

LUÍSA PONTES REGINATO

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

CAMILLA SIDI FIORITA

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

RICARDO ANTÔNIO GUIMARÃES BARBOSA

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

MARIA APARECIDA PEDROSA DOS SANTOS

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

*Recebido em março de 2020.
Aprovado em agosto de 2020.*

UTILIZAÇÃO DA CETAMINA NA DOR PÓS-OPERATÓRIA DE PACIENTES SUBMETIDOS À COLECISTECTOMIA VIDEOLAPAROSCÓPICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE METÁNALISES

RESUMO

Objetivo: esclarecer a eficácia do uso da cetamina endovenosa para manejo da dor e redução do consumo de opioides, em pacientes submetidos à colecistectomia videolaparoscópica. Metodologia: busca sistematizada foi realizada nas bases de dados PubMed, LILACS e SCIELO de acordo com os métodos descritos pelo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Resultados: Foram incluídas duas metanálises de ensaios clínicos randomizados que analisavam a eficácia da cetamina endovenosa em adultos submetidos à colecistectomia videolaparoscópica. Houve redução da dor pós-operatória, consumo de opioides, náusea, íleo paralítico e prurido, comparado ao grupo controle, que recebeu placebo. Conclusão: A cetamina reduziu a dor pós-operatória e o consumo de opioides. Mais ensaios clínicos randomizados de alta qualidade são necessários.

Palavras-Chave: cetamina; colecistectomia videolaparoscópica; manejo da dor.

USE OF KETAMINE FOR POSTOPERATIVE PAIN IN PATIENTES UNDERGOING LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY: A SYSTEMATIC REVIEW OF META-ANALYSIS

ABSTRACT

Objective: To clarify the effectiveness of using intravenous ketamine in the management of pain and reduction of opioids in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Methods: A systematic research was performed in Pubmed, LILACS and SCIELO in accordance with the methods outlined in the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement. Results: Two meta-analysis of randomized controlled trials that analyzed the use of intravenous ketamine in adults undergoing laparoscopic cholecystectomy were included. Ketamine has taken to a decrease in post-operative pain, opioids consumption, nausea, pruritus and ileus paralytic comparing with the control group, which received placebo. Conclusion: ketamine use reduced postoperative pain and opioid consumption. Higher quality randomized controlled trials are necessary.

Keywords: ketamine; laparoscopic cholecystectomy; pain management.

INTRODUÇÃO

A primeira colecistectomia laparoscópica (CVL) foi realizada em 1987 e desde então se tornou o procedimento de escolha em casos de colelitíase, colecistite e cólica biliar. A via de acesso laparoscópica possui benefícios significativos quando comparada com a técnica aberta, principalmente em relação ao tempo de internação e complicações pós-operatórias justificando sua preferência pelos cirurgiões [19].

Apesar dos benefícios da via laparoscópica, uma das principais complicações em cirurgias abdominais permanece sendo a dor, condição que impacta diretamente na evolução e recuperação cirúrgica dos pacientes. Apesar do uso de diversas estratégias (uso de opioides, anti-inflamatórios e anestesia local), o manejo adequado da dor, muitas vezes, permanece controverso. Conseqüentemente, a abordagem multimodal de anestesia em procedimentos laparoscópicos tornou-se uma opção para o tratamento da dor pós-operatória.

Tendo em vista a abordagem multimodal, a cetamina, antagonista não competitivo do receptor NMDA, amplamente utilizada na anestesia geral, aparece como uma opção de alta relevância. Novas pesquisas demonstram que a cetamina adicionada à anestesia multimodal demonstrou uma melhora na analgesia pós-operatória [19].

Zhu J et al. [18] relatou que a infusão endovenosa de cetamina reduziu, significativamente, o escore de dor pós-operatória, consumo de opioides e efeitos colaterais. Fan Ye et al. [19], concluiu que a cetamina levou a redução da dor pós-operatória e consumo de opioides.

Embora alguns estudos indiquem a cetamina como forte opção para redução da dor após a CVL, os seus benefícios e segurança ainda são controversos. Portanto, conduzimos uma revisão sistemática de metanálises que analisaram ECR, para elucidar a eficácia e segurança do uso da cetamina endovenosa para manejo da dor e redução do consumo de opioides em pacientes submetidos à CVL.

MÉTODOS

Protocolo e registro

Não há número de registro. Foram seguidas as recomendações PRISMA.

