



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Uso preventivo de cetamina nebulizada para controle da dor após amigdalectomia em crianças: estudo randômico e controlado



Hala S. Abdel-Ghaffar ^a, Amani H. Abdel-Wahab ^{a,*}, Mohammed M. Roushdy ^b
e Amira M.M. Osman ^c

^a Assiut University, Faculty of Medicine, Department of Anesthesia and Intensive Care, Assiut, Egito

^b Assiut University, Faculty of Medicine, Department of Ear, Nose and Throat, Assiut, Egito

^c Assiut University, South Egypt Cancer Institute, Department of Pediatric Oncology, Assiut, Egito

Recebido em 12 de novembro de 2018; aceito em 17 de março de 2019

Disponível na Internet em 28 de julho de 2019

PALAVRAS-CHAVE

Crianças;
Amigdalectomia;
Analgesia;
Cetamina IV;
Cetamina nebulizada

Resumo

Objetivos: A administração de cetamina por via inalatória através de nebulizador é relativamente nova e os estudos sobre este assunto são escassos. Nosso objetivo foi investigar a eficácia analgésica da cetamina nebulizada (1 e 2 mg.kg⁻¹) administrada 30 minutos antes da anestesia geral em crianças submetidas à amigdalectomia eletiva, em comparação com cetamina intravenosa (0,5 mg.kg⁻¹) e placebo (soro fisiológico).

Métodos: Cem crianças entre 7-12 anos foram randomicamente alocadas em quatro grupos (n=25) e receberam: soro fisiológico para controle (Grupo C); 0,5 mg.kg⁻¹ de cetamina intravenosa (Grupo C-IV); 1 mg.kg⁻¹ de cetamina nebulizada (Grupo C-N1); 2 mg.kg⁻¹ de cetamina nebulizada (Grupo C-N2). O desfecho primário foi o consumo total de analgésicos de resgate nas primeiras 24 horas de pós-operatório.

Resultados: O tempo médio para a primeira solicitação de analgésicos de resgate foi prolongado nos grupos C-N1 (400,9 ± 60,5 min, IC 95% 375,9-425,87) e C-N2 (455,5 ± 44,6 min, IC 95% 437,1-473,9) em comparação com o Grupo C-IV (318,5 ± 86,1 min, IC 95% 282,9-354,1) e o Grupo C (68,3 ± 21,9 min, IC 95% 59,5-77,1; *p* < 0,001), com uma diferença significativa entre os grupos C-N1 e C-N2 (*p* < 0,001). O consumo total de paracetamol IV nas primeiras 24 horas de pós-operatório foi reduzido no Grupo C-IV (672,6 ± 272,8 mg, IC 95% 559,9-785,2), Grupo C-N1 (715,6 ± 103,2 mg, IC 95% 590,4-840,8) e Grupo C-N2 (696,6 ± 133,3 mg, IC 95% 558,8-834,4) em comparação com o Grupo C (1153,8 ± 312,4 mg, IC 95% 1024,8-1282,8; *p* < 0,001). Não houve diferença entre os grupos de cetamina intravenosa e nebulizada (*p* = 0,312). Os pacientes dos grupos de cetamina intravenosa e nebulizada apresentaram escores VRS pós-operatórios menores, em comparação com o Grupo C (*p* < 0,001), sem diferenças entre os grupos C-IV, C-N1 ou C-N2 e sem efeitos adversos significativos.

* Autor para correspondência.

E-mail: amanihassan1976@yahoo.com (A.H. Abdel-Wahab).

KEYWORDS

Children;
Tonsillectomy;
Analgesia;
IV ketamine;
Nebulized ketamine

Conclusão: A administração preventiva de cetamina nebulizada foi eficaz no alívio da dor pós-amigdalectomia. Cetamina nebulizada pode ser considerada como uma via alternativa eficaz à cetamina IV.

© 2019 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Preemptive nebulized ketamine for pain control after tonsillectomy in children: randomized controlled trial

Abstract

Objectives: The administration of ketamine as nebulized inhalation is relatively new and studies on nebulized ketamine are scarce. We aimed to investigate the analgesic efficacy of nebulized ketamine (1 and 2 mg.kg⁻¹) administered 30 min before general anesthesia in children undergoing elective tonsillectomy in comparison with intravenous ketamine (0.5 mg.kg⁻¹) and saline placebo.

Methods: One hundred children aged (7-12) years were randomly allocated in four groups (n=25) receive; Saline Placebo (Group C), Intravenous Ketamine 0.5 mg.kg⁻¹ (Group K-IV), Nebulized Ketamine 1 mg.kg⁻¹ (Group K-N1) or 2 mg.kg⁻¹ (Group K-N2). The primary endpoint was the total consumption of rescue analgesics in the first 24 h postoperative.

