

# Eficácia Analgésica do Uso da Dextrocetamina Intra-articular em Pacientes Submetidos a Artroplastia Total do Joelho

Hireno Guará Sobrinho <sup>1</sup>, João Batista Santos Garcia, TSA <sup>2</sup>, José Wanderley Vasconcelos <sup>3</sup>, José Carlos Amaral Sousa <sup>4</sup>, Letácio Santos Garcia Ferro <sup>5</sup>

**Resumo:** Guará Sobrinho H, Garcia JBS, Vasconcelos JW, Sousa JCA, Ferro LSG. Eficácia Analgésica do Uso da Dextrocetamina Intra-articular em Pacientes Submetidos a Artroplastia Total do Joelho.

**Justificativa e objetivos:** A artroplastia total do joelho (ATJ) é associada a significativa dor pós-operatória. Muitos agentes de uso intra-articular (IA) têm sido empregados para analgesia pós-operatória com resultados inconsistentes. O enantiômetro cetamina S(+), a dextrocetamina, foi recentemente lançado comercialmente, com maior potência analgésica e menos efeitos indesejáveis do que a forma racêmica. Estudo prospectivo, experimental, aleatório e duplamente encoberto foi conduzido com o objetivo de avaliar a eficácia analgésica do uso da dextrocetamina por via intra-articular em pacientes submetidos à ATJ primária.

**Método:** Foram avaliados 56 pacientes, alocados em três grupos: Grupo A (n = 19), que recebeu 0,25 mg.kg<sup>-1</sup> de peso de dextrocetamina, diluído em 20 mL de solução fisiológica a 0,9%; Grupo B (n = 17), 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> de peso diluído da mesma forma; e Grupo C (n = 20), somente 20 mL de solução fisiológica a 0,9%, intra-articular, logo após o fim do procedimento e a colocação do dreno. Todos os pacientes tiveram acesso à terapia analgésica de resgate, sendo usada somente morfina endovenosa. Foram feitas avaliações 2, 6, 12 e 24 horas de pós-operatório, com mensuração da intensidade da dor pela Escala Analógica Visual (EAV), o uso da medicação de resgate pela avaliação do tempo decorrido entre a injeção intra-articular da solução e a primeira dose de resgate, o seu consumo total nas 24 horas e os efeitos adversos.

**Resultados:** Os grupos dextrocetamina obtiveram menores escores de dor quando comparados com a solução salina. A menor dose de dextrocetamina intra-articular (Grupo A: 0,25 mg.kg<sup>-1</sup>) usada resultou em melhores escores de dor e menos analgésico de resgate, com tempo de espera maior para sua solicitação. Os efeitos adversos foram infrequentes. Os resultados com menores escores de dor nos grupos que usaram a dextrocetamina são uma tendência, pois não houve significância estatística entre os grupos.

**Conclusão:** Neste estudo, com essa amostra, o efeito analgésico da dextrocetamina IA não foi superior à solução salina no período pós-operatório da ATJ.

**Unitermos:** ANALGESIA, Pós-operatório, intra-articular; ANALGÉSICO, Cetamina; CIRURGIA, Ortopédica, artroplastia de joelho; FARMACOLOGIA, Isomeria.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## INTRODUÇÃO

A dor intensa é a principal indicação para a artroplastia total do joelho (ATJ), que é bem-sucedida em pacientes com osteoartrite primária ou secundária avançada quando todas

as opções não cirúrgicas foram empregadas sem sucesso <sup>1,2</sup>. Mesmo imagens positivas do exame radiológico dependem de uma correlação clínica manifestada por dor para que haja indicação cirúrgica <sup>1,2</sup>.

Diversos autores apontam o pós-operatório (PO) desse tipo de procedimento como intensamente doloroso e associado a uma grande demanda de analgésicos <sup>3,4,5</sup>. O uso de medicações sistêmicas, bloqueios centrais ou periféricos e analgésicos intra-articulares no controle da dor no pós-operatório tem limitações relacionadas a equipamentos e monitoração especiais, além de efeitos adversos importantes <sup>6</sup>. Desse modo, promover analgesia somente no local do trauma cirúrgico, com mínimos efeitos sistêmicos, é uma opção atrativa <sup>7</sup>.

Muitos agentes de uso intra-articular (IA), como a morfina e bupivacaína, têm sido usados para anestesia local e analgesia pós-operatória no tratamento e na prevenção de dor após operações de joelho. A cetamina tem sido pouco usada pela via IA. Porém, estudos sugerem que esse fármaco pode ser útil como analgésico adjuvante por essa via <sup>8-11</sup>.

A cetamina foi introduzida na prática clínica há cerca de 40 anos, com o objetivo de atuar como substância monoanestésica com propriedades de analgesia, amnésia, inconsciência

Recebido do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA), Brasil.

1. Ortopedista; Traumatologista; Supervisor do programa de residência médica em Ortopedia e Traumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA)

2. Professor Adjunto da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Cuidados Paliativos da UFMA; Responsável pelo Serviço de Dor do HU-UFMA e do Instituto Maranhense de Oncologia

3. Professor Adjunto da Disciplina de Ortopedia e Traumatologia da UFMA

4. Ortopedista e Traumatologista; Chefe do Serviço de Ortopedia e Traumatologia do HU-UFMA

5. Médico; Membro da Liga Acadêmica de Dor, UFMA

Submetido em 16 de junho de 2011.