Critérios de Elegibilidade

Foram incluídas apenas metanálises de pacientes submetidos à CVL que estudavam a associação do uso de cetamina com a condição clínica do paciente após a cirurgia, a dor pós-operatória e o consumo de opioide. Não foram incluídos os estudos que utilizavam a cetamina sem o intuito de analgesia pós-operatória, na dor crônica e que a utilizava em gargarejo. Resumos foram excluídos. Assim como trabalhos que incluíam crianças, gestantes e animais também foram eliminados.

Fontes de informações

A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed, LILACS e SCIELO em 18 de agosto de 2019. Não houve restrição de línguas. Apenas estudos realizados em humanos foram incluídos.

Busca

As palavras chaves da nossa pesquisa foram “ketamine”, “postoperative pain”, “laparoscopic cholecystectomy”, combinados pelo operador booleano “AND”.

Seleção dos estudos

Os artigos pré-selecionados foram rastreados a partir dos critérios de inclusão com base no título e resumo e, em seguida, foram selecionados com base no texto completo por dois autores de modo independente (L.R. e C.F.). Em seguida, com base nos critérios de elegibilidade, o terceiro autor revisou os artigos selecionados (M.S). Quando houve discordância, o caso foi discutido com o quarto autor (R.B.).

Processo de Coleta de Dados

Dois autores coletaram, independentemente, dados relevantes das metanálises revisadas: nome dos autores, ano de publicação, tamanho da amostra, intervenção, valor do VAS (visual analogue scale) para dor pós-operatória, consumo de opioide e complicações pós-operatórias como náusea, vômito, íleo paraltico e prurido. Também foram coletadas as seguintes características dos ECR utilizados nas metanálises: nome do autor, ano de realização do estudo, tipo de estudo, local, relação quantitativa entre casos e controles, relação de faixa etária entre caso e controle, sexo dos pacientes, dosagem e via de administração da cetamina, outros métodos analgésicos utilizados em concomitância e tempo de seguimento. [tabela 1 e 2]

Risco de Viés entre os Estudos

As metanálises afirmam ter avaliado a qualidade dos ensaios clínicos por dois autores independentes, como sugere o Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.0. A tabela de avaliação de risco de viés foi aplicada.

Análises Adicionais

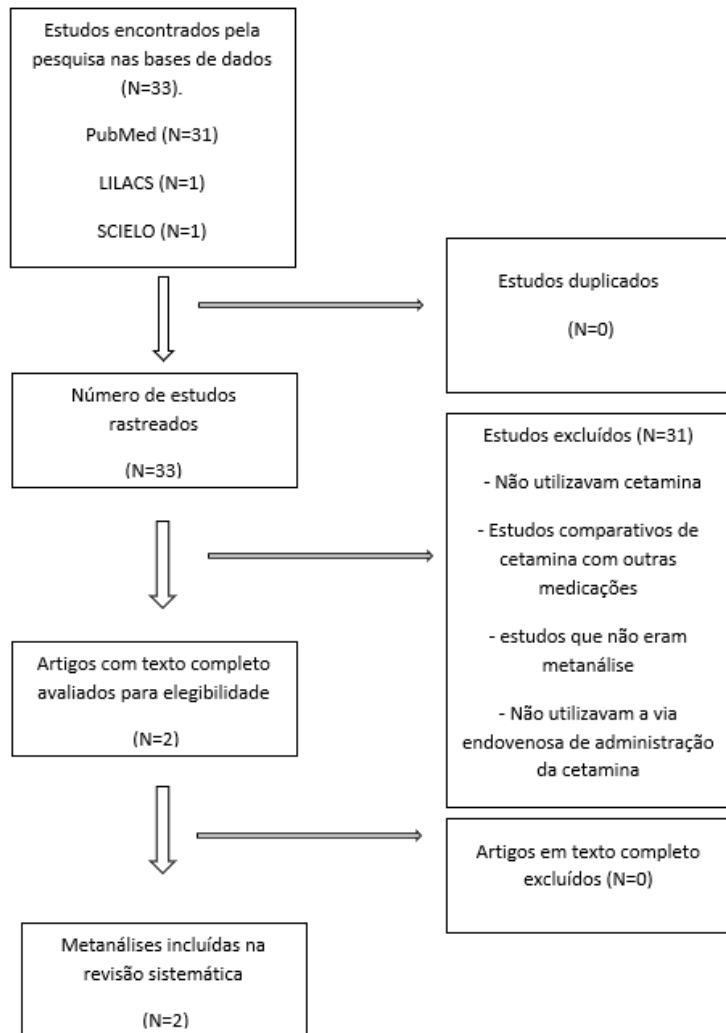
Não há análise adicional.

