

Alfredo Cury Rojas

**Cetamina S(+) como adjuvante na anestesia e no
tratamento da dor pós-operatória de pacientes
queimados**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Anestesiologia, da Faculdade de
Medicina de Botucatu, Unesp, para obtenção do
título de Doutor.**

Prof^a Adjunta Eliana Marisa Ganem

Orientadora

Prof. Dr. Guilherme Antonio Moreira de Barros

Coorientador

Botucatu - SP

2011

Dedicatórias e Agradecimentos

A minha família

Dedico este trabalho primeiramente, e acima de tudo, a Deus, pois sem ele nada disso seria possível. Também aos meus pais, que através do amor me conceberam, criaram e educaram, sob os mais nobres conceitos éticos e morais. Assim me transformei no homem que sou, sempre confiando na minha capacidade para atingir meus objetivos. Através da perseverança e da vontade de atingir o cume mais alto faço do meu dia-a-dia uma luta a qual tento vencê-la diariamente.

À minha esposa Fernanda

Poucas palavras tenho para expressar todos os meus sentimentos por ela, pois foi ela quem sempre esteve ao meu lado nos momentos mais difíceis, e também nos mais alegres, de minha vida. Muito do que tenho hoje se deve a ela, além de poder ter tido uma filha maravilhosa chamada Sophia a qual amo muito.

Portanto, posso dizer simplesmente que te amo.

A Professora Doutora

Eliana Marisa Janem

Meus sinceros agradecimentos a quem possibilitou meu crescimento moral e intelectual. Proporcionou-me, através da arte da pesquisa, conhecimento e a possibilidade de me tornar um pouco mais forte e independente. Tudo isso com imensa sabedoria e paciência.

Agradecimentos

Esta Tese só foi possível graças à contribuição de várias pessoas, sem as quais teria sido mais difícil e, certamente, menos completo:

aos colegas anesthesiologistas do Hospital Estadual de Bauru, pela compreensão nos dias que não pude comparecer ao trabalho;

aos colegas anesthesiologistas Patrícia Gomes da Silva, Marcus Vinícius Nunes Rocha, Fernanda Leite, Gilberto Roa e Jean Módulo;

à minha colega anesthesiologista Dr^a Eliana Cecília Bueno Tesch, pela compreensão nos dias que não pude comparecer ao trabalho;

à Pr^a Joana Jacirene Costa Teixeira, pelo trabalho gráfico, diagramação e apoio na secretaria do Departamento de Anestesiologia;

à Pr^a Sônia Maria Martins da Silva, pelo apoio na secretaria do Departamento de Anestesiologia;

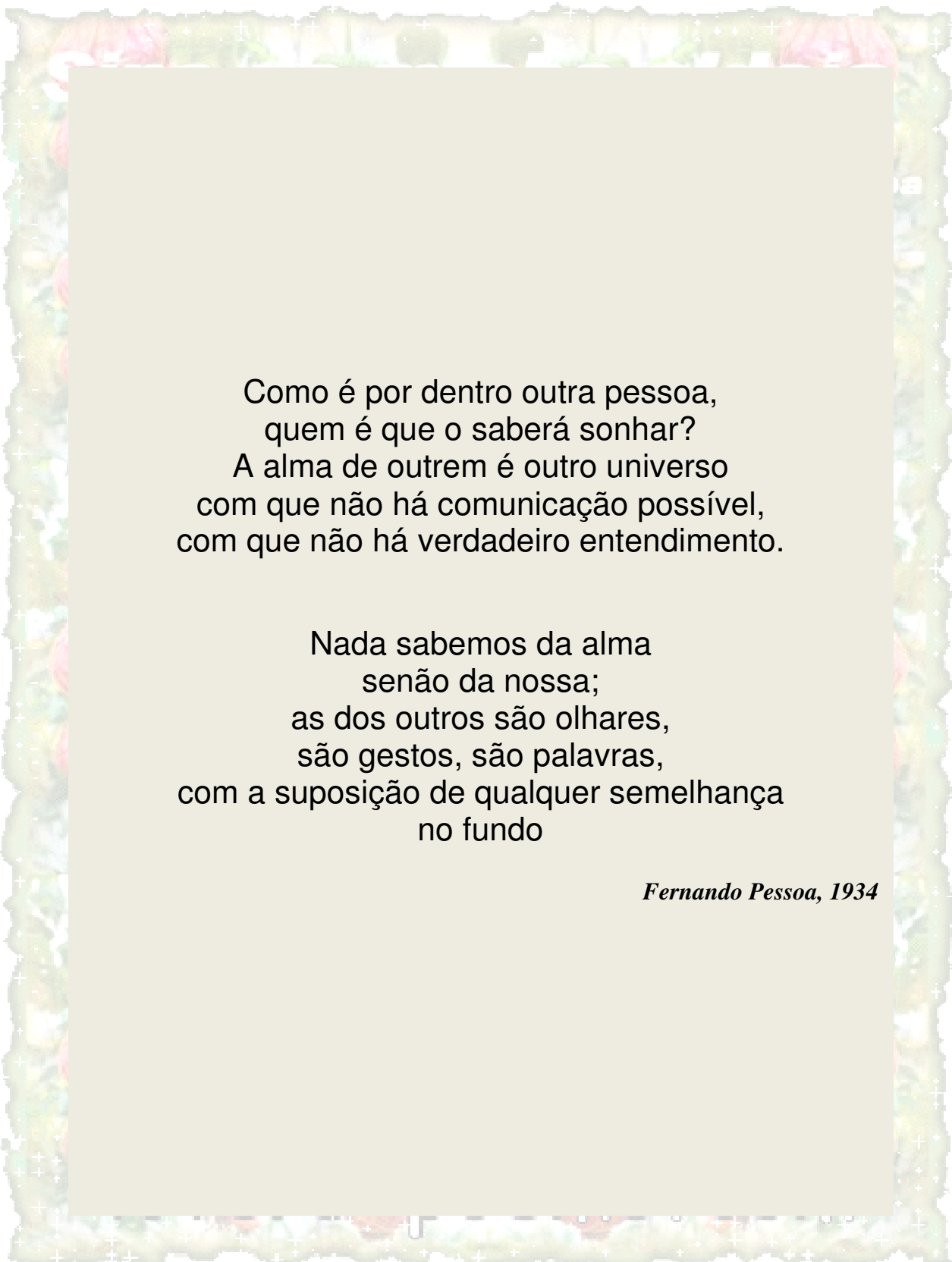
à Pr^a Neli Aparecida Pavan, pelo auxílio durante o desenvolvimento do meu curso de pós-graduação;

ao Dr. José Eduardo Corren pelas orientações e análise estatística;

à Dra Cristiane Rocha, chefe da Unidade de Tratamento de Queimados do Hospital Estadual Bauru;

à direção do Hospital Estadual Bauru pela oportunidade da realização do trabalho na Unidade de Tratamento de Queimados;

ao Dr Antero Frederica Macedo de Miranda, diretor executivo do Hospital Estadual Bauru, pela compreensão e a possibilidade de realização deste trabalho.



Como é por dentro outra pessoa,
quem é que o saberá sonhar?
A alma de outrem é outro universo
com que não há comunicação possível,
com que não há verdadeiro entendimento.

Nada sabemos da alma
senão da nossa;
as dos outros são olhares,
são gestos, são palavras,
com a suposição de qualquer semelhança
no fundo

Fernando Pessoa, 1934

Lista de Figuras

<i>Figura 1</i>	<i>Escores de dor pela Escala Numérica Verbal (ENV) nos dois grupos em diferentes momentos.....</i>	<i>39</i>
<i>Figura 2</i>	<i>Escores de dor pela Escala Visual Analógica (EVA) nos dois grupos em diferentes momentos.....</i>	<i>40</i>
<i>Figura 3</i>	<i>Pacientes que necessitaram de doses de resgate de tramadol no período pós-operatório. Resultados expressos em %.....</i>	<i>42</i>

Lista de Tabelas

<i>Tabela 1</i>	<i>Dados demográficos, tempo de anestesia e cirurgia e doses suplementares de fentanil no intra-operatório.....</i>	<i>37</i>
<i>Tabela 2</i>	<i>Sexo e estado físico segundo ASA. Resultados expressos em número absoluto (n).....</i>	<i>37</i>
<i>Tabela 3</i>	<i>Porcentagem de área queimada. Resultados expressos em média $\pm$ desvio padrão (dp) e mediana.....</i>	<i>38</i>
<i>Tabela 4</i>	<i>Dor no período pós-operatório avaliada pela Escala Numérica Verbal (EVA) nos diversos momentos. Resultados expressos em média $\pm$ desvio padrão (dp).....</i>	<i>38</i>
<i>Tabela 5</i>	<i>Pacientes que necessitaram de dose de resgate de tramadol no período pós-operatório. Resultados expressos em número absoluto e porcentagem.....</i>	<i>41</i>
<i>Tabela 6</i>	<i>Número de doses suplementares de tramadol no período pós-operatório de acordo com os grupos. Resultados expressos em número absoluto.....</i>	<i>42</i>

