



Uso da cetamina na analgesia preemptiva como forma de alívio da dor no pós-operatório imediato

Ellen Karine Saraiva de Sousa¹; Manuela Sobral Bentes de Melo²; Ranyere Nobre da Silva³;

Eyder Figueiredo Pinheiro⁴; Douglas Alves Lucena⁵; Jéssica Fontenele Bezerra⁶;

Jamille Ferreira Leandro⁷; Rafael Lucena Landim⁸; Antônio Augusto Jordão Ramos⁹;

Francisco Alexandre Braga Tavares⁹ e Hermes Melo Teixeira Batista¹⁰

Resumo: Os momento pós-operatório é tão relevante quanto o ato operatório em si, demandando manejo das dores advindas dessa atividade. Estudos têm demonstrado que a analgesia no pós-operatório, em muitos casos, era realizada de forma inadequada. Este estudo objetiva analisar a o uso da cetamina na analgesia preemptiva como forma de alívio da dor no pós-operatório imediato, em estudos experimentais através de uma revisão na literatura. Os resultados dos estudos experimentais e clínicos aqui apresentados, apontaram que a S(+) cetamina é mais potente do que sua forma racêmica, indicando a superioridade daquela para fins de bloquear a sensibilização central, bem como que o uso da cetamina em pequenas doses na analgesia preemptiva, consiste no método mais eficaz no controle da dor do período pós-operatório. No entanto, ainda é muito restrito os artigos disponíveis sobre a temática, para fins de confirmar-se ou não, a efetividade dessa droga na analgesia preemptiva.

Palavras-chave: Cetamina. Analgesia preemptiva. Alívio da dor.

Use of ketamine in preemptive analgesia as a form of pain relief in the immediate postoperative period

Abstract: The postoperative moment is as relevant as the operative act itself, demanding management of the pain arising from this activity. Studies have shown that postoperative analgesia, in many cases, was inadequately performed. This study aims to analyze the use of ketamine in preemptive analgesia as a form of relief of pain in the immediate postoperative period, in experimental studies through a review in the literature. The results of the experimental and clinical studies presented here indicate that S (+) ketamine is more potent than its racemic form, indicating its superiority for the purpose of blocking central sensitization, as well as the use of ketamine in small doses in the preemptive analgesia, is the most effective method for postoperative pain control. However, it is still very restricted the articles available on the subject, for the purpose of confirming or not, the effectiveness of this drug in preemptive analgesia.

Keywords: Ketamine. Preemptive analgesia. Relief of pain.

¹ Acadêmica de Medicina pela Faculdade de Medicina Estácio. Juazeiro do Norte, CE. Contato: ellenk1221@gmail.com;

² Médica pelo Centro Universitário Christus, UNICHRISTUS, Brasil. Médico do Hospital Antônio Prudente, Brasil.

Contato: manuelasbmel@gmail.com;

³ Especialização - Residência médica pela Escola de Saúde Pública do Ceará, Brasil(2011). Contato: ranyerenobre@hotmail.com;

⁴ Especialização - Residência médica pelo Hospital Santa Marcelina, Brasil(2018). Contato: eyderfigueiredo@hotmail.com;

⁵ Médico Anestesiologista do Hospital Regional do Cariri, Ceará, Brasil. Contato: dou_lucena@hotmail.com;

⁶ Médica pela Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte. Anestesiologista do Hospital Regional do Cariri, Ceará, Brasil.

⁷ Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Ceará - Campus Cariri, Brasil. Médica do Programa de Revalorização do Profissional da Atenção Básica, Brasil. Contato: jamilleleandro@hotmail.com;

⁸ Especialização - Residência médica pelo Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Brasil. rafaellandim.med@gmail.com;

⁹ Médico. no Hospital Universitário Júlio Bandeira - Universidade Federal de Campina Grande - PB. Brasil.

¹⁰ Médico do Hospital Regional do Cariri (HRC), Juazeiro do Norte. Mestrado em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina do ABC, Brasil. Contato: hermesmelo@oi.com.br.

Introdução

O pós-operatório trata-se de momento tão relevante quanto o estágio pré-operatório e operatório em si, no qual as formas de manejo de possíveis dores tem sido objeto amplamente estudado hodiernamente. Isso se deve, mormente, em razão de ter sido verificado que a analgesia no pós-operatório, em sua maioria, era realizada de forma inadequada. Assim, os estudos visam analisar a fisiologia da dor e os mecanismos de ação que incidem sobre esta, com o escopo de desenvolver métodos eficazes de administração de drogas capazes de diminuir o máximo possível a dor no período do pós-operatório.

A dor, em regra, é a resposta a alguma lesão tecidual, que pode ser produzida por cirurgias ou outros traumas (LEONG & CHERNOW, 1998). O dano causado ao tecido pelo ato cirúrgico desencadeia uma reação inflamatória e consequente aumento da disponibilização de prostaglandinas, substância encarregada de estimular os nociceptores (LIVINGSTON, 1994). A intensidade das dores no pós-operatório, depende de diversos fatores como: tipo de cirurgia, duração do procedimento, extensão e natureza da lesão do tecido, fármacos utilizados, bem como a analgesia adicional, tanto intra-operatória quanto pós-operatória (KATZ; MCCARTNEY, 2002, AIDA ET AL, 1999).

Nesse cenário, a analgesia preemptiva – termo do latim *praemare emptione*, que significa “comparar primeiro” - tem sido apontada como método eficaz na mitigação da dor esperada no pós-operatório. O termo “preemptiva” diz respeito a analgesia cujo procedimento deve ser iniciado antes do estímulo doloroso ocorrer, com o objetivo de prevenir ou diminuir o potencial da dor estimada em subsequência. Esse método analgésico surgiu em meados do século XX, quando se recomendava a utilização da combinação da anestesia regional e da geral para fins de evitar a dor ocasionada por possíveis modificações do Sistema Nervoso Central (SNC) decorrentes da cirurgia, que poderiam dar ensejo a dor no período pós-operatório em razão de ter interferido na supressão do estímulo doloroso a ser enviado para o encéfalo (CRILE, 1919).

Tempos depois, a analgesia preemptiva foi reavivada por Clifford J Woolf (1983, p. 686-688), que, após ter realizado estudos em que submeteu animais, verificou que estímulos nociceptivos intensos podem dar ensejo a alterações sensoriais na sensibilidade, na dor contínua, bem como na resposta do corpo a estímulos não dolorosos, que teriam relação não apenas com mudanças ocorridas em mecanismos periféricos, causando, inclusive a

hiperexcitabilidade da medula espinhal. As vantagens da analgesia preemptiva foi confirmada por Patrick David Wall (1988, p. 289-290), grande estudioso da ciência da dor, que passou a difundir a ideia de que o bloqueio da aferência nociceptiva gerada pela cirurgia poderia ser diminuída se a analgesia fosse iniciada antes do início do estímulo nocivo que ocasionaria dor.

Os estudos têm revelado que são vantajosos os resultados provenientes do uso de técnicas anestésicas pré-operatórias, contudo, a administração prévia não pode ser considerada preemptiva se não for capaz de prevenir possíveis alterações no Sistema Nervoso Central (SNC), uma vez que a analgesia preemptiva não é apenas aquela que é realizada de forma “anterior” à cirurgia (CARR, 1996), mas sim quando objetiva prevenir as sensibilizações centrais e periféricas, com vistas a diminuir o aumento da dor no período pós-operatório.

Existem dois tipos de sensibilizações principais do sistema nervoso, a periférica e a central, onde ambas interferem no sistema nervoso causando modificações nas fibras nervosas que ensejam o fenômeno da sensibilização deste. Com base nisso, diversos autores estudaram os fenômenos, com o intuito de desenvolver ferramentas capazes de conter essa sensibilização do sistema nervoso. Destas, a sensibilização central foi amplamente estudada com o objetivo de encontrar formas de diminuir as dores decorrentes desse fenômeno.

Nesse diapasão, Patrick David Wall (1988), em seus estudos, foi o primeiro a usar da terminologia “analgesia preemptiva” como referência para a técnica anestésica utilizada com o objetivo de mitigar a sensibilização central, ensejando, conseqüentemente, a diminuição da intensidade das dores no estágio pós-operatório, por meio do uso prévio à cirurgia, de opioides e/ou anestésicos locais.