Results: The mean time to first request for rescue analgesics was prolonged in K-N1 (400.9 ± 60.5 min, 95% CI 375.9-425.87) and K-N2 (455.5 ± 44.6 min, 95% CI 437.1-473.9) groups compared with Group K-IV (318.5 ± 86.1 min, 95% CI 282.9-354.1) and Group C (68.3 ± 21.9 min, 95% CI 59.5-77.1; *p* < 0.001), with a significant difference between K-N1 and K-N2 Groups (*p* < 0.001). The total consumption of IV paracetamol in the first 24 h postoperative was reduced in Group K-IV (672.6 ± 272.8 mg, 95% CI 559.9-785.2), Group K-N1 (715.6 ± 103.2 mg, 95% CI 590.4-840.8) and Group K-N2 (696.6 ± 133.3 mg, 95% CI 558.8-834.4) compared with Control Group (1153.8 ± 312.4 mg, 95% CI 1024.8-1282.8; *p* < 0.001). With no difference between intravenous and Nebulized Ketamine Groups (*p* = 0.312). Patients in intravenous and Nebulized Ketamine Groups showed lower postoperative VRS scores compared with Group C (*p* < 0.001), no differences between K-IV, K-N1 or K-N2 group and without significant adverse effects.

Conclusion: Preemptive nebulized ketamine was effective for post-tonsillectomy pain relief. It can be considered as an effective alternative route to IV ketamine.

© 2019 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Anestesiologia. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A amigdalectomia continua a ser o procedimento otorrinolaringológico pediátrico mais comum no mundo.¹ A dor pós-amigdalectomia é a complicação mais comum desse procedimento e, se não for adequadamente tratada, pode levar a várias complicações, como ingestão oral prejudicada, desidratação, necessidade de líquidos intravenosos (IV) e internação hospitalar prolongada.² Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), opioides sistêmicos, paracetamol e anestésicos locais têm sido comumente usados para o controle da dor pós-amigdalectomia em crianças.³⁻⁵ Porém, os opioides sistêmicos podem causar depressão respiratória, sedação ou náusea e vômito^{3,4} e os AINEs podem interferir no sangramento.⁶

A cetamina, um antagonista não competitivo do N-metil-D-aspartato (NMDA), atenua a hipersensibilidade central causada pela dor em doses subanestésicas (0,3 mg.kg⁻¹ ou

menos).⁷ A administração perioperatória de cetamina sistêmica e local melhorou a analgesia e reduziu o consumo de opioides no pós-operatório em uma grande variedade de procedimentos cirúrgicos, inclusive amigdalectomia.^{1,7} Considerando que a cetamina tem menos efeito na patência das vias aéreas e no *drive* respiratório, esse fármaco também pode ser a escolha ideal em crianças com apneia do sono.⁸

Cetamina intravenosa foi administrada como adjuvante ao fentanil⁹ ou paracetamol intravenoso¹⁰ em amigdalectomia e atenuou significativamente a dor pós-operatória. A inalação de cetamina nebulizada é uma nova via opcional de administração que é relativamente fácil de executar, sem agulha, e está associada à alta biodisponibilidade.¹¹

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia analgésica de duas doses de cetamina nebulizada (1 e 2 mg.kg⁻¹) administradas 30 minutos antes da anestesia geral em crianças submetidas à amigdalectomia em comparação direta com cetamina endovenosa (0,5 mg.kg⁻¹) e placebo em controles.

Pacientes e métodos

Inscrição e elegibilidade

Este ensaio clínico randômico, duplo-cego (pacientes e pesquisadores) e clinicamente controlado foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Assiut, Assiut, Egito (IRB nº 17300154, 27/12/2015). O estudo seguiu os regulamentos e as emendas da Declaração de Helsinque e assinatura em termo de consentimento livre e esclarecido foi obtida dos responsáveis legais pelos pacientes que participaram do estudo. O ensaio foi registrado antes da inscrição dos pacientes no ClinicalTrials.gov (NCT02720406). Cem pacientes ASA I-II de ambos os sexos, entre 7-12 anos e agendados para amigdalectomia eletiva (com ou sem adenoidectomia) sob anestesia geral foram incluídos neste estudo. Excluiu-se do estudo qualquer criança com distúrbio cardíaco, respiratório ou neuropsiquiátrico, aumento da pressão intracraniana ou intraocular e histórico de porfiria ou alergia conhecida aos medicamentos do estudo.

Randomização e caráter cego do estudo

A randomização foi feita de acordo com uma tabela de randomização gerada por computador e as alocações dos grupos inseridas em envelopes opacos selados. Cem pacientes foram alocados em quatro grupos (de 25 cada) para receber: soro fisiológico para controle (Grupo C); 0,5 mg.kg⁻¹ de cetamina intravenosa (Grupo C-IV); 1 mg.kg⁻¹ de cetamina nebulizada (Grupo C-N1); 2 mg.kg⁻¹ de cetamina nebulizada (Grupo C-N2). Um médico que desconhecia a alocação dos grupos preparou os medicamentos do estudo em seringas codificadas por cores. Todos os pacientes dos grupos estudados receberam os medicamentos do estudo tanto por via tanto inalatória quanto intravenosa, como protocolo do estudo. Soro fisiológico intravenoso foi administrado em todos os grupos, exceto no Grupo C-IV, que recebeu cetamina intravenosa. Nebulização com soro fisiológico foi administrada aos pacientes dos grupos controle e C-IV, enquanto cetamina nebulizada foi administrada aos pacientes dos grupos C-N1 e C-N2. Os medicamentos intravenosos do estudo foram diluídos com soro fisiológico a 0,9% até o volume de 2 mL e administrados após a indução da anestesia e antes da cirurgia. Os medicamentos inalatórios foram diluídos com soro fisiológico a 0,9% até um volume de 3 mL e administrados 30 min antes da indução da anestesia geral.

