

Avaliação do Efeito Preemptivo da S(+)-Cetamina por Via Peridural para Histerectomia: Concentrações Plasmáticas de Interleucinas

Elismar Paulo Azevedo Silva ¹, Rioko Kimiko Sakata, TSA ², João Batista Santos Garcia, TSA ³,
Reinaldo Salomão ⁴, Adriana Machado Issy, TSA ⁵

Resumo: Silva EPA, Sakata RK, Garcia JBS, Salomão R, Issy AM – Avaliação do Efeito Preemptivo da S(+)-Cetamina por Via Peridural para Histerectomia: Concentrações Plasmáticas de Interleucinas.

Justificativa e objetivos: Alguns estudos demonstraram que a cetamina inibe a produção de citocinas. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito analgésico preemptivo e citocinas plasmáticas (IL-6, TNF- α e IL-10) de S(+)-cetamina por via peridural em histerectomia.

Método: Foi realizado estudo duplo-encoberto em 29 pacientes. Pacientes do Grupo 1 receberam 13 mL de bupivacaína a 0,25% com 25 mg de S(+)-cetamina 30 minutos antes da incisão cirúrgica, e 15 mL de solução salina fisiológica, 30 minutos após, por via peridural. Pacientes do Grupo 2 receberam 15 mL de salina 30 minutos antes da incisão cirúrgica, seguido por 13 mL de bupivacaína 0,25%, mais 25 mg de S (+)-cetamina 30 minutos após. A analgesia pós-operatória foi feita com bupivacaína e fentanil por via peridural. Quando necessário, foi utilizado 1 g de dipirona. Foram avaliados: concentração de citocinas, intensidade da dor, o tempo da primeira solicitação de analgésico e a quantidade total de analgésico utilizado.

Resultados: O tempo para a primeira solicitação de analgésico foi de 61,5 minutos no Grupo 1 e 69,0 no Grupo 2, sem diferença entre os grupos. Não houve diferença entre os grupos para a dose total de fentanil usada no Grupo 1 (221,4 μ g) e Grupo 2 (223,3 μ g). Foi obtido efeito analgésico semelhante nos grupos, exceto em T12 (Grupo 1 = 2,4 \pm 3,2; Grupo 2 = 5,5 \pm 3,4). Não foi observada diferença entre os grupos na concentração de citocinas.

Conclusões: A injeção de 25 mg de S(+)-cetamina por via peridural antes da incisão reduziu a intensidade da dor apenas 12 horas após a incisão cirúrgica e não alterou a concentração de citocinas.

Unitermos: ANALGESIA, Preemptiva; ANALGÉSICOS, Cetamina; CIRURGIA, Ginecológica; FARMACOLOGIA, Citocinas; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Regional, peridural.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

O estímulo do trauma cirúrgico provoca sensibilização periférica e central com modificação dos neurônios, além de resultar em alodínia, hiperalgesia e aumento da intensidade da dor pós-operatória ¹; também causando aumento das concentrações de citocinas ^{2,3}.

As citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8) modulam a dor, indiretamente, através da liberação de

substâncias como óxido nítrico, radicais livres de oxigênio, prostaglandinas e aminoácidos excitatórios da micróglia e astrócitos, induzindo à sensibilização periférica e central, e hiperalgesia ⁴.

Os receptores NMDA têm um importante papel no processamento da dor. A ativação desses receptores pelos neurotransmissores excitatórios, em especial o glutamato, é essencial para o desenvolvimento da sensibilização central e amplificação da resposta dolorosa ¹.

Alguns medicamentos para prevenir ou modificar essas alterações no sistema nervoso central têm sido investigados. A cetamina é um antagonista de receptores NMDA e o isômero S(+)-cetamina é mais potente que o fármaco racêmico e causa menos efeitos adversos ⁵⁻¹⁰. Embora vários estudos tenham utilizado a cetamina, o seu efeito preemptivo é controverso ¹¹⁻¹³. Pouco se sabe sobre a administração de cetamina por via peridural e a atenuação da resposta inflamatória. Em um estudo, a cetamina em baixa dose por via peridural não promoveu prevenção da dor crônica após toracotomia ¹⁴.