Aprovado para publicação em 22 de novembro de 2011.

Correspondência para:

Dr. João Batista Santos Garcia

Avenida São Marcos, Lote 4, Quadra C

Edifício Varandas do Atlântico, apto. 502

Ponta d'Areia

65077310 – São Luís, MA, Brasil

E-mail: jbgarcia@uol.com.br; hirenoguara@hotmail.com

e imobilidade. Devido a importantes efeitos adversos, não conseguiu ampla aceitação clínica. Recentemente foi lançada comercialmente a dextrocetamina, isômero S(+) da cetamina, que apresenta propriedades semelhantes à forma racêmica, com maior potência analgésica e menos efeitos indesejáveis, o que despertou novamente o interesse por esse fármaco <sup>12</sup>.

A dextrocetamina se mostrou quatro vezes mais potente do que a R(-) cetamina e produziu anestesia adequada em 95% dos casos. As reações de emergência, tais como delírio ou alucinação, caíram de 37% com a R(-) cetamina para 5% com a dextrocetamina. É boa opção para analgesia pós-operatória, com potência adequada, segurança da não depressão respiratória, neuroproteção (vasodilatação cerebral) e proteção cardíaca <sup>13</sup>.

Borner e col. <sup>11</sup> usaram a dextrocetamina IA em PO de artroscopia do joelho e concluíram que houve redução do nível de dor subjetiva e do consumo de opioides quando comparada com a aplicação IA de bupivacaína e solução salina.

Em uma metanálise com 53 artigos sobre cetamina, os autores encontraram apenas quatro estudos sobre a dextrocetamina, nenhum por via intra-articular <sup>14</sup>. A ausência de artigos publicados que avaliem o uso da dextrocetamina intra-articular em PO de ATJ nos leva a considerar essa via como uma opção que deve ser estudada de forma sistemática e bem controlada.

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia analgésica do uso da dextrocetamina via intra-articular em pacientes submetidos à artroplastia total primária do joelho.

## MÉTODO

Fez-se um estudo do tipo experimental, prospectivo, aleatório e duplamente encoberto no Serviço de Ortopedia do HU-UFMA, de março de 2009 a dezembro de 2010. Foram incluídos 60 pacientes indicados para artroplastia total do joelho, unilateral, com diagnóstico de osteoartrite primária. Foi determinado que amostras com o mínimo de 17 pacientes por grupo são necessárias para que se obtenham 80% de chance de detectar a diferença de 1 cm na escala visual analgésica com nível de confiança de 5% <sup>6</sup>.

Não foram incluídos no estudo pacientes que se recusaram a participar, os classificados como estado físico ASA IV ou V pela Sociedade Americana de Anestesiologistas, com doença psiquiátrica, dependentes químicos de drogas, com doença cardiovascular, respiratória, metabólica ou neurológica, descompensados e com alergia a anestésicos reconhecida. Os pacientes que usaram outros tipos de analgésicos no pós-operatório que não o preconizado como de resgate e os que receberam alta hospitalar antes das primeiras 24 horas de PO foram excluídos.

Todos os procedimentos foram feitos sob raquianestesia, conduzida por anestesista membro da equipe do Hospital Universitário Presidente Dutra, sendo aplicados 15 mg de bupivacaína isobárica a 0,5%, sem opioide associado. Foi permitido o uso de benzodiazepínico para sedação do paciente, a critério do anestesiológico.

A preparação do membro consistiu na colocação de manguito pneumático na raiz da coxa e a abordagem da articulação foi feita através de incisão mediana, com luxação e rebatimento lateral da patela. Foi usada prótese modelo Insall III (Meta-Bio® e Baumer®), cimentada, sem inclusão de prótese patelar.

No fim do procedimento foi feita a hemostasia local, com a colocação de dreno de sucção por meio de abertura diferente da ferida operatória, seguida de síntese dos planos da ferida. Antes do fechamento completo da pele, procedia-se à injeção intra-articular da solução determinada para o caso. Em todos os pacientes, aguardaram-se 15 minutos antes da abertura do dreno.

Os pacientes foram alocados nos grupos A, B ou C através do sorteio de envelopes fechados, sem a participação do avaliador, do paciente ou do cirurgião. A solução foi preparada de acordo com a divisão dos grupos e levada para a sala cirúrgica identificada somente pelo número do caso.

O Grupo A (n = 20) recebeu 0,25 mg.kg<sup>-1</sup> de peso de dextrocetamina, diluído em solução fisiológica a 0,9%, com volume total de 20 mL; o Grupo B (n = 20), 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> de peso diluído da mesma forma; e o Grupo C (n = 20), somente 20 mL de solução fisiológica a 0,9%, intra-articular, logo após o fim do procedimento e a colocação do dreno.