A nebulização foi feita com nebulizador hospitalar a jato padrão via máscara (Mxineb Nebulizer, com bico T + tubo 010-631, Flexicare Medical Ltd, Cynon Valley Business Park, Mountain Ash, País de Gales), com um fluxo contínuo de 100% oxigênio a 6 L min⁻¹ por 10 min. O anestesiológico, o cirurgião, o pessoal da coleta de dados e os responsáveis pelos pacientes eram cegados para a designação dos grupos de pacientes.

Protocolo e avaliações do estudo

No pré-operatório, todos os pacientes receberam o medicamento do estudo por via inalatória, de acordo com a designação do grupo de pacientes. Os pacientes foram monitorados durante a nebulização e por 30 min após seu término. A rotina de monitoração habitual incluiu pressão arterial não invasiva, saturação periférica de oxigênio, eletrocardiograma e dióxido de carbono no fim da expiração (Cardiicap II: Datex-Ohmeda, Helsinque, Finlândia). Todas as crianças receberam um creme com mistura eutética de anestésico local (Eutectic Mixture of Local Anesthetics [EMLA], Astra Zeneca, Londres, Inglaterra) para a canulação intravenosa, exceto quando contraindicado. Na chegada ao centro cirúrgico, o nível de sedação dos pacientes foi avaliado com uma escala de sedação de cinco pontos,¹² (1 = agitado, 2 = alerta, 3 = calmo, 4 = sonolento, 5 = sedado). Um escore ≥ 3 indicou sedação aceitável.

A técnica anestésica foi padronizada para todos os grupos. A anestesia foi induzida com propofol (2-3 mg.kg⁻¹), fentanil (1 µg.kg⁻¹) e atracúrio (0,5 mg.kg⁻¹) para relaxamento muscular. O tamanho do tubo endotraqueal com balão foi selecionado de acordo com a idade dos pacientes. A anestesia e o relaxamento muscular foram mantidos com sevoflurano em uma mistura de oxigênio/ar (50%/50%) e atracúrio a 0,15 mg.kg⁻¹ em intervalos fixos. Todos os pacientes receberam ventilação mecânica com ciclos volumétricos em configurações do ventilador que mantiveram a normocarbia. Antes da cirurgia, todos os pacientes receberam a solução do medicamento em estudo por via intravenosa, de acordo com a designação dos grupos. No intraoperatório, os pacientes receberam 15 mg.kg⁻¹ de paracetamol IV e 10 mL.kg⁻¹ de soro normal em infusão. No fim do procedimento, o bloqueio neuromuscular residual foi revertido com doses padrão de neostigmina e atropina. Os pacientes foram extubados acordados, na posição de recuperação e transportados para a Sala de Recuperação Pós-Anestésica (SRPA). O tempo de anestesia (tempo em minutos desde a indução da anestesia até sua interrupção) e o tempo de extubação (tempo em minutos desde a interrupção da anestesia até a extubação) foram registrados. Após exibirem as características de recuperação total, os pacientes foram transferidos para a enfermaria.

Os escores em uma escala de avaliação verbal de 0-4 (*Verbal Rating Scale* [VAS]: 0 = nenhuma dor, 1 = dor leve, 2 = dor moderada, 3 = dor intensa, 4 = dor excruciante) foram registrados na admissão à SRPA (valores de referência) e aos 30 min, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12 e 24 horas (h) de pós-operatório. Os pacientes receberam paracetamol intravenoso (IV) (15 mg.kg⁻¹) como analgesia de resgate, se solicitado e se os escores VRS fossem ≥ 2 . O tempo até a primeira solicitação de analgesia de resgate e o consumo total de analgésicos de resgate no pós-operatório foram registrados. Quaisquer eventos adversos perioperatórios, como hipotensão, hipertensão, bradicardia, taquicardia e dessaturação (SpO₂ < 92%), e pós-operatórios, como vômito, agitação, nistagmo, fotofobia, salivação excessiva e alucinação, foram tratados e registrados.