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito analgésico preemptivo e as repercussões sobre as concentrações plasmáticas de IL-6, IL-10 e TNF- α , da S(+)-cetamina por via peridural em pacientes submetidas a histerectomia.

Recebido da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Brasil.

1. Especialização em Anestesiologia com habilitação em Dor, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); Anestesiologista
2. Doutora; Coordenadora do Setor de Dor da UNIFESP
3. Doutor; Professor Adjunto da Universidade Federal do Maranhão, Presidente da SBED
4. Doutor; Professor Titular de Infectologia da UNIFESP
5. Doutora; Professora Adjunta da UNIFESP

Submetido em 24 de março de 2011.

Aprovado para publicação em 19 de maio de 2011.

Correspondência para:

Dra. Rioko K Sakata

Rua Tres de Maio 61 apto 51

Vila Clementino

04044020 – São Paulo, SP, Brasil

E-mail: riokoks.dcir@epm.br

MÉTODOS

Foi realizado estudo prospectivo encoberto, de maneira aleatória, em 29 pacientes com idades entre 18 e 60 anos, estado físico ASA I ou II, submetidas a histerectomia por via abdominal, após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa e assinatura do Termo de Consentimento. Os critérios de exclusão foram: infecção no local da punção, distúrbios da coagulação, hipertensão arterial, câncer, doença psiquiátrica, cardíaca ou hepática, e uso de analgésico durante a semana antes da operação.

As pacientes foram alocadas em dois grupos, após sorteio de números colocados em envelopes lacrados. O pesquisador responsável pela avaliação não tinha conhecimento se o paciente recebia a associação de bupivacaína e S(+)-cetamina 30 minutos antes ou após a incisão cirúrgica até o final do estudo. Um médico preparou a solução no mesmo volume e os entregou para o anestesiológico, que desconhecia o conteúdo das soluções.

Foi administrado diazepam (10 mg) por via oral uma hora antes da anestesia. O cateter peridural foi mantido para o controle da dor pós-operatória. A anestesia geral foi induzida com propofol (2,5 mg.kg⁻¹) e a intubação foi realizada com rocurônio (0,5 mg.kg⁻¹). A anestesia foi mantida com isoflurano / oxigênio. Não foram administrados óxido nitroso ou opioides.

As pacientes do Grupo 1 receberam 13 mL de bupivacaína a 0,25% sem vasoconstritor, associados a 25 mg de S(+)-cetamina em 2 mL de solução fisiológica, 30 minutos antes da incisão cirúrgica, seguidos de 15 mL de solução fisiológica, 30 minutos após a incisão cirúrgica, por via peridural. As pacientes do Grupo 2 receberam 15 mL de solução fisiológica 30 minutos antes da incisão cirúrgica, seguido por 13 mL de bupivacaína 0,25% sem vasoconstritor, mais 25 mg de S(+)-cetamina em 2 mL de solução fisiológica, 30 minutos após a incisão.

Amostras de sangue foram coletadas para a medida de citocinas nos seguintes momentos: antes da incisão cirúrgica (M0) e três (M3), seis (M6), 12 (M12) e 24 horas (M24) após a incisão cirúrgica. O sangue foi coletado em tubos de EDTA e centrifugado a 3.000 rpm por 15 minutos, e o plasma foi armazenado a -70°C até o momento da análise. Os níveis de citocinas foram determinados por ELISA (PharMingen, EUA). Todos os valores são relatados como picogramas por mililitro. Os coeficientes de variação dos kits de imunoensaio variaram de 5% a 10%.