Todos os pacientes tiveram acesso à terapia analgésica de resgate. Foi usada somente morfina, na dose de 5 mg por via endovenosa, mediante solicitação do paciente, com um período mínimo de quatro horas entre as tomadas. Em caso de dor moderada a intensa em menos de quatro horas ou persistência da mesma, uma dose adicional de 5 mg poderia ser usada, com anotação em ficha protocolo, composta pela identificação do paciente e avaliação do controle algico e dos efeitos adversos.

Na identificação do paciente foram coletados dados referentes a faixa etária, sexo, peso, altura e tempo operatório.

Na avaliação do controle algico, foram feitas avaliações sistemáticas, nos tempos t<sub>1</sub> – 2h de PO; t<sub>2</sub> – 6h de PO; t<sub>3</sub> – 12h de PO; e t<sub>4</sub> – 24h de PO. Foi feita a mensuração da intensidade da dor local em repouso pela Escala Analógica Visual (EAV), previamente instruída aos pacientes. Essa escala consta de um eixo de 10 cm, no qual uma extremidade (0 cm) indica ausência de dor e a outra (10 cm), a pior dor possível <sup>15</sup>.

Foi ainda verificado o uso da medicação de resgate pela avaliação do tempo (Tr) decorrido entre a injeção intra-articular da solução e a primeira dose de resgate e o seu consumo total nas 24 horas, quantificando-se o número de doses tomadas.

Os pacientes foram interrogados sobre o aparecimento de efeitos adversos através de um questionário, no qual foram pesquisados tonturas, náuseas, vômitos, prurido e/ou urticária, agitação, desorientação, depressão, sonolência, delírio, alucinação, amnésia e algum outro voluntariamente relatado.

Os resultados foram tabulados em um programa de banco de dados eletrônicos e exportados para o Stata 9.0<sup>TM</sup>, em que foi feita a análise estatística. Para detectar se as variáveis eram normalmente distribuídas, usou-se o teste Shapiro-Wilk,

seguido de testes paramétricos para as variáveis que seguiram distribuição normal e não paramétricos para as demais.

Os dados antropométricos foram comparados através do teste ANOVA. Para as variáveis peso e idade foi usado o teste Kruskal-Wallis e o teste qui-quadrado para a variável sexo e efeitos adversos. Foi adotado um nível de significância de 5% em todos os testes feitos. O protocolo de pesquisa foi aprovado (parecer 293/2008) pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA) e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido de todos os pacientes antes da primeira avaliação.

## RESULTADOS

Dos 60 pacientes, houve perda de um no Grupo A e três no grupo B, devida à administração de analgésico endovenoso não preconizado e de morfina na raquianestesia. Foi avaliada, portanto, uma amostra de 56 pacientes, 19 do Grupo A, 17 do Grupo B e 20 do Grupo C. O tempo médio de cirurgia foi de 128 minutos, sem diferença entre os grupos, e comparados quanto a sexo, idade, peso e altura, não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre nenhuma das variáveis estudadas (Tabela I).

A Tabela II exibe o valor da média da intensidade de dor nos diferentes tempos "t" para cada grupo estudado. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos que receberam dextrocetamina (A e B) e o grupo que recebeu soro fisiológico (C).

Quando foi feita a comparação quanto à medicação de resgate, o Grupo A teve um consumo menor do que o Grupo B e Grupo C, porém sem significância estatística ( $p = 0,52$ ). O consumo médio no período de 24 horas foi de 2,47 doses de morfina para o Grupo A, 2,82 para o Grupo B e 2,9 para o Grupo C. O Gráfico 1 mostra o consumo total para cada grupo durante todo o estudo.

O Grupo A solicitou a primeira dose de analgésico de resgate em um tempo maior do que os Grupos B e C. Observou-se uma média de 177,4 minutos para o Grupo A, 157,9 para

Tabela I – Dados Antropométricos dos Pacientes Investigados

Variáveis	Grupo A (n = 19)	Grupo B (n = 17)	Grupo C (n = 20)	p
Sexo (M)	15,79	5,88	30	0,43
Sexo (F) (%)	84,21	94,12	70	0,65
Idade (anos)**	67,05 ± 7,04	64,12 ± 8,90	66,65 ± 8,27	0,72
Peso (kg)**	66,85 ± 12,99	65,26 ± 10,47	67,87 ± 13,91	0,88
Altura (cm)**	151,42 ± 9,96	151,71 ± 6,11	150,95 ± 8,80	0,96

\*Percentual. \*\*Média ± desvio-padrão. Significância estatística quando  $p < 0,05$ . Teste de Anova. Teste de Kruskal-Wallis. Teste qui-quadrado. M: masculino; F: feminino.

o Grupo B e 145,1 para o Grupo C, não havendo significância estatística ( $p = 0,35$ ). O Gráfico 2 representa as medianas, os valores máximos e mínimos referentes ao tempo em minutos no qual os pacientes requisitaram a morfina de resgate.

Foram observados alguns efeitos adversos, sendo náuseas, tonturas e sonolência os mais prevalentes, mas sem diferença estatística entre os grupos, conforme demonstrado na Tabela III.