A analgesia preemptiva tem o escopo de bloquear ou diminuir os efeitos da sensibilização central, bem como a dor patológica, que difere da fisiológica por ser mais intensa e decorrente de estímulos indolores (MCQUAY, 1992). Esse tipo de analgesia é caracterizado como: (i) sendo iniciada de forma prévia ao estímulo cirúrgico; (ii) para fins de evitar a sensibilização central que será provocada pela cirurgia; (iii) com o objetivo de impedir a dor decorrente da sensibilização central e do processo inflamatório que por ocorrer no pós-operatório.

A primeira característica pode ensejar confusão, uma vez que a analgesia apenas é considerada quando for capaz de impedir a transmissão dos impulsos aferentes, não sendo suficiente apenas por ter sido administrada de forma prévia; a segunda diz respeito ao

conceito em sentido estrito; e a terceira é a mais completa, pois envolve a sensibilização central oriunda das lesões cirúrgicas, assim como o processo inflamatório que pode ocorrer, alcançando o intra e pós-operatório imediato.

O presente estudo visa analisar o uso da cetamina sob a abordagem preventiva da analgesia, sendo esta entendida com o método, a ser aplicado em qualquer momento da cirurgia, capaz de reduzir ou evitar a dor, assim como a necessidade da administração de analgésico suplementar no pós-operatório.

Dor e sua correlação com a sensibilização periférica e sensibilização central.

A dor é resultado da ativação dos neurônios de limiar alto devido a estímulos potencialmente lesivos, que podem ser térmicos, químicos ou mecânicos. A resposta dessa injúria é transmitida ao SNC, através de fibras nervosas (tipo A e C) que se irradiam para a medula espinhal através da raiz do dorso. Sendo esse estímulo demasiadamente intenso e prolongado, pode ocorrer lesão do tecido, o que ocasiona a liberação de substâncias no organismo como resposta à inflamação.

A continuidade dessas lesões periféricas enseja modificações, diretas ou indiretas, no sistema nervoso (WOOLF, 1989), de forma que a dor decorrente da manipulação cirúrgica ao provocar mudanças na sensibilização das fibras nervosas, ocasiona o fenômeno da sensibilização periférica. Esse fenômeno é caracterizado pelo aumento da atividade espontânea neuronal, acompanhado da diminuição do limiar da ativação dos nociceptores e do aumento da resposta aos estímulos supraliminares.

Nesse cenário, a incitação dos nociceptores aferentes primários ensejam a hiperalgesia, que consiste na resposta exagerada por causa dos estímulos dolorosos. A hiperalgesia primária, ocorre dentro da zona limítrofe da lesão tecidual; e a secundária, ocorre nas circunvizinhanças da área lesionada. Desses, um quantitativo de nociceptores aferentes primários não mielinizados, em regra, não são sensíveis aos estímulos térmicos e mecânicos intensos, porém, estando na presença de alguma sensibilização podem se tornar responsivos, configurando os chamados nociceptores silentes, que respondem de maneira acentuada, mesmo frente a estímulos não nociceptivos (LEVINE; FIELDS; BASBAUM, 1993, p. 2273).

A resposta inflamatória da lesão tecidual que ocasiona a sensibilização periférica, é caracterizada pela liberação de mastócitos, macrófagos e linfócitos, tanto das células do tecido quanto das células inflamatórias. Além disso, ocorrem alterações na permeabilidade dos vasos e no fluxo sanguíneo presente na área afetada, o estímulo e migração de células do sistema imunológico para o local lesionado, mudanças na quantitativo de fatores tróficos liberados, bem como no decréscimo pelas regiões teciduais próximas.

Igualmente, há disponibilização de cininas – mormente da bradicinina- e de ácido araquidônico, que originam substâncias, tais como prostaciclina, prostaglandinas, tromboxana e leucotrienos, após submetidas a atuação da cicloxigenase e da lipoxigenase; sendo as prostaglandinas as responsáveis por causar a diminuição do limiar de excitação dos nociceptores. Também ocorre a liberação de mediadores tais como potássio, serotonina, histamina, e citocinas; dos quais, alguns atuam diretamente nos canais iônicos membranosos, causando a alteração da permeabilidade e a excitabilidade da célula; e outros agem indiretamente na ativação de receptores de membrana ativando cinases específicas com fosforilação dos canais iônicos da membrana (LEVINE; FIELDS; BASBAUM, 1993, DRAY, 1995).

Sendo assim, o processo inflamatório periférico está intimamente relacionado com a manifestações antinociceptivas de opioides, configurando uma forma de mecanismo inibitório. Nesse, a ação do opióide é mais intensa na presença da inflamação, uma vez que parece haver aumento das sínteses dos receptores de opioides e da estimulação do transporte axonal desses receptores pra a periferia (STEIN, 1993).

A sensibilização periférica é a única via responsável por ocasionar o surgimento da dor nesse processo, havendo igualmente o envolvimento significativo do SNC por meio do fenômeno de sensibilização central (CODERRE ET AL, 1993). A Sensibilização central é mais ampla, podendo decorrer da ativação não sincronizada de aferentes do tecido da pele, das articulações, dos músculos ou vísceras, causada por irritantes químicos, ou como resultado de um processo inflamatório. Esta envolve a estimulação constante de nociceptores, momento em que se observa a redução do limiar de sensibilidade de forma a fazer com que estímulos normalmente indolores originem dor, somado ao aparecimento da dor espontânea e da hiperalgesia – tanto primária quanto secundária-, que podem permanecer mesmo findo o ato incitador da lesão tecidual.

Nisso, o SNC apresenta mudanças em sua estrutura e função, denominadas de plasticidade, que podem ser positivas e convenientes às mudanças ocorridas; ou negativas, causando a anormalidade das funções (KATZ; MELZACK, 1999). Essas modificações na medula espinhal ensejam a hipersensibilidade dos mecanorreceptores de baixo limiar, - que, em regra, não ensejam dor -, dando ensejo a condução da sensação de dor por meio das fibras sensoriais.

Na sensibilização central, os impulsos nervosos são transmitidos pelas fibras amielínicas C até as camadas mais externas presentes no corno posterior da medula espinhal. Trata-se de sensibilização caracterizada por uma atividade voluntária aumentada; da diminuição do limiar da dor; por um aumento na resposta dos impulsos aferentes; com descargas prolongadas após a repetição dos estímulos; e pela expansão dos campos de recepção periféricos dos neurônios presentes no corno dorsal medular (WOOLF, 1995, CODERRE ET AL, 1993).

Para que essas modificações ocorram no corno dorsal, é fundamental que haja a ativação dos aferentes primários de pequeno diâmetro, para que sejam liberados os neuropeptídios, tais como substância-P, somatostatina, peptídeo relacionado à calcitonina e neurocinina-A; bem como de aminoácidos excitatórios, como o glutamato e aspartato. Estas últimas estão diretamente ligadas à geração de potenciais pós-sinápticos de excitação, que podem ser lentos e com até vinte segundos de duração, quando provenientes das fibras amielínicas C; ou rápidos com duração de milissegundos, caso sejam produzidos por fibras A de baixo limiar de excitação (DICKENSON, 1995).

Os potenciais pós-sinápticos de excitação rápidos produzem correntes iônicas de pequena duração em direção ao interior celular, e são mediados pela atividade do glutamato via receptores AMPA¹ unidos ao canal iônico de sódio, em conjunto com os receptores metabotrópicos que estão ligados à proteína-G e fosfolipase-C da membrana, conhecidos como receptores não-NMDA^{2,3}.

Quanto aos potenciais pós-sinápticos de excitação lentos, estes igualmente podem se dar via receptores AMPA, contudo, seu mecanismo de geração envolverá a atuação do

¹ AMPA: ácido alfa-amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxasolpropiónico

² NMDA: N-metil-D-aspartato.