Sumário

Resumo

Abstract

1 Introdução e Literatura	17
1.1 Hipótese do Estudo.....	26
2 Objetivo.....	28
3 Casuística e Método.....	30
4 Resultados.....	37
5 Discussão.....	44
6 Conclusão.....	54
7 Referências.....	56

Rojas AC. Cetamina S(+) como adjuvante na anestesia e no tratamento da dor pós-operatória de pacientes queimados. Botucatu, 2011. 66p. Tese (Doutorado em Anestesiologia). Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

Introdução e Objetivo – Os pacientes vítimas de queimaduras frequentemente manifestam dor de grande intensidade e de difícil controle, requerendo o uso contínuo do opióide para a manutenção da analgesia adequada, sendo, muitas vezes, necessária a administração de medicações adjuvantes. Os antagonistas dos receptores N-metil D-aspartato (NMDA) produzem analgesia adequada e a cetamina, representante desta classe de fármacos, é muito utilizada em pacientes com queimaduras. O objetivo desta pesquisa foi avaliar o comportamento da cetamina S(+), administrada pela via intravenosa durante a anestesia, como fármaco coadjuvante no alívio da dor pós-operatória de pacientes queimados submetidos a procedimentos cirúrgicos e, também, o consumo de tramadol como indicador da qualidade desta analgesia.

Método - Após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, vinte e quatro pacientes foram divididos, por sorteio, em dois grupos (G): G1 (n=13), que receberam midazolam (2,5 mg), cetamina S(+) (1 mg.kg^{-1}), fentanil (75 μg) e propofol em infusão alvo controlada (0,5 a 2,0

$\mu\text{g.mL}^{-1}$) e G2 (n=11), que receberam midazolam (2,5 mg), solução fisiológica 0,9%, fentanil (75 μg) e propofol em infusão alvo controlada (0,5 a 2,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$). As seringas foram preparadas por enfermeira não participante do ato anestésico-cirúrgico, em seringas de 5 mL, contendo 3 mL de solução. Os pacientes foram monitorizados com cardioscópio, pressão arterial não invasiva e oximetria de pulso. A hidratação foi realizada com solução fisiológica 0,9%. Aos aumentos na frequência cardíaca e na pressão arterial sistólica (acima de 20%), assim como ao esboço de sinais de desconforto por dor, administrava-se fentanil (50 μg até o máximo de 3 $\mu\text{g.kg}^{-1}$). A analgesia pós-operatória foi realizada com tramadol (100 mg) ao final da cirurgia. Os pacientes foram avaliados com relação à dor no momento da alta da sala de recuperação (M0), 3 h, (M1), 6 h (M2) e 12 h (M3) após o final da cirurgia, utilizando-se das escalas numérica verbal e visual analógica. A analgesia pós-operatória foi realizada com codeína (30 mg) e paracetamol (500 mg) 6 h e 12 h após a cirurgia. O fármaco de resgate foi o tramadol (100 mg) pela via intravenosa sempre que o paciente solicitasse. Outros parâmetros como sedação, depressão respiratória, náusea e vômitos, também foram analisados. Foi realizada análise estatística (teste t Student, qui-quadrado, Tukey, Wilcoxon-Mann-Whitney) sendo considerados significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados - Não houve diferenças estatisticamente significativas, entre os grupos, com relação à idade, ao peso, à altura, à duração da anestesia e da cirurgia e ao consumo de fentanil no período intra-operatório. Apesar de os resultados não serem estatisticamente significativos, no G2 maior número de

pacientes e com maior frequência necessitaram de doses suplementares de tramadol como analgésico de resgate para alívio da dor pós-operatória. Somente um paciente do G1 apresentou emese.

Conclusão - A cetamina S(+) administrada por via venosa durante a anestesia diminuiu a necessidade de doses suplementares de tramadol para o alívio da dor pós-operatória de pacientes queimados. Este resultado não foi estatisticamente significativo, mas clinicamente relevante

Palavras-chave: cetamina S(+), pacientes queimados, tramadol, escala numérica verbal, escala visual analógica, dor pós-operatória, analgesia.

Rojas AC, Cetamina S(+) como adjuvante na anestesia e no tratamento da dor pós-operatória de pacientes queimados. Botucatu, 2011. 66p. Tese (Doutorado em Anestesiologia). Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".

ABSTRACT

Introduction and Objective - Burn patients often present intense pain that is difficult to control, requiring continuous use of opioids to maintain adequate analgesia, such that it is often necessary to administer adjuvant medications. Receptor antagonists N-methyl D-aspartate (NMDA) produce analgesia and ketamine, a representative of this class of drugs, is widely used in burn patients. This study aimed to evaluate the behavior of ketamine S(+), administered intravenously during anesthesia, as an adjuvant drug in relieving postoperative pain for burn patients submitted to surgery and the consumption of tramadol as an indicator of the quality of this analgesia.

Methods - Following approval by the Ethics Committee of the Botucatu School of Medicine and free, informed consent, 24 patients were divided randomly into two groups: G1 (n=13) received midazolam (2.5 mg), ketamine (S) (1 mg/kg of bw), fentanyl (75 mg) and propofol target controlled infusion (0.5 to 2.0 µg/mL); and G2 (n=11) received midazolam (2.5 mg), 0.9% saline, fentanyl (75 mg) and propofol target controlled infusion (0.5 to 2.0 µg/mL). The syringes were prepared by a nurse, who did not participate in the surgical anesthetic

procedures, in a 5 ml syringe containing 3 ml of solution. The patients were monitored via a cardioscope, noninvasive blood pressure and pulse oximetry. Hydration was achieved with 0.9% saline. When heart rate and systolic blood pressure (above 20%) was increased and/or when signs of discomfort due to pain were observed, fentanyl was administered (from 50µg to a maximum of 3 mg/kg of bw). Postoperative analgesia was achieved with tramadol (100 mg) at the end of surgery. Patients were assessed for pain at discharge from the recovery room (M0) and 3 h (M1), 6 h (M2) and 12 h (M3) postsurgery, using verbal numeric and visual analogue scales. Postoperative analgesia was maintained with codeine (30 mg) and paracetamol (500 mg) 6 h and 12 h postsurgery. The rescue drug was tramadol (100 mg), administered intravenously when the patient requested it. Other parameters, including sedation, respiratory depression, and nausea and vomiting, were also analyzed. Statistical analyses were performed (Student t, Chi square, Tukey and Wilcoxon-Mann-Whitney tests) and were considered significant when $p < 0.05$.

Results - No statistically significant differences were verified between groups regarding age, weight, height, duration of anesthesia and surgery or the consumption of fentanyl during surgery. Although the results were not statistically significant, in G2, more patients and with greater frequency required additional doses of tramadol as a rescue analgesic for postoperative pain relief. Only one patient in G1 presented emesis.

Conclusion - Ketamine S(+) administration during intravenous anesthesia reduced the need for extra doses of tramadol to relieve postoperative pain in

burn patients. This result was not statistically significant, but was clinically relevant.

Keywords: ketamine S(+), burn patients, tramadol, numeric verbal scale, visual analogue scale, postoperative pain, analgesia.

1 Introdução e Literatura

A vítima de queimadura requer abordagem multidisciplinar. O tratamento de pacientes que sofreram queimaduras constitui desafio para membros da equipe de saúde. O anestesiológista está envolvido em várias etapas deste tratamento, como na ressuscitação cardiovascular, na assistência ventilatória, nos cuidados de terapia intensiva, na anestesia para intervenção cirúrgica e nos cuidados pós-operatórios, promovendo analgesia^{1,2}.

A queimadura pode ser responsável por sequelas irreversíveis e por morte. Nos Estados Unidos, aproximadamente dois milhões de pessoas são vítimas de queimaduras, resultando em 51.000 hospitalizações e 5.500 mortes por ano^{1,2}.

As queimaduras são causadas por diversos agentes, como os físicos, representados pela temperatura (vapor, objetos aquecidos, água quente, chama, dentre outros), pela eletricidade (corrente elétrica e raios), pela radiação (sol, aparelhos de raio-X, raios ultravioletas e energia nuclear). As queimaduras também podem ser causadas por agentes químicos como ácidos, álcool, gasolina e bases e pelos biológicos (lagarta de fogo, água-viva, medusa e urtiga)^{1,2}.

No Brasil, estima-se que haja cerca de um milhão de vítimas de queimaduras por ano, sendo que em 67% o local de ocorrência é o domicílio, acometendo em 58% das vezes crianças e tendo como principal agente os líquidos e os alimentos quentes^{1,2}.