Tabela II – Valores da Média ± Desvio-Padrão da Intensidade de Dor para cada Intervalo Avaliada pela EAV

Variáveis	Grupo A (n = 19)	Grupo B (n = 17)	Grupo C (n = 20)	p
t1	(4,6 ± 3,8)	(6,4 ± 3,0)	(6,7 ± 3,0)	0,23
t2	(4,8 ± 2,9)	(5,8 ± 3,1)	(5,5 ± 3,1)	0,68
t3	(5,1 ± 2,8)	(5,2 ± 3,0)	(5,0 ± 2,8)	0,79
t4	(3,1 ± 2,4)	(3,1 ± 2,3)	(3,2 ± 2,8)	0,76

Valores expressos em média ± desvio-padrão. Significância estatística quando  $p < 0,05$ . Teste de Kruskal-Wallis.

Tabela III – Número de Pacientes (n) e Percentual (%) dos Efeitos Adversos Encontrados nos Grupos Estudados

Efeitos colaterais	Grupo A		Grupo B		Grupo C		p
	n	%	n	%	n	%	
Náusea	8	42,11	6	35,29	7	35,00	0,54
Tontura	3	15,79	5	29,41	1	5,00	0,34
Sonolência	1	5,26	4	23,53	4	20,00	0,57
Alucinação	1	5,26	0	0	1	5,00	0,65
Pesadelos	1	5,26	0	0	0	0	0,32
Delírios	2	10,53	0	0	0	0	0,49

Teste do qui-quadrado. Significância estatística se  $p < 0,05$ .

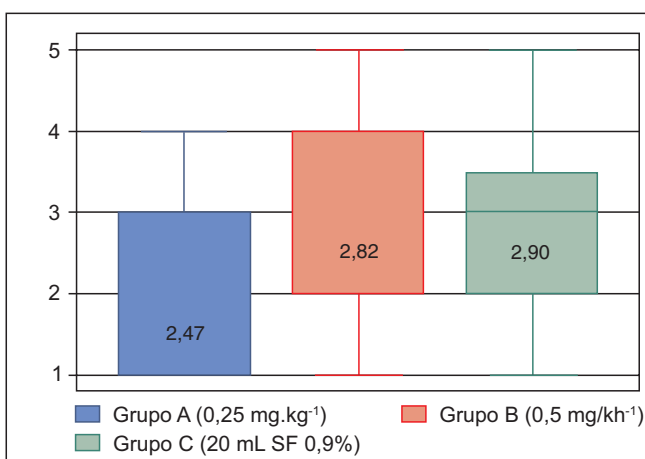
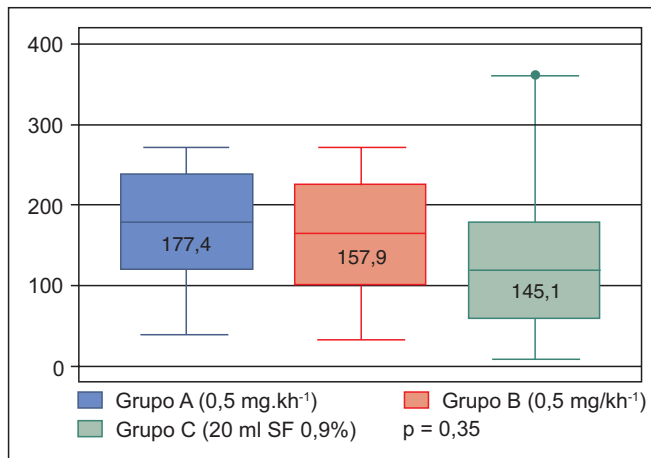


Gráfico 1 - Mediana e Quartis do Número de Doses de Morfina no Período de 24h.



**Gráfico 2** - Mediana e Quartis Referentes ao Tempo (minutos) de Resgate Analgésico nos Grupos Estudados.

## DISCUSSÃO

Muitos estudos sobre o uso de fármacos IA são de cirurgias artroscópicas do joelho, procedimento menos doloroso do que a ATJ, nas quais foram usados bupivacaína<sup>16</sup>, morfina<sup>17</sup>, clonidina<sup>18</sup>, e magnésio<sup>19</sup> com resultados satisfatórios. A cetamina raramente é usada, porém tem sido referida como analgésico capaz de produzir efeito periférico no controle da dor<sup>9,20-22</sup>.

A escolha da dextrocetamina baseou-se na análise de estudos que demonstram que esse fármaco é agente anestésico e analgésico de ação rápida, com ação bloqueadora não competitiva junto aos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), colocando-se em patamar singular no combate ao processo algíco<sup>9,23,24</sup>. Por causa de importantes efeitos adversos após administração sistêmica, a aplicação local dos antagonistas de receptores NMDA tornou-se opção promissora. Estudos posteriores usaram a cetamina por via intra-articular, tópica ou injeções locais para minimização desses efeitos, redução da dor e diminuição no consumo de opioides no pós-operatório<sup>24-26</sup>.

Semelhantemente a outros trabalhos, não observamos diferença entre os grupos estudados nas variáveis idade, sexo, peso, altura e tempo operatório, o que constitui amostra com dados demográficos uniformes<sup>6,9,11,17,24,25,27-34</sup>.

