

Avaliação da S(+) Cetamina por Via Oral Associada à Morfina no Tratamento da Dor Oncológica*

Assessment of Oral S(+) Ketamine Associated with Morphine for the Treatment of Oncologic Pain

Pedro Ishizuka¹, João Batista Santos Garcia, TSA², Rioko Kimiko Sakata, TSA³, Adriana Machado Issy⁴, Sílvia Letícia Müllich⁵

RESUMO

Ishizuka P, Garcia JBS, Sakata RK, Issy AM, Müllich SL — Avaliação da S(+) Cetamina por Via Oral Associada à Morfina no Tratamento da Dor Oncológica.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A morfina é muito usada para o alívio da dor oncológica. Entretanto, pode ocorrer tolerância com seu uso prolongado. A associação de antagonista de receptores NMDA pode diminuir ou retardar esse fenômeno. A S(+) cetamina parece ser mais potente e com menos efeitos colaterais. O objetivo deste estudo foi avaliar a ação da S(+) cetamina associada à morfina no tratamento da dor oncológica.

MÉTODO: Foram avaliados, de forma duplamente encoberta, 30 pacientes divididos em dois grupos. Os do G1 receberam 10 mg de morfina a cada seis horas, associada a 10 mg de S(+) cetamina a cada oito horas, por via oral. Os do G2 receberam 10 mg de morfina a cada seis horas, associada ao placebo a cada oito horas, por via oral. A dose de morfina foi aumentada em 5 mg, quando necessário. A intensidade da dor foi avaliada por meio de escala verbal.

RESULTADOS: A porcentagem de dor ausente e leve foi semelhante nos grupos (G1 = 0 e G2 = 0 no M0; G1 = 22,2 e G2 = 53,8 no M1; G1 = 22,2 e G2 = 61,5 no M2; G1 = 44,6 e G2 = 61,5 no M3; e G1 = 44,5 e G2 = 53,8 no M4); teste do Qui-quadrado. Foi observada porcentagem de alívio moderado e completo semelhante nos grupos (G1 = 33,4 e G2 = 53,9 após uma semana; G1 = 44,4 e G2 = 69,2 após duas semanas; G1 = 66,6 e G2 = 69,2 após três semanas; G1 = 55,6 e G2 = 53,9 após quatro semanas); teste do Qui-

quadrado. A necessidade de aumento da dose de morfina foi semelhante nos dois grupos (G1 = 2,22 e G2 = 2,15), teste de Mann-Whitney.

CONCLUSÕES: Não foi observado aumento do efeito analgésico com 10 mg de S(+) cetamina, administrada a cada oito horas por via oral associada à morfina no tratamento da dor oncológica.

Unitermos: ANALGÉSICOS, Opióides: morfina; cetamina; DOR, Oncológica.

SUMMARY

Ishizuka P, Garcia JBS, Sakata RK, Issy AM, Müllich SL — Assessment of Oral S(+) Ketamine Associated with Morphine for the Treatment of Oncologic Pain.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Morphine is used frequently to treat oncologic pain. However, tolerance may develop with prolonged use. The association of a NMDA receptor antagonist may reduce or delay the onset of tolerance. S(+) ketamine seems to be more potent and with fewer side effects. The aim of this study was to evaluate the association of S(+) ketamine and morphine in the treatment of oncologic pain.

METHODS: Thirty patients, randomly divided in two groups, participated in this double-blind study. Patients in G1 received 10 mg of morphine PO every 6 hours and 10 mg of S(+) ketamine PO every 8 hours. Patients in G2 received 10 mg of morphine PO every 6 hours and placebo PO every 8 hours. The dose of morphine was adjusted by 5 mg increments whenever necessary. Pain severity was evaluated through a verbal scale.

RESULTS: The percentage of no pain and mild pain was similar in both groups (G1 = 0 and G2 = 0 at M0; G1 = 22.2 and G2 = 53.8 at M1; G1 = 22.2 and G2 = 61.5 at M2; G1 = 44.6 and G2 = 61.5 at M3; and G1 = 44.5 and G2 = 53.8 at M4); Chi-square test. The percentage of moderate relief and complete relief was similar in both groups (G1 = 33.4 and G2 = 53.9 after one week; G1 = 44.4 and G2 = 69.2 after two weeks; G1 = 66.6 and G2 = 69.2 after three weeks; and G1 = 55.6 and G2 = 53.9 after four weeks); Chi-square test. The need to increase the dose of morphine was also similar in both groups (G1 = 2.22 and G2 = 2.15); Mann-Whitney test.

CONCLUSIONS: We did not observe an increase on the analgesic effects of morphine with the association of 10 mg of S(+) ketamine PO in the treatment of oncologic pain.

Key Words: ANALGESICS, Opioids: morphine; ketamine; PAIN, oncologic.

* Recebido de (**Received from**) Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.

1. Pós-Graduando da Disciplina de Anestesiologia da EPM-UNIFESP
2. Professor Adjunto da Universidade Federal do Maranhão. Responsável pelo Serviço de Dor do Instituto Maranhense de Oncologia e do Ambulatório de Dor - UFMA
3. Professora Adjunta, Responsável pelo Setor de Dor da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da UNIFESP
4. Professora Adjunta da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da UNIFESP
5. Graduanda da Universidade Federal do Maranhão

Apresentado (**Submitted**) em 14 de março de 2006
Aceito (**Accepted**) para publicação em 23 de outubro de 2006

Endereço para correspondência (**Correspondence to**):
Dra. Rioko Kimiko Sakata
Rua Três de Maio, 61/51
Vila Clementino
04044-020 São Paulo, SP
E-mail: riokoks.dcir@epm.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2007

INTRODUÇÃO

Embora muitos sintomas possam estar presentes nos pacientes com câncer, a dor é o mais freqüente e o mais temido e pode ocorrer em qualquer fase da doença¹⁻³. Atualmente, ela ocorre em cerca de 8 milhões de pacientes em todo o mundo, acometendo até 80% dos pacientes durante os vários estágios da doença neoplásica. É descrita como dor moderada por metade dos pacientes e como insuportável em 30% dos casos⁴.