³ O NMDA consiste em receptor ionotrópico cuja ativação é realizada pelo glutamato, que é um neurotransmissor excitatório do SNC. Igualmente é permeável ao cálcio, porém em menor grau, assim como ao sódio e ao potássio. A ligação simultânea entre o glutamato e a glicina com um co-agonista, é indispensável para que ocorra a ativação do receptor. Os receptores NMDA são regiões pós-sinápticas onde a atuação da cetamina causa a redução da estimulação do SNC (LUFT; MENDES, 2005, p. 461).

glutamato sobre receptores NMDA, assim como da ação de taquicininas, tal como a substância-Peneurocinina-A, que podem se ligar aos receptores NK1⁴, NK2⁵ e NK3⁶, sendo todos receptores pós-sinápticos que se acoplam à proteína G e estão localizados nas lâminas I, II e X do corno dorsal da medula (DICKENSON, 1995, GOZZANI, 1997, p. 763-769).

Quando os potenciais lentos possuem efeito prolongado, isso permite que esses potenciais sejam somados no decurso dos estímulos repetitivos dos aferentes, o que produz um aumento de forma acumulada em relação despolarização pós-sináptica, de forma que poucos segundos de impulsos resultam em vários minutos de despolarização⁷. Para que isso ocorra, é preciso que os receptores NMDA sejam ativados, no entanto, as condições essenciais para que esses receptores sejam ativados são muito complexas e envolvem não apenas a sua ligação ao glutamato, como também a remoção do íon magnésio, – responsável por bloquear o canal-, e a modulação das taquicininas⁸.

Nesse cenário, o deslocamento do magnésio ocorre com a despolarização prolongada e repetitiva da membrana, o que permite a passagem das moléculas de cálcio⁹ para o interior da célula. Se os estímulos forem mantidos por meio das fibras C, de forma frequente e intensa, o receptor NMDA ficará ativado, resultando na amplificação e prolongamento das respostas que ensejam hiperalgesia (WOOLF; THOMPSON, 1991).

O estímulo originador da dor ocasiona a modificação da expressão dos genes no corno dorsal, que pode perdurar por várias horas; entretanto, quanto aos estímulos não dolorosos a transcrição dos genes produz efeito limitado, o que sugere que são as fibras A e C responsáveis pelo desencadeamento dos efeitos centrais da transcrição nos genes.

O produto dessa transcrição (Fos) é encontrado em neurônios das lâminas I, II e V da medula espinhal, que se tratam de áreas receptoras de fibras nervosas responsáveis pela

⁴ NK1: neurocinina-1.

⁵ NK2: neurocinina-2.

⁶ NK3: neurocinina-3.

⁷ Essa progressão da descarga do potencial de ação quanto aos estímulos repetitivos é chamada de fenômeno de *wind up* (GARCIA; ISSY; SAKATA, 2001, p. 451).

⁸ As taquicininas possuem papel importante no aumento das respostas mediadas pelos receptores NMDA. Essa progressão da descarga do potencial de ação quanto aos estímulos repetitivos é chamada de fenômeno de *wind up* (GARCIA; ISSY; SAKATA, 2001, p. 452). Deve-se explicar que o *wind up* e a sensibilização central são mecanismos distintos, onde o primeiro decorre de situação particular e artificial, em resposta a estímulos que sejam lentos e repetidos, persistindo apenas até o fim do estímulo que o ocasiona; enquanto o segundo é duradouro, podendo ocorrer mesmo sem o *wind up* e mesmo sem o aumento do potencial de ação, desde que haja o aumento do cálcio intracelular. (LI; SIMONE; LARSON, 1999).

⁹ Grandes quantitativos de cálcio no citoplasma podem ser produzidos por meio do mecanismo voltagem-dependente ou de outro relacionado aos receptores de neurocininas (URBAN; THOMPSON, 1994, p. 432-438). Contudo, o aumento do cálcio possui outras consequências, tais como a ativação da enzima óxido nítrico-sintetase (NOS), bem como o estímulo da transcrição de próncogenes, que são genes precoces expressos nas células do SNC de forma rápida e temporária após diversas formas de estimulação (GARCIA; ISSY; SAKATA, 2001).

condução da dor. Estudos indicam que tanto os genes pré-prodinorfina quanto os pré-proencefalina, são alvos de atuação do Fos, gerando a síntese de encefalina e dinorfina. A primeira produz os efeitos tipicamente anti-nociceptivos, participando dos mecanismos que minimizam a neuroplasticidade, bem como a hiperalgesia; já o segundo, é detentor de um efeito complexo, uma vez que causa a excitação direta do neurônio desencadeando hiperalgesia e antinocicepção, sendo este último um tipo de feedback negativo dos neurônios que contém a dinorfina.

Com base nisso, tudo indica que a ativação do Fos pode interagir diretamente com os sistemas de opioides endógenos na medula. Além disso, esses genes ativam a transcrição de ARN mensageiros responsáveis pela síntese de proteínas fundamentais ao funcionamento neuronal, como receptores do glutamato, que colaboram para o aumento da densidade do Fos na membrana tornando o neurônio mais sensível ao glutamato; e canais iônicos, que aumentam a excitabilidade do Fos e de enzimas, tais como fosforilases e proteinocinases. Como essas mudanças alteram o fenótipo, elas costumam ser duradouras, o que causa a hipersensibilidade desses neurônios por um longo período de tempo (SCHUMAN; MADISON, 1994, CODERRE ET AL, 1993).

Assim, pode-se dizer que os antagonistas dos receptores de neurocininas, de geração e de NMDA, possuem papel protetor por serem responsáveis por bloquear o desenvolvimento, bem como a manutenção da sensibilização central. Assim, a administração de certas substâncias, tais como AP5¹⁰, MK-801¹¹, cetamina, dextrometorfano e outro antes do estímulo ensejador da dor, seria capaz de evitar ou diminuir a dor no período pós-operatório, por meio do método de analgesia preemptiva (WOOLF; THOMPSON, 1991, DICKENSON; SULLIVAN, 1987, REN, 1994, YASHPAL ET AL, 1998).

A analgesia preemptiva

A analgesia preemptiva consiste em técnica que objetiva a prevenção da hiperexcitabilidade do reflexo neuronal ocasionada na medula espinhal frente aos estímulos provenientes dos nociceptores periféricos. Quando a sensibilização central é estabelecida, ela

¹⁰ AP5: ácido aminofosfonaléico.

¹¹ MK-801: disocilpina.

é de difícil supressão, o que prejudica o controle da dor (CONCEIÇÃO, 1997). Assim, a analgesia preemptiva é uma estratégia utilizada para obtenção de uma analgesia pós-operatória eficaz, pois, ao realizar o bloqueio da condução dos impulsos nervosa antes de se dar início ao estímulo nocivo e lesivo, é possível alcançar a eliminação ou redução da hiperexcitabilidade neuronal.

Hodiernamente, essa prática tem sido defendida por muitos autores como uma das formas mais eficientes de se reduzir a intensidade e duração das dores pós-operatórias, bem como para fins de justificar o termo “preemptiva”, uma vez que este diz respeito a analgesia que precede o estímulo doloroso (WALL, 1994; CONCEIÇÃO, 1997).

Patrick David Wall (1988, p. 289-290), estimado estudioso da ciência da dor, realizou estudos que o fizeram acreditar que o bloqueio da aferência nociceptiva gerada pela cirurgia poderia ser mitigada caso a analgesia fosse iniciada previamente ao início do estímulo nocivo que ocasionaria dor. Com base nesse entendimento, foram realizados estudos com pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas sob as mais diferentes formas de anestesia, tais como (i) geral; (ii) geral com administração prévia de opioide; (iii) local; e (iv) local antecedida do uso de opioide.

Na referida análise, verificou-se que a necessidade temporal de analgésicos aumentava de forma progressiva quando havia o uso do opioide, da anestesia local ou da associação de anestesia local com o opioide (MCQUAY; CARROL; MOORE, 1988). Isso foi justificado com o fato da anestesia geral superficial, causar grande estímulo na medula espinhal, o que não ocorre com o uso da anestesia local. Com isso, o estudo revelou que há vantagem na prevenção do envio de estímulos ao SNC durante as cirurgias, que pode ser obtida por meio de bloqueios neurais ou destes em conjunto com anestesia geral.