A avaliação da eficácia analgésica da dextrocetamina foi dividida em direta e indireta; a primeira foi baseada na análise comparativa dos escores de dor obtidos através da escala analógico-visual (EAV) no tempo (t) entre os grupos; na segunda, foi avaliada a comparação entre os grupos quanto ao tempo (Tr) para a solicitação da primeira dose de analgésico de resgate e seu consumo total.

Essa forma de análise foi usada por Rosseland e col.<sup>25</sup>, Borner e col.<sup>11</sup>, e Garcia e col.<sup>35</sup> em seus trabalhos e segue a tendência geral da maioria dos estudos desse tema. Acreditamos que essa seja a melhor forma de avaliar a eficácia da terapia, pois, considerando que o efeito da intervenção com analgésico de resgate tende a homogeneizar os esco-

res obtidos na EAV, ao analisar os dados indiretos podemos caracterizar a eficácia da dextrocetamina IA com maior fidedignidade.

Os pacientes foram avaliados no pós-operatório nos tempos t1 (2h), t2 (6h), t3 (12h) e t4 (24h), com base nas publicações anteriores e na divisão da avaliação da dor pós-operatória em três fases: precoce (0-2h), na qual o efeito residual da anestesia/analgesia feita no intraoperatório poderia levar a viés no estudo; intermediária (2-6h), na qual o efeito dessas medicações normalmente começaria a diminuir; e tardia (6-24h), na qual o efeito analgésico encontrado seria predominantemente local<sup>36-38</sup>.

Para diminuir a influência do procedimento anestésico na avaliação de t1, optou-se por fazer raquianestesia com bupivacaína sem adição de opioide e sem uso de anestesia local. Não foram associadas medicações analgésicas em nenhum momento do procedimento ou no pós-operatório.

Na avaliação direta, encontramos menores escores de dor na EAV no Grupo A, no t1 e no t2, quando comparado com os demais grupos, porém sem diferença estatística significativa. Nos Grupos B e C, quando avaliamos os escores de dor de t1 a t4, percebemos uma tendência decrescente na intensidade de dor ao longo do tempo. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa nos grupos estudados, apesar de os grupos dextrocetamina (A e B) terem apresentado escores menores de dor.

A morfina em altas doses (10 mg) foi testada de forma intra-articular em pós-operatório de ATJ, com menores escores de dor, menor consumo e tempo de resgate de analgésicos quando comparada ao placebo<sup>35</sup>. Fu e col.<sup>7</sup>, usaram morfina 5 mg, bupivacaína 15 mg e 1 mL de betametasona IA em pós-operatório de ATJ e obtiveram menores escores de dor. Carvalho Junior e col.<sup>39</sup> mostraram que a injeção intra-articular e peri-incisional de bupivacaína, morfina e epinefrina foi ineficaz na redução da dor pós-operatória em ATJ. Ritter e col.<sup>33</sup> também usaram morfina e bupivacaína intra-articular no pós-operatório de ATJ e não encontraram melhoria na analgesia.

Dal e col.<sup>9</sup> usaram a cetamina racêmica IA na dose de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> em pós-operatório de artroscopia do joelho e promoveram analgesia prolongada e efetiva com poucos efeitos adversos, porém com resultados semelhantes aos da neostigmina, mas não melhores do que a bupivacaína. Rosseland e col.<sup>25</sup> analisaram 77 pacientes após uso de 10 mg de cetamina racêmica IA e 10 mg intramuscular comparada com 10 mL IA de solução salina em artroscopia do joelho e não houve diferença entre o grupo que usou cetamina racêmica e o que usou solução salina, ambos por via IA.

Não foram encontrados estudos com a dextrocetamina IA em PO de ATJ. Há o estudo de Borner e col.<sup>11</sup> que usou a dextrocetamina IA, mas em PO de artroscopia do joelho, e concluiu que a dose 0,25 mg.kg<sup>-1</sup> diminuiu a intensidade de dor e o consumo de opioides quando comparados com a aplicação IA de bupivacaína e solução salina. Em nosso estudo, a dose de 0,25 mg.kg<sup>-1</sup> demonstrou tendência na redução dos escores de dor e consumo de opioides, semelhante a Borner e col.<sup>11</sup>, porém sem diferença estatística e em procedimento que gera maior estímulo nociceptivo.

Outra forma de testar a dextrocetamina seria injeção intra-articular contínua através de cateter no pós-operatório, em várias doses, e não somente uma aplicação logo ao término do procedimento. A bupivacaína foi testada por via intra-articular antes e depois da artroscopia do joelho, com melhores resultados no controle da dor quando administrada antes da cirurgia, o que sugere efeito preemptivo<sup>40</sup>. Como a cetamina tem sido relatada como efetiva no controle da hiperalgesia pós-operatória, também poderia ser usada antes do procedimento, para avaliar uma possível ação preemptiva, bem como a dor poderia ser avaliada semanas após a cirurgia, para testar seu efeito na dor crônica pós-cirúrgica.