As queimaduras são classificadas de acordo com a extensão da superfície corpórea comprometida, calculada em porcentagem da área total de superfície corporal queimada (ATSQ)³ e pela profundidade das lesões (queimaduras de primeiro grau, queimaduras de segundo grau, queimaduras de terceiro grau e de quarto grau)³.

As queimaduras de 1º grau (queimadura solar) são dolorosas, com duração entre 48 e 72 horas e não causam comprometimento hemodinâmico, portanto não justificam internação para seu tratamento³.

As queimaduras de 2º grau podem ser superficiais ou profundas na dependência da intensidade da agressão. As superficiais acometem a epiderme e o terço superior da derme, evoluem, geralmente, de forma benigna, com a formação de bolhas dolorosas e a resolução ocorre em torno de quatorze dias. As profundas agredem as porções inferiores da derme e, embora haja preservação dos folículos pilosos e das glândulas sudoríparas, o tempo de reepitelização é prolongado e o resultado estético precário³.

Nas queimaduras de 3º grau, a pele é destruída (epiderme e derme), com danos profundos, podendo desencadear, na dependência da ATSQ, alterações hemodinâmicas. O seu tratamento requer intervenções cirúrgicas múltiplas para limpeza, desbridamento, aproximação das bordas das feridas e enxertia cutânea³.

Em algumas situações, a queimadura, além da derme e da epiderme, acomete também a fáscia, os músculos, os tendões, as articulações, os ossos,

as cavidades corporais. Estas são consideradas gravíssimas e recebem a denominação de queimaduras de 4º grau³.

Existem várias classificações para o cálculo da ATSQ. A mais aceita e utilizada é a regra dos Nove de Wallace que se baseia na soma aritmética das áreas queimadas⁴.

A porcentagem da área corporal queimada, a profundidade da queimadura, o sexo e a faixa etária são indicativos importantes da gravidade da lesão e apresentam estreita relação com a mortalidade⁵.

Além da área corporal total, do comprometimento das camadas de pele e dos tecidos profundos, da inalação de fumaça e de produtos tóxicos, a idade inferior a 30 anos e superior a 60 anos são preditores de aumento da mortalidade⁵.

A resposta endócrino-metabólica ao estresse, no paciente queimado, é similar ao do paciente crítico ou daquele acometido por trauma grave. Esta resulta na liberação de substâncias vasoativas, como as cininas, a histamina, as interleucinas, os eicosanóides, o óxido nítrico e o fator de necrose tumoral, o que leva ao aumento da permeabilidade vascular e ao extravazamento de líquidos e eletrólitos, culminando com choque hipovolêmico (Burn Shock) e perdas de eletrólitos⁶.

A perda da integridade da pele diminui as respostas desencadeadas pelo sistema imunológico, como a redução da atividade fagocítica, do número

de neutrófilos e da atividade das imunoglobulinas, favorecendo a invasão bacteriana e o desenvolvimento de sepse/choque séptico⁶.

Esta agressão resulta em diminuição do débito cardíaco e da liberação de substâncias vasoativas e em aumento do catabolismo, representado pela proteólise, pelo consumo de reservas energéticas (lipólise), glicogenólise e liberação de hormônios como o adrenocorticotrófico-cortisol, o glucagon, a vassopressina, o hormônio do crescimento e as catecolaminas. Finalmente observa-se o desenvolvimento de acidose metabólica com agravamento do quadro clínico⁶.

O grande queimado é definido como aquele paciente que apresenta ATSQ de pelo menos 15% e idade inferior a doze anos, ou ATSQ superior a 20% em pacientes com idades maiores de doze anos, ou queimaduras de terceiro grau com ATSQ de 10% quando os pacientes possuem idades maiores de doze anos e ATSQ de 5% quando pacientes são menores de doze anos. As queimaduras por corrente elétrica, aquelas localizadas no períneo, na face, nos pés, nas mãos, nas axilas e no pescoço e as vítimas de queimadura de qualquer extensão que apresentem condições clínicas que possam deteriorar seu estado geral também são classificados como grande queimado⁶.

A resposta hipermetabólica do grande queimado caracteriza-se por estado hiperdinâmico, com aumento da temperatura corporal, do consumo de glicose e oxigênio e da produção de dióxido de carbono, por glicogenólise, por lipólise e por proteólise⁶.

Comparando-se as taxas metabólicas entre indivíduos hígidos em diversas situações clínicas consideradas graves, observa-se que nos portadores de peritonites elas estão aumentadas entre 5% e 25%, nos traumas graves estão entre 30% e 70% e nos grandes queimados estão aumentadas em até 200%⁶. As catecolaminas, envolvidas neste processo, têm sua liberação aumentada pelos terminais nervosos e pela medula adrenal, cuja proporção é dependente da extensão da área queimada. Sua concentração sanguínea pode atingir níveis até dez vezes superiores aos basais, o que é fator determinante no desencadeamento de falência de múltiplos órgãos e de mortalidade⁷.

Os pacientes queimados frequentemente manifestam dor de grande intensidade e de difícil controle, sendo a nocicepção e a hiperalgesia consideradas as principais causas. Nestes pacientes a hiperalgesia central e a dor neuropática são importantes componentes da dor aguda⁸.

Procedimentos anestésicos-cirúrgicos em pequenos intervalos de tempo e de modo repetitivo fazem parte da rotina dos pacientes hospitalizados em centros especializados no tratamento de queimaduras. A administração de opióides na indução anestésica e no período pós-operatório pode favorecer o surgimento de hiperalgesia ou tolerância aguda ao fármaco⁸.

A hiperalgesia causada pelos opióides manifesta-se clinicamente pelo aumento da sensibilidade dolorosa após a utilização dos mesmos⁹⁻¹³. A tolerância aguda aos opióides é definida como redução dos efeitos

analgésicos, requerendo doses crescentes do fármaco para se obter o mesmo efeito analgésico^{3,6}. Ambos os fenômenos parecem aumentar as necessidades do fármaco no período perioperatório^{14,15}.

Alguns pacientes, vítimas de queimaduras continuam a sofrer de dor cronicamente mesmo após o alívio inicial. Estes necessitam do uso contínuo do opióide para a manutenção de analgesia adequada, sendo, muitas vezes, necessária a administração de medicações adjuvantes para o tratamento da dor neuropática. Dentre estas, incluem-se os antidepressivos e antiepilépticos, sendo a gabapentina medicação promissora na redução da hiperalgesia induzida pela queimadura¹⁸.

A ativação dos receptores N-metil D-aspartato(NMDA) parece ter papel secundário no desenvolvimento e na manutenção da sensibilização neuronal central nas manifestações da dor, tais como hiperalgesia, alodínea e dor espontânea¹⁶. Os antagonistas dos receptores NMDA aumentam a analgesia induzida pelos opióides, prevenindo, assim, as ocorrências de tolerância e de hiperalgesia^{9,16}.

A cetamina, antagonista não-competitivo dos receptores NMDA, é representante desta classe de fármacos que, quando administrados em pequenas doses, previnem os fenômenos de tolerância e de hiperalgesia¹⁷.

Em indivíduos voluntários saudáveis, foi observado que os antagonistas dos receptores NMDA, pela sua ação no corno dorsal da medula espinhal, diminui a hiperalgesia após a queimadura¹⁸.

Os receptores NMDA estão presentes no sistema nervoso central, sendo o glutamato o principal neurotransmissor excitatório. A ativação destes receptores desencadeia mudanças na sensibilidade de células pós-sinápticas, ou seja, no segundo neurônio, com resposta nociceptiva exacerbada e sensibilização central^{19,20}, produzindo amnésia, analgesia e anestesia dissociativa^{21,22}.

A cetamina foi, inicialmente manufaturada como mistura racêmica, contendo partes iguais de cetamina levógira (S) e dextrógira (R), o que ocasionou muitas reações indesejáveis como delírios e alucinações^{21,22}.

Mais recentemente, foi sintetizada a cetamina S (+) que apresenta quatro vezes mais estereosseletividade pelo receptor NMDA, possui maior potência analgésica e anestésica e apresenta menos efeitos colaterais, o que possibilita seu emprego como adjuvante em anestesia e analgesia^{21,22}.

Os mecanismos de ação da cetamina compreendem o bloqueio de forma competitiva dos receptores NMDA, o bloqueio não-competitivo dos receptores NMDA próprios ao glutamato e a interação com receptores opióides tanto espinhais como supra-segmentares^{21,22}. Também pode ser citada a ação do fármaco em receptores colinérgicos, muscarínicos e nicotínicos, e em receptores monoaminérgicos, ativando as vias descendentes monoaminérgicas e serotoninérgicas inibitórias do processo nociceptivo, e no bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes da fibra neural^{21,22}.

Clinicamente, a cetamina tem seu emprego indicado em situações de instabilidade hemodinâmica, para sedação de paciente não-cooperativo, em pacientes com doença asmática ativa e em queimados. A cetamina S (+) pode ser utilizada como agente único ou associada a outros anestésicos^{21,22}. Suas vias de administração são a intradérmica, transdérmica, subcutânea, intramuscular, intravenosa, retal, intranasal, oral, peridural e subaracnóidea^{21,22}.