O uso de fármacos por via oral é o método mais utilizado para diminuir o sofrimento causado pela dor do câncer e, quando usado de forma correta proporciona resultado satisfatório para a maioria dos pacientes^{5,6}. Dentro desse contexto, os opióides são os analgésicos de mais destaque e são usados amplamente; contudo, durante a sua administração crônica e também após exposições agudas, pode-se observar a ocorrência de tolerância. A tolerância é definida classicamente como uma diminuição progressiva do efeito analgésico, explicando uma necessidade de doses cada vez maiores para alcançar o mesmo efeito farmacológico^{7,8}.

Vários estudos mostraram que o glutamato, através de sua ação no receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), desempenha um papel central e de extrema importância no desenvolvimento e na manutenção dos estados de hiperexcitabilidade central, traduzidos por hiperalgesia, alodinia e dor espontânea. Além disso, os antagonistas de receptores NMDA estão relacionados com a prevenção de tolerância e aumento do efeito da analgesia produzida pelos opióides. Apesar de os mecanismos precisos pelos quais os receptores NMDA participam do desenvolvimento de tolerância não estarem totalmente elucidados, essa é uma linha de pesquisa ativa e vários são os antagonistas estudados, como a cetamina⁹⁻¹³.

A cetamina é um fármaco que foi muito utilizado na prática da anestesia, mas os efeitos psicomiméticos tornaram-se um fator limitante ao seu emprego em larga escala e o seu uso clínico foi se tornando cada vez mais restrito. A partir da década de 90 foi descoberta sua propriedade de bloquear a sensibilização central por estímulos nociceptivos e há pouco tempo foi introduzido o seu isômero levógiro na prática clínica, com a vantagem de provocar menos efeitos colaterais. Isso fez ressurgir um interesse cada vez maior por esse fármaco, expandindo e desvendando novas possibilidades, sobretudo na terapêutica de processos dolorosos crônicos, como a dor neuropática e oncológica^{14,15}.

A cetamina bloqueia os receptores NMDA e a sua forma levógiro, a S(+) cetamina, apresenta estereosseletividade pelo receptor NMDA quatro vezes maior que o isômero dextrógiro, o que justifica maior potência analgésica da S(+) cetamina em relação a cetamina dextrógiro e particularmente a cetamina racêmica. Um detalhe importante é que

o efeito analgésico da cetamina é observado em pequenas doses e caracteristicamente subanestésicas¹⁶.

Alguns estudos foram realizados mostrando que a cetamina pode prevenir a hiperalgesia e a tolerância induzida pelos opióides, além de potencializar seus efeitos analgésicos. A cetamina associada a um opióide proporciona analgesia mais prolongada que com uso isolado de medicamentos. Em baixas doses, a cetamina não provoca efeitos hemodinâmicos ou depressores respiratórios, não sendo também freqüente ocorrer efeito psicomimético ou sedação¹⁷. Além disso, foi demonstrado que a cetamina em baixas doses é segura, sendo potente adjuvante dos opióides tanto na qualidade do alívio da dor quanto na redução da quantidade de opióide consumida¹⁸.

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia analgésica da S(+) cetamina por via oral associada ao uso de morfina no controle da dor crônica oncológica.

MÉTODO

Após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP e do Hospital Universitário de São Luís, MA, foi realizado estudo prospectivo, aleatório e duplamente encoberto em pacientes adultos com diagnóstico de neoplasia maligna de qualquer natureza com dor intensa, além daqueles que estavam em vigência de uso de opióide fraco como codeína ou tramadol sem alívio completo.

Foram excluídos do estudo os pacientes que se recusaram a participar, aqueles que já estavam usando analgésicos do 3º grau da escada analgésica proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) – morfina, metadona, oxicodona ou fentanil transdérmico e, ainda, aqueles com incapacidade física ou de compreensão para a participação nesta pesquisa. Após explicação dos objetivos da pesquisa e assinatura do termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foi preenchida uma ficha-protocolo na primeira consulta (M₀). Cada paciente foi seguido individualmente por meio de entrevistas subsequentes durante quatro semanas, no 7º, 14º, 21º e no 28º dia (M₇, M₁₄, M₂₁ e M₂₈, respectivamente).

Não foi permitido ao paciente o uso de qualquer medicamento ou técnica analgésica além daqueles do estudo.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: G1 (n = 15) – receberam por via oral morfina na dose de 10 mg a cada seis horas, reajustada para quatro horas conforme a necessidade, associada a 10 mg de S(+) cetamina, por via oral a cada oito horas; G2 (n = 15) – receberam por via oral morfina na dose de 10 mg a cada seis horas, reajustada para quatro horas conforme a necessidade, associada a solução oral de placebo administrado a cada oito horas. Quando houve necessidade, foi aumentada a dose de morfina (5 mg), em cada avaliação realizada a cada sete dias, durante as quatro semanas do estudo.

A intensidade da dor foi avaliada por meio da escala verbal, na qual os pacientes utilizavam os descritores dor ausente = 0, leve = 1, moderada = 2 e intensa = 3.

A verificação do controle da dor foi obtida por meio dos dados presentes no diário de dor, entregue ao paciente desde a primeira consulta, para avaliação domiciliar de seu quadro doloroso e incluía os seguintes dados: alívio da dor (alívio ausente = 0; alívio pequeno = 1; alívio moderado = 2; alívio completo = 3), ocorrência de efeitos adversos, intensidade da dor por meio da escala verbal e prescrição analgésica em cada retorno.

Para análise estatística dos resultados foram utilizados testes paramétricos e não-paramétricos, levando-se em consideração a natureza das variáveis estudadas.