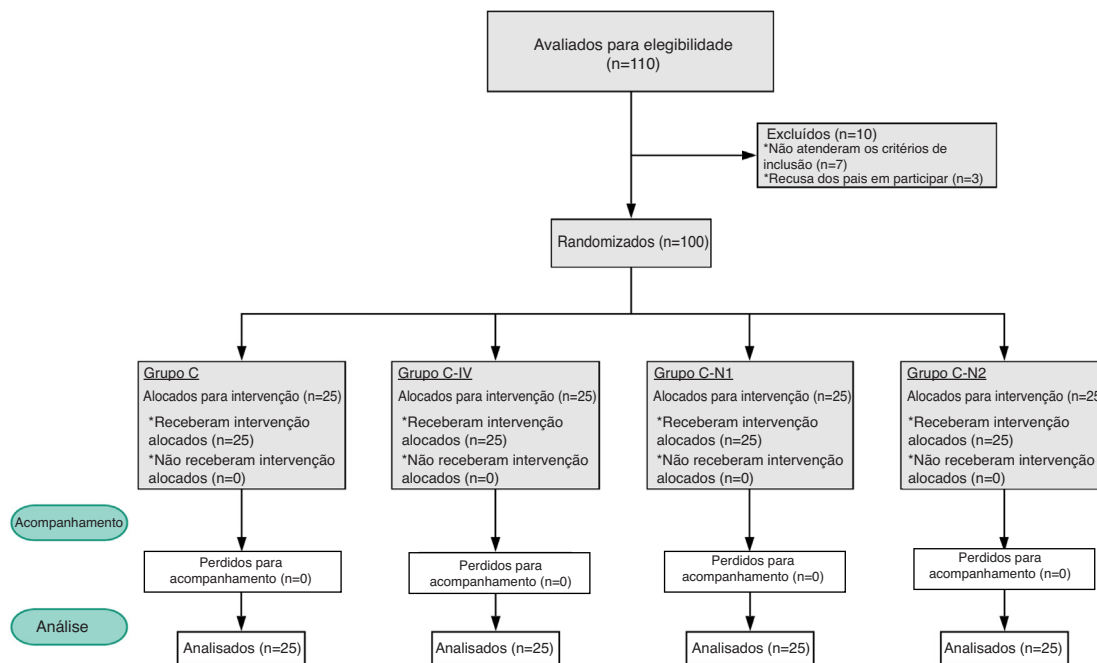


Figura 1 Fluxograma dos participantes. Grupo C: controle; C-IV: cetamina intravenosa ($0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$); C-N1: cetamina nebulizada (1 mg.kg^{-1}); C-N2: cetamina nebulizada (2 mg.kg^{-1}).

Análise estatística

Cálculo de potência

O desfecho primário foi o consumo total de analgésicos de resgate nas primeiras 24 h de pós-operatório. Os desfechos secundários foram escore verbal de dor no pós-operatório, tempo até a primeira solicitação de analgésicos de resgate, hemodinâmica, tempo até a extubação e efeitos adversos perioperatórios. Com base em pesquisas anteriores,^{9,10,13} com um poder de 80%, intervalo de confiança de 95% e erro bicaudal Tipo I de 5%, 21 pacientes em cada grupo seria o necessário para detectar uma diferença significativa no consumo médio total de analgésicos de resgate nas primeiras 24 h de pós-operatório entre os quatro grupos do estudo. Para compensar possíveis desistências, recrutamos 100 pacientes que foram igualmente distribuídos entre os grupos de estudo.

Testes estatísticos

O programa SPSS (Statistical Package for Social Science) versão 19 foi usado para a entrada e análise dos dados. Os dados foram expressos em média $\pm$ DP com intervalo de confiança de 95%, mediana (e variação) e número ou porcentagens para os dados categóricos. O teste de amostra única de Kolmogorov-Smirnov foi usado para testar a distribuição dos dados contínuos e, consequentemente, testes estatísticos paramétricos ou não paramétricos foram selecionados. As variáveis contínuas normalmente distribuídas foram avaliadas com a análise de variância simples com teste *post hoc* para comparações múltiplas. O teste de Kruskal-Wallis foi usado para comparar os dados não paramétricos e o teste de Mann-Whitney foi usado para a comparação entre dois grupos. Os dados categóricos foram analisados com o

teste qui-quadrado ou exato de Fisher, conforme apropriado; $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Dos 110 pacientes avaliados para elegibilidade, 100 foram selecionados e distribuídos igualmente em quatro grupos de estudo (fig. 1). A tabela 1 mostra as características demográficas e clínicas dos pacientes selecionados. Na chegada ao centro cirúrgico, os pacientes dos grupos designados para cetamina nebulizada apresentaram escores de sedação maiores do que os pacientes dos grupos cetamina-IV e controle ($p < 0,041$). Não houve diferença significativa entre os grupos C-N1 e C-N2 ($p = 0,763$). O tempo médio para a extubação foi de $7,6 \pm 1,32 \text{ min}$ (IC 95%: 7,1-8,1) no Grupo C vs. $6,2 \pm 1,50$ (5,6-6,8), $6,3 \pm 1,43$ (5,7-6,9) e $6,1 \pm 1,50$ (5,5-6,7) nos grupos C-IV, C-N1 e C-N2, respectivamente, ($p < 0,001$), sem diferença significativa entre os grupos designados para cetamina intravenosa e nebulizada ($p = 0,891$) (tabela 1).