Outra investigação foi realizada com pacientes diabéticos portadores de isquemia dos membros inferiores, que seriam submetidos ao procedimento de amputação. Nessa, em um grupo ministrou-se pivacaína e morfina via peridural três dias antes da cirurgia, mantendo a anestesia até o momento do próprio ato operatório; e em outro grupo, os doentes não foram medicados e permaneceram com dor durante o período pré-operatório. Como resultado, nenhum dos pacientes do primeiro grupo apresentou dor fantasma em até seis meses após a cirurgia, já em relação aos doentes do segundo grupo, cinco dos treze doentes apresentaram a síndrome. Ademais, efeitos semelhantes se mantiveram em um lapso de doze meses após o procedimento cirúrgico, o que revela que há a possibilidade da analgesia preemptiva ter

efeitos analgésicos no pós-operatório mesmo sem o uso continuado de medicação (BACH; NORENG; TJÉLLDEN, p. 297-301).

A vantagem da utilização da técnica preemptiva decorre da exigência da utilização de doses menores de substâncias analgésicas para que seja mantida a supressão da excitabilidade dos impulsos nervosos da medula, o que não ocorre quando já houve o início da hiperexcitabilidade dos neurônios, sendo necessário a administração de altas doses de morfina para que ocorra o bloqueio dessa transmissão (WOOLF; WALL, 1986). Sendo assim, o tratamento pré-operatório revela sua eficácia por ser útil na prevenção dos impulsos nervosos decorrentes da dor até a medula espinal (MCQUAY; DICKENSON, 1990, p. 101-102), o que evita que o doente apresente dor em seu pós-operatório.

Conforme pode se verificar, a proposta desse método de analgesia é prevenir, ou pelo menos diminuir, a possibilidade de desenvolvimento de qualquer influxo ao SNC que seja capaz de causar dor como resposta, o que resulta na desnecessidade da ministração de grandes doses de anestésicos (MCQUAY, 1992). A partir disso, a diferença entre os efeitos da analgesia feita antes e aquela realizada após o início de uma cirurgia evidencia a presença do efeito preemptivo, devendo-se ressaltar que isso não se relaciona única e exclusivamente ao momento do início do tratamento, mas sim ao resguardo do fenômeno fisiopatológico resultante, que altera o processamento sensorial (KISSIN, 1996) mitigando as chances do paciente sentir dor, pois o a analgesia preemptiva não diz respeito ao momento que esta ocorre, mas sim aos resultados obtidos por meio das intervenções pré-operatórias ou pré-incisionais.

Principais características da cetamina

A cetamina, trata-se de substância sintetizada por Calvin Stevens em 1963, sendo utilizada em humanos apenas em 1965, por Corssen e Domino, cuja prática anestésica tem sido largamente utilizada devido a suas propriedades broncodilatadora e simpaticomimética.

Consiste em fenciclidina lipossolúvel com peso molecular de 238 daltons e pKa de 7,5 (REICH; SILVAY, 1989), usada clinicamente em sua forma racêmica ou de isômero levorotatório (S⁺cetamina). A biodisponibilidade dessa substância é de 93%, sua meia-vida é de

186 minutos e volume de sua distribuição de 3 l.kg⁻¹, em razão de sua alta lipossolubilidade, e sua depuração plasmática é relativamente alta, cuja variação pode ir de 890 a 1227 ml.min⁻¹, o que significa uma meia-vida de eliminação de cerca de duas a três horas (CLEMENTS; NIMMO, 1981, GRANT; NIMMO; CLEMENTS, 1981).

Quanto as formas como se apresentam, a AS(+) cetamina é de três a quatro vezes mais forte do que o isômero dextro-rotatório (R- cetamina) no alívio da dor, e possui menores consequências psíquicas e menos agitação em comparação com a forma racêmica e a dextro-rotatória (KOINIG ET AL, 2000). Já a S(+) cetamina é possui o dobro do potencial da forma racêmica na prevenção da sensibilização central da medula.

O metabolismo da cetamina é realizado por enzimas microssomais hepáticas, por meio da N-desmetilação, resultando na formação de norcetamina. Após, esta é hidroxilada formando hidroxinorcetamina. Esses subprodutos são conjugados derivando glicuronídeos hidrossolúveis e são excretados pela urina (WHITE; WAY; TREVOR, 1982).

Sua administração na prática clínica pode ser administrada por via venosa, nasal, retal, oral ou muscular, oral, retal e nasal, sendo estas as mais utilizadas em razão da concentração plasmática que age terapêuticamente de forma mais célere (SCHMID; SANDLER; KATZ, 1999; P. 111-125). A administração venosa da cetamina, por exemplo, produz efeito máximo de 30 a 60 segundos, sendo sua meia-vida de distribuição relativamente curta, variando de 11 a 16 minutos; e a utilização via muscular também possui rápida absorção, apresentando meia-vida de absorção que pode variar de 2 a 17 minutos (CLEMENTS; NIMMO, 1981).

A substância em comento, age sobre uma ampla gama de receptores, dentre os quais se destacam os nicotínicos, muscarínicos e os opioides μ , κ , e δ , bem como causa alteração dos canais de sódio do SNC e SNP e dos canais monoaminérgicos e de cálcio voltagem-dependentes (SCHELLER ET AL, 1996, SMITH ET AL, 1980, HUSTVEIT; MAURSET; OYE, 1995). Outrossim, a cetamina causa o bloqueio, de maneira não-competitiva, dos receptores NMDA¹², onde quanto menor a dose administrada, maior é a afinidade da substância por esses receptores (SUZUKI ET AL, 1999, p. 98-103).

¹² Quanto a isto, cabe mencionar que a forma da S(+) cetamina apresenta maior afinidade pelos receptores NMDA do que a sua forma racêmica, além de ser duplamente mais potente do que esta para fins de prevenir a sensibilização central que ocorre na medula espinhal (JAKSCH ET AL, 2002).

No sistema cardiovascular, a referida substância causa o aumento da pressão arterial, do ritmo e do débito cardíaco¹³, provoca o aumento do fluxo sanguíneo cerebral e da pressão intracraniana, causa pequenos efeitos sobre o sistema respiratório e raramente ocorre apnéia do sono, após a ministração anestésica da cetamina. Ocorre a produção de efeito dissociativo, que resulta na aparência de estado cataléptico nos enfermos, que permanecem com os olhos abertos e com a manutenção de diversos reflexos (RAEDER; STENSETH, 2000), além disso, o doente costuma ficar com as pupilas dilatadas e ocorre nistagmo, lacrimejamento e salivação.

Geralmente ocorrem efeitos psicológicos indesejáveis, mormente no estágio pós-operatória, na forma de reações emergenciais, sendo mais comum a presença de pesadelos, experiências extracorpóreas e ilusões. Quanto a isso, os pacientes com histórico psiquiátrico apresentam esses efeitos com mais facilidade e a administração rápida de grandes doses via venosa é mais tendenciosa a causar efeitos psicomiméticos (WHITE; WAY; TREVOR, 1982). As consequências psíquicas provocados pela cetamina constituem grande empecilho para seu uso clínico, mesmo assim tem sido largamente utilizado, podendo, inclusive, ser aplicado em pacientes com distúrbios respiratórios¹⁴ ou cardiovasculares^{15,16}, exceto em caso de miocardiopatia isquêmica.

Em relação as dosagens recomendadas para anestesia: (i) a dose varia de 0,5 a 2mg.kg⁻¹ de início, em *bolus*¹⁷, e de 30 a 90µg.kg⁻¹min⁻¹ para a manutenção do efeito; (ii) via muscular, deve-se usar uma dose de 4 a 6 mg.kg⁻¹; e (iii) via oral, de 3 a 10 mg.kg⁻¹ para sedação. Caso se utilize a associação de barbitúrico ou benzodiazepínico com antissialagogo, isso é capaz de reduzir a dose de cetamina necessária para analgesiar o paciente (WHITE; WAY; TREVOR, 1982).

¹³ A dose equipotente da forma S(+) cetamina, apesar de ser menor do que a racêmica, provoca alteração hemodinâmica semelhante (DOENICKE ET AL, 1992).