RESULTADOS

Seleção do Estudo

A pesquisa foi realizada no dia 18 de agosto de 2019. Encontramos 31 artigos na base de dados PubMed, um artigo na base de dados LILACS e um artigo na base de dados SCIELO. Não houve duplicação de artigos. Foram encontradas apenas duas metanálises e, destas, nenhuma foi excluída pois respeitaram os critérios de inclusão citados anteriormente.

Fluxograma 1: Resultado de busca e seleção dos artigos analisados.



Características dos Estudos

As metanálises incluídas analisaram ECR que compararam o uso da cetamina com o placebo para analgesia de pacientes submetido à CVL. O tamanho da amostra das metanálises variaram de 40-56 e a média de idade variou de 44 a 55. Nos estudos incluídos, os grupos experimentais receberam cetamina endovenosa e os grupos controle receberam placebo. Houve variação da dose da cetamina entre os grupos. O acompanhamento dos ECR variou de um mês e meio a três meses.

A metanálise de Zhu et al. afirma ter considerado informações provenientes de seis estudos, totalizando 149 pacientes do grupo cetamina e 145 do grupo controle, identificados como: Launo et al., 2004; Singh et al., 2013; Kotsovolis et al., 2014; Lee et al., 2014; Choi et al., 2016; Moro et al., 2017. A metanálise de Ye et al., afirma ter considerado informações provenientes de cinco estudos, totalizando 106 pacientes do grupo cetamina e 106 do grupo controle, identificados como: Launo et al.; Singh et al.; Kotsovolis et al.; Lee et al.; Choi et al..

Tabela 1: Característica dos Ensaio Clínicos Randomizados analisados pelas Metanálises.

Estudo	Launo, 2004	Singh, 2013	Kotsovolis, 2014	Lee, 2014	Choi, 2016	Moro, 2017
Tipo de Estudo	ECR	ECR	ECR	ECR	ECR	ECR
Local	Italia	India	Grecia	Coreia	Coreia	Brasil
Casos (C/P)	20/20	20/20	28/28	20/20	18/18	43/39
Faixa etária (C/P)	53/55	49/48	45/53	44/49	44/49	44/42
Paciente do sexo feminino (C/P)	12/14	11/12	17/18	9/9	12/12	37/31
Dose e via de administração da cetamina	0,75mg/kg cetamina, E.V.	0,75mg/kg cetamina, E.V.	0,3mg/kg cetamina, E.V.	0,3mg/kg cetamina, BOLUS + 3mcg/kg/min B.I.C	0,3mg/kg cetamina, BOLUS + 3mcg/kg/min B.I.C	0,4mg/kg cetamina E.V.
Grupo controle	Solução salina	Solução isotônica	Solução salina	Solução salina	Solução salina	Solução salina
Outros métodos de analgesia	Analgesia complementar	Analgesia complementar	Analgesia complementar	Opioide E.V.	Morfina E.V.	Morfina E.V.
Seguimento	3 meses	1 mês	2 meses	2 meses	1,5 mês	2 meses

ECR: ensaio clínico randomizado; C: grupo cetamina; P: grupo placebo; E.V.: endovenoso; B.I.C: bomba de infusão contínua.

Tabela 2: Características das Metanálises.

Nome	Ano	Local	N ECR
Ye et al.	2017	China	5
Zhu et al	2017	China	6

N ECR: números de ensaios clínicos randomizados.

Risco de Viés em cada Estudo

O Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions foi consultado para avaliar o risco de viés para cada estudo. Segundo a metanálise realizada por Zhu et al., todos os ECR respeitaram os padrões de randomização, e quatro deles realizaram através de envelopes selados [13,15,16,18]. Cinco estudos foram duplo cegos para pacientes e profissionais envolvidos [13,14,15,16,18], e apenas um estudo foi desenvolvido como cego para os assessores [16].