O teste *t* de Student foi utilizado para comparar entre os grupos as variáveis peso e altura, o teste Exato de Fisher para comparar a variável sexo entre os grupos e o teste de Mann-Whitney com a finalidade de comparar os grupos em relação à idade e ao número de solicitações de resgate de morfina. Usou-se ainda o teste Qui-quadrado comparando os grupos em relação à intensidade da dor pela escala verbal nos diferentes momentos e na ocorrência de efeitos colaterais.

Quando da utilização de testes paramétricos foram adotados média e desvio-padrão com o objetivo de avaliar variabilidade dos valores obtidos. Para determinar os fatores de associação considerou-se como significativo do ponto de vista estatístico $p < 0,05$ e intervalo de confiança de 95%.

RESULTADOS

Dos 30 pacientes, dois foram excluídos por abandono do tratamento e seis por terem evoluído a óbito durante a coleta de dados. Por fim, 22 foram incluídos por terem comparecido a todos os retornos previamente agendados constituindo, assim, a população deste trabalho.

Os dados demográficos dos pacientes incluídos encontram-se expressos na Tabela I.

Metástases foram encontradas em 55,6% (5/9) dos pacientes de G1 e em 46,1% (6/13) dos pacientes de G2. Foi observado que 100% (9/9) dos pacientes do G1 e 69,2% (9/13) dos pacientes do G2 realizaram tratamento antineoplásico prévio. A localização dos tumores foi apresentada na Tabela II.

A maioria dos pacientes de ambos os grupos tinha dor em mais de um local (77,8% no G1 e 76,9% no G2). A dor foi caracterizada como sendo do tipo nociceptiva em 44,4% do G1 e 38,4% do G2; neuropática em 55,6% do G1 e 46,2% do G2; e mista em 15,4% do G2. Havia recebido tratamento prévio para dor 88,9% do G1 e 92,3% do G2 (Tabela III).

Todos os pacientes incluídos apresentavam dor no momento da primeira consulta. A intensidade da dor obtida pela escala verbal encontra-se expressa na Tabela IV.

Foi observado alívio moderado ou completo em 33,4% dos pacientes do G1 e 53,9% dos pacientes do G2 após uma semana; 44,4% do G1 e 69,2% do G2 após 14 dias; 66,6% do G1 e 69,2% do G2 após 21 dias; e 55,6% do G1 e 53,9% do G2 após 28 dias. Essas diferenças não foram significativas pela análise estatística (Tabela V).

O número médio de vezes em que foram necessários reajustes da dose de morfina por paciente foi de $2,2 \pm 1,2$ no G1 e $2,1 \pm 1,2$ no G2, e a diferença estatística não foi significativa (teste de Mann-Whitney, $p = 1,00$).

A ocorrência de efeitos colaterais foi relatada pela maioria dos pacientes de ambos os grupos em todos os momentos da avaliação. Mais de um efeito colateral foi citado por um mesmo paciente. Não foi observada diferença estatística entre os grupos (teste do Qui-quadrado) (Tabela VI).

Tabela I – Dados Demográficos

Variáveis	G1		G2		p
	n	%	n	%	
Idade (anos)*	59,3 ± 14,6		59,2 ± 12,9		0,98
Intervalo	39 - 80		31 - 78		
Sexo					0,41
Feminino	6	66,7	6	46,2	
Masculino	3	33,3	7	53,8	
Peso (kg)*	58,7 ± 6,3		53,9 ± 11,4		0,31
Intervalo	47 - 75		37 - 76		
Altura (cm)*	162,5 ± 8,4		162,5 ± 8,6		0,99
Intervalo	150 - 179		150 - 180		

*Valores expressos em Média ± DP

p = estatística significativa, $p \leq 0,05$; teste de Mann-Whitney (idade); teste Exato de Fisher (sexo); teste *t* de Student (peso e altura)

Tabela II – Localização da Neoplasia Maligna, Presença de Metástase e Tratamento Antineoplásico

	G1		G2	
	n	%	n	%
Tumor primário				
Cabeça e pescoço	2	22,2	2	15,4
Trato gastrointestinal	-	-	2	15,4
Sistema respiratório	-	-	1	7,7
Mama	-	-	2	15,4
Sistema genitourinário	7	77,8	6	46,1
Metástase				
Sim	5	55,6	6	46,1
Não	3	33,3	3	23,1
Não avaliada	1	11,1	4	30,8
Tratamento antineoplásico prévio				
Sim	9	100	9	69,2
Não	-	-	4	30,8

G1: n = 9; G2: n = 13; n = número de pacientes

Tabela III – Local e Tipo da Dor e Tratamento Prévio para Dor

	G1		G2	
	n	%	n	%
Local da dor				
Único	2	22,2	3	23,1
Mais de um	7	77,8	10	76,9
Tipo de dor				
Mista	-	-	2	15,4
Neuropática	5	55,6	6	46,2
Nociceptiva	4	44,4	5	38,4
Tratamento antiálgico prévio				
Sim	8	88,9	12	92,3
Não	1	11,1	1	7,7

G1: n = 9; G2: n = 13; n = número de pacientes

Tabela IV – Intensidade da Dor Avaliada pela Escala Verbal

	G1		G2		p
	n	%	n	%	
M0					
Ausente e leve	-	-	-	-	0,09
Moderada e intensa	9	100	13	100	
M1					
Ausente e leve	2	22,2	7	53,8	0,29
Moderada e intensa	7	77,8	6	46,2	
M2					
Ausente e leve	2	22,2	8	61,5	0,16
Moderada e intensa	7	77,8	5	38,5	
M3					
Ausente e leve	4	44,6	8	61,5	0,72
Moderada e intensa	5	55,4	5	38,5	
M4					
Ausente e leve	4	44,5	7	53,8	0,66
Moderada e intensa	5	55,5	6	46,2	

n = número de pacientes; p = estatística significativa; p ≤ 0,05, teste do Qui-quadrado

Tabela V – Alívio da Dor dos Pacientes

	G1		G2		p
	n	%	n	%	
M7					
Ausente e pequeno	6	66,6	6	46,1	0,60
Moderada e completo	3	33,4	7	53,9	
M14					
Ausente e pequeno	5	55,6	4	30,8	0,47
Moderada e completo	4	44,4	9	69,2	
M21					
Ausente e pequeno	3	33,4	4	30,8	0,89
Moderado e completo	6	66,6	9	69,2	
M28					
Ausente e pequeno	4	44,4	6	46,1	0,93
Moderado e completo	5	55,6	7	53,9	

n = número de pacientes; p = estatística significativa, $p \leq 0,05$; teste do Qui-quadrado.

Tabela VI – Efeitos Colaterais Observados

	G1		G2	
	n	%	n	%
Náusea	5	55,5	4	30,7
Sonolência	0	-	3	23,0
Epigastria	0	-	1	7,6
Irritabilidade	2	22,2	2	15,3
Insônia	2	22,2	2	15,3
Tontura	5	55,5	0	-
Vômito	4	44,4	3	23,0
Prurido	3	33,3	0	-
Boca amarga	1	11,1	1	7,6
Constipação	6	66,6	9	69,2
Delírio	0	-	3	23,0

n = número de pacientes

DISCUSSÃO

Houve uma ampla variação na faixa etária dos pacientes (31 a 85 anos), o que coincidiu com dados da literatura que demonstraram que o câncer é uma doença que acomete os indivíduos em qualquer idade ¹⁹.

Segundo a OMS, cerca de 50% dos pacientes que terão diagnóstico de câncer no futuro irão evoluir para o quadro de exclusão de possibilidades terapêuticas recebendo apenas cuidados paliativos ²⁰. Conforme apresentado nos resulta-

dos, a maioria dos pacientes já havia sido submetida a tratamento antineoplásico e estava apenas sob cuidados paliativos.

A ocorrência de dor em mais de um local foi referida por 77,2% (44/57) dos pacientes, o que corrobora com alguns estudos que demonstraram que a dor não se restringe a uma determinada área. Alguns autores referem que um terço dos pacientes apresenta dor em mais de um local e outros relatam as queixas em dois ou mais locais em até 81% dos casos ²¹⁻²³.

Na primeira consulta, 82,5% dos pacientes apresentava dor moderada a intensa pela escala verbal, o que está muito próximo a alguns estudos que referem dor oncológica de igual intensidade em mais de 60% dos casos ^{21,24}.

A maioria dos pacientes incluídos (em torno de 90%) fazia uso prévio de medicação analgésica, o que está de acordo com alguns estudos que encontraram o uso de medicação prévia em mais de 80% dos pacientes atendidos em regime ambulatorial, porém bem superior aos dados de outro autor, que encontrou uso de medicação prévia em apenas 8% dos pacientes ^{21,25}.

Quando a avaliação da dor foi feita pela escala verbal nos retornos subseqüentes, observou-se que houve diminuição das queixas de dor de intensidade moderada a intensa e predomínio de ausência da dor após a introdução da terapêutica. Ao término do estudo, o percentual de pacientes com dor ausente ou leve alcançou 50%, demonstrando que havia ainda a necessidade de adequação da medicação analgésica. Embora a dor oncológica possa ser controlada em 80% a 90% dos pacientes utilizando-se a Escada Analgésica da OMS, alguns pacientes podem evoluir com dor residual devido à progressão da doença, não-adesão ao tratamento e tolerância ²⁶.

A definição de tolerância tem sido revista e cada vez há mais evidências sugerindo que os opióides podem gerar hiperalgesia (resposta nociceptiva exagerada à estimulação dolorosa) em modelos experimentais depois de repetidas administrações. Ou seja, é possível que o uso continuado de opióides resulte não só em tolerância, que é um processo de dessensibilização, mas também em um estado pró-nociceptivo, de sensibilização. Embora a contribuição de cada um desses fatores não esteja ainda bem clara, a sensibilização pode ser exacerbada e mascarar ou confundir o quadro de tolerância ^{9,10,27,28}.

Em ratos, o desenvolvimento de tolerância, induzida pela infusão de opióides, pode ser diminuído pela administração de cetamina em doses que não apresentam o efeito antinociceptivo direto. Alguns autores sugerem que há um efeito sinérgico entre a cetamina e a morfina quando os pacientes com dor crônica não respondem de forma adequada a altas doses de opióides, pelas vias subcutânea e venosa. Há relatos da diminuição de até 90% da dose de morfina quando associada a cetamina, em pacientes com câncer ^{29,30}.

No presente estudo não foi possível observar redução da necessidade de opióide, menores escores de dor ou maior percentual de alívio nos pacientes que usaram S(+) cetamina em relação ao que usaram placebo, o que difere de alguns resultados já apresentados na literatura para a cetamina racêmica. Uma explicação para o fato pode estar no pequeno número de pacientes que concluíram o estudo e na dose escolhida de S(+) cetamina que foi baixa (30 mg.dia⁻¹). Um dos motivos da escolha de menor dose foi evidência de maior potência da S(+) cetamina e sua maior afinidade pelos receptores NMDA¹⁶. Entretanto, não há um consenso na li-

teratura sobre a dose mais apropriada desse fármaco pela via oral, que tem sido usada em uma ampla faixa, com relatos de doses de 500 mg.dia⁻¹ ou mais. Apesar dessa indefinição, muitos autores têm utilizado doses de cetamina racêmica em torno de 0,5 mg.kg⁻¹ em algumas tomadas por dia ^{18,31,32}. A farmacocinética da S(+) cetamina por via oral precisa ser mais bem estudada. Poucos autores abordaram esse tópico e muitas preparações utilizadas e relatadas na literatura são artesanais, adicionando a forma parenteral em xaropes ou em gel. Sabe-se que sua biodisponibilidade é baixa, entre 16% e 20%, em virtude de um importante efeito de primeira passagem hepática. É largamente metabolizada pelo sistema do citocromo P-450 em seu metabólito ativo, a norcetamina, que apresenta 1/3 a 1/5 da atividade da molécula original, alcança níveis plasmáticos altos e está implicada no prolongamento da atividade analgésica. O início de ação parece ser em torno de 30 minutos, ou seja, de duas vezes a estimada para a via muscular ³³. No presente estudo a S(+) cetamina utilizada foi preparada por um laboratório de forma industrial, em solução com estabilidade testada.

Em estudo desenvolvido com pacientes portadores de dor oncológica refratária de natureza neuropática, alguns autores mostraram que o uso de 0,5 mg.kg⁻¹ de cetamina racêmica por via oral, três vezes ao dia, associada à morfina, amitriptilina e valproato de sódio, foi capaz de reduzir os escores de dor de forma importante. Alguns pacientes tiveram sua terapêutica limitada pelos efeitos colaterais, como náusea e sonolência; entretanto, houve baixa incidência de efeitos psicomiméticos, que os autores atribuíram ao uso da via oral e às pequenas doses administradas ¹⁸. Alguns estudos já haviam descrito um perfil mais favorável de efeitos colaterais com a utilização da via oral em relação à via parenteral ³⁴. No presente estudo, houve predominância de dor neuropática, mas não foi possível utilizar adjuvantes como antidepressivos e anticonvulsivantes pelo modelo adotado no protocolo clínico. Os efeitos colaterais observados não apresentaram diferença estatística significativa entre os grupos, com a presença de constipação acima de 60% em ambos os grupos. Náusea foi observada em 55% do G1 e em 30% do G2, e vômito ocorreu em 44% do G1 e em 23% do G2. Sonolência e delírio foram relatados por apenas três pacientes que usaram S(+) cetamina, mas não impediram a continuidade do estudo. O emprego do isômero levógiro por via oral não suprimiu esses efeitos adversos.

Em estudo realizado em oito voluntários com S(+) cetamina por via oral nas doses de 25 e 50 mg (em torno de 0,68 mg.kg⁻¹) não foi observada diferença entre os pacientes que usaram essas doses e o grupo placebo em relação à redução da hipersensibilidade visceral. Apesar de o processamento da dor visceral ser diferente da dor somática, há evidências de que os receptores NMDA espinhais e periféricos participem do processo nociceptivo. A cetamina pode ter uma ação na analgesia visceral, mas os estudos inicialmente foram realizados em animais, mostrando diminuição de estímulos dolorosos em ureter e bexiga. Contudo, a

S(+) cetamina possui alta afinidade para receptores NMDA com a composição de subunidades NR1/NR2A e NR1/NR2B, que estão implicadas na percepção dolorosa e envolvidas com os aferentes viscerais, presentes nos neurônios dos gânglios da raiz dorsal que inervam o intestino. Várias limitações, como o número de pacientes, a dose e o emprego de voluntários saudáveis, foram observadas neste estudo³⁵. Com relação aos efeitos colaterais observados não houve diferença e também não ocorreu efeito que pudesse ser associado ao uso da S(+) cetamina.

Concluindo, a S(+) cetamina oral não foi superior ao placebo quando associada à morfina no tratamento de pacientes com dor oncológica no presente estudo, mas há poucas pesquisas com esse fármaco, que foi recentemente introduzido no mercado, e a apresentação por via oral não é ainda comercializada. Apesar desses resultados preliminares, faz-se necessária mais atenção ao potencial de utilização desse medicamento e novos trabalhos devem ser conduzidos por essa via, com doses diferentes em protocolos com maior número de pacientes e em síndromes dolorosas bem específicas.

Assessment of Oral S(+) Ketamine Associated with Morphine for the Treatment of Oncologic Pain

Pedro Ishizuka, M.D.; João Batista Santos Garcia, TSA, M.D.; Rioko Kimiko Sakata, TSA, M.D.; Adriana Machado Issy, M.D.; Sílvia Letícia Müllich, M.D.

INTRODUCTION

Although cancer patients may present several symptoms, pain is the most frequent and feared of them, and may occur in any stage of the disease¹⁻³. Currently, it affects around 8 million people in the world, and may affect up to 80% of the patients in any stage of cancer. Half of the patients describe it as moderate and 30% describe it as unbearable⁴.

Oral drugs are most frequently used to decrease the suffering resulting from cancer pain and, when properly used, offers an acceptable result for most patients^{5,6}. In this context, opioids are the main analgesics, being widely used. However, tolerance may occur with the chronic use of opioids, and also after acute use. Tolerance is classically defined as a progressive decrease of the analgesic effect, which results in the need of increasingly higher doses to achieve the same pharmacological effect^{7,8}.

Several studies have demonstrated that glutamate, through its actions on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, has a central and extremely important role in the development and maintenance of central hyperexcitability states, which are translated as hyperalgesia, allodynia, and sponta-

neous pain. Besides, the antagonists of the NMDA receptors are related with the prevention of tolerance and an increase in the analgesia produced by the opioids. Although the precise mechanisms by which NMDA receptors participate in the development of tolerance are not totally clear, this is an active research field and several antagonists, such as ketamine, are being studied⁹⁻¹³.

Ketamine was widely used in anesthesia, but its psychomimetic effects became a limiting factor for its wide scale use, which limited its applicability. In the 1990s its property to block central sensitization by nociceptive stimuli was discovered, and recently its levorotatory isomer, which has fewer side effects, was introduced. This increased once again the interest for this drug, expanding and discovering new possibilities, especially in the treatment of chronic painful syndromes, such as neuropathic and oncologic pain^{14,15}.

Ketamine blocks NMDA receptors and the stereoselectivity of its levorotatory isomer for those receptors, S(+) ketamine, is four times that of the dextrorotatory isomer, which explains the greater analgesic effect of this form when compared to the dextrorotatory isomer and especially the racemic form. It is interesting to point out that ketamine has analgesic effects in subanesthetic doses¹⁶.

A few studies demonstrated that ketamine can prevent the hyperalgesia and tolerance induced by opioids, besides increasing their analgesic effects. The association of ketamine and an opioid results in analgesia that is more prolonged than the analgesia produced by each drug separately. In low doses, ketamine does not have hemodynamic effects and does not cause respiratory depression, and psychomimetic effects and sedation are also rare¹⁷. It has also been shown that ketamine in low doses is safe, and is a potent adjuvant of opioids both in the quality of pain relief and reducing the amount of opioids taken¹⁸.

The aim of this study was to evaluate the analgesic efficacy of oral S(+) ketamine associated with morphine in controlling oncologic pain.

METHODS

After approval by the Ethics Committee on Research of UNIFESP and the Hospital Universitário de São Luís, MA, a prospective, randomized, double blind study was undertaken with patients with the diagnosis of a malignancy with severe pain and patients taking weak opioids, such as codeine or tramadol, without complete relief.

Exclusion criteria included patients who refused to participate; patients taking analgesics of the third step of the analgesic ladder proposed by the World Health Organization (WHO) – morphine, methadone, oxycodone, or transdermal fentanyl; and those who did not have physical capability or understanding to participate in this study.

After explaining the aims of the study, patients signed and informed consent, and filled out a first consultation form (M₀). Each patient was followed up individually by means of

interviews for four weeks, on the 7th, 14th, 21st, and 28th days (M_7 , M_{14} , M_{21} , and M_{28} , respectively).

Patients were not allowed to take any drugs or use any analgesic techniques besides those prescribed by the study protocol.

Patients were divided in 2 groups: G1 (n = 15) – oral morphine, 10 mg every 6 hours, adjusted to every 4 hours if needed, associated with 10 mg of S(+) ketamine, PO, every 8 hours; G2 (n = 15) – oral morphine, 10 mg every 6 hours, adjusted to every 4 hours if needed, associated with oral placebo solution every 8 hours. The dose of morphine (5 mg) was increased whenever necessary, in each weekly evaluation, during the study.

Pain severity was evaluated through a verbal scale, in which patients used the following scores: no pain = 0, mild = 1, moderate = 2, and severe = 3.

Verification of pain control was obtained through the data present in the pain diary that each patient received in the first appointment to evaluate pain at home, which included: pain relief (no relief = 0, little relief = 1, moderate relief = 2, complete relief = 3), presence of side effects, pain severity according to the verbal scale, and analgesics prescribed at each appointment. Parametric and non-parametric tests were used for the statistical analysis of the results, taking into consideration the nature of the variables.

We used the Student *t* test to compare weight and height between the groups, Fisher Exact test to compare gender between the groups, and the Mann-Whitney test to compare age and number of rescue doses of morphine required between the groups. The Chi-square test was used to compare pain severity, according to the verbal scale, at the different moments, and side effects between the groups.

Mean and standard deviation were used for the parametric tests to assess the variability of the results. To determine the association factors, $p < 0.05$ and a confidence interval of 95% were considered statistically significant.

RESULTS

Of the initial 30 patients, two were excluded for abandoning the treatment and six patients died. The remaining 22 patients complied with the study protocol.

Table I presents the demographics data of the study population.

Metastasis were present in 55.6% (5/9) of the patients in G1 and in 46.1% (6/13) of the patients in G2. Every patient (9/9) in G1 and 69.2% (9/13) of the patients in G2 had had previous anti cancer treatment. Table II shows tumor locations.

The majority of patients in both groups had pain in more than one location (77.8% in G1 and 76.9% in G2). Pain was characterized as nociceptive in 44.4% of the patients in G1 and in 38.4% of the patients in G2; neuropathic in 55.6% of the patients in G1 and in 46.2% of the patients in G2; and mixed in 15.4% of the patients in G2. In G1, 88.9% , and in G2, 92.3% of the patients had been received previously treatment for pain (Table III).

Every patient complained of pain in the first appointment. Table IV shows pain severity according to the verbal scale.

There was moderate to complete pain relief in 33.4% of the patients in G1 and in 53.9% of the patients in G2 after one week; in 44.4% of the patients in G1 and in 69.2% of the patients in G2 after 14 days; in 66.6% of the patients in G1 and in 69.2% of the patients in G2 after 21 days; and in 55.6% of the patients in G and in 53.9% of the patients in G2 after 28 days. These differences were not statistically significant (Table V).

The number of times per patient it was necessary to adjust the dose of morphine was 2.2 ± 1.2 in G1 and 2.1 ± 1.2 in G2, which was not statistically significant (Mann-Whitney test, $p = 1.00$).

The majority of the patients in both groups reported side effects in every appointment. Each patient complained of more than one side effect. There were no statistically significant differences between the groups (Chi-square test) (Table VI).

Table I – Demographics Data

Variables	G1		G2		p
	n	%	n	%	
Age (years)*	59.3 ± 14.6		59.2 ± 12.9		0.98
Interval	39 - 80		31 - 78		
Gender					0.41
Female	6	66.7	6	46.2	
Male	3	33.3	7	53.8	
Weight (kg)*	58.7 ± 6.3		53.9 ± 11.4		0.31
Interval	47 - 75		37 - 76		
Height (cm)*	162.5 ± 8.4		162.5 ± 8.6		0.99
Interval	150 - 179		150 - 180		

*Values expressed as Mean ± SD

p = statistically significant, < 0.05; Mann-Whitney test (age); Fisher Exact test (gender); Student *t* test (weight and height)

Table II – Location of the Malignancy, Presence of Metastasis, and Anti-Cancer Treatment

	G1		G2	
	n	%	n	%
Primary tumor				
Head and neck	2	22.2	2	15.4
Gastrointestinal tract	-	-	2	15.4
Respiratory system	-	-	1	7.7
Breast	-	-	2	15.4
Genitourinary tract	7	77.8	6	46.1
Metastasis				
Yes	5	55.6	6	46.1
No	3	33.3	3	23.1
No assessed	1	11.1	4	30.8
Prior anti-cancer treatment				
Yes	9	100	9	69.2
No	-	-	4	30.8

G1: n = 9; G2: n = 13; n = number of patients

Table III – Place and Type of Pain and Previous Pain Treatment

	G1		G2	
	n	%	n	%
Pain location				
One	2	22.2	3	23.1
More than one	7	77.8	10	76.9
Type of pain				
Mixed	-	-	2	15.4
Neuropathic	5	55.6	6	46.2
Nociceptive	4	44.4	5	38.4
Prior anti-pain treatment				
Yes	8	88.9	12	92.3
No	1	11.1	1	7.7

G1: n = 9; G2: n = 13; n = number of patients

Table IV – Severity of Pain as Evaluated by the Verbal Pain Scale

	G1		G2		p
	n	%	n	%	
M0					
Absent and mild	-	-	-	-	0.09
Moderate and severe	9	100	13	100	
M1					
Absent and mild	2	22.2	7	53.8	0.29
Moderate and severe	7	77.8	6	46.2	
M2					
Absent and mild	2	22.2	8	61.5	0.16
Moderate and severe	7	77.8	5	38.5	
M3					
Absent and mild	4	44.6	8	61.5	0.72
Moderate and severe	5	55.4	5	38.5	
M4					
Absent and mild	4	44.5	7	53.8	0.66
Moderate and severe	5	55.5	6	46.2	

n = number of patients; p = statistically significant; p ≤ 0.05, Chi-square test

Table V – Pain Relief

	G1		G2		p
	n	%	n	%	
M7					
Absent and mild	6	66.6	6	46.1	0.60
Moderate and complete	3	33.4	7	53.9	
M14					
Absent and mild	5	55.6	4	30.8	0.47
Moderate and complete	4	44.4	9	69.2	
M21					
Absent and mild	3	33.4	4	30.8	0.89
Moderate and complete	6	66.6	9	69.2	
M28					
Absent and mild	4	44.4	6	46.1	0.93
Moderate and complete	5	55.6	7	53.9	

n = number of patients; p = statistically significant; $p \leq 0.05$, Chi-square test.

Table VI – Side Effects Observed

	G1		G2	
	n	%	n	%
Nausea	5	55.5	4	30.7
Sleepiness	0	-	3	23.0
Epigastric pain	0	-	1	7.6
Irritability	2	22.2	2	1.3
Insomnia	2	22.2	2	15.3
Dizziness	5	55.5	0	-
Vomiting	4	44.4	3	23.0
Pruritus	3	33.3	0	-
Sour taste in the mouth	1	11.1	1	7.6
Constipation	6	66.6	9	69.2
Delirium	0	-	3	23.0

DISCUSSION

There was a broad variation in patient's ages (31 to 85 years), which is the same found in the literature, demonstrating that cancer affects people at any age¹⁹.

According to the WHO, 50% of the individuals diagnosed with cancer will evolve to a stage without any therapeutic possibility, receiving only palliative care²⁰. As mentioned earlier, the majority of the patients in this study had already received anti-cancer treatment and was just receiving palliative care.

Pain in more than one location affected 77.2% of the patients (44/57), which corroborates some studies that demonstrated that pain is not restricted to one single area. Some authors stated that one third of the patients complain of pain in more than one location, while others report that up to 81% of the patients complain of pain in two or more locations²¹⁻²³. In the first appointment, 82.5% of the patients complained of moderate to severe pain according to the verbal scale, which is very close to some studies that showed that more than 60% of the patients complain of pain of the same severity^{21,24}.

Most patients (around 90%) included in this study were taking analgesics, which is similar to the reports in the literature that demonstrated that more than 80% of the patients seen as outpatients were taking medications, but goes against the data reported by another author who found that only 8% of the patients were taking analgesics^{21,25}.

When pain was evaluated by the verbal scale in the following appointments, there was a decrease in the complaints of moderate to severe pain, with a preponderance of no pain after the institution of the therapeutic regimen. At the end of the study, 50% of the patients were pain free or complained of mild pain, indicating that the doses of analgesics need further adjustment. Although oncologic pain can be controlled in 80% to 90% of the cases using the WHO Analgesic Ladder, some patients may present residual pain due to the progression of the disease, non-compliance, and tolerance to the medication²⁶.

The definition of tolerance has been reviewed, and there is more evidence suggesting that opioids may cause hyperalgesia (exaggerated nociceptive response to painful stimuli) in experimental models after repeated doses, i.e., it is possible that the continuous use of opioids cause not only tolerance, which is a process of desensitization, but also a pro-nociceptive state of sensitization. Although the contribution of these two factors is not yet clear, sensitization can be exaggerated and mask or obscure the state of tolerance^{9,10,27,28}.

In rats, the development of tolerance induced by the continuous infusion of opioids, can be reduced by ketamine in doses that do not present a direct antinociceptive effect. Some authors have suggested that there is a synergistic effect between ketamine and morphine when chronic pain patients do not show adequate answer to high doses of subcutaneous or intravenous opioids. There are several reports of a reduction of up to 90% in the dose of morphine when associated with ketamine in cancer patients^{29,30}.

In this study, we did not observe a reduction in the need of opioids, lower pain scores, or greater pain relief in patients taking S(+) ketamine when compared to the placebo group, which goes against the reports in the literature for racemic ketamine. It could be related to the small number of patients studied and in the dose of S(+) ketamine used, which was low (30 mg.day⁻¹). One of the reasons for choosing a smaller dose was the evidence of the higher potency of this compound and its greater affinity for the NMDA receptors¹⁶. However, There is no consensus in the literature on the most appropriate oral dose of this drug that has been used in a wide range of doses, of up to 500 mg.day⁻¹ or more. Despite the lack of a consensus, several authors have used doses of 0.5 mg.kg⁻¹ of racemic ketamine^{16,31,32}.

The pharmacokinetics of oral S(+) ketamine needs to be studied further. Few authors have embraced this topic and several preparations used and reported in the literature are prepared adding the parenteral presentation of this drug to syrups or a gel. It is known that its bioavailability is low, between 16% and 20%, due to an important first passage effect.

It is widely metabolized by the P-450 cytochrome system into its active metabolite, norketamine, which has 1/3 to 1/5 of the activity of the original molecule, reaches high plasma levels, and is involved in the prolonged analgesic activity. Its onset of action seems to be around 30 minutes, i.e., twice as much as the estimated for the intramuscular route³³. In this study, we used a industrial preparation of S(+) ketamine in a solution whose stability had been proved.

A study with patients with refractory, neuropathic oncologic pain, demonstrated that 0.5 mg.kg⁻¹ of oral racemic ketamine three times a day associated with morphine, amitriptyline, and sodium valproate, was capable of reducing pain scores significantly. Some patients presented side effects, such as nausea and sleepiness, that limited the effects of the treatment, but the incidence of psychomimetic effects was low and the authors related that to the oral route and the low doses administered¹⁸. Some studies had already reported a more favorable profile of side effects related to the oral route when compared to the parenteral administration³⁴. In this study, neuropathic pain was more frequent, but adjuvants, such as antidepressants and anticonvulsant medication, could not be used according to the study protocol. The side effects observed did not show statistically significant differences between the groups, and constipation was reported by more than 60% of the patients in both groups. Nausea was present in 55% of the patients in G1 and in 30% of the patients in G2, and vomiting was referred by 44% of the patients in G1 and in 23% of the patients in G2. Only three patients who took S(+) ketamine complained of sleepiness and delirium, but it did not prevented them from completing the study protocol. The use of the levorotatory isomer orally did not suppress those adverse effects.

A study with eight volunteers who received oral S(+) ketamine, 25 and 50 mg (around 0.68 mg.kg⁻¹), showed no statistically significant differences between the patients who received ketamine and the control group regarding a reduction in visceral hypersensitivity. Even though the processing of visceral pain is different than somatic pain, there is evidence that spinal and peripheral NMDA receptors participate in the nociceptive process. Ketamine may have a role in visceral analgesia, but the studies showing a decrease in painful stimuli in the ureter and bladder were initially done in animals. However, S(+) ketamine has a high affinity for NMDA receptors with the formation of subunits NR1/NR2A and NR1/NR2B that have been implicated in the perception of pain and related to the efferent visceral nerves, and present in the neurons of the dorsal root ganglion that supply the bowel. This study presented several limiting factors, such as the number of patients, the dose, and the use of healthy volunteers³⁵.

Regarding the side effects observed in our study, there were no statistically significant differences between both groups and there were no side effects that could be directly linked to S(+) ketamine.

We concluded that oral S(+) ketamine was not superior to placebo in the treatment of patients with oncologic pain

when associated with morphine, but there are only a few studies on this drug that recently became available and its oral form is not commercialized yet. Despite these preliminary results, more attention should be given to the potential uses of this drug and further studies should be done to assess the oral administration, different doses, a larger number of patients, and in specific pain syndromes.

REFERÊNCIAS — REFERENCES

01. Chiu TY, Hu WY, Chen CY - Prevalence and severity of symptoms in terminal cancer patients: a study in Taiwan. *Support Care Cancer*, 2000;8:311-313.
02. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L et al - Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain*. 2001;93:247-257.
03. Vainio A, Auvinen A - Prevalence of symptoms among patients with advanced cancer: an international collaborative study. *Symptom Prevalence Group. J Pain Symptom Manage*, 1996;12:3-10.
04. Soares LGL - Dor em Pacientes com Câncer, em: Cavalcanti IL, Maddalena ML – Dor. Rio de Janeiro: SAERJ, 2003;285-297.
05. Patt RB - A new mandate for the anesthesiologist – cancer pain specialist: expertise in prescribing analgesics. Houston, Texas, USA. Disponível em: <<http://www.priory.com/anaes/canpain.html>>. Acesso em 13 agosto de 2003.
06. Portenoy RK - Practical Aspects of Pain Control in the Patient with Cancer, em: Portenoy RK - Pain Control in the Patient with Cancer. Atlanta. American Cancer Society, 1989;7-32.
07. Grisel JE, Watkins LR, Maier SF - Associative and non-associative mechanisms of morphine analgesic tolerance are neurochemically distinct in the rat spinal cord. *Psychopharmacology*, 1996;128:248-255.
08. Guignard B, Bossard AE, Coste C et al - Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*, 2000;93:409-417.
09. Mao J, Price DD, Mayer DJ - Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain*, 1995;62:259-274.
10. Laulin JP, Celerier E, Larcher A et al - Opiate tolerance to daily heroin administration: an apparent phenomenon associated with enhanced pain sensitivity. *Neuroscience*, 1999;89:631-636.
11. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL et al - Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*, 1993;52:259-285.
12. Millan MJ - The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol*, 1999;57:1-164.
13. Celerier E, Rivat C, Jun Y et al - Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology*, 2000;92:465-472.
14. Hoffmann V, Coppejans H, Vercauteren M et al - Successful treatment of postherpetic neuralgia with oral ketamine. *Clin J Pain*, 1994;10:240-242.
15. Fine PG – Low-dose ketamine in the management of opioid nonresponsive terminal cancer