O analgésico de resgate poderia ser aplicado por bomba de infusão controlada pelo paciente, para evitar demora na administração ou solicitação. Isso pode ser uma observação relevante quando encontramos elevados escores de dor nos tempos t1 a t3 ( $\geq 4$ ) associados a pouca demanda do analgésico de resgate ( $< 3$ ). Um aspecto a ser ressaltado é a cultura de que a dor deve fazer parte do pós-operatório e que apesar das explicações fornecidas ao paciente, muitos mantêm atitude passiva ou estoica em relação à solicitação de analgésicos.

O tempo ideal de permanência da solução injetada no joelho antes da abertura do dreno deve ser mais bem determinado. A maioria dos trabalhos que usam dreno abrem-no entre 10 min<sup>17</sup> e 15 min<sup>35</sup>, há após, pelo fluxo de sangue hipericinético, deslocamento do fármaco do seu receptor periférico, o que influencia na qualidade e duração do efeito analgésico. Uma possibilidade interessante seria o não uso do dreno de sucção, o que garantiria a permanência de toda a solução injetada dentro da articulação. Estudo recente demonstrou não haver benefício no uso do dreno de sucção no pós-operatório de ATJ<sup>41</sup>.

A média do consumo de doses da medicação de resgate nas primeiras 24 horas de PO foi a primeira variável estudada na avaliação indireta, na qual observamos tendência do Grupo A em apresentar valor menor do que os Grupos B e C. Resultados semelhantes foram encontrados por Borner e col.<sup>11</sup> e Dal e col.<sup>9</sup> A segunda variável estudada foi "Tr" (tempo necessário para solicitação da primeira dose do analgésico), no qual o grupo com menor dose de dextrocetamina obteve analgesia mais prolongada, com espera maior para solicitar analgesia de resgate (177,4 min), sem diferença estatística. Esse resultado difere de Dal e col.<sup>9</sup> que encontraram maior tempo para primeira dose de analgésico nos grupos que receberam 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> de cetamina racêmica, com médias de 109,3 min contra 63,3 min para o grupo que recebeu 20 mL de solução salina no PO de artroscopia do joelho.

Alguns efeitos adversos foram encontrados durante o estudo, mas em nenhum momento comprometeram sua continuação. Em trabalhos anteriores, o aparecimento de efeitos colaterais também não se mostrou fator limitante ao uso de cetamina IA<sup>9,25</sup>. Os poucos efeitos colaterais podem ser explicados pela relativamente baixa dose usada, a vascularização pobre intra-articular, pelo grau de sinovectomia no transoperatório ou pelo efeito somente local. São necessários estudos para determinar a dose ótima de dextrocetamina intra-articular e avaliar sua concentração plasmática e a de seus metabólitos, no intuito de diferenciar efeito sistêmico do

periférico. Um exemplo é o estudo de Joshi e col.<sup>17</sup> que dosaram a morfina plasmática e encontraram concentrações muito baixas, insuficientes para promover analgesia pós-operatória, o que sugere efeito somente local.

Para explicar a ausência de significância nos escores de dor entre os grupos, podem ser levadas em consideração algumas justificativas, como o número pequeno de pacientes por grupo, o efeito analgésico residual da técnica anestésica e o possível efeito preemptivo da anestesia subaracnoidea, que poderia impedir a sensibilização de neurônios medulares e proporcionar analgesia pós-operatória. Ainda, a dose e o volume ideais da dextrocetamina para uso intra-articular devem ser mais bem determinados. Sabe-se que as doses habitualmente usadas, de 5 mg.kg<sup>-1</sup> intramuscular ou 1 a 2 mg.kg<sup>-1</sup> endovenosa, não são as ideais, pois promovem com frequência fenômenos dislépticos nos pacientes. Os benefícios da dextrocetamina existem quando ela é usada em pequenas doses (0,1 a 0,25 mg.kg<sup>-1</sup>.peso<sup>-1</sup>) pela via parenteral, por causa da maior afinidade pelos receptores NMDA, o que propicia analgesia adequada e redução do consumo de analgésicos no PO<sup>12,41</sup>. Em nosso estudo, a menor dose de dextrocetamina usada (Grupo A: 0,25 mg.kg<sup>-1</sup>.peso<sup>-1</sup>) foi a que mostrou melhor tendência na redução dos escores de dor e demonstrou a possibilidade de melhores efeitos da cetamina também em doses mais baixas pela via intra-articular.

Neste estudo, nos grupos que usaram a dextrocetamina houve tendência a se observarem escores menores de dor sem superioridade significativa em relação à solução salina no pós-operatório de artroplastia total do joelho.