Síntese dos Resultados da metanálise de Zhu et al. (“Efficiency and safety of ketamine for pain relief after laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis from randomizing controlled trials”)

Do ponto de vista da metanálise, o estudo afirma ter avaliado a heterogeneidade dos artigos usando o Teste de Qui-quadrado e a estatística I². Uma vez que os artigos mostraram-se homogêneos nesta etapa do processo, adotou-se um modelo de efeitos fixos. As variáveis numéricas contempladas (escores de dor, consumo de opioides e tempo de internação) tiveram seus efeitos representados por Diferenças Médias Ponderadas (WMD, na sigla em inglês). Variáveis respostas dicotômicas (ocorrência de náuseas, vômitos e pruridos) tiveram seus efeitos representados por diferenças de riscos (RDs, na sigla em inglês). Em ambas as representações, construíram-se intervalos de confiança com 95% de confiança.

Resultados dos Estudos individuais da metanálise de Zhu et al.

Dor após 12 horas

Seis ECR [13-18] relataram o valor do VAS 12 horas após CVL. Um modelo de efeitos aleatórios foi utilizado. O resultado dos estudos foi que a cetamina reduziu significativamente os escores de dor após 12 horas (WMD=-0.478, 95% IC: -0.934;-0.021, p=0.040).

Dor após 24 horas

Seis ECR [13-18] relataram o valor do VAS 24 horas após a cirurgia. Um modelo de efeitos aleatórios foi utilizado. O resultado dos estudos foi que a cetamina endovenosa reduziu significativamente os escores de dor após 24 horas (WMD=-0.550, IC: -1.099;-0.002, p=0.049).

Dor após 48 horas

Seis ECR [13-18] relataram o valor do VAS 48 horas após a cirurgia. Um modelo de efeitos aleatórios foi utilizado. O resultado observado foi que a cetamina endovenosa reduziu significativamente os escores de dor após 48 horas (WMD=-0.350, IC: -0.678;-0.021, p=0.037).

Consumo de opioides após 12 horas

Seis estudos [13-18] forneceram o resultado do consumo de opioides 12 horas após CVL. Um modelo de efeitos aleatórios foi utilizado. O consumo de opioides foi significativamente menor entre os pacientes que receberam cetamina (WMD=-2.820, IC: -5.170;-0.470, p=0.019).

Consumo de opioides após 24 horas

Seis estudos [13-18] forneceram o resultado do consumo de opioides 24 horas após a cirurgia. Um modelo de efeitos aleatórios foi utilizado. O consumo de opioides foi significativamente menor entre os pacientes que receberam cetamina (WMD=-3.816, IC: -7.155;-0.478, p=0.025).

Consumo de opioides após 48 horas

Seis estudos [13-18] forneceram o resultado do consumo de opioides 48 horas após a cirurgia. Um modelo de efeitos aleatórios foi utilizado. O consumo de opioides foi significativamente menor entre os pacientes que receberam cetamina (WMD=-2.210, IC: -4.046;-0.375, p=0.018).

Efeitos adversos

Cinco artigos [14-18] forneceram a incidência de náusea e vômitos, prurido e íleo paralítico.

Houve redução significativa na incidência de náusea e vômito no grupo que recebeu cetamina (RD=-0.163, 95% IC: -0.291;-0.036, p=0.012). Um modelo de efeitos fixos foi utilizado ($\chi^2 = 0.49$, $df = 4$, $I^2 = 0\%$, $p = 0.974$).

A incidência de íleo paralítico também foi significativamente menor após a cirurgia no grupo de pacientes que recebeu cetamina (RD=-0.091, IC: -0.177;-0.005, P=0.038). Um modelo de efeitos fixos foi utilizado ($\chi^2=0.07$, $df= 4$, $I^2=0\%$, $P=0.999$).

A incidência de prurido após CVL foi significativamente menor no grupo que recebeu cetamina (RD=-0.119, IC: -0.218;-0.020, P=0.018). Um modelo de efeitos fixos foi adotado ($\chi^2=0.21$, df=4, I²=0%, p=0.995).

Tempo de internação hospitalar

Cinco estudos [14-18] analisaram o tempo de internação dos pacientes submetidos a CVL. Um modelo de efeitos fixos foi utilizado ($\chi^2=1.02$, df=4, I²=0%, p=0.907). Não houve diferença significativa no tempo de internação entre os dois grupos (WMD=0.066, 95% IC: -0.246;0.378, p=0.678).

As tabelas a seguir resumem os resultados obtidos pelo estudo feito, segundo cada variável e situação de avaliação.