A análise de sobrevivência de Kaplan-Meier do tempo sem analgesia demonstrou uma vantagem significativa dos grupos cetamina sobre o grupo controle (*log-rank* $p < 0,001$). O tempo médio até a primeira solicitação de analgésicos de resgate foi significativamente prolongado nos grupos C-N1 ($400,9 \pm 60,5 \text{ min}$, IC 95%: 375,9-425,87) e C-N2 ($455,5 \pm 44,6 \text{ min}$, IC 95%: 437,1-473,9), comparado com os grupos C-IV ($318,5 \pm 86,1 \text{ min}$, IC 95%: 282,9-354,1) e C ($68,3 \pm 21,9 \text{ min}$, IC 95%: 59,5-77,1; $p = 0,000$), com uma diferença significativa entre os grupos C-N1 e C-N2 ($p < 0,001$) (fig. 2). O consumo total de paracetamol nas primeiras 24 h de pós-operatório foi significativamente menor no Grupo C-IV ($672,6 \pm 272,8 \text{ mg}$, IC 95%:

$559,9\text{-}785,2$), Grupo C-N1 ($715,6 \pm 103,2 \text{ mg}$, IC 95%: $590,4\text{-}840,8$) e Grupo C-N2 ($696,6 \pm 133,3 \text{ mg}$, IC 95%: $558,8\text{-}$

Tabela 1 Demografia dos pacientes, dados clínicos e efeitos adversos no pós-operatório

Variável	Grupo C (n = 25)	Grupo C-IV (n = 25)	Grupo C-N1 (n = 25)	Grupo C-N2 (n = 25)	p-valor
Idade (anos)	10,4 ± 1,6 (9,7-11,1)	10,2 ± 1,7 (9,5-10,9)	10,9 ± 1,3 (10,4-11,4)	10,4 ± 1,7 (9,7-11)	0,263
Sexo (masculino/feminino)	12/13	11/14	13/12	12/13	0,852
Peso (kg)	32,3 ± 4,8 (31,9-40,9)	33,5 ± 9,8 (29,5-37,6)	36,4 ± 8,3 (33-39,9)	36,4 ± 10,95 (27,3-31,3)	0,362
ASA I/II	25/0	25/0	25/0	25/0	-
Tempo de anestesia (min)	27,1 ± 14,7 (21,2-32,9)	26,3 ± 10,1 (21,2-29,5)	27,6 ± 12,96 (22,2-32,9)	29,1 ± 11 (24,7-33,5)	0,584
Tempo de extubação (min)	7,6 ± 1,3 (7,1-8,2)	6,2 ± 1,50 (5,6-6,8)	6,3 ± 1,43 (5,7-6,9)	6,1 ± 1,50 (5,5-6,8)	0,001
Escore de sedação					0,041
Agitado	3	4	1	2	
Alerta	22	21	21	18	
Calmo	0	0	3	5	
Sonolento	0	0	0	0	
Sedado	0	0	0	0	
Mediana (intervalo)	2 (1-3)	2 (1-2)	2 (1-3)	2 (1-3)	
Efeitos adversos no pós-operatório: Vômito (n)	2	3	5	9	0,099

Dados expressos em média ± DP com intervalo de confiança de 95%, mediana (intervalo) e número.

ASA, estado físico de acordo com a classificação da *American Society of Anaesthesiologists* (ASA); C-IV, cetamina intravenosa (0,5 mg.kg⁻¹); C-N1, cetamina nebulizada (1 mg.kg⁻¹); C-N2, cetamina nebulizada (2 mg.kg⁻¹); Grupo C, controle; p < 0,05, diferença significativa vs. Grupo C.

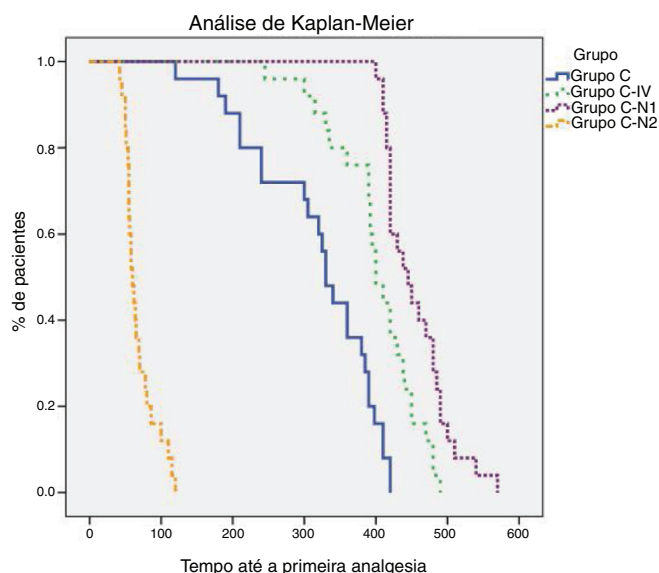


Figura 2 Curva de Kaplan-Meier para o tempo até a primeira solicitação de analgesia de resgate. Grupo C: controle; C-IV: cetamina intravenosa (0,5 mg.kg⁻¹); C-N1: cetamina nebulizada (1 mg.kg⁻¹); C-N2: cetamina nebulizada (2 mg.kg⁻¹).