¹⁴ Sua utilização é possível, por exemplo, em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica ou de hiperreatividade brônquica (CORSSSEN, 1974, P. 145-161).

¹⁵ Possui efeito depressor do miocárdio em pacientes com hipovolemia, devido a depleção dos estoques de catecolaminas (VAN DER LINDEN; GILBART; ENGELMAN, 1990).

¹⁶ Como o uso da cetamina permite a preservação da frequência cardíaca e da pressão atrial direita, ela é usada para a indução anestésica de pacientes com tamponamento do coração, com pericardite restritiva ou doença congênita do coração propensos ao desvio do fluxo do sangue do lado direito para o esquerdo sanguíneo da direita para a esquerda (KINGSTON; BRETHERTON; HOLLOWAY, 1978, p. 66-70). Ainda, a combinação da cetamina com substâncias como diazepam ou midazolam, é utilizada para anestesiá-los portadores de doença valvar ou isquemia miocárdica (HATANO ET AL, 1976).

¹⁷ A administração em *bolus* se trata da utilização de doses concentradas da droga diretamente no sistema circulatório do enfermo. Nesse tipo de administração de medicamentos, utiliza-se um pequeno quantivo de líquido, o que configura uma vantagem para os pacientes quanto ao controle rígido dos líquidos (ERRY, A. G. Guia completo de procedimentos e competências de enfermagem. Tradução de Renata Scavone de Oliveira et al. 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012).

Por fim, estudos recentes demonstraram que tanto em adultos quanto em crianças, a administração venosa da cetamina associada à anestesia local, utilizando uma dose de 0,5 mg.kg⁻¹ de cetamina em conjunto com 0,15 mg.kg⁻¹ de diazepam, não apresentou muitos efeitos colaterais (KOINIG; MARHOFER, 2003, p. 185-187) posteriores, apresentando, assim, aspectos favoráveis de analgesia preempitiva.

Uso da cetamina na técnica da analgesia preempitiva: estudos experimentais e clínicos

Em meados da década de 90, descobriu-se a propriedade da cetamina para fins de bloquear a sensibilização central causada por estímulos nociceptivos (QIAN; BROWN; CARLTON, p. 51-62).

Inicialmente, o efeito analgésico provocado pela cetamina eram associados a sua interação com os receptores opioides, mas o uso de doses subanestésicas em conjunto com o não retrocesso da analgesia com o uso da naloxona, colocaram essa hipótese em questionamento (EIDE ET, 1998, MIKKELSEN; ILKJAER; BRENNUM, 1999). Isto porque, quando utilizada em pequenas doses¹⁸, a cetamina tem ação inibitória de forma competitiva e não-competitiva nos canais iônicos de receptores NMDA da membrana dos neurônios do corno dorsal, onde há dois pontos de ligação, sendo um dentro do canal do receptor, responsável por reduzir o tempo de abertura deste; e outro na região hidrofóbica do receptor, que atuará para fins de diminuir a frequência da abertura deste canal (FISHER; CODERRE; HAGEN, 2000, SCHMID; SANDLER; KATZ, 1999, DICKENSON, 1995).

A atividade continua das fibras amielínicas C provoca a sensibilização central, que causa a ativação neuronal espontânea de forma aumentada, a redução de limiar, o aumento na resposta a impulsos aferentes, descargas prolongadas devido aos estímulos repetidos, bem como a expansão dos campos receptivos periféricos dos neurônios presentes do corno dorsal (DICKENSON; SULLIVAN, 1987, COHEN; PERL, 1990).

Conforme comentado, os impulsos aferentes que possuam frequência ou intensidade certa, é capaz de liberar neuropeptídios, tais como a substância P, neurocinina A, peptídeos geneticamente relacionados à calcitonina e somatostatina; bem como de aminoácidos

¹⁸ As doses de cetamina são consideradas pequenas quando menores que 2 mg.kg⁻¹ em *bolus* via muscular, menor que 1 mg.kg⁻¹ via venosa e peridural ou de forma contínua quando menor ou igual 20 µg.kg⁻¹.min⁻¹ (NAGUIB ET AL, 1986, AIDA ET AL, 2000).

excitatórios, como o glutamato e o aspartato. Essas substâncias são responsáveis por gerar, respectivamente, potenciais pós-sinápticos de excitação lentos e rápidos, cujos rápidos geram correntes iônicas de pequena durabilidade para o interior da célula e os lentos possuem longa duração e causam a despolarização pós-sináptica prolongada, que ativa os receptores NMDA, resultando na amplificação e no aumento das respostas, gerando hiperalgesia (CODERRE ET AL, 1993, WOOLF; THOMPSON, 1991).

Desde a descoberta de que a cetamina é capaz de reduzir a sensibilização central em razão do seu efeito antagonista aos receptores NMDA, muitos estudos experimentais e clínicos tem sido realizado com o uso dessa medicação como forma de proporcionar o alívio da dor no pós-operatória. Esses estudos utilizam as mais diversas vias de administração, com a administração de pequenas doses da substância, que pode ser utilizada com agente único ou associada a outros analgésicos.

Em estudos experimentais realizados, testaram a cetamina em animais¹⁹ e alguns humanos voluntários, usando diversos métodos de administração e combinação de substâncias. Nesses humanos voluntários, que foram vítimas de queimaduras, a cetamina racêmica foi capaz de reduzir a sensibilização central tanto quando administrada por via venosa, como via subcutânea (ILKJAER ET AL, 1996, WARNCKE; STUBHAUG; JORUM, 2000, PEDERSEN; GALLE; KEHLET, 1998). No entanto, esse efeito esse efeito não foi obtido pelo uso da via oral (MIKKELSEN ET AL, 2000).

A cetamina, quando administrava via venosa, proporciona a diminuição da intensidade da dor aguda gerada por estimulação elétrica de forma experimental (BOSSARD ET AL, 2002). Isso foi verificado com a elevação do limiar da dor dos voluntários que foram submetidos à estimulação das fibras dos nervos A δ da polpa do dente, após ter sido aplicada cetamina via venosa (RABBEN, 2000). Por essa via, também notou-se que a S(+) cetamina promoveu inibição mais duradoura da hiperalgesia secundária em voluntários submetidos a estimulação elétrica (KOPPERT ET AL, 2001), bem como reverteu a hiperalgesia causada pela interrupção da infusão de remifentanil (KOPPERT ET AL, 2003).

Nesse diapasão, sendo evidente a eficácia da cetamina no controle e diminuição da sensibilização central, estudos clínicos foram realizados analisando as mais diversas vias de

¹⁹ Experimentos realizados com ratos, utilizando injeção subaracnóidea de S(+) cetamina, observou: (i) a mitigação da hiperalgesia decorrente da injeção de carragenina na pata dos animais; (ii) também apresentou efeito analgésico em roedores submetidos a estímulos térmicos; e (iii) efeito positivo potencializando o efeito de analgesia da morfina e da dexmedetomidina, bem como da endomorfina¹ nos ratos submetidos a estímulos térmicos (KLIMSCHA ET AL, 1998, HORVATH ET AL, 2000, JOO, 2000).

administração da droga. Para tanto utilizou-se pequenas doses da sua forma racêmica ou de seu componente levogiro, de forma isolada ou associada com outras substâncias analgésicas.

Analisou-se o uso da cetamina racêmica via oral em crianças que seriam submetidas a cirurgia de laceração labial (ABRAMS ET AL, 1993, p. 63-66), porém, apesar de ter apresentado um efeito analgésico eficiente durante a cirurgia, não foi capaz de proporcionar a diminuição ou eliminação das dores no pós-operatório. Quando administrada via muscular, as doses entre 0,1 mg.kg⁻¹ 97 e 1 mg.kg⁻¹ 98, na forma de injeção una em *bolus* (SADOVE ET AL, 1971, MARCUS ET AL, 2000) ou outras, em pacientes que seriam submetidos aos mais variados procedimentos cirúrgicos.