Tabela 3: Resultados obtidos no estudo das variáveis numéricas envolvidas nos artigos.

Variável	Situação	Efeito observado	Diferença média ponderada
Escore de dor	12h após a cirurgia	Redução	-0,478
Escore de dor	24h após a cirurgia	Redução	-0,550
Escore de dor	48h após a cirurgia	Redução	-0,350
Consumo de opióides	12h após a cirurgia	Redução	-2,820
Consumo de opióides	24h após a cirurgia	Redução	-3,816
Consumo de opióides	48h após a cirurgia	Redução	-2,210
Tempo de internação		Nenhum	0,066

Tabela 4: Resultados obtidos no estudo das variáveis dicotômicas envolvidas nos artigos.

Variável	Efeito observado	Diferença de riscos
Náusea e vômitos	Redução	-0,163
Prurido	Redução	-0,119
Íleo paralítico	Redução	-0,091

Síntese dos Resultados da Metanálise de Ye et al. (“Effect of intravenous ketamine for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy”)

Do ponto de vista da meta-análise, o estudo afirma ter avaliado a heterogeneidade dos artigos usando o Teste de Qui-quadrado e a estatística I². Uma vez que os artigos mostraram-se homogêneos nesta etapa do processo, adotou-se um modelo de efeitos fixos. As variáveis numéricas contempladas (escores de dor e uso de opioides) tiveram seus efeitos representados por Diferenças Médias Padronizadas (SMD, na sigla em inglês). Variáveis respostas dicotômicas (ocorrência de náuseas, vômitos e pruridos) tiveram seus efeitos representados por RD. Em ambas as representações, construíram-se intervalos de confiança com 95% de confiança.

Resultados dos Estudos Individuais da metanálise de Ye et al.

Dor após 12 horas

Cinco ECR [14-18] relataram o valor do VAS 12 horas após CVL. Um modelo de efeitos fixos foi utilizado uma vez que não foi encontrada heterogeneidade significativa entre os artigos ($\chi^2=1.41$, df=4, I²=0%, P=.843). O resultado dos estudos foi que a cetamina endovenosa reduziu significativamente os escores de dor após 12 horas (SMD=-0.322, 95%CI: -0.594;-0.050, P=.020).

Dor após 24 horas

Cinco ECR [14-18] relataram o valor do VAS 24 horas após a cirurgia. Um modelo de efeitos fixos foi adotado uma vez que não foi encontrada heterogeneidade significativa

entre os artigos ($\chi^2=4.23$, $df=4$, $I^2=5.5\%$, $P=.375$). O resultado dos estudos foi que a cetamina reduziu significativamente os escores de dor após 24 horas (SMD=-0.332, CI: -0.605;-0.059, $P=.017$).

Dor após 48 horas

Cinco ECR [14-18] relataram o valor do VAS 48 horas após a cirurgia. Um modelo de efeitos fixos foi utilizado ($\chi^2=1.43$, $df=4$, $I^2=0\%$, $P=.839$). O resultado observado foi que a cetamina reduziu significativamente os escores de dor após 48 horas (SMD=-0.340, CI: -0.612;-0.068, $P=.014$).

Consumo de opioides após 12 horas

Cinco estudos [14-18] forneceram o resultado do consumo de opioides 12 horas após CVL. Não foi encontrada heterogeneidade significativa entre os grupos. Um modelo de efeitos fixos foi utilizado ($\chi^2=0.57$, $df=4$, $I^2=0\%$, $P=.967$). O consumo de opioides foi significativamente menor entre os pacientes que receberam cetamina endovenosa (SMD=-0.296, 95% CI: -0.567;-0.025, $P=.033$).

Consumo de opioides após 24 horas

Cinco estudos [14-18] forneceram o resultado do consumo de opioides 24 horas após a cirurgia. Não foi encontrada heterogeneidade significativa entre os grupos. Um modelo de efeitos fixos foi utilizado ($\chi^2=0.17$, $df=4$, $I^2=0\%$, $P=.997$). O consumo de opioides foi significativamente menor entre os pacientes que receberam cetamina (SMD=-0.310, CI: -0.581;-0.039, $P=.025$).

Consumo de opioides após 48 horas

Cinco estudos [14-18] forneceram o resultado do consumo de opioides 48 horas após a cirurgia. Não foi encontrada heterogeneidade significativa entre os grupos. Um modelo de efeitos fixos foi utilizado ($\chi^2=1.74$, $df=4$, $I^2=0.0\%$, $P=.783$). O consumo de opioides foi significativamente menor entre os pacientes que receberam cetamina (SMD=-0.338, CI: -0.609;-0.066, $P=.015$).