A analgesia pós-operatória foi realizada com 4 mL de bupivacaína 0,25% associada a 1 mL de fentanil (50 µg) por via peridural em bolos, conforme solicitação do paciente, com intervalo mínimo de quatro horas. Para os pacientes que mantiveram escore de dor ≥ 3 foi utilizado 1 g de dipirona por via venosa para a complementação da analgesia. Os parâmetros avaliados foram: intensidade da dor, tempo para solicitar analgésicos pela primeira vez, a quantidade total de analgésico utilizado durante um período de 24h e as concentrações plasmáticas de citocinas. A intensidade da dor foi avaliada pela escala numérica (de zero a dez) nos momentos: ao des-

pertar (M0), e seis (M6), 12 (M12), 18 (M18) e 24 horas (M24) após. Os efeitos colaterais foram registrados.

O número de pacientes foi calculado com base na hipótese de que a diferença de alívio da dor no grupo que recebeu cetamina antes da incisão seria de pelo menos 20%. Para ter uma chance de 95% de detectar essa diferença a um nível de significância ($p < 0,05$), o número de pacientes calculado por grupo foi de 14 e os dados foram analisados pelo teste *t* de Student (idade, peso, estatura, IMC), e teste de Mann-Whitney (duração da operação, intensidade da dor, concentração plasmática de IL6, IL10 e TNF- α). O valor de $p \leq 0,05$ foi considerado significativo. Os resultados foram expressos como média \pm DP, e IC 95%.

RESULTADOS

Não foram observadas diferenças para idade, peso, altura, índice de massa corporal e duração da operação entre os dois grupos (Tabela I).

O tempo para a primeira solicitação de complementação analgésica variou de zero a 150 minutos (média: 61,5 \pm 14,2) no Grupo 1 e de zero a 210 minutos (média: 69,0 \pm 19,4) no Grupo 2, sem diferença significativa entre os grupos ($p = 1$; teste de Mann-Whitney). Não houve diferença na dose total de fentanil por via peridural para analgesia pós-operatória entre o Grupo 1 (221,4 \pm 67,1 µg) e o Grupo 2 (223,3 \pm 49,5 µg) ($p = 0,89$; teste de Mann-Whitney).

Não houve diferença na intensidade da dor, exceto em M12, quando o escore de dor foi menor do que no Grupo 2 (Tabela II).

Tabela I – Dados Demográficos e Duração da Operação

Parâmetros	Grupo 1 (n = 14)	Grupo 2 (n = 15)
Idade (anos) ^a	43,4 \pm 1,1	42,9 \pm 1,1
Peso (kg) ^a	62,1 \pm 2,3	65,1 \pm 3,0
Estatura (cm) ^a	158,7 \pm 1,5	159,5 \pm 1,0
IMC (kg.m ⁻²) ^a	24,7 \pm 1,0	25,5 \pm 1,0
Duração da operação (min) ^{ca}	164,6 \pm 18,3	179,3 \pm 21,7

Grupo 1: pré-incisão; Grupo 2: pós-incisão; IMC: índice de massa corpórea; ^ateste *t* de Student, ^bteste de Mann-Whitney.

Tabela II – Intensidade da Dor (IC 95%)

	Grupo 1 (n = 14)	Grupo 2 (n = 15)	p
M ₀	2,3 \pm 3,6 (0,2 – 4,4)	3,0 \pm 4,5 (0,7 – 5,2)	0,7723
M ₆	1,4 \pm 2,2 (0,06 – 2,6)	2,7 \pm 3,2 (0,9 – 4,5)	0,2617
M ₁₂	2,4 \pm 3,2 (0,5 – 4,2)	5,5 \pm 3,4 (3,6 – 7,4)	0,0418*
M ₁₈	1,9 \pm 1,9 (0,8 – 3,0)	3,1 \pm 3,4 (1,2 – 4,9)	0,4676
M ₂₄	1,4 \pm 2,5 (-0,06 – 2,8)	2,0 \pm 3,1 (0,3 – 3,7)	0,5198

Grupo 1: pré-incisão; Grupo 2: pós-incisão; M₀: despertar, M₆, M₁₂, M₁₈, M₂₄: 6, 12, 18, e 24 h após despertar; teste de Mann-Whitney.