Utilizou-se a cetamina como agente único (MARCUS ET AL, 2000) e em combinação com um opioide (HAGELIN; LUNDBERG, 1981), em que ambas apresentaram possuir efeito analgésico. Os resultados indicaram que doses de 0,5 a 1 mg.kg⁻¹ de cetamina racêmica, aplicada em *bolus* isolado, atua de forma efetiva e com uma potência analgésica cerca de duas vezes maior que o uso de meperidina, sendo, no entanto menos potente do que a morfina.

O Estudo revelou que o alívio da dor começa a se manifestar de forma rápida, em cerca de cinco minutos, e possui uma duração que pode ir de 30 minutos até 2 horas.; bem como que a droga associada a um opioide, proporciona um tempo de analgesia maior do que quando usada as substâncias de forma isolada (PARKHOUSE; MARRIOTT G, 1977, p. 285-289). Ademais, em baixas dosagens, a cetamina não causa efeitos hemodinâmicos nem depressores respiratórios, sendo raro os casos de efeito psicomimético ou sedativo.

Outra análise foi realizada com crianças que iriam ser submetidas a amigdalectomia, a droga foi aplicada antes da cirurgia, o que proporcionou o aumento do efeito da analgesia da associação da morfina com o paracetamol, bem como a redução do quantitativo de analgésico complementar pós-operatório e uma deglutição satisfatória (ELHAKIM ET AL, 2003). Em crianças com apendicectomias, o uso de opioides associados com cetamina racêmica via venosa²⁰ (DIX; MARTINDALE; STODDART, 2003), não foi capaz de proporcionar o aumento do efeito dos efeitos citados, em oposição aos pacientes do que da ablação cirúrgica das amígdalas.

O estudo da cetamina por meio de injeção única em *bolus* via venosa, seguida da infusão contínua da droga, isolada ou de forma associada a opioide ou benzodiazepínico e por

²⁰ O baixo índice de êxito terapêutico da cetamina via venosa, torna necessária sua associação a outros agentes para se torne eficaz no manejo da dor pós-cirúrgica (SANG, 2000).

meio de analgesia controlada pelo paciente (MAURSET ET AL, 1989, SUZUKI ET AL, 1999, OWEN ET AL, 1987, EDWARDS ET AL, 1993, JAVERY ET AL, 1996), demonstrou que a eficácia analgésica da cetamina na forma racêmica por via venosa, vai depender da dose de infusão, da dose utilizada em *bolus* e da associação ou não a opioides.

Outrossim, a cetamina quando aplicada em *bolus*, apresentou alívio da dor e de curta duração, e em uma dose única que seja maior que $300\mu\text{g.kg}^{-1}$ (MAURSET ET AL, 1989). Quando administrada em dosagem menor que $4\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, a cetamina não teve efeito positivo sobre a dor pós-operatória ou consumo de morfina (EDWARDS ET AL, 1993), e doses entre 1 e $6\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ possui efeito anti-hiperalgésico (STUBHAUG ET AL, 1997). Tudo indica que o uso de baixas doses da droga pode ser usado de forma segura, sendo importante auxiliar dos opioides tanto para melhorar a qualidade do alívio da dor quanto na diminuição do quantitativo de opioide consumido no pós-operatório (SUZUKI, 1999, AIDA ET AL, 2000, JAVERY ET AL, 1996, DE KOCK, LAVAND'HOMME, WATERLOOS, 2001).

Com base em diversas combinações analisadas entre morfina e cetamina racêmica via venosa, por meio de analgesia controlada pelo paciente em enfermos submetidos a cirurgia espinhal ou de quadril, verificou-se que a relação de 1:1 dessa mistura promove um melhor efeito analgésico, apresentando, inclusive, menores efeitos colaterais (SVETICIC ET AL, 2003)²¹.

No estudo da utilização da cetamina racêmica via espinhal, de forma isolada ou associada, verificou que a cetamina é rapidamente absorvida da peridural para a circulação. Já pela via sacro-peridural, a droga na forma racêmica produziu efeitos analgésicos no pós-operatório de crianças enfermas submetidas a orquiepexia ou herniorrafia inguinal (MOINICHE; KEHLET; DAHL, 2002, WOOLF, 1995).

Quando ministrada via peridural lombar em adultos, a droga aplicada em pequenas doses não promoveu analgesia pós-operatória de forma efetiva, contudo, uma baixa dosagem em conjunto com morfina ou anestésico local²², foi capaz de proporcionar o alívio da dor esperado. Ainda, o exame da aplicação de doses subanestésicas da droga via peridural em

²¹ Deve-se ressaltar, que outros estudos não foram capazes de demonstrar esse benefício em outros tipos de cirurgia (ADAM ET AL, 1999), com uso da forma R(-) cetamina ou outras doses racêmica utilizadas (REEVES ET AL, 2001).

²² Autores apontam o uso promissor da associação da forma racêmica de cetamina associada a outras substâncias analgésicas via peridural. (SANDLER E COL, 1996).

enfermos submetidos a cirurgias de artroplastias de quadril ou de joelho, foi capaz de promover um efeito analgésico satisfatório (WONG ET AL, 1996).

Recentemente, estudos realizados em crianças que passariam por um procedimento de herniorrafia inguinal²³ têm revelado que o uso de 1 mg.kg⁻¹ de levocetamina é capaz de promover efeitos analgésicos no intra-operatório e no pós-operatório, com efeito semelhante a bupivacaína 0,25% associado com adrenalina, no mesmo volume e aplicado via peridural sacral.

Ainda sobre a S(+) cetamina aplicada pela via peridural sacral, análises realizadas com crianças submetidas a cirurgias pequenas, verificou que a utilização de bupivacaína 0,125% por essa via de administração, aumenta a duração da analgesia da em crianças (WEBER; WULF H, 2003). No mesmo quadro clínico, o uso de S(+) cetamina proporciona um período analgésico maior do que a aplicação de clonidina associada com ropivacaína via peridural sacral (DE NEGRI ET AL, 2001)²⁴.

Pesquisas envolvendo doses subanestésicas de S(+) cetamina associada em conjunto com ropivacaína por via peridural antes do início da incisão, realizada com pacientes que seriam submetidos a artroplastia total de joelho, demonstrou que que essa combinação apresentou efeito analgésico melhor do que com o uso de anestésico local isolado (HIMMELSEHER ET AL, 2001).

A análise de levocetamina via venosa previamente a incisão, em pacientes que iriam corrigir lesão de ligamento cruzado anterior (JAKSCH ET AL, 2002), não colaborou para o aumento da durabilidade ou da potencialização do efeito dos opioides no estágio pós-operatório, no entanto, verificou que, em ambos os casos, o uso do remifentanil de forma contínua no intra-operatório foi capaz de inibido a neuroplasticidade central. Inclusive, o estudo atestou que o uso de remifentanil oportuniza a hiperalgesia e a tolerância aguda no pós-operatório imediato, o que pode prejudicar o efeito preemptivo da S(+) cetamina (GUIGNARD ET AL, 2000).

Por fim, deve-se salientar que em razão das diferenças conceituais existentes na analgesia preemptiva, em relação as doses de cetamina ministradas; momento da aplicação da droga administração em relação ao início da cirurgia; tipos de cirurgias analisadas, é difícil

²³ Outros pesquisadores, analisando o mesmo tipo de caso, concluíram que a S(+) cetamina aplicada via peridural sacral proporcionou a analgesia no intra e pós-operatório, de forma mais efetiva do que a aplicação intramuscular (KOINIG ET AL, 2000).

²⁴ Em ambos os casos, a associação das drogas ao uso da anestesia local, melhoram os efeitos analgésicos esperados (HAGER ET AL, 2002).

comprovar efetivamente a eficácia clínica da cetamina na redução da sensibilização central após as cirurgias, no entanto, tudo indica que sua utilização tem sido benéfica para tanto.

Considerações finais

A dor sentida no estágio pós-operatório ocasiona alterações metabólicas, hormonais, assim como desconforto, motivo pelo qual tem sido alvo de estudo, com fulcro de garantir o bem-estar dos doentes.

Hodiernamente, a analgesia preemptiva tem sido amplamente estudada e apontada como forma útil e eficaz de controlar as possíveis dores que podem ocorrer após um indivíduo ter sido submetido a um procedimento cirúrgico. Contudo, deve-se ressaltar que, apesar da analgesia preemptiva oportunizar a diminuição ou prevenção da intensidade da dor que o paciente sentirá no pós-operatório, não consiste em técnica capaz de inibir totalmente esses estímulos.