## REFERÊNCIAS/REFERENCES

- Palmer SH, Cros M – Total knee replacement. Disponível em: <<http://www.kneeclinic.com.au/papers/TKR/TKRchapter.htm>>. Acesso em: 27 abr. 2008.
- Feeley BT, Gallo RA, Sherman S, Williams RJ – Management of osteoarthritis of the knee in the active patient. *J Am Acad Orthop Surg*, 2010;8:55-60.
- Klasen J – Intra-articular, epidural, and intravenous analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999;43:1021-1026.
- Tanaka N – The efficacy of intra-articular analgesia after total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis and in patients with osteoarthritis. *J Arthroplasty*, 2001;16:306-311.
- Pitimana-Aree S. – An economic evaluation of bupivacaine plus fentanyl versus ropivacaine alone for patient-controlled epidural analgesia after total-knee replacement procedure: A double-blinded randomized study. *Reg Anesth Pain Med*, 2005;30:446-451.
- Al-Metwalli RR, Mowafi HA, Ismail SA et al. – Effect of intra-articular dexmedetomidine on postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery. *Br J Anaesth*, 2008;3:395-399.
- Fu P, Wu Y, Wu H et al. – Efficacy of intra-articular cocktail analgesic injection in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *The Knee*, 2009;16:280-284.
- Menigaux C, Guignard B, Fletcher D et al. – Intraoperative small-dose ketamine enhances analgesia after outpatient knee arthroscopy. *Anesth Analg*, 2001;93:606-612.
- Dal D, Tetik O, Altunkaya H et al. – The efficacy of intra-articular ketamine for postoperative analgesia in outpatient arthroscopic surgery. *Arthroscopy*, 2004;20:300-305.
- Batra YK, Mhajan R, Bangalia SK – Bupivacaine/ketamine is superior to intra-articular ketamine analgesia following arthroscopic knee surgery. *Can J Anesth*, 2005;52:832-836.

11. Borner M, Bürkle H, Trojan S et al. – Intra-articular ketamine after arthroscopic knee surgery. Optimisation of postoperative analgesia. *Anaesthesist*, 2007;56:1120-1127.
12. Luft A, Mendes FF – S(+) Cetamina em baixas doses: atualização. *Rev Bras Anesthesiol*, 2005;55:460-469.
13. Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM et al. – Cetamina e analgesia preemptiva. *Rev. Bras. Anesthesiol*, 2004;54:739-744.
14. Bondok RS, El-Hady AM – Intra-articular magnesium is effective for postoperative analgesia in arthroscopic knee surgery. *Br J Anaesth*, 2006;3:389-392.
15. Elia N, Tramer MR – Ketamine and postoperative pain: a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain*, 2005;113:61-70.
16. Huskisson EC – Measurement of pain. *Lancet*, 1974;2:1127-1131.
17. Parker R, Stroom K, Schmitz L et al. – Efficacy of continuous intra-articular bupivacaine infusion for postoperative analgesia after anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med*, 2007;35:531-536.
18. Joshi GP, McCarroll SM, Cooney CM et al. – Intra-articular morphine for pain relief after knee arthroscopy. *J Bone Joint Surg*, 1992;74-B:749-751.
19. Reuben SS, Connelly NR – Postoperative Analgesia for Outpatient Arthroscopic Knee Surgery with intra-articular Clonidine. *Anesth Analg*, 1999;88:729-733.
20. Castro FE, Garcia JBS – Analgesia preemptiva com S(+) cetamina e bupivacaína peridural em histerectomia abdominal. *Rev Bras Anesthesiol*, 2005;55:28-39.
21. Carvalho WA, Lemônica L – Mecanismos Centrais de Transmissão e de Modulação da Dor. Atualização Terapêutica. *Rev Bras Anesthesiol*, 1998;48:221-241
22. Garcia JBS – Cetamina: uma nova leitura. *Prática Hospitalar*, 2007;53:1-5.
23. Schmid RL, Sandler NA, 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.
24. Ayesh EE, Jensen TS, Svensson P – Effects of intra-articular ketamine on pain and somatosensory function in temporomandibular joint arthralgia patients. *Pain*, 2008;137:286-294.
25. Rosseland LA, Stubhaug A, Sandberg L et al. – Intra-articular (IA) catheter administration of postoperative analgesics. A new trial design allows evaluation of baseline pain, demonstrates large variation in need of analgesics, and finds no analgesic effect of IA ketamine compared with IA saline. *Pain*, 2003;104:25-34.
26. Kress HG – The long-term antinociceptive effect of intratecal S(+) Ketamine in a patient with established morphine tolerance. *Anaesth Analg*, 2001;93:1018-1024.
27. Convery PN, Milligan KR, Quinn P et al. – Efficacy and uptake of ropivacaine and bupivacaine after single intra-articular injection in the knee joint. *Br J Anaesth*, 2001;87:570-576.
28. Svetovic G, Farzanegan F, Zmoos P et al. – Is the Combination of Morphine with Ketamine Better than Morphine Alone for Postoperative Intravenous Patient-Controlled Analgesia? *Int Anesth Res Soc*, 2008;106:287-293.
29. Samoladas EP, Chalids B, Fotiadis H et al. – The intra-articular use of ropivacaine for the control of post knee arthroscopy pain. *J Orthop Surg Res*, 2006;17:1-4.
30. Toftdahl K, Nikolajsen L, Haraldsted V et al. – Comparison of peri- and intra-articular analgesia with femoral nerve block after total knee arthroplasty: a randomized clinical trial. *Acta Orthop*, 2007;78:172-179.
31. Vendittoli PA, Makinsen P, Drolet P et al. – A multimodal analgesia protocol for total knee arthroplasty. A randomized, controlled study. *J Bone Joint Surg (Am)*, 2006;88:282-289.
32. Reilly KA, Beard DJ, Barker KL et al. – Efficacy of an accelerated recovery protocol for Oxford unicompartmental knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Knee*, 2005;12:351-357.
33. Ritter MA, Koehler M, Keating EM et al. – Intra-articular morphine and/or bupivacaine after total knee replacement. *J Bone Joint Surg (Br)* 1999;81:301-303.
34. Busch CA, Shore BJ, Bhandari R et al. – Efficacy of peri-articular multimodal drug injection in total knee arthroplasty. A randomized trial. *J Bone Joint Surg (Am)*, 2006;88:959-963.
35. Garcia JBS, Barbosa Neto JO, Vasconcelos JW et al. – Eficácia analgésica do uso de dose alta de morfina intra-articular em pacientes submetidos à artroplastia total de joelho. *Rev Bras Anesthesiol*, 2010;60:1-6.
36. Gupta A, Axelsson K, Alvin R et al. – Postoperative pain following knee arthroscopy: The effects of intra-articular ketorolac and/or morphine. *Reg Anesth Pain Med*, 1999;24:225-230.
37. Rosseland LA – No evidence for analgesic effect of intra-articular morphine after knee arthroscopy: A qualitative systematic review. *Reg Anesth Pain Med*, 2005;30:83-98.
38. Souza RH, Issy AM, Sakata RK – Analgesia intra-articular com morfina, bupivacaína ou fentanil após operação de joelho por videoartroscopia. *Rev Bras Anesthesiol*, 2002;52:34-39.
39. Carvalho Jr L, Rezende PM, Castro CAC et al. – Bupivacaine, epinephrine and morphine for post-total knee arthroplasty analgesia. *Rev Bras Ortop*, 2006;41:347-351.
40. Tuncer B, Babacan A, Arslan M – The pre-emptive analgesic effect of intra-articular bupivacaine in arthroscopic knee surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005;49:1373-1377.
41. Andrade MAP, Campos TVO, Silva BFA et al. – Avaliação prospectiva dos pacientes submetidos a artroplastia total do joelho com e sem colocação de dreno de sucção. *Rev Bras Ortop*, 2010;45:549-553.