Tabela III – Concentrações de IL6, IL10 e TNF- α (IC 95%)

	IL-6(pg.mL-1)		IL-10 (pg.mL-1)		TNF- α (pg.mL-1)	
	Grupo 1 (n = 14)	Grupo 2 (n = 15)	Grupo 1 (n = 14)	Grupo 2 (n = 15)	Grupo 1 (n = 14)	Grupo 2 (n = 15)
M ₀	6,6 \pm 12,9 (-0,9 – 14,0)	7,2 \pm 11,2 (0,8 – 13,7)	32,4 \pm 58,6 (-1,5 – 66,2)	85,5 \pm 150,4 (2,2 -169,0)	106,0 \pm 94,8 (51,3 – 160,8)	198,7 \pm 388,2 (-16,5 – 414,0)
M ₃	36,7 \pm 50,0 (7,7 – 65,5)	48,0 \pm 57,3 (17,3 – 80,7)	45,0 \pm 41,0 (21,2 – 68,6)	93,0 \pm 152,6 (8,4 – 177,5)	121,1 \pm 67,7 (82,0 – 110,2)	244,2 \pm 606,1 (-91,5 – 580,0)
M ₆	53,3 \pm 26,2 (28,4 – 56,7)	86,4 \pm 64,7 (50,6 – 122,2)	41,1 \pm 50,0 (12,2 – 70,0)	90,0 \pm 144,7 (10,0 -170,2)	69,6 \pm 73,7 (27,0 – 112,1)	187,2 \pm 434,4 (-53,4 – 427,8)
M ₁₂	36,1 \pm 28,1 (19,9 – 52,4)	48,5 \pm 34,3 (29,6 – 67,5)	90,0 \pm 144,7 (10,0 -170,2)	77,4 \pm 140,4 (-0,36 – 55,2)	93,4 \pm 87,7 (42,7 – 1440)	150,3 \pm 366,2 (-52,5 – 353,1)
M ₂₄	30,9 \pm 27,2 (15,2 – 46,6)	33,2 \pm 18,0 (12,3 – 43,1)	34,5 \pm 47,4 (7,2 – 62,0)	73,9 \pm 144,5 (-6,1 – 154,0)	75,0 \pm 73,4 (32,6 – 117,4)	154,7 \pm 378,8 (-55,0 – 364,5)

Grupo 1: pré-incisão; Grupo 2: pós-incisão, M₀: antes da incisão, M₃, M₆, M₁₂ M₂₄: 3, 6, 12, e 24 h após incisão cirúrgica; sem diferença estatística entre os grupos, teste de Mann-Whitney.

Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos nas concentrações de IL-6, IL-10 e TNF- α nos momentos investigados (Tabela III).

Os efeitos colaterais observados durante o estudo foram: vômito (Grupo 1 = 21% e Grupo 2 = 6,6%), e hipotensão arterial (Grupo 1 = 14% e Grupo 2 = 20%). Agitação foi observada durante o período pós-operatório imediato em um paciente do Grupo 1.

DISCUSSÃO

Foi escolhida a histerectomia porque este procedimento provoca estímulos dolorosos intensos durante o período pós-operatório, e o estímulo aferente pode ser bloqueado com medicamentos por via peridural. A duração da operação foi semelhante nos dois grupos e, portanto, o tempo para a avaliação do paciente também foi similar. A anestesia geral foi mantida com os agentes que não exercem efeito analgésico preemptivo. Um paciente foi excluído do Grupo 1 porque recebeu fármaco não permitido neste protocolo.