Quando administrada pela via intravenosa, em baixas doses, produz analgesia satisfatória, evidenciando a inibição do sistema nociceptivo, com bloqueio da hipersensibilidade central. A via peridural também é utilizada para o controle da dor pós-operatória, sendo que em ambas os efeitos analgésicos foram considerados satisfatórios^{21,22}.

A estimulação dos receptores NMDA aumenta a excitabilidade elétrica da célula por facilitar o influxo de sódio e da adenosina monofosfato cíclico (AMP_c). Quando se utilizam os antagonistas dos receptores NMDA, há diminuição da transmissão da dor e da necessidade de opióides no período pós-operatório com redução da tolerância dos mesmos^{23,24}.

Os antagonistas dos receptores NMDA inibem a estimulação das fibras envolvidas no processo nociceptivo, fibras C e fibras A-δ, impedindo a sensibilização central^{23,24}. A tolerância e o atraso no desenvolvimento da hiperalgesia, após a exposição ao opióide, estão associados à ativação do sistema nervoso central, com o envolvimento dos receptores NMDA^{25,26}.

A administração de cetamina preveniu, experimentalmente, a hiperalgesia induzida por opióides e o uso combinado de cetamina e morfina diminuiu a dor e o consumo de morfina ^{27,28}.

Zakine et al.²⁹ observaram que, em pacientes submetidos à cirurgia abdominal de grande porte, a infusão contínua de cetamina no período intra-operatório ($2\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) diminuiu, significativamente, o consumo de morfina na analgesia pós-operatória²⁹.

Os opióides são muito utilizados para promover analgesia nos pacientes vítimas de queimadura. O cloridrato de tramadol, derivado sintético da codeína (4-fenil piperidina), apresenta afinidade pelos receptores opióides mu, e além de inibir a recaptação de noradrenalina e da serotonina, inibe, também a transmissão dos impulsos nervosos pela medula espinhal^{30,31}.

O fármaco pode ser administrado pelas vias intravenosa, intramuscular e subcutânea, sendo esta última a preferida por ser mais bem tolerada pelos pacientes e desencadear náuseas e vômitos com menor frequência³². A emese é um dos seus principais efeitos adversos, cuja incidência pode variar de 0% a 50%^{30,31}.

A dor é sintoma comum em pacientes queimados, sendo fator de preocupação da equipe de tratamento multidisciplinar deste paciente. Assim, pesquisas que possam aliviar este sintoma e promover melhor qualidade de vida para este grupo de pacientes devem ser realizadas.

1.1 Hipótese do Estudo

A cetamina S(+) administrada durante o procedimento anestésico de pacientes queimados diminuiria a dor pós-operatória e, conseqüentemente, a necessidade de tramadol neste período.

2 Objetivo

O objetivo desta pesquisa foi avaliar o comportamento da cetamina S(+), administrada pela via intravenosa durante a anestesia, como fármaco coadjuvante no alívio da dor pós-operatória de pacientes queimados submetidos a procedimentos cirúrgicos e, também, o consumo de tramadol como indicador da qualidade desta analgesia.

3 Casuística e Método

Após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, e obtido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por escrito, vinte e quatro pacientes com idades entre 18 e 65 anos, estado físico ASA I e II, área de superfície corpórea queimada (ATSQ) entre 10% e 35%, submetidos aos procedimentos de balneoterapia, desbridamentos e enxertos de pele sob sedação, foram distribuídos de forma aleatória, por sorteio, em dois grupos de estudo, de acordo com a presença ou não de cetamina S(+) na indução da anestesia.

- Grupo 1 (G1) - 13 pacientes tratados com midazolam (2,5 mg), cetamina S(+) (1 mg.kg^{-1}), fentanil (75 μg) e propofol em infusão alvo controlada (0,5 a 2,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$).
- Grupo 2 (G2) - 11 pacientes tratados com midazolam (2,5 mg), solução fisiológica 0,9%, fentanil (75 μg) e propofol em infusão alvo controlada (0,5 a 2,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$).

Os critérios de inclusão foram a concordância espontânea e prévia em participar do estudo, a ATSC entre 10% e 35% e os pacientes submetidos à lavagem cirúrgica de lesões e a cirurgias de desbridamentos e/ou enxertos de pele.

Foram critérios de exclusão a recusa no consentimento espontâneo em participar do estudo, os pacientes com estados físicos ASA III, IV e V, aqueles com idades inferior a 18 anos e superior a 65 anos, os não contatantes,

entubados e sedados e a impossibilidade técnica de monitorização adequada dos sinais vitais

Após a abertura do envelope, uma enfermeira, que não participou do ato anestésico-cirúrgico preparou a solução sorteada em seringas de 5 mL que continham, no G1, a cetamina S(+) na dose preconizada diluída em solução fisiológica 0,9% em um volume de 3 mL e, no G2, solução fisiológica 0,9% em volume de 3 mL.

Os pacientes foram monitorizados com cardioscópio (derivações DII, AVFe V) para aferição do ritmo cardíaco e da frequência cardíaca, pressão arterial não invasiva e oximetria de pulso para determinação da saturação periférica da hemoglobina. Em seguida, foi realizada venóclise e administrada solução fisiológica a 0,9% para manutenção de hidratação intra-operatória e reposição de perdas decorrentes do trauma e das perdas insensíveis (calculada de acordo com as necessidades particulares de cada paciente).

Finalmente, foi iniciada a administração de oxigênio (2 L.min^{-1}) com auxílio de cateter nasal, seguida da administração de midazolam, fentanil, propofol e cetamina S(+), no G1, ou midazolam, fentanil, propofol e solução fisiológica 0,9%, no G2. A manutenção da anestesia foi efetuada com propofol em infusão alvo controlada.

Os pacientes que apresentaram aumentos da frequência cardíaca (20% acima dos valores iniciais) e na pressão arterial sistólica (20% acima dos valores iniciais), ou esboçaram sinais de desconforto por dor, receberam doses complementares fracionadas de fentanil ($50 \mu\text{g}$ até o máximo de $3 \mu\text{g.kg}^{-1}$).

Caso houvesse necessidade de suplementação de doses de opióides superiores à pré-estabelecida, os pacientes seriam excluídos do protocolo e outra técnica anestésica seria realizada.

Ao término da cirurgia o propofol foi descontinuado, foi efetuada a analgesia pós-operatória com tramadol (100 mg) por via intravenosa. A codeína, (30 mg), associada ao paracetamol (500 mg), foi prescrita para ser administradas, por via oral, 6 horas e 12 horas após a cirurgia, de acordo com o protocolo da unidade de queimados. Como medicação de resgate, foi prescrito o tramadol (100 mg) pela via intravenosa sempre que solicitado pelo paciente, na vigência de dor.

Após estar apto a receber alta da sala de recuperação pós-anestésica (critério de Aldrete e Kroulik modificado), o paciente foi encaminhado à unidade de queimados com máscara facial e fluxo de oxigênio de 6 L.min⁻¹, mantidos por período de seis horas.

Os pacientes foram avaliados quanto à presença e intensidade da dor no momento da alta da sala de recuperação (M0) e três, seis e doze horas (M1, M2, M3) após o término do procedimento. Para tal, foi utilizada a escala visual analógica (EAV), que é composta por uma linha de dez centímetros de comprimento em que está escrito, em uma de suas extremidades, “ausência de dor” e, na outra, “pior dor imaginável”. Foi solicitado ao paciente que apontasse, nesta linha, o local em que sua dor se localizava, segundo a intensidade, e foi aferida a medida deste ponto ao início da mesma com utilização de uma régua.

Concomitantemente, foi empregada a escala numérica verbal (ENV) para a avaliação da dor. Esta escala de avaliação consiste em se questionar ao paciente a intensidade da sua dor se valendo de grandezas que variam de 0 a 10, sendo que 0 significa ausência total de dor e 10 a pior dor imaginável.

Foram observados os efeitos adversos decorrentes da administração do tramadol, ou seja, a presença de náuseas, vômitos e sedação. A sedação foi avaliada com auxílio da escala de Ramsay³⁰ que possui 6 graus assim distribuídos: (1) paciente ansioso, agitado, impaciente ou ambos; (2) paciente cooperativo, orientado e tranquilo; (3) paciente que responde somente a comandos verbais; (4) paciente que demonstra resposta ativa a um toque leve na glabella ou a um estímulo sonoro auditivo; (5) paciente que demonstra resposta débil a um toque leve na glabella ou a um estímulo sonoro auditivo; (6) paciente que não responde aos estímulos dos itens (4) ou (5). Para náusea e vômito foi empregado o seguinte escore: (1) ausência de náusea e vômito; (2) náusea leve, (3) náusea grave, (4) vômito²⁹. Na ocorrência de tais eventos, uma reavaliação foi realizada com o objetivo de manter analgesia adequada e minimizar os efeitos colaterais. A presença de alterações psicomiméticas como pesadelos, alucinações, tontura, ansiedade, sensação de estar fora do corpo também foram investigadas³¹.