**Resumen:** Guará Sobrinho H, Garcia JBS, Vasconcelos JW, Sousa JCA, Ferro LSG. ZEficacia Analgésica del Uso de la Dextrocetamina Intraarticular en Pacientes Sometidos a la Artroplastia Total de la Rodilla.

**Justificativa y objetivos:** La artroplastia total de la rodilla (ATR) está asociada a un significativo dolor postoperatorio. Muchos agentes de uso intraarticular (IA) han sido usados para la analgesia postoperatoria con resultados inconsistentes. El enantiómero cetamina S(+), la dextrocetamina, recién fue lanzado comercialmente con una potencia analgésica y menos efectos indeseados que la forma racémica. Un estudio prospectivo, experimental, aleatorio y doble ciego se realizó con el objetivo de evaluar la eficacia analgésica del uso de la dextrocetamina por vía intraarticular en pacientes sometidos a la ATR primaria.

**Método:** Se evaluaron 56 pacientes divididos en tres grupos: Grupo A (n = 19), que recibió 0,25 mg.kg<sup>-1</sup> de peso de dextrocetamina, diluido en 20 mL de solución fisiológica al 0,9%; Grupo B (n = 17) 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> de peso diluido de la misma forma; y Grupo C (n = 20), solamente con 20 mL de solución fisiológica al 0,9% intraarticular, inmediatamente después del término del procedimiento y de la colocación del drenaje. Todos los pacientes tuvieron acceso a la terapia analgésica de rescate, siendo usada solamente morfina endovenosa. Se evaluaron las 2, 6, 12 y 24 horas del postoperatorio, con la mensuración de la intensidad del dolor por la Escala Analógica Visual (EAV), el uso de la medicación de rescate por la evaluación del tiempo transcurrido entre la inyección intraarticular de la solución y la primera dosis de rescate, su consumo total a las 24 horas y los efectos adversos.

**Resultados:** Los grupos dextrocetamina obtuvieron menores puntajes de dolor cuando se les comparó con la solución salina. La menor dosis de dextrocetamina intraarticular (Grupo A: 0,25 mg.kg<sup>-1</sup>) usada, arrojó mejores puntajes de dolor y menos analgésico de rescate, con un tiempo de espera mayor para su solicitación. Los efectos adversos no fueron frecuentes. Los resultados con menores puntajes de dolor en los grupos que usaron la dextrocetamina son una tendencia, porque no hubo una significancia estadística entre los grupos.

**Conclusiones:** En este estudio y con esa muestra, el efecto analgésico de la dextrocetamina IA no rebasó la solución salina en el período del postoperatorio de la ATR.

**Descriptor:** ANALGESIA, Postoperatorio, intraarticular; ANALGESICO, Cetamina; CIRUGÍA, Ortopédica, artroplastia de rodilla; FARMACOLOGÍA, Isomeria.