834,4), comparado com o Grupo C (1.153,8 ± 312,4 mg, IC 95%: 1.024,8-1.282,8; p < 0.001). Não houve diferença significativa entre os grupos cetamina intravenosa e nebulizada (p = 0,312). O número de solicitações de analgesia de resgate pelos pacientes foi significativamente menor nos grupos C-N1, C-N2 e C-IV, comparado com o Grupo C (p < 0,001) (tabela 2).

Desde os 30 min após a admissão na SRPA até as primeiras 24 h de pós-operatório, os pacientes dos grupos cetamina intravenosa e nebulizada apresentaram escores VRS pós-operatórios significativamente menores, comparados com os do Grupo C (p < 0,001). Não houve diferença significativa entre os grupos C-IV, C-N1 ou C-N2 em qualquer momento de avaliação (tabela 3).

Não houve registro de diferenças significativas entre os grupos em relação aos sinais vitais hemodinâmicos no intraoperatório, inclusive pressão arterial não invasiva, frequência cardíaca ou saturação periférica de oxigênio (dados não apresentados).

Em relação aos efeitos adversos no pós-operatório, vômito ocorreu em 2, 3, 5 e 9 pacientes dos grupos C, C-IV, C-N1 e C-N2, respectivamente, (p = 0,099)

Tabela 2 Perfil da dor pós-operatória

Variável	Grupo C (n = 25)	Grupo C-IV (n = 25)	Grupo C-N1 (n = 25)	Grupo C-N2 (n = 25)	p-valor
Tempo até primeira solicitação de analgesia de resgate (min)	68,3 ± 21,9 (59,5-77,1)	318,5 ± 86,1 (282,9-354,1)	400,9 ± 60,5 (375,9-425,9)	455,5 ± 44,6 (437,1-473,9)	<0,001
Dose total de analgesia de resgate (paracetamol IV) (mg)	1.153,8 ± 312,4 (1.024,8-1.282,8)	672,6 ± 272,8 (559,9-785,2)	715,6 ± 103,2 (590,4-840,8)	696,6 ± 133,3 (558,8-834,4)	<0,001
Número de solicitações de analgésicos pelos pacientes					<0,001
Uma	0	14	18	18	
Duas	12	9	7	7	
Três	15	0	0	0	

Dados expressos em média ± DP com intervalo de confiança de 95% e número. C-N1, cetamina nebulizada (1 mg.kg⁻¹); C-N2, cetamina nebulizada (2 mg.kg⁻¹); C-IV, cetamina intravenosa (0,5 mg.kg⁻¹); Grupo C, controle; p < 0,05, diferença significativa vs. Grupo C.

Tabela 3 Escore VRS para dor pós-operatória (*Verbal Rating Pain Scale* – VRS)

	Grupo C (n = 25)	Grupo C-IV (n = 25)	Grupo K N1 (n = 25)	Grupo C-N2 (n = 25)	p-valor
VRS 0min	0 (0-1)	00	00	00	NA
VRS 30min	1 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-1)	<0,03
VRS 1h	1 (0-3)	1 (0-2)	1 (0-2)	0 (0-2)	<0,03
VRS 2h	2 (1-3)	1 (0-3)	1 (0-2)	1 (0-2)	<0,001
VRS 3h	2 (1-4)	1 (0-4)	1 (0-2)	1 (0-2)	<0,001
VRS 4h	2 (1-4)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	<0,001
VRS 5h	2 (1-3)	1 (0-3)	1 (1-3)	1 (1-3)	<0,001
VRS 6h	2 (1-3)	1 (0-3)	1 (1-2)	1 (0-3)	<0,001
VRS 12h	2 (1-3)	1 (0-3)	1 (0-2)	1 (0-2)	<0,001
VRS 24h	2 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-3)	<0,02

Dados expressos em mediana e intervalo.

C-N1, cetamina nebulizada (1 mg.kg⁻¹); C-N2, cetamina nebulizada (2 mg.kg⁻¹);

C-IV, cetamina intravenosa (0,5 mg.kg⁻¹); Grupo C, controle; p < 0,05, diferença significativa vs. Grupo C; NA, não aplicável.

(tabela 1). Nenhum paciente deste estudo apresentou hipertensão, taquicardia, aumento de secreções, tontura, alucinações ou agitação ao despertar.

Discussão

Os principais achados deste estudo foram que, comparada com o soro fisiológico, a cetamina tanto intravenosa (0,5 mg.kg⁻¹) quanto nebulizada (1 e 2 mg.kg⁻¹) prolongou de modo significativo o tempo até a primeira solicitação de analgesia de resgate, reduziu o consumo de analgésicos e os escores de dor nas primeiras 24h de pós-operatório. Comparada com a cetamina intravenosa, a cetamina nebulizada prolongou significativamente o tempo até a primeira solicitação de analgesia de resgate, de forma dose-dependente, com consumo de analgésicos e escores de dor comparáveis no pós-operatório e sem eventos adversos significativos.

