.
 4. Bujak-Gi_zycka B, Kłocka K, Suski M, Olszanecki R, Madej J, Dobrogowski J, et al. Beneficial effect of amantadine on postoperative pain reduction and consumption of morphine in patients subjected to elective spine surgery. *Pain Med*. 2012;13(3):459-65.
 5. Couceiro T, Lima L, Couceiro I, Valença M. Intravenous lidocaine to treat postoperative pain. *Rev Dor*. 2014;15(1):55-60.
 6. Foster AC, Fagg GE. Neurobiology. Taking apart NMDA receptors. *Nature*. 1987;329:395-6.
 7. Fukunaga AF, Alexander GE, Stark CW. Characterization of the analgesic actions of adenosine: comparison of adenosine and remifentanyl infusions in patients undergoing major surgical procedures. *Pain*. 2003;101:129-38.
 8. Grathwohl KW. Does Ketamine Improve Postoperative Analgesia? More Questions than Answers. *Pain Medicine*. 2011;12:1135-6.
 9. Houghton AK, Parsons CG, Headley PM. Mrz 2/579, a fast kinetic NMDA channel blocker, reduces the development of morphine tolerance in awake rats. *Pain*. 2001;91: 201-7.
 10. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome.
-

- Br J Anaesth. 2001;87(1):62-72.
11. Kim NH, Kim SI, Ok SY, Park SY, Kim MG, Lee SJ, et al. Opioid sparing effect of low dose ketamine in patients with intravenous patient-controlled analgesia using fentanyl after lumbar spinal fusion surgery. *Korean J Anesthesiol.* 2013;64(6):524-8.
 12. Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain.* 2001;92:373-80.
 13. Kudoh A, Takahira Y, Katagai H, et al. Small-Dose Ketamine Improves the Postoperative State of Depressed Patients. *Anesth Analg.* 2002;95:114-8.
 14. Kurd MF, Kreitz T, Schoeder G, et al. The Role of Multimodal Analgesia in Spine Surgery. *J Am Acad Orthop Surg.* 2017;25:260-8.
 15. Lacoste JJ, Colla L, Schilling D, Chelly JE. The Use of Intravenous Infusion or Single Dose of Low-Dose Ketamine for Postoperative Analgesia: A Review of the Current Literature. *Pain Med.* 2014;16(2):383-403.
 16. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anesth.* 2011;58:911-23.
 17. Lauretti GR, Lima IR, Buscatti RY, Reis MP. Avaliação Clínica dos Efeitos Hemodinâmicos, Analgésicos, Psicodélicos e do Bloqueio Neuromuscular da Cetamina Racêmica e de seu S(+) Isômero. *Rev Bras Anesthesiol.* 2000;50(5):357-62.
 18. Leung A, Wallace MS, Ridgeway B, Yaksh T. Concentration effect relationship of intravenous alfentanil and ketamine on peripheral neurosensory thresholds, allodynia and hyperalgesia of neuropathic pain. *Pain.* 2001;91:177-87.
 19. Luft A, Mendes F. S(+) Cetamina em baixas doses: atualização. *Rev Bras Anesthesiol.* 2005;55(4):460-9.
 20. Mazar J, Rogachev B, Shaked G, Ziv NY, Czeiger D, Chaimovitz C, et al. Involvement of adenosine in the anti-inflammatory action of ketamine. *Anesthesiol.* 2005;102:1174-81.
 21. Meeks M. Does Ketamine Improve Postoperative Analgesia? More Questions than Answers. *Pain Medicine.* 2011;12:1135-6.
 22. Mercer SJ. The Drug of War: a historical review of the use of Ketamine in military conflicts. *J R Nav Med Serv.* 2009; 95(3):145-50.
 23. M-Urban MK, Ya Deau JT, Wukovits B, Lipnitsky JY. Ketamine as an Adjunct to Postoperative Pain Management in Opioid Tolerant Patients after Spinal Fusions: A Prospective Randomized Trial. *HSS J.* 2008;4(1):62-5.
 24. Oliveira GSJ, Castro-Alves LJ, Khan JH, McCarthy RJ. Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiol.* 2013;119(1):178-90.
 25. Pelissier T, Laurido C, Kramer V, Hernández A, Paeile C. Antinociceptive interactions of ketamine with morphine or methadone in mononeuropathic rats. *Eur J Pharmacol.* 2003;477:23-8.
 26. Radvansky BM, Shah K, Parikh A, Sifonios AN, Le V, Eloy JD. Role of ketamine in acute postoperative pain management: a narrative review. *Biomed Res Int.* 2015;2015:749837.
 27. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain.* 1999;82:121-5.
 28. Song JW, Shim JK, Song Y, Yang SY, Park SJ, Kwak YL. Effect of ketamine as an adjunct to intravenous patient-controlled analgesia, in patients at high risk of postoperative nausea and vomiting undergoing lumbar spinal surgery. *Br J Anaesth.* 2013;111(4):630-5.
 29. Subramaniam K, Akhouri V, Glazer PA, Rachlin J, Kunze L, Cronin M et al. Intra- and postoperative very low dose intravenous ketamine infusion does not increase pain relief after major spine surgery in patients with preoperative narcotic analgesic intake. *Pain Med.* 2011;12(8):1276-83.
 30. Svetcic G, Eichenberger U, Curatolo M. Safety of mixture of morphine with ketamine for postoperative patient-controlled analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49:870-5.
 31. Vadivelu N, Schermer E, Kodumudi V, et al. Role of ketamine for analgesia in adults and children. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2016;32(3):298-306.
 32. Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-d-aspartate acid receptor activation: implication for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain.* 1991;44:293-9.
 33. Yamamoto S, Yamaguchi H, Sakaguchi M, Yamashita S, Satsumae T. Preoperative droperidol improved postoperative pain relief in patients undergoing rotator-cuff repair during general anesthesia using intravenous morphine. *J Clin Anesth.* 2003;15:525-9.
 34. Yu L, Ran B, Li M, Shi Z. Gabapentin and Pregabalin in the Management of Postoperative Pain after Lumbar Spinal Surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2014;39(6):E363-8.
-