Efeitos adversos

Cinco artigos [14-18] forneceram a incidência de náusea e vômitos, prurido e íleo paralítico.

Houve redução significativa na incidência de náusea e vômito no grupo que recebeu cetamina (RD=-0.163, 95% CI: -0.291;-0.036, $P=.012$). Um modelo de efeitos fixos foi utilizado uma vez que não se encontrou heterogeneidade significativa entre os grupos. ($\chi^2=0.49$, $df=4$, $I^2=0\%$, $P=.974$).

A incidência de íleo paralítico também foi significativamente menor após a cirurgia no grupo que recebeu cetamina (RD= -0.091, 95% CI: -0.177;-0.005, $P=.038$).

A incidência de prurido após CVL foi significativamente menor no grupo que recebeu cetamina (RD= -0.119, 95% CI: -0.218;-0.020, $P=.018$). Um modelo de efeitos fixos foi adotado ($\chi^2=0.21$, $df=4$, $I^2=0\%$, $p=.995$).

As tabelas a seguir resumem os resultados obtidos pelo estudo feito, segundo cada variável e situação de avaliação.

Tabela 5: Resultados obtidos no estudo das variáveis numéricas envolvidas nos artigos.

Variável	Situação	Efeito observado	Diferença média padronizada
Escore de dor	12h após a cirurgia	Redução	-0,322
Escore de dor	24h após a cirurgia	Redução	-0,332
Escore de dor	48h após a cirurgia	Redução	-0,340
Consumo de narcóticos	12h após a cirurgia	Redução	-0,296
Consumo de opioides	24h após a cirurgia	Redução	-0,310
Consumo de opioides	48h após a cirurgia	Redução	-0,338

Tabela 5: Resultados obtidos no estudo das variáveis dicotômicas envolvidas nos artigos.

Variável	Efeito observado	Diferença de riscos
Náusea e vômitos	Redução	-0,163
Prurido	Redução	-0,119
Íleo paralítico	Redução	-0,091

Viés de Publicação

O viés de publicação foi avaliado através de funnel plots. Os diagramas indicaram que o escore VAS e o consumo de opioide foram simétricos, indicando assim baixo risco de viés.

Qualidade da Evidência

Os dois estudos analisaram a qualidade da evidência através do sistema GRADE. A metanálise de Ye et al. indicou que a qualidade da evidência para cada desfecho foi baixa. Enquanto a metanálise de Zhu et al. afirma o contrário.

DISCUSSÃO

O manejo da dor pós-operatória é um desafio para os anestesiológicos, sendo um dos fatores que mais influenciam na reabilitação, retorno às atividades [5] e redução de complicações. No entanto, apesar de vários métodos analgésicos serem utilizados na prática clínica, não há consenso estabelecido sobre qual é o melhor, e nenhum modo isolado de analgesia é suficiente para prover resultados satisfatórios. Portanto, analgesia multimodal é recomendada para reduzir a dor e o consumo de opioides. [18]

A cetamina é um composto antagonista de receptor NMDA, com ação hipnótica e analgésica. Leva a dissociação entre os sistemas talamocortical e límbico (anestesia dissociativa) [4] e está sendo cada vez mais utilizada como parte de manejo multimodal de analgesia para dor pós-operatória. Othan et al. mostrou que cetamina endovenosa pode prolongar o tempo de analgesia e reduzir o consumo de opioide, sem efeitos colaterais, em pacientes submetidos à mastectomia radical modificada [3]. Apesar de alguns trabalhos mostrarem resultados satisfatórios, o uso da cetamina para manejo da dor pós-colecistectomia permanece controverso.

Foi relatado que aproximadamente 50 a 70% dos pacientes submetidos à CVL relatam dor forte a moderada no pós-operatório [1,2], podendo levar a náusea, vômitos, embolização tardia, problemas cardíacos e pulmonares, além de aumentar custos. [5]

O manejo da dor após CVL é normalmente direcionado para a redução tanto da dor como do consumo de opioides, através de técnicas multimodais de analgesia.