O estudo foi duplamente encoberto, randomizado e controlado.

De acordo com os dados obtidos, foi feita a análise descritiva para variáveis quantitativas com o cálculo de média de desvio padrão, e frequências e porcentagens para variáveis qualitativas, no geral e estratificada por grupo.

Para as escalas de dor, foi utilizado o delineamento em medidas repetidas no tempo (4 momentos), considerando grupo e tempo como efeitos principais e a interação grupo versus tempo. A decomposição da interação foi testada por meio do teste de Tukey ajustado, considerando o nível de 5%.

Para idade, peso, altura, tempo de cirurgia e tempo de anestesia os grupos foram comparados por meio do teste t-Student.

A associação entre grupos, sexo e estado físico foram obtidas por meio do teste qui-quadrado.

Todas as análises foram feitas utilizando o programa SAS for Windows, v.9.2. Em todos os testes foi considerado o nível de significância de 5% ou o valor de p correspondente.

Os dados obtidos foram provenientes de 13 pacientes para o grupo 1 e 11 para o grupo 2, totalizando 24 pacientes, acompanhados em 4 momentos. Considerando o delineamento em medidas repetidas, segundo o esquema:

Causas de variação	G1
Tempo	3
Grupo	1
Grupo x tempo	3
Resíduo	87
Total	94
N	95

Baseado nesta análise tem-se que o tamanho amostral foi suficiente, uma vez que o grau de liberdade em ensaios controlados é de no mínimo 10 e, no presente estudo, foi de 87.

4 Resultados

Os resultados deste estudo mostraram que não houve diferenças estatisticamente significativas, entre os grupos, com relação à idade, ao peso, à altura, à duração da anestesia e da cirurgia e ao consumo de fentanil no período intra-operatório (Tabela 1). Resultados similares foram observados quanto ao sexo, ao estado físico (Tabela 2) e à área de superfície corpórea queimada (Tabela 3).

Tabela 1 – Dados demográficos, tempos de anestesia e cirurgia e doses suplementares de fentanil no intra-operatório. Resultados expressos em média $\pm$ desvio padrão

	G1 (n=13)	G2 (n=11)	p
idade (anos)	36,3 $\pm$ 14,2	38,2 $\pm$ 13,6	0,62
peso (kg)	70,0 $\pm$ 14,2	72,7 $\pm$ 28,8	0,76
altura (cm)	168,0 $\pm$ 10,0	171,7 $\pm$ 8,2	0,33
tempo cirurgia (min)	60,9 $\pm$ 35,0	85,9 $\pm$ 62,0	0,22
tempo anestesia (min)	82,6 $\pm$ 33,3	100,9 $\pm$ 64,3	0,41
doses adicionais de fentanil (μ g)	35,4 $\pm$ 29,7	26,1 $\pm$ 19,9	0,39

teste t Student

Tabela 2 – Sexo e estado físico segundo ASA. Resultados expressos em número absoluto (n)

Grupos	Sexo		ASA	
	Fem	Masc	I	II
G1	5	8	8	5
G2	2	9	5	6

p=0,27

p=0,43

teste qui-quadrado

Tabela 3 – Porcentagem de área queimada. Resultados expressos em média $\pm$ desvio padrão (dp) e mediana

	G1	G2	p
média $\pm$ dp	15,3 $\pm$ 13,0	19,3 $\pm$ 15,9	0,29
mediana	10,0	12,0	
teste Wilcoxon-Mann-Whitney			

Quanto aos escores de dor, avaliados pelas ENV e EVA, pode-se constatar valores maiores nos pacientes pertencente ao G2, doze horas (M3) após o final da cirurgia, quando comparados a aqueles obtidos no momento da alta da sala de recuperação (M0) e até 3 h após o final da cirurgia (M1) (Tabela 4; Figuras 1 e 2).

Tabela 4 – Dor no período pós-operatório avaliado pela Escala Numérica Verbal (ENV) e Escala Visual Analógica (EVA), nos diversos momentos. Resultados expressos em médias $\pm$ desvio padrão

		M0	M1	M2	M3
ENV	G1	4,1 $\pm$ 2,7	3,6 $\pm$ 2,8	3,3 $\pm$ 2,9	2,3 $\pm$ 2,8
		a A	a A	a A	a A
	G2	6,6 $\pm$ 2,5	7,0 $\pm$ 2,1	4,2 $\pm$ 2,3	2,4 $\pm$ 1,9
		a A	a B	ab A	b A
EVA	G1	3,8 $\pm$ 2,8	4,4 $\pm$ 2,7	3,7 $\pm$ 2,7	2,4 $\pm$ 2,6
		a A	a A	a A	a A
	G2	7,0 $\pm$ 2,8	6,6 $\pm$ 2,2	4,7 $\pm$ 2,6	2,0 $\pm$ 1,5
		a A	a A	ab A	b A

teste Tukey ENV- escala numérica verbal, EVA- escala visual analógica

- na linha - medidas com a mesma letra minúscula não apresentam diferenças estatisticamente significativas;
- na coluna - medidas com a mesma letra maiúscula não apresentam diferenças estatisticamente significativas

Comentários: entre grupos –

no G1, independentemente da escala utilizada para a avaliação, os escores de dor se mantiveram constantes durante as 12 horas de avaliação;

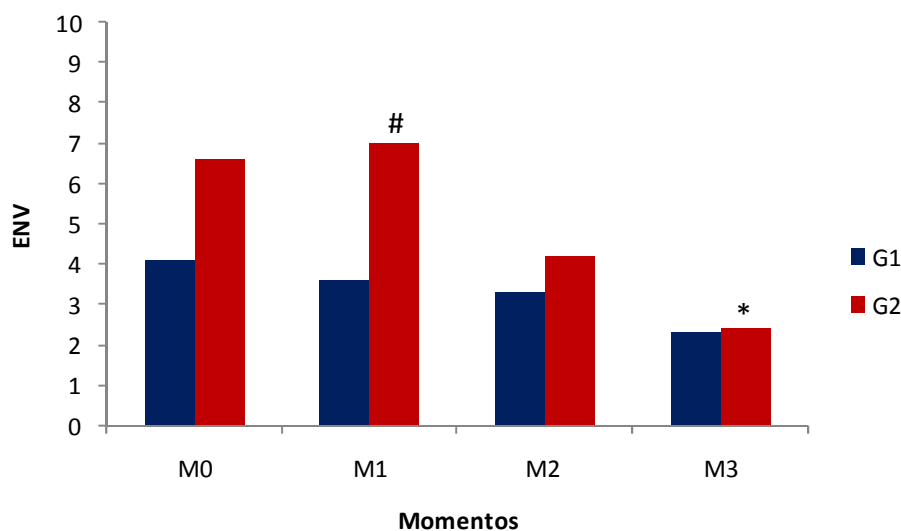
no G2, independentemente da escala utilizada para a avaliação, os escores de dor foram maiores após 6 horas (M2) e 12 horas (M3) do término da cirurgia.

$$G1 - M0 = M1 = M2 = M3$$

$$G2 - M0 = M1 > M3$$

M2, intermediário entre os M1 e M3

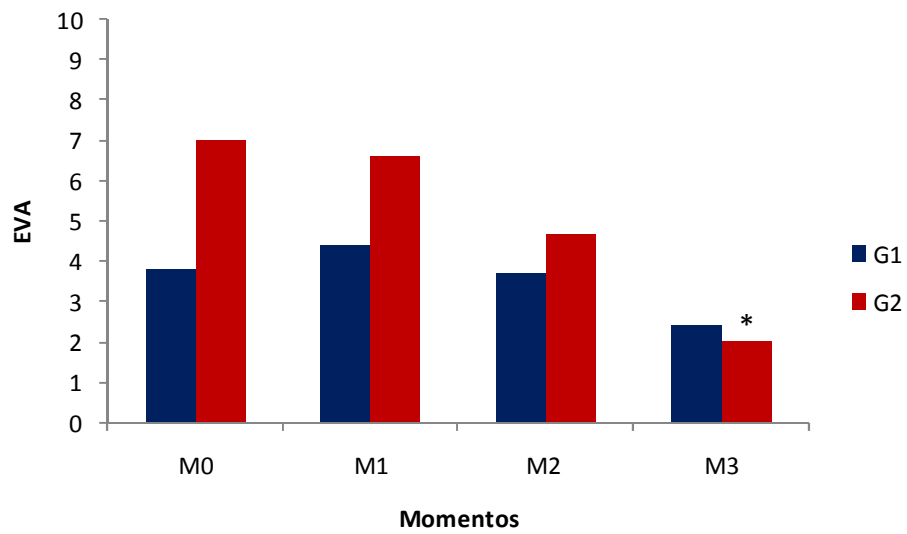
Entre momentos – pela análise da ENV os escores de dor foram maiores 3 horas após o término da cirurgia (M1) no G2.