Esses achados estão de acordo com os de vários estudos que comprovaram que a cetamina pode ser um valioso analgésico preventivo, adjuvante a vários fármacos e técnicas analgésicas.^{1,9,10} Cho et al., em uma metanálise sistêmica, descobriram que a cetamina local e sistêmica reduziu

eficazmente a dor pós-operatória e o consumo de analgésicos após amigdalectomia.¹ Elshammaa et al. mostraram em seu estudo que a cetamina IV (0,5 mg.kg⁻¹) foi um adjuvante eficaz ao fentanil em crianças submetidas à amigdalectomia, que reduziu a dor pós-operatória sem retardar a alta hospitalar.⁹ Kimiaei et al. mostraram que a combinação intravenosa de paracetamol e cetamina em dosagem baixa (0,25 mg.kg⁻¹) reduziu a dor após amigdalectomia, comparada com a analgesia apenas com paracetamol.¹⁰

A administração de cetamina por via inalatória é relativamente nova e os estudos sobre a cetamina nebulizada são escassos. Porém, esses estudos mostraram a eficácia da cetamina na redução da dor de garganta pós-operatória em adultos¹⁴ e como pré-medicação sedativa em crianças.^{15,16} A administração de cetamina por via inalatória resulta em sua queda rápida na circulação sistêmica ao ser absorvida pela mucosa nasal e faríngea.¹¹ Sua captação é mais rápida do que por qualquer outra via, exceto a intravenosa, pois 70% da cetamina inalada são absorvidos diretamente pelos alvéolos e caem na circulação (via rápida) e 30% do fármaco são absorvidos lentamente pela mucosa gastrointestinal ou pulmonar.¹¹ Similarmente, descobrimos neste estudo que a administração de cetamina nebulizada reduziu o consumo de paracetamol IV e os escores de dor no pós-operatório,

tanto quanto a cetamina IV. No entanto, descobrimos que a inalação de cetamina prolongou o tempo até a primeira solicitação de analgesia no pós-operatório, de forma mais significativa do que a administração IV e de maneira dose-dependente. Zanaty e Metainy e Abdel-Ghaffar et al., em seus estudos clinicamente randomizados, confirmaram a eficácia analgésica da cetamina nebulizada no período pós-operatório imediato (1-2 h).^{15,16} Porém, esses dois estudos foram conduzidos para avaliar a eficácia da pré-medicação sedativa com cetamina nebulizada, os participantes eram mais jovens do que os nossos, os procedimentos cirúrgicos eram diferentes de amigdalectomia e os períodos de acompanhamento no pós-operatório eram mais curtos. Estudos adicionais sobre a eficácia analgésica da inalação de cetamina para amigdalectomia são necessários na população tanto adulta quanto pediátrica.

As duas doses de cetamina nebulizada usadas neste estudo foram selecionadas com base em estudos prévios.^{15,16} Estudos adicionais para descobrir a dose analgésica de cetamina por via inalatória são necessários.

Efeitos adversos psicomiméticos são as limitações mais desagradáveis para a administração de cetamina, tais como alucinações, tonturas e pesadelos.³ Contudo, esses efeitos adversos não são comuns com doses subanestésicas.³ Dahmani et al. verificaram em sua metanálise sistemática que a incidência de eventos adversos psicomiméticos no grupo cetamina foi baixa e que o grau de sedação e a incidência de efeitos adversos, em geral, foram semelhantes entre o grupo controle e o grupo cetamina, quando uma dose baixa de cetamina foi usada durante a anestesia.¹⁷ Similarmente, não encontramos em nosso estudo diferenças significativas referentes à incidência de efeitos adversos entre os grupos.

A ingestão de sangue e a irritação faríngea, além dos efeitos emetogênicos da analgesia com opioides no pós-operatório, são responsáveis pela alta incidência de vômito (40%-65%) após amigdalectomia pediátrica.^{18,19} Estudos anteriores relataram que a cetamina não tem efeito emetogênico e que os pacientes que receberam cetamina apresentaram uma baixa incidência de náusea e vômito no pós-operatório.^{1,17} Esse efeito positivo de cetamina na êmese foi atribuído à sua eficácia em reduzir o consumo de opioides no pós-operatório.^{19,20} Em contraste, não encontramos neste estudo uma diferença significativa na incidência de vômito no período pós-operatório entre os grupos cetamina e controle. Nossa conduta de usar paracetamol IV para analgesia pós-operatória pode ser um fator contribuinte.

Neste estudo, os pacientes do grupo controle apresentaram um tempo médio significativamente longo de extubação, comparados com aqueles que receberam cetamina intravenosa e nebulizada. Podemos atribuir esse achado ao efeito analgésico intraoperatório de cetamina, que pode ter reduzido o consumo de anestésico nesse período e produzido um rápido perfil de recuperação nos grupos cetamina.