Nas metanálises utilizadas em nossa revisão, a redução da dor foi avaliada através do VAS, escala de resposta psicométrica que pode ser usada em questionários. É

um instrumento utilizado para determinar características subjetivas ou atitudes que não podem ser diretamente medidas. Os escores são avaliados por uma marcação em uma linha de 10 cm, em que pode variar de “nenhuma dor” (0 cm) até “pior dor já sentida” (10 cm) [20]. Este trabalho mostrou que cetamina endovenosa foi associada a redução significativa do VAS escore após 12, 24 e 48 horas após a cirurgia em comparação ao grupo controle. Este resultado foi concordante em ambas meta-análises. Ye et al. [19] mostrou que o resultado observado foi a redução do escore, com diferença média padronizada de -0,322 após 12 horas, -0,332 após 24 horas e -0,340 após 48 horas da cirurgia. Zhu et al. [18] mostrou que em todos os momentos observados (12, 24 e 48 horas após CVL) houve redução do escore, com diferença média ponderada de -0,478; -0,550; -0,350, respectivamente.

Wang et al. (36 estudos, 2502 pacientes) concluiu que a cetamina aumenta analgesia, reduz náusea, vômito e consumo de opioide [21]. Já B. Assouline et al., mostrou que a cetamina reduziu a intensidade da dor nas primeiras 24 horas após cirurgias em aproximadamente 1 cm do VAS. [8]

O consumo de opioides também foi um dos critérios utilizados para avaliar a dor e o efeito analgésico da cetamina. Administração adicional de opioides foi permitida como um complemento ao manejo multimodal para garantir alívio da dor durante no pós-operatório.

Opioides são frequentemente utilizados para a analgesia, porém acompanham diversos efeitos colaterais, os quais são dose dependente. Portanto, abordagem multimodal do controle da dor pode levar a um efeito analgésico satisfatório, diminuindo seus efeitos adversos. [21]

Bell et al. (37 estudos, 2240 pacientes) mostrou que a utilização de cetamina levou a redução significativa no consumo de morfina e de seus efeitos colaterais como náusea e vômitos pós-operatórios [7]. A presente revisão indica que a cetamina endovenosa diminuiu significativamente o consumo de opioide, resultado concordante com a literatura.

O efeito observado do trabalho de Ye et al. [19] foi que houve redução no consumo de opioide nas 12, 24 e 48 horas após a cirurgia, com diferença média padronizada de -0,296; -0,310; e -0,338 respectivamente. Em relação ao tempo de internação, nenhum efeito foi observado. O efeito observado por Zhu et al. [18] também foi concordante, houve redução do consumo de opioide nas 12, 24 e 48 horas após CVL, com diferença média ponderada de -2,820; -3,816 e -2,210 respectivamente.

Apesar dos opioides serem muito frequentemente utilizados para a analgesia, eles possuem diversos efeitos colaterais indesejáveis como náusea, vômitos, prurido, depressão respiratória e retenção urinária [5], além de poder causar dependência, sendo essa uma das consequências de maior impacto [18]. Esses fatores aumentam o tempo de hospitalização e aumentam custos. [9,10,11,12]. B. Assouline et al. concluiu que a média da incidência de náusea e vômito pós-operatório diminuiu significativamente com cetamina. [8]

O resultado de nossa análise foi concordante com a literatura. O efeito observado no trabalho de Ye et al. [19] foi que a administração da cetamina reduziu a incidência de náusea e vômitos, prurido e íleo paralítico, com diferença de riscos de -0,163; -0,119 e -0,091, respectivamente. O efeito observado por Zhu et al. [18] foi semelhante, mostrou que a administração da cetamina reduziu a incidência de náusea e vômitos, prurido e íleo paralítico, com diferença de riscos de -0,163; -0,119 e -0,091, respectivamente.

Apenas duas meta-análises foram incluídas na nossa revisão e como a amostragem é muito parecida, mais estudos precisam ser realizados no futuro.

Algumas limitações do estudo foram notadas. Primeiro, apenas 6 estudos foram incluídos, e a amostra era relativamente pequena. Segundo a amostra entre as duas meta-análises era muito parecida, uma vez que utilizaram praticamente os mesmos ECR. Terceiro, análise de subgrupos não foi realizada, não podendo determinar a fonte da

heterogeneidade. Quarto, a qualidade da evidência para cada desfecho foi baixa, o que pode ter influenciado no resultado da metanálise. Quinto, só foi realizado acompanhamento de curto prazo, o que pode ter subestimado as complicações como toxicidade. Sexto, foram utilizadas doses diferentes de cetamina no grupo experimental, o que pode ter afetado os resultados.