Neste estudo não houve redução da intensidade da dor pós-operatória com a administração peridural de S(+)-cetamina e bupivacaína antes da operação quando comparada com a mesma injeção administrada após início do estímulo cirúrgico. Apesar de não ter sido observada diferença significativa nos escores de dor e o número de pacientes ser pequeno, o escore foi menor no Grupo 1 em todos os momentos avaliados. Estes dados nos permite citar uma tendência para melhor analgesia quando a solução foi administrada antes da incisão cirúrgica. Em M12, a intensidade da dor foi menor no Grupo 1 do que no Grupo 2, que confirma essa tendência, mas não é suficiente para sustentar um efeito preemptivo.

Não foi obtido efeito analgésico, apesar da administração de medicamentos por via peridural ser considerada eficiente na diminuição da intensidade da dor aguda pós-operatória¹⁴. A solução peridural consistiu de uma combinação de anestésico local e S(+)-cetamina, porque esses fármacos agem através de mecanismos diferentes com efeito analgésico

mais intenso. O volume da solução anestésica pode ter sido insuficiente para impedir alterações no sistema nervoso central resultante de estímulos nocivos gerados pela operação.

A anestesia geral foi mantida com agentes que não exercem efeito analgésico preemptivo. Apesar de vários estudos investigando analgesia preemptiva estarem disponíveis, os métodos empregados pela maioria dos pesquisadores são considerados inadequados. Muitos desses estudos não foram duplo-encobertos, ou os pacientes não foram randomizados. Em outros estudos, os pacientes não receberam a mesma analgesia, antes e depois da incisão cirúrgica^{15,16}, ou o analgésico foi comparado com solução salina administrada antes da incisão cirúrgica¹⁵, tornando a avaliação imprecisa. Além disso, os pesquisadores não consideraram a sensibilização induzida pela resposta inflamatória no período pós-operatório imediato^{16,17}.

Neste estudo foi utilizado o protocolo de analgesia preemptiva proposta por McQuay, no qual o efeito sobre a dor pós-operatória é observado com o fármaco administrado antes e após a incisão cirúrgica na mesma dose e pela mesma via¹⁸.

Uma revisão sistemática concluiu que o efeito analgésico preemptivo depende da técnica analgésica selecionada. Os autores de um estudo obtiveram efeito preemptivo evidente com analgesia peridural, diminuindo a intensidade da dor e o consumo de analgésico complementar aumentando o tempo para solicitar a primeira complementação¹⁹. Outros autores também obtiveram redução da intensidade da dor pós-operatória com a administração de cetamina, antes e durante a operação^{20,21}. No entanto, não obtiveram melhor efeito analgésico com a cetamina, quando administrada antes da incisão ou após a operação^{22,23}.

Os antagonistas de receptores NMDA, como a cetamina, podem reduzir a sensibilização central e hiperalgisia^{3,7-10,24}. A cetamina poderia ser eficaz no sentido de atenuar as citocinas durante a operação e melhorar a recuperação^{15,25}.

Este estudo investigou as citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α) e anti-inflamatórias (IL-10), para verificar suas concentrações com o trauma e medicamentos por via peridural.

As concentrações de interleucinas foram avaliadas três horas após a incisão cirúrgica, pois a produção de citocinas é observada dentro de duas a quatro horas após a lesão tecidual²⁶. A S(+)-cetamina por via peridural antes ou após a incisão cirúrgica não promoveu concentrações plasmáticas diferentes de IL-6, TNF- α ou IL-10. No entanto, a IL-6 e IL-10 foram significativamente menores no Grupo 1 em quase todos os momentos.