Uma limitação deste estudo foi não termos avaliado os níveis séricos de cetamina para provar o efeito local da analgesia com cetamina nebulizada em amigdalectomia. Mais estudos clínicos e farmacocinéticos de cetamina nebulizada (1 e 2 mg.kg⁻¹) na população pediátrica são necessários.

Conclusão

A cetamina nebulizada (1 e 2 mg.kg⁻¹) administrada antes da amigdalectomia prolongou significativamente o tempo até a primeira solicitação de analgesia de resgate de forma dose-dependente, reduziu os escores de dor e o consumo de analgésico nas primeiras 24 h de pós-operatório, sem efeitos adversos significativos. A nebulização com cetamina pode ser considerada uma via opcional quando a administração de cetamina IV for difícil ou inadequada.

Financiamento

Os autores declaram que não receberam nenhum fundo de nenhuma agência e que assumiram o custo total de suas despesas. Registro no ClinicalTrials.gov: NCT02720406.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Aos colegas do centro cirúrgico, da SRPA e da enfermaria otorrinolaringológica pela sua cooperação na coleta dos dados.

Referências

1. Cho HK, Kim KW, Jeong YM, et al. Efficacy of ketamine in improving pain after tonsillectomy in children: meta-analysis. *PLOS ONE*. 2014;9:e101259.
2. White MC, Nolan JA. An evaluation of pain and postoperative nausea and vomiting following the introduction of guidelines for tonsillectomy. *Paediatr Anaesth*. 2005;15:683-8.
3. Hasnain F, Janbaz KH, Qureshi MA. Analgesic effect of ketamine and morphine after tonsillectomy in children. *Pak J Pharm Sci*. 2012;25:599-606.
4. Umuroglu T, Eti Z, Ciftci H, et al. Analgesia for adenotonsillectomy in children: a comparison of morphine, ketamine, and tramadol. *Paediatr Anaesth*. 2004;14:568-73.
5. Grainger J, Saravanappa N. Local anesthetic for post-tonsillectomy pain: a systemic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2008;33:411-9.
6. Plante J, Turgeon AF, Zarychanski R, et al. Effect of systemic steroids on post-tonsillectomy bleeding and reinterventions: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2012;45:e5389.
7. Gorlin AW, Rosenfeld DM, Ramakrishna H. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016;32:160-7.
8. Khetani J, Madadi P, Sommer DD, et al. Apnea in young children treated with opioids after adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea syndrome: a prospective study. *Paediatr Drugs*. 2012;14:411-5.
9. Elshammaa N, Chidambaran V, Housny W, et al. Ketamine as an adjunct to fentanyl improves postoperative analgesia and hastens discharge in children following tonsillectomy - a prospective, double-blinded, randomized study. *Paediatr Anaesth*. 2011;21:1009-14.

10. Kimiaei Asadi H, Nikooseresht M, Noori L, et al. The effect of administration of ketamine and paracetamol versus paracetamol singly on postoperative pain, nausea and vomiting after pediatric adenotonsillectomy. *Anesth Pain Med.* 2016;6:e31210.
11. Jonkman K, Duma A, Olofsen E, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of inhaled esketamine in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 2017;127:675–83.
12. Wilton NC, Leigh J, Rosen DR, et al. Pre-anesthetic sedation of preschool children using intranasal midazolam. *Anesthesiology.* 1988;69:972–5.
13. Conceição DAMJ, Bruggemann DA, Conceição D. Effect of an intravenous single dose of ketamine on postoperative pain in tonsillectomy patients. *Paediatr Anaesth.* 2006;16:962–7.
14. Rajan S, Malayil GJ, Varghese R, et al. Comparison of usefulness of ketamine and magnesium sulfate nebulizations for attenuating postoperative sore throat, hoarseness of voice, and cough. *Anesth Essays Res.* 2017;11:287–93.
15. Zanaty OM, Metainy ELSA. A comparative evaluation of nebulized dexmedetomidine, nebulized ketamine, and their combination as premedication for outpatient pediatric dental surgery. *Anesth Analg.* 2015;121:167–71.
16. Abdel-Ghaffar HS, Kamal SM, El Sherif FA, et al. Comparison of nebulized dexmedetomidine, ketamine, or midazolam for premedication in preschool children undergoing bone marrow biopsy. *Br J Anaesth.* 2018;121:445–52.
17. Dahmani S, Michelet D, Abback PS, et al. Ketamine for perioperative pain management in children: a meta-analysis of published studies. *Paediatr Anaesth.* 2011;21:636–52.
18. Kovac AL. Management of postoperative nausea and vomiting in children. *Paediatr Drugs.* 2007;9:47–69.
19. Wong I, St John-Green C, Walker SM. Opioid-sparing effects of perioperative paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children. *Paediatr Anaesth.* 2013;23:475–95.
20. Vadivelu N, Schermer E, Kodumudi V, et al. Role of ketamine for analgesia in adults and children. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2016;32:298–306.