- diferença entre grupos (G1 > G2 em M1)

* - diferença entre momentos (M0 = M1 > M3)

Figura 1 - Escores de dor pela Escala Numérica Verbal (ENV) nos dois grupos em diferentes momentos.



* - diferença entre momentos (M0 = M1 > M3)

Figura 2 - Escores de dor pela Escala Visual Analógica (EVA) nos dois grupos em diferentes momentos.

Apesar de os resultados não serem estatisticamente significativos, os pacientes do G2 necessitaram, com maior frequência, de doses suplementares de tramadol como analgésico de resgate, nas primeiras doze horas do período pós-operatório (Tabela 5; Figura 3), e de maior número de doses por paciente (Tabela 6).

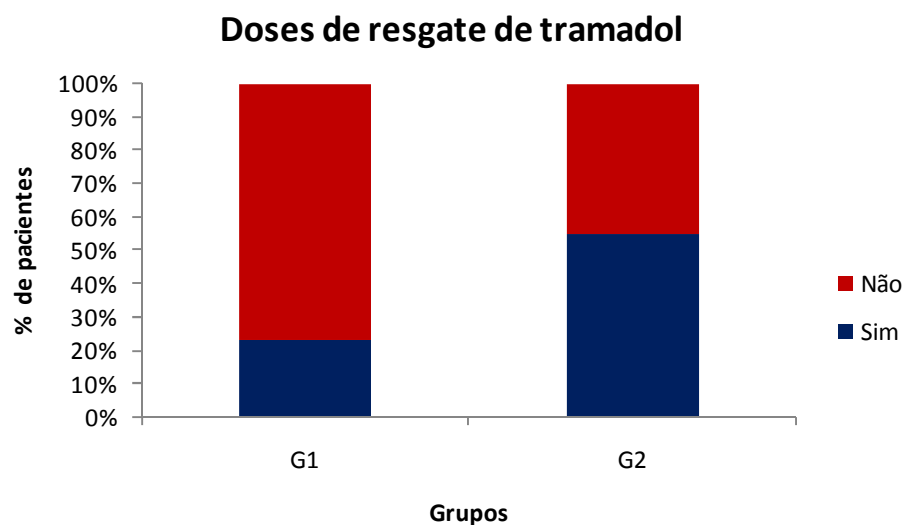
Apenas um paciente do G1 apresentou náusea e vômito no período de avaliação considerado.

Ao se analisar apenas os escores de dor avaliados pela ENV pode-se constatar que em M1 (3 horas após o término da cirurgia) a intensidade da dor foi maior nos pacientes do G2 (Tabela 4; Figura 1).

Tabela 5 – Pacientes que necessitaram de doses de resgate de tramadol no período pós-operatório. Resultados expressos em número absoluto e porcentagem

	sim n (%)	não n (%)	total n (%)
G1	3 (23,0%)	10 (77,0%)	13 (100%)
G2	6 (54,5%)	5 (45,5%)	11 (100%)

p=0,24



$p=0,24$

Figura 3 - Pacientes que necessitaram de doses de resgate de tramadol no período pós-operatório. Resultados expressos em porcentagem (%).

Tabela 6 – Número de doses suplementares de tramadol no período pós-operatório de acordo com os grupos. Resultados expressos em número absoluto

	G1 (n=3)	G2 (n=6)
1 dose	2	1
2 doses	1	5

$p > 0,05$

5 Discussão

A cetamina, derivado da fenciclidina, foi sintetizada em 1965 e utilizada na prática clínica a partir da década de 1970. Farmacologicamente é antagonista dos receptores N-metil D-aspartato (NMDA), atuando nos receptores do sistema nervoso central³³ que, após ligar-se ao receptor da fenciclidina³⁴ no canal NMDA, inibe a ativação do canal pelo glutamato de maneira não-competitiva.

A cetamina racêmica, cuja formulação apresenta mistura dos enantiômeros cetamina S(+) e cetamina R(-), é a preparação comercial mais comum. A cetamina S(+), além da afinidade aos receptores NMDA liga-se aos receptores opióides mu e kappa, apresentando potência anestésica três vezes maior do que a da mistura racêmica³³.

A incidência de efeitos adversos é semelhante tanto para a cetamina racêmica, quanto para a cetamina S(+), quando são consideradas concentrações plasmáticas iguais para ambas as apresentações. Entretanto, como a cetamina S(+) possui potência anestésica maior que a mistura racêmica, as doses administradas podem ser reduzidas fazendo com que os efeitos adversos sejam menos comuns e o tempo de recuperação da anestesia menor³⁵.

A cetamina possui metabolização hepática e o seu metabólito ativo, a norcetamina, apresenta um terço da potência analgésica da cetamina. Os

metabólitos são excretados pelos rins, com meia-vida de eliminação de 2 a 3 horas, nos indivíduos adultos³⁶.

O fármaco pode ser administrado por diversas vias, em soluções contendo água ou solução lipídica como veículos diluentes. Sua biodisponibilidade, quando administrada pela via intravenosa, é de 90%, enquanto que pelas vias oral ou retal é de apenas 16%, devido ao efeito de primeira passagem pelo sistema gastrointestinal³⁷.

Os níveis séricos da norcetamina são três vezes maiores após a administração oral de cetamina, quando comparada com a injeção intravenosa, fato que desempenha papel importante no efeito analgésico da mesma³⁷.

A cetamina, por ser agente analgésico potente, é utilizada em anestesia como anestésico único ou em associação com outros agentes anestésicos e, também, no tratamento de pacientes com dor aguda ou crônica, sendo bastante empregada nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Foi demonstrada que, quando se utiliza a cetamina, há diminuição do consumo de morfina no período pós-operatório³⁸.

Está bem estabelecido, em seres humanos, o envolvimento dos receptores NMDA glutamato excitatórios na transmissão nociceptiva. Eles participam do desenvolvimento e da manutenção do que é chamado “dor patológica” que ocorre após lesão tecidual, ou seja, no aumento da percepção dolorosa como resultado da sensibilização dolorosa, desencadeada, em parte, pela plasticidade sináptica³⁹.

Os receptores NMDA são compostos pelas subunidades NR1, NR2 (A, B, C e D) e NR3 (A e B), e, dentre estes subtipos, o NR2B está particularmente envolvido no processo de nocicepção⁴⁰.

Verifica-se a importância dos antagonistas dos receptores NMDA, sendo a cetamina especialmente destacada, no intuito de diminuir o consumo de opióides⁴¹, sendo uma das medicações mais prescritas nos Estados Unidos da América^{42,43}.

Existe consenso entre os médicos clínicos de que os pacientes que recebem tratamento com opióides por longo período requerem doses maiores destes no período pós-operatório, aproximadamente três vezes superiores à daqueles que não os utilizam^{44,45}.

Está descrito na literatura que a cetamina pode determinar analgesia pós-operatória por períodos de até vinte e quatro horas após a infiltração do local cirúrgico⁴⁶.

Tverskoy et al.⁴⁶, realizaram estudo para avaliar a analgesia pós – operatória em pacientes submetidos à herniorrafia unilateral ou bilateral. Naqueles submetidos à herniorrafia bilateral, foi infiltrada, na ferida cirúrgica ao término da cirurgia, solução de bupivacaína 0,5% associada à cetamina 0,3% em um dos lados, e somente solução de bupivacaína 0,5% em outro. Já os sujeitos submetidos à herniorrafia unilateral receberam bupivacaína 0,5% ou anestésico local associado a cetamina 0,3%. Foi constatado que nos pacientes

que receberam à solução que continha cetamina apresentaram analgesia satisfatória nas vinte e quatro horas que seguiram a cirurgia.

Quando a cetamina foi associada à morfina com o objetivo de aliviar a dor pós-operatória, também foram constatadas diminuições nos escores de dor e no consumo de opióides neste período⁴⁷⁻⁵¹.

Com o objetivo de avaliar os escores de dor e o consumo de opióides nas quarenta e oito horas após a cirurgia, foi realizado estudo em pacientes submetidos à prostatectomia radical. Estes foram divididos em dois grupos que receberam cetamina S(+) associada à morfina, ou solução salina associada à morfina, nos períodos intra-operatório e pós-operatório, em infusão contínua por meio de bomba de infusão (PCA). Os autores concluíram que os pacientes que receberam cetamina S(+) durante e após a cirurgia apresentaram escores menores de dor e redução de 34% no consumo de opióides⁴⁷.