CONCLUSÃO

O uso de cetamina endovenosa levou a diminuição da dor pós-operatória de pacientes submetidos à CVL, com diminuição de efeitos colaterais e de consumo de opioides. Baseado nas evidências das metanálises revisadas mais estudos devem ser realizados.

REFERÊNCIAS

- 1 - Lepner U; Goroshina J; Samarutel J. Postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: a randomised prospective double - blind clinical trial. Scand J Surg 2003;92:121-4.
- 2 - Saadati K, et al. Postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: intraperitoneal sodium bicarbonate versus normal saline. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2016;9:189-96.
- 3 - Othman AH; El - Rahman AM; El Sherif F. Efficacy and safety of ketamine added to local anesthetic in modified pectoral block for management of postoperative pain in patients undergoing modified radical mastectomy. Pain Physician 2016;19:485-94
- 4 - AMARAL, J, GERETTO, P .Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da UNIFESP - EPM: anestesiologia e medicina intensiva. 1ª Ed, São Paulo, Editora Manole, 2011; 92 - 93
- 5 - Saliminia A, Azimaraghi O. Babayipour S, et al. Efficacy of transverse abdominis plane block in reduction of postoperation pain in laparoscopic cholecystectomy. Acta Anaesthesiol Taiwan. 2015;53 (4):119-122. doi:10.1016/j.aat.2015.07.003
- 6 - Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. Cochrane Database Syst Rev 2006;25:CD004603.
- 7 - Assouline B, et al. Benefit and harm of adding ketamine to an opioid in a patient - controlled analgesia device for the control of postoperative pain: systematic review and meta - analyses of randomized controlled trials with trial sequential analyses. PAIN 2016; 157:2854-64
- 8 - Barletta JF, Asgeirsson T, Senagore AJ. Influence of intravenous opioid dose on postoperative ileus. Ann Pharmacother 2011;45:916-23.
- 9 - Gan TJ et al. Impact of postsurgical opioid use and ileus on economic outcomes in gastrointestinal surgeries. Curr Med Res Opin 2015;31:677-86.
- 10 - Kane - Gill SL, Rubin EC, Smithburger PL, Buckley MS, Dasta JF. The cost of opioid - related adverse drug events. J Pain Palliat Care Pharmacother 2014;28:282-93.
- 11 - Wheeler M. et al. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systematic review. J Pain 2002;3:159-80.
- 12 - Moro ET et al. Ketamine does not enhance the quality of recovery following laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. Acta Anaesthesiol Scand. 2017; 61: 740 - 748.

- 13 - Launo C et al. Preemptive ketamine during general anesthesia for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anesthesiol.* 2004; 70: 727 - 734; 734 - 728.
- 14 - Singh H et al. Preemptive analgesia with Ketamine for Laparoscopic cholecystectomy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013; 29: 478 - 484.
- 15 - Lee MH et al. Comparison of effects of intraoperative esmolol and ketamine infusion on acute postoperative pain after remifentanil - based anesthesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Korean J Anesthesiol.* 2014; 66: 222 - 229.
- 16 - Kotsovolis G. et al. Comparison between the combination of gabapentin, ketamine, lornoxicam, and local ropivacaine and each of these drugs alone for pain after laparoscopic cholecystectomy: a randomized trial. *Pain Pract.* 2015; 15: 355 - 363.
- 17 - Choi SK. et al. Comparison of effects of intraoperative nefopam and ketamine infusion on managing postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy administered remifentanil. *Korean J Anesthesiol.* 2016; 69: 480 - 486
- 18 - Zhu J. et al.. Efficiency and safety of ketamine for pain relief after laparoscopic cholecystectomy: a meta - analysis from randomized controlled trials. *Int J Surg* 2018;49:1-9.
- 19 - Ye F, Wu Y, Zhou C. Effect of intravenous ketamine for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a metaanalysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e9147
- 20 - Delgado DA. et al. Validation of Digital Visual Analog Scale Pain Scoring With a Traditional Paper - based Visual Analog Scale in Adults. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2018;2:e088
- 21 - Wang L. et al. Ketamine added to morphine or hydromorphone patient - controlled analgesia for acute postoperative pain in adults: a systematic review and meta - analysis of randomized trials. *Can J Anesth* 2015:1-15.