A hipótese básica dessa técnica envolve o uso de substâncias analgésicas antes do início do estímulo da dor, como forma de prevenir ou reduzir as respostas de hipersensibilidade e memória de dor no sistema nervoso; produzindo benefícios de longa duração para a qualidade de vida e permitindo a redução de gastos com tratamentos.

Os estudos realizados em relação a analgesia preemptiva, revelam que esta é capaz de diminuir a transmissão dos estímulos nociceptivos, responsáveis pela sensibilização central e responsáveis pela intensidade da dor e pela quantidade de analgésicos complementares que serão necessários ou não no pós-operatório imediato, em direção ao Sistema Nervoso Central (SNC).

Como a analgesia preemptiva tem revelado ser eficiente para o controle das dores no pós-operatório, diversas substâncias têm sido estudadas para fins de se verificar quais são as mais eficazes para esse tipo de técnica. Dentre as drogas utilizadas nessas análises, a cetamina, que há muito tempo é utilizada na prática clínica, como substância utilizada para produzir, dentre outras situações, a indução analgésica, tem sido apontada como fármaco benéfico e eficaz para reduzir dores no pós-operatório quando aplicado por meio da analgesia preemptiva.

Inicialmente, a cetamina não foi amplamente adota em razão de seus efeitos colaterais, contudo, após a verificação de que a S(+) cetamina causa menos efeitos adversos nos enfermos do que a sua forma racêmica, a droga voltou a ser objeto de estudo na atualidade. Nesses estudos acerca da cetamina, conforme comentado, atestou-se que a aplicação de pequenas doses da droga e de seus isômeros, tem revelado ser promissora na anestesia e na analgesia pós-operatória imediata.

Os estudos experimentais e clínicos aqui apresentados apontaram que a S(+) cetamina é mais potente do que sua forma racêmica, indicando a superioridade daquela para fins de bloquear a sensibilização central, bem como que o uso da cetamina em pequenas doses na analgesia preemptiva, consiste no método mais eficaz no controle da dor do período pós-operatório. No entanto, ainda é muito restrito o número de artigos dispondo sobre a temática, sendo necessário o desenvolvimento de mais estudos sobre o assunto, para fins de confirmar ou não a efetividade dessa droga na analgesia preemptiva.

Referências

ABRAMS, R.; MORRISON, J. E.; VILLASENOR, A.; HENCMANN, D.; DA FONSECA, M.; MUELLER, W. Safety and effectiveness of intranasal administration of sedative medications (ketamine, midazolam, or sufentanil) for urgent brief pediatric dental procedures. **Anesthesia Progress**, 1993;40:63-66.

AIDA, S.; BABA, H.; YAMAKURA, T.; TAGA, K.; FUKUDA, S.; SHIMOJI, K. The effectiveness of preemptive analgesia varies according to the type of surgery: a randomized, double-blind study. **Anesthesia and Analgesia**, 1999;89:711-716.

AIDA, S.; YAMAKURA, T.; BABA, H.; TAGA, K.; FUKUDA, S.; SHIMOJI, K. Preemptive analgesia by intravenous low-dose ketamine and epidural morphine in gastrectomy: a randomized double-blind study. **Anesthesiology**, 2000;92:1624-1630.

BACH, S.; NORENG, M.F.; TJÉLLDEN, N.U. - Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. **Pain**, 1988;33:297-301.

BOSSARD, A. E.; GUIRIMAND, F.; FLETCHER, D.; GAUDE-JOINDREAU, V.; CHAUVIN, M.; BOUHASSIRA, D. Interaction of a combination of morphine and ketamine on the nociceptive flexion reflex in human volunteers. **Pain**, 2002;98:47-57.

CARR, D. B. Preemptive analgesia implies prevention. **Anesthesiology**, 1996;85:1498

CLEMENTS, J. A.; NIMMO, W. S. Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. **British Journal of Anaesthesia**, 1981;53:27-30.

Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL et al - Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*, 1993;52:259-285

COHEN, R. H.; PERL, E. R. Contributions of arachidonic acid derivatives and substance P to the sensitization of cutaneous nociceptors. **Journal of Neurophysiology**, 1990;64:457-464.

CORSSEN, G.; REVES, J. G.; CARTER, J. R. Neuroleptanesthesia, dissociative anesthesia and hemorrhage. **International Anesthesiology Clinics**, 1974;12:145-161.

CRILE, G. W. The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association (shockless operation). **Lancet**, 1919;185: 7-16.

DE NEGRI, P.; IVANI G, VISCONTI, C.; DE VIVO, P. How to prolong postoperative analgesia after caudal anaesthesia with ropivacaine in children: S-ketamine versus clonidine. **Paediatric Anaesthesia**, 2001;11:679-683.

DICKENSON, A. H. Spinal cord pharmacology of pain. **British Journal of Anaesthesia**, 1995;75:193-200.

DICKENSON, A. H.; SULLIVAN, A. F. Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following C fibre stimulation. **Neuropharmacology**, 1987;26:1235-1238.

DIX, P.; MARTINDALE, S.; STODDART, P. A. Double-blind randomized placebo-controlled trial of the effect of ketamine on postoperative morphine consumption in children following appendicectomy. **Paediatric Anaesthesia**, 2003;13:422-426.

DOENICKE, A.; KUGLER, J.; MAYER, M.; ANGSTER, R.; HOFFMANN, P. Ketamine racemate or S(+)-ketamine and midazolam. The effect on vigilance, efficacy and subjective findings. **Der Anaesthesist**, 1992;41:610-618

DRAY, A. Inflammatory mediators of pain. **British Journal of Anaesthesia**, 1995;75:125-131.

EDWARDS, N. D., FLETCHER, A., COLE, J. R.; PEACOCK, J. E. Combined infusions of morphine and ketamine for postoperative pain in elderly patients. **Anaesthesia**, 1993;48:124-127.

ELHAKIM, M.; KHALAFALLAH, Z.; EL-FATTAH, H. A.; FAROUK, S.; KHATTAB, A. Ketamine reduces swallowing-evoked pain after paediatric tonsillectomy. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, 2003;47:604-609.

GARCIA, J. B. S.; ISSY, A. M.; SAKATA, R. K. Analgesia Preemptiva. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Vol. 51, Nº 5, setembro - Outubro, 2001.

GOZZANI, J. L. Analgesia Pós-Operatória, in MANICA, J. **Anestesiologia - Princípios e Técnicas**. Porto Alegre, Artes Médicas, 1997;763-769.

GRANT, I. S., NIMMO, W. S., CLEMENTS, J. A. Lack of effect of ketamine analgesia on gastric emptying in man. **British Journal of Anaesthesia**, 1981;53:1321-1323.

HATANO, S.; KEANE, D. M., BOGGS, R. E.; EL-NAGGAR, M. A.; SADOVE, M. S. Diazepam-ketamine anaesthesia for open heart surgery a "micro-mini" drip administration technique. **Canadian Anaesthetists' Society Journal**, 1976;23:648-656.

HORVATH, G.; JOO, G.; KLIMSCHA, W.; DOBOS, I.; SZIKSZAY, M.; BENEDEK, G. The interaction of S(+)-ketamine with dexmedetomidine after intrathecal administration in rats. **European Journal of Anaesthesiology**, 2000;17:176-177.

HUSTVEIT, O.; MAURSET, A.; OYE, I. Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, sigma and muscarinic receptors. **Pharmacology & Toxicology**, 1995;77:355-359.

ILKJAER, S.; PETERSEN, K. L.; BRENNUM, J.; WERNBERG, M.; DAHL, J. B. Effect of systemic N-methyl-D aspartate receptor antagonist (ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans. **British Journal of Anaesthesia**, 1996;76:829-834.