Em pacientes submetidas à cesariana que receberam ou cetamina ($0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$), ou solução salina cinco minutos antes da indução da anestesia geral, e morfina ($0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$), associada ao diclofenaco retal (200 mg) no final da cirurgia, foram observadas que pequenas doses de cetamina reduziram o consumo de opióides apenas nas primeiras duas horas do pós-operatório, não havendo diferença estatística significativa no período compreendido entre a segunda e a vigésima quarta horas do pós-operatório⁴⁹.

Também, nos pacientes com diagnóstico de dor crônica em uso diário de morfina que foram submetidos à cirurgia de coluna vertebral e receberam a

cetamina racêmica $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ em “bolus”, seguida de infusão contínua na dose de $10 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ pela via intravenosa., desde a indução anestésica até o início do fechamento da pele, houve menor consumo de morfina no período pós-operatório⁵⁰.

Em crianças com processo inflamatório e ulcerativo do trato gastrointestinal, a cetamina foi utilizada isoladamente, ou associada à morfina, com o objetivo de melhorar a eficiência da analgesia e de reduzir o consumo do opióide. À analgesia inicial, que foi realizada com solução de morfina $20 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{mL}^{-1}$, adicionou-se a cetamina em doses de $20 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{mL}^{-1}$, ou de $40 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{mL}^{-1}$, na dependência da intensidade da dor, avaliada a cada hora, utilizando a escala facial de dor (Face Pain Scale). Os autores concluíram que a administração de cetamina diminui os escores de dor, independentemente da concentração utilizada na solução⁵¹.

White et al.⁴⁸, descreveram relato de caso, em que uma criança de nove anos de idade, com 42% de superfície de área corpórea queimada, recebeu solução de cetamina em infusão contínua, associada à morfina ($40 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$), durante trinta e sete dias. A infusão de cetamina ($200 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) iniciou-se no terceiro dia de internação em unidade de tratamento intensivo e foi diminuída para $100 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, no décimo primeiro dia de internação, e para $80 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, no vigésimo primeiro dia. Os autores chamaram atenção para a eficiência da cetamina em promover analgesia.

A cetamina foi capaz de aliviar a dor pós-operatória até mesmo quando administrada como analgésico único^{52,53} em pacientes queimados e em pacientes que sofreram amputação de membros.

Os resultados de pesquisa, realizada em unidade hospitalar especializada no tratamento de vítimas de queimaduras, mostraram que pacientes submetidos a desbridamentos cirúrgicos que receberam, durante a cirurgia, infusão contínua de solução de cetamina (200 mg) associada ao midazolam (10 mg), apresentaram alívio da dor durante o procedimento e também, imediatamente após o término da cirurgia⁵⁴.

Eichenberger et al.⁵², realizaram estudo em pacientes com amputações de membros superiores ou inferiores, por causas cirúrgicas, ou traumáticas que apresentaram o fenômeno de dor fantasma no membro amputado. Eles observaram que a infusão intravenosa de cetamina ($0,4 \text{ mg.kg}^{-1}$), por uma hora, promoveu melhora da dor durante quarenta e oito horas após o término da infusão. Os autores constataram que os mecanismos centrais são mais importantes do que os periféricos na gênese da dor fantasma e que a cetamina apresenta importante papel na fisiopatologia da dor de membro fantasma e no processo de sensibilização central.

Outra pesquisa foi realizada em crianças com idades entre 5 meses e 60 meses, com queimaduras de 2º grau e área de superfície corpórea queimada compreendida entre 5% e 25%, que foram submetidas à limpeza e curativo das feridas. Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com a

anestesia realizada, ou seja, o primeiro grupo recebeu cetamina (1 mg.kg^{-1}) e propofol ($1,2 \text{ mg.kg}^{-1}$) e o segundo fentanil ($1\mu\text{g.kg}^{-1}$) e propofol ($1,2 \text{ mg.kg}^{-1}$). Os resultados mostraram que, em ambos os grupos, foram obtidos níveis satisfatórios de sedação e de analgesia durante o procedimento, porém os pacientes que receberam fentanil apresentaram maior incidência de agitação no despertar⁵³.

No presente estudo, observou-se que os pacientes que receberam a cetamina S(+) na indução anestésica (G1), apesar de necessitarem de doses complementares de fentanil no período intra-operatório similares às daqueles que não receberam o fármaco (G2), apresentaram menor necessidade de doses de resgate de tramadol durante as doze horas de observação, assim como menor número de doses administradas para promover analgesia satisfatória. Os resultados não foram estatisticamente significativos, porém clinicamente relevantes.

Também foi observado que em 37,4 % (9 pacientes) dos vinte e quatro indivíduos estudados houve necessidade de doses suplementares de tramadol no período pós-operatório, apesar da administração de codeína e do paracetamol, e que destes 9 pacientes, 66.6%, (6 pacientes) pertenciam ao grupo que não recebeu cetamina (G2).

A associação de cetamina com tramadol é utilizada com o objetivo de melhorar a qualidade da analgesia e, apresenta como vantagem desencadear efeitos adversos mínimos⁵⁵.

Em vinte e quatro pacientes com área de superfície corpórea queimada entre 20% e 30%, que foram submetidos a desbridamentos de lesões, constatou-se que a associação entre a cetamina, a dexmedetomidina e o tramadol foi o tratamento ideal para prevenir a dor dos pacientes durante a cirurgia⁵⁶.

Stamer et al.⁵⁷, avaliaram a dor nas primeiras quarenta e oito horas do período pós-operatório de pacientes submetidos a cirurgias ginecológicas ou abdominais. Nestes indivíduos, nos quais a analgesia foi realizada, ou com tramadol, ou com morfina, ou com placebo, por meio de bomba de infusão controlada pelo paciente, ficou demonstrado que o tramadol proporcionou melhor controle da dor e menor frequência de eventos adversos.

Por apresentar características farmacológicas distintas, principalmente com relação à potência, às vias de administração e à duração de ação, a terapêutica com opióides é fundamental no controle da dor de pacientes queimados⁵⁸. Tal fato propicia que, as doses possam variar durante o tratamento e que os efeitos adversos que eventualmente possam ocorrer, como por exemplo, depressão respiratória, prurido, náuseas e vômito, sejam minimizados⁵⁹.

O paracetamol, atuando em níveis central e periférico na inibição da dor, é considerado analgésico fraco quando administrado isoladamente, porém, em combinação com os opióides, apresenta efeito sinérgico, produzindo analgesia similar à aquela obtida com altas doses de opióides. Este fármaco, quando

associado aos opióides, pode ser utilizado no alívio da dor de pacientes queimados, em intervalos de 4 h ou de 6 h, até a dose máxima de 90 mg.kg⁻¹.dia⁻¹ ⁶⁰. Por apresentar estas características, foi incluído no protocolo de analgesia pós-operatória da unidade de queimados onde o estudo foi realizado.

6 Conclusão

A cetamina S(+) administrada por via venosa durante a anestesia diminuiu a necessidade de doses suplementares de tramadol para o alívio da dor pós-operatória de pacientes queimados. Este resultado não foi estatisticamente significativo, mas clinicamente relevante.

7 Referências

1. Brigham PA, McLoughlin E. Burn incidence and medical care use in United States: Estimate, trends and data sources. *J Burn Care Rehabil.* 1996; 17:95-107.
2. Abdi S, McPeck B. Pain in burn patients. In: Ballantyne J, Fishman SM, Abdi S, editors. *The Massachusetts General Hospital handbook of pain management.* 2nd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
3. Feijó FCS. Anestesia no paciente queimado. In: Lima Jr EM, Serra MCVF. *Tratado de queimaduras.* São Paulo: Atheneu; 2004. p.123-9.
4. Marko P, Layon AJ, Caruso L, Mozingo DW, Gabrielli A. Burn injuries. *Cur Opin Anaesthesiol.* 2003; 16:183-91.
5. Tobiasen J, Hiebert JH, Eclich RF. Precision of burn mortality. *Surg Gynecol Obstet.* 1982; 154:711-4.
6. Jeschke MG, Barrow RE, Mlcak RP, Herndon DN. Endogenous anabolic hormones and hypermetabolism: effect of trauma and gender differences. *Ann Surg.* 2005; 241:759-68.
7. Shirani KZ, Vaughan GM, Mason Jr AD, Pruitt Jr BA. Update in current therapeutic approaches in burns. *Shock.* 1996; 5:4-16.
8. Laterjet J. The pain from Burns. *Pathol Biol.* 2002; 50(2): 127-33.