Em conclusão, a injeção de 25 mg de S(+)-cetamina por via peridural antes da incisão reduziu a intensidade da dor apenas 12 horas após a operação e não alterou a produção de citocinas. A manutenção da S(+)-cetamina durante o período pós-operatório parece ser uma proposta interessante a ser testada.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Rocha APC, Kraychete DC, Lemonica L et al. – Dor: aspectos atuais da sensibilização periférica e central. *Rev Bras Anestesiologia*, 2007;57(1):94-105.
2. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE – Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain*, 1995;63:289-302.
3. Wang SZ, Chen Y, Lin HY et al. – Comparison of surgical stress response to laparoscopic and open radical cystectomy. *World J Urol*, 2010;28(4):451-455.
4. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF – Glial proinflammatory cytokines mediate exaggerated pain states: implications for clinical pain. *Adv Exp Med Biol*, 2003;521:1-21.
5. Celerier E, Rivat C, Jun Y et al. – Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology*, 2000;92(2):465-472.
6. Warncke T, Stubhaug A, Jørum E – Preinjury treatment with morphine or ketamine inhibits the development of experimentally induced secondary hyperalgesia in man. *Pain*, 2000;86:293-303.
7. Kissin I, Bright CA, Bradley EL Jr. – The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations? *Anesth Analg*, 2000;91:1483-1488.
8. Laulin JP, Maurette P, Corcuff JB et al. – The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth Analg*, 2002;94(5):1263-1269.
9. Joly V, Richebe P, Guignard B et al. – Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*, 2005;103(1):147-155.
10. Yamakura T, Sakimura K, Shimoji K – The stereoselective effects of ketamine isomers on heteromeric N-methyl-D-aspartate receptor channel. *Anesth Analg*, 2000;91:225-229.
11. Lahtinen P, Kokki H, Hakala T et al. – S(+)-ketamine as an analgesic adjunct reduces opioid consumption after cardiac surgery. *Anesth Analg*, 2004;99(5):1295-1301.
12. Almenrader N, Passariello M, D'Amico G et al. – Caudal additives for postoperative pain management in children: S(+)-ketamine and neostigmine. *Paediatr Anaesth*, 2005;15(2):143-147.
13. Kuiken SD, van den Berg SJ, Tytgat GN et al. – Oral S(+)-ketamine does not change visceral perception in health. *Dig Dis Sci*, 2004;49(11-12):1745-1751.
14. Ryu HG, Lee CJ, Kim YT et al. – Preemptive low-dose epidural ketamine for preventing chronic postthoracotomy pain: a prospective, double-blinded, randomized, clinical trial. *Clin J Pain*, 2011;27(4):304-308.
15. Bong CL, Samuel M, Ng JM et al. – Effects of preemptive epidural analgesia on post-thoracotomy pain. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2005;19(6):786-793.
16. Lavandhomme P, De Kock M, Waterloos H – Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology*, 2005;103(4):681-683.
17. Moïniche S, Kehlet H, Dahl JB – A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. *Anesthesiology*, 2002;96:725-741.
18. Katz J – Pre-emptive analgesia: importance of timing. *Can J Anaesth*, 2001;48:105-114.
19. Kissin I – Study design to demonstrate clinical value of preemptive analgesia: is the commonly used approach valid? *Reg Anesth Pain Med*, 2002;27:242-244.
20. Ong KSO, Lirk P, Seymour RA et al. – The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg*, 2005;100:757-773.
21. Lahtinen P, Kokki H, Hakala T et al. – S(+)-ketamine as an analgesic adjunct reduces opioid consumption after cardiac surgery. *Anesth Analg*, 2004;99(5):1295-1301.
22. Jaksch W, Lang S, Reichhalter R et al. – Perioperative small-dose S(+)-ketamine has no incremental beneficial effects on postoperative pain when standard-practice opioid infusions are used. *Anesth Analg*, 2002;94:981-986.
23. Castro FE, Garcia JBS – Analgesia preemptiva com S (+)cetamina e bupivacaína peridural em histerectomia abdominal. *Rev Bras Anestesiologia*, 2005;55(1):28-39.
24. Lin E, Calvano SE, Lowry SF – Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000;127(2):117-126.
25. Kawasaki C, Kawasaki T, Ogata M et al. – Ketamine isomers suppress superantigen-induced proinflammatory cytokine in human whole blood. *Can J Anaesth*, 2001;48:819-823.
26. Naito Y, Tamai S, Shingu K et al. – Responses of plasma adrenocorticotropic hormone, cortisol, and cytokines during and after upper abdominal surgery. *Anesthesiology*, 1992;77:426-431.