JAVERY, K. B.; USSERY, T. W.; STEGER, H.; COLCLOUGH, G. W. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. **Canadian Anaesthetists' Society Journal**, 1996;43:212-215

JOO, G.; HORVATH, G.; KLIMSCHA, W.; KEKESI, G.; DOBOS, I.; SZIKSZAY, M.; BENEDEK, G. The effects of ketamine and its enantiomers on the morphine- or dexmedetomidine-induced antinociception after intrathecal administration in rats. **Anesthesiology**, 2000;93:231-241

KATZ, J.; MCCARTNEY, C. J. L. Current status of pre-emptive analgesia. **Current Opinion in Anesthesiology**, 2002;15:435-441.

KINGSTON, H. G.; BRETHERTON, K. W.; HOLLOWAY, A. M. A comparison between ketamine and diazepam as induction agents for pericardectomy. **Anaesthesia and Intensive Care Journal**, 1978;6:66-70.

KLIMSCHA, W.; HORVATH, G.; SZIKSZAY, M. Antinociceptive effect of the S(+)-enantiomer of ketamine on carrageenan hyperalgesia after intrathecal administration in rats. **Anesthesia and Analgesia**, 1998;86:561-565.

KOINIG, H.; MARHOFER, P.; KRENN, C. G.; ET AL. Analgesics effects of caudal and intramuscular S(+)-ketamine in children. **Anesthesiology**, 2000;93:976-980.

LEVINE, J. D.; FIELDS, H. L.; BASBAUM, A. I. Peptides and the primary afferent nociceptor. **Journal of Neuroscience**, 1993;13:2273-2286.

LI, J.; SIMONE, D. A.; LARSON, A. A. Wind-up leads to characteristics of central sensitization. **Pain**, 1999;79:75-82.

LUFT, A.; MENDES, F. F. S(+) Cetamina em Baixas Doses: Atualização. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, 2005; 55: 4: 460 – 469.

MAURSET, A.; SKOGLUND, L. A.; HUSTVEIT, O.; OYE, I. Comparison of ketamine and pethidine in experimental and postoperative pain. **Pain**, 1989;36:37-41.

MCQUAY, H. J. Preemptive analgesia. **British Journal of Anaesthesia**, 1992;69:1-3.

MCQUAY, H. J., DICKENSON, A. H. Implications of nervous system plasticity for pain management. **Anaesthesia**, 1990;45: 101-102.

MIKKELSEN, S.; ILKJAER, S.; BRENNUM, J. The effect of naloxone on ketamine-induced effects on hyperalgesia and ketamine-induced side effects in humans. **Anesthesiology**, 1999;90:1539-1545.

MIKKELSEN, S.; JORGENSEN, H.; LARSEN, P. S.; BRENNUM, J.; DAHL, J. B. Effect of oral ketamine on secondary hyperalgesia, thermal and mechanical pain thresholds, and sedation in humans. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, 2000;25:452-458.

MOINICHE, S.; KEHLET, H.; DAHL, J. B. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. **Anesthesiology**, 2002;96:725-741.

NAGUIB, M.; ADU-GYAMFI, Y.; ABSOOD, G. H.; FARAG, H.; GYASI, H. K. Epidural ketamine for postoperative analgesia. **Canadian Anaesthetists' Society Journal**, 1986;33:16-21.

OWEN, H.; REEKIE, R. M.; CLEMENTS, J. A ET AL. Analgesia from morphine and ketamine. A comparison of infusions of morphine and ketamine for postoperative analgesia. **Anaesthesia**, 1987;42:1051-1056

PEDERSEN, J. L.; GALLE, T. S.; KEHLET, H. Peripheral analgesic effects of ketamine in acute inflammatory pain. **Anesthesiology**, 1998;89:58-66

RABBEN, T. Effects of the NMDA receptor antagonist ketamine in electrically induced A-fiber pain. **Methods and findings in experimental and clinical pharmacology**, 2000;22:185-189

REN, K. Wind-up and the NMDA receptor: from animal studies to humans. **Pain**, 1994;59:157-158.

SADOVE, M. S.; SHULMAN, M.; HATANO, S.; ET AL. Analgesic effects of ketamine administered in subdissociative doses. **Anesthesia and Analgesia**, 1971;50:452-457

SCHELLER, M.; BUFLER, J.; HERTLE, I.; ET AL - Ketamine blocks currents through mammalian nicotinic acetylcholine receptor channels by interaction with both the open and the closed state. **Anesthesia and Analgesia**, 1996;83:830-836.

SCHMID, R. L.; SANDLER, A. N.; 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: 111-125.

SCHUMAN, E. M.; MADISON, D. V. Nitric oxide and synaptic function. **Annual Review of Neuroscience**, 1994;17:153-183.

SMITH, D. J.; PEKOE, G. M.; MARTIN, L. L.; ET AL. The interaction of ketamine with the opiate receptor. **Life Sciences Journal**, 1980;26:789-795.

STEIN, C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. **Anesthesia and Analgesia**, 1993;76:182-191.

STUBHAUG, A.; BREIVIK, H.; EIDE, P. K.; ET AL - Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, 1997;41:1124-1132

SUZUKI, M.; TSUEDA, K.; LANSING, P. S.; ET AL. Small-dose ketamine enhances Morphine-induced analgesia after outpatient surgery. **Anesthesia and Analgesia**, 1999;89:98-103

URBAN, L.; THOMPSON, S. W. N.; DRAY, A. Modulation of spinal excitability: co-operation between neurokinin and excitatory amino acid neurotransmitters. **Trends in Neurosciences**, 1994;17:432-438

VAN DER LINDEN, P.; GILBART, E.; ENGELMAN, E. Comparison of halothane, isoflurane, alfentanil, and ketamine in experimental septic shock. **Anesthesia and Analgesia**, 1990;70:608-617.

WALL, P. D. The prevention of postoperative pain. **Pain**, 1988;33: 289-290.

WARNCKE, T.; STUBHAUG, A.; JORUM, E. Preinjury treatment with morphine or ketamine inhibits the development of experimentally induced secondary hyperalgesia in man. **Pain**, 2000;86:293-303.

WEBER, F.; WULF, H. Caudal bupivacaine and S(+)-ketamine for postoperative analgesia in children. **Paediatric Anaesthesia**, 2003;13:244-248.

White PF, Way WL, Trevor AJ - Ketamine - its pharmacology and therapeutic uses. **Anesthesiology**, 1982;56:119-136.

WONG, C. S.; LIAW, W. J.; TUNG, C. S.; SU, Y. F.; HO, S. T. Ketamine potentiates analgesic effect of morphine in postoperative epidural pain control. **Regional Anesthesia**, 1996;21:534-541.

WOOLF, C. J. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. **British Journal of Anaesthesia**, 1989;63:139-146.

WOOLF, C. J. Somatic pain - pathogenesis and prevention. **British Journal of Anaesthesia**, 1995;75:169-176.

WOOLF, C. J. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. **Nature**, 1983;306:686-688.

WOOLF, C. J, THOMPSON, S. W. N. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. **Pain**, 1991;44:293-299.

WOOLF, C. J; WALL, P. D. Morphine sensitive and morphine insensitive actions of C-fibre input on the rat spinal cord. **Neuroscience Letters**, 1986;64:221-225.

YASHPAL, K., MASON, P., MCKENNA, J. E., SHARMA, S. K., HENRY, J. L., CODERRE, T. J. Comparison of the effects of treatment with intrathecal lidocaine given before and after formalin on both nociception and Fos expression in the spinal cord dorsal horn. **Anesthesiology**, 1998;88:157-164



Como citar este artigo (Formato ABNT):

SOUSA, Ellen Karine Saraiva de; MELO, Manuela Sobral Bentes de; SILVA, Ranyere Nobre da; PINHEIRO, Eyder Figueiredo; LUCENA, Douglas Alves; BEZERRA, Jéssica Fontenele; LEANDRO, Jamille Ferreira; LANDIM, Rafael Lucena; RAMOS, Antônio Augusto Jordão; TAVARES, Francisco Alexandre Braga; BATISTA, Hermes Melo Teixeira. Uso da cetamina na analgesia preemptiva como forma de alívio da dor no pós-operatório imediato. **Id on Line Rev. Mult. Psic.**, 2019, vol.13, n.45 SUPLEMENTO 1, p. 533-556. ISSN: 1981-1179.

Recebido: 24/05/2019;

Aceito 29/05/2019