9. Celerier E, Rivat C, Jun Y, Laulin JP, Larcher A, Reynier P, et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology*. 2000; 92: 465-72.
10. Kissin I, Brown PT, Robinson CA, Bradley Jr EL. Acute tolerance in morphine analgesia: continuous infusion and single injection in rats. *Anesthesiology*. 1991; 74: 166-71.
11. Kissin I, Bright CA, Brandley Jr EL. Acute tolerance to continuously infused alfentanil: the role of cholecystikinin and N-methyl-D-aspartate-nitric oxide system. *Anesth Analg*. 2000; 91: 110-6.
12. Eisenach JC. Preemptive hyperalgesia, not analgesia? [editorial]. *Anesthesiology*. 2000; 92: 308-8.
13. Ilkjaer S, Petersen KL, Brennum J, Wernberg, Dahl JB. Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth*. 1996; 76: 829-34.
14. Luqinbuho M, Gerber A, Schnider TW, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Modulation of remifentanyl-induced analgesia, hyperalgesia, and tolerance by small-dose ketamine in humans. *Anesth Analg*. 2003; 96: 726-32.
15. Crawford MW, Hickey C, Zaarour C, Howard A, Naser B. Development of acute opioid tolerance during infusion of remifentanyl for pediatric scoliosis surgery. *Anesth Analg*. 2006; 102: 1662-7.

16. Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain*. 1995; 62: 259-74.
17. Kissin I, Bright CA, Bradley Jr EL. The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations? *Anesth Analg*. 2000; 91: 1483-8.
18. Jun JH, Yaksh TL. The effect intrathecal gabapentin and 3-isobutyl gamma-aminobutyric acid on the hyperalgesia observed after thermal injury in the rat. *Anesth Analg*. 1998; 86: 348-54.
19. Ilkjaer S, Petersen KL, Brennum J, Wernberg, Dahl JB. Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (dextrometorphan) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth*. 1997; 79: 600-5.
20. Dickenson AH, Suzuki R. Opioids in neuropathic pain: clues from animal studies. *Eur J Pain*. 2005; 9: 113-6.
21. Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new trick. *Anesth Analg*. 1998; 87: 1186-93.
22. Dahl V, Raeder JC. Non-opioid postoperative analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000; 44: 1191-203.

23. Dickenson AH. Recent advances in the physiology and pharmacology of pain: plasticity and its implications for clinical analgesia. *J Psychopharmacol.* 1991; 5: 342-51.
24. Woolf CJ. Somatic pain: pathogenesis and prevention. *Br J Anaesth.* 1995; 75: 169-76.
25. Dickenson AH. Spinal cord pharmacology of pain. *Br J Anaesth.* 1995; 75: 193-200.
26. Woolf CJ, Chong MS. Peemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg.* 1993; 77: 362-79.
27. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Peri-operative ketamine for acute post-operative pain: a quantitative and qualitative systematic review (Cochrane review). *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005; 49: 405-28.
28. Schimid 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: 111-25.
29. Zakine J, Samarcq D, Lorne E, Moubarak M, Montravers P, Beloucif S, et al. Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Anesth Analg.* 2008; 106: 1856-61.

30. Altunkay H, Ozer Y, Kargi E, Ozkocak I, Hosnuter M, Demirel CB, et al. The postoperative analgesic effect of tramadol when used as subcutaneous local anesthetic. *Anesth Analg*. 2004; 99: 1461-4.
31. Unlugenk H, Vardar MA, Tetiker S. A comparative study of the analgesic effect of patient: controlled morphine, pethidine and tramadol of postoperative pain management after abdominal hysterectomy. *Anesth Analg*. 2008; 106: 309-12.
32. Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacology of tramadol. *Drugs*. 1997; 53(Suppl2): 18-24.
33. Meller ST. Ketamine: relief from chronic pain though acts at the NMDA receptor? *Pain*. 1996; 68: 435-6.
34. Evers AS, Crowder CM. General anesthesia. In: Hardman JC, Limbird LE, Gilman AG. *The pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.337-65.
35. White PF, Schuttler J, Shafer A, Stanski DR, Horai Y, Trevor AJ. Comparative pharmacology of the ketamine isomers: studies in volunteers. *Br J Anaesth*. 1985; 57: 197-203.
36. Clements JA, Nimmo WS. Pharmacokinetics and analgesic effects of ketamine in man. *Br J Anaesth*. 1981; 53: 27-30.
37. Grant IS, Nimmo WS, Clements JA. Pharmacokinetics and analgesic effects of IM and oral ketamine. *Br J Anaesth*. 1981; 53: 805-9.

38. Argiriadou H, Himmelseher S, Papagiannopoulou P, Georgiou M, Kanakoudis F, Giala M, et al. Improvement of pain treatment after major abdominal surgery with intravenous S+ ketamine. *Anesth Analg*. 2004; 98: 1413-8.
39. Petrenko AB, Yamamura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in pain: a review. *Anesth Analg*. 2003; 97: 1108-16.
40. Mori H, Mishina M. Structure and function of the NMDA receptor channel. *Neuropharmacology*. 1995; 34: 1219-37.
41. Gu X, Wu X, Liu Y, Cui S, Ma Z. Tyrosine phosphorylation of the N – methyl D – aspartate receptor 2B subunit in spinal Cord contributes to remifentanyl – induced postoperative hyperalgesia: the preventive effect of ketamine. *Mol Pain*. 2009; 5:76.
42. Molina DK, Hargrove VM. What is the lethal concentration of hydrocodone? A comparison of postmortem hydrocodone concentrations in lethal and incidental intoxications. *Am J Forensic Med Pathol*. 2010; 19 [Epub ahead of print].
43. Olsen Y, Daumit GL, Ford DE. Opioid prescription by U.S. primary care physicians from 1992 to 2001. *J Pain*. 2006; 7: 225-35.
44. De Leon-Cassola OA, Myers DP, Donaparthi S, Bacon DR, Perppriel J, Lema MJ. A comparison of postoperative epidural analgesia between

patients with chronic câncer taking high doses of oral opioids versus opioid – naïve patients. *Anesth Analg*. 1993; 76: 302-7.

45. Rapp SE, Ready LB, Nessly ML. Acute pain management in patients with prior opioid consumption: a case-controlled retrospective review. *Pain*. 1995; 61: 195-201.
46. Tverskoy M, Oren M, Vaskovich M, Dashkovsky I, Kissin I. Ketamine enhances local anesthetic and analgesic effects of bupivacaine by peripheral mechanism: a study in postoperative patients. *Neurosci Lett*. 1996; 215(1): 5-8.
47. Snijdelaar DG, Cornelisse HB, Schmid RL, Katz J. A randomized, controlled study of peri – operative low dose S (+) – ketamine in combination with postoperative patient – controlled S (+) – ketamine and morphine after radical prostatectomy. *Anaesthesia*. 2004; 59: 222-8.
48. White MC, Karsli C. Long-term use of an intravenous ketamine infusion in a child with significant burns. *Pediatr Anesth*. 2007; 17: 1102-4.
49. Reza FM, Zahra F, Esmaeel F, Hossein A. Preemptive analgesic effect of etamine in patients undergoing elective cesarean setion. *Clin J Pain*. 2010; 26: 223-6.
50. Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, Brown JR, Abdu WA, Sengupta DK, et al. Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back sugery. *Anesthesiology*. 2010; 113: 639-46.

51. James PJ, Howard RF, Williams DG. The addition of ketamine to a morphine nurse – or patient – controlled analgesia infusion (PCA/NCA) increases analgesic efficacy in children with mucositis pain. *Pediatr Anesth*. 2010; 20: 805-11.
52. Eichenberger U, Neff F, Sveticic G, Felix SP, Nielsen LA, Curatolo M. Chronic phantom limb pain: the effects of calcitonin, ketamine, and their combination on pain and sensory thresholds. *Anesth Analg*. 2008; 106: 1265-73.
53. Tosun Z, Esmaoglu A, Coruh A. Propofol – Ketamine VS propofol – fentanyl combinations for deep sedation and analgesia in pediatric patients undergoing burn dressing changes. *Pediatr Anesth*. 2008; 18: 43-7.
54. MacPherson RD, Woods D, Penfold J. Ketamine and midazolam delivered by patient – controlled analgesia in relieving pain associated with burns dressings. *Clin J Pain*. 2008; 24: 568-71.
55. Lehmann KA. Tramadol in acute pain. *Drugs*. 1997; 53: 25-33.
56. Fatih Z, Ozturk S, Bilgin F, Isik S, Cosar A. Pain relief during dressing changes of major adults burns: ideal analgesic combination with ketamine. *Burns*. 2010; 36: 501-5.
57. Stamer UM, Maier C, Grond S, Veh-Schmidt B, Klaschik E, Lehmann KA. Tramadol in the management of post-operative pain: a double-blind, placebo- and active drug-controlled study. *Eur J Anaesthesiol*. 1997; 14(6): 646-54.

58. Saxes G, Stoddard F, Courtney D, Cunningham K, Chawla N, Sheridan R, et al. Relationship between acute morphine and the course of post traumatic stress disorder in children with burns. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001; 40(8): 915-21.
59. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opiate tolerance. *Anesthesiology*. 2000; 93: 409-17.
60. Meyer WJ, Nichols RJ, Cortiella J, Villarreal C, Marvin JA, Blakeney PE, et al. Acetaminophen in the management of background pain in children post – burn. *J Pain Symptom Manage*. 1997; 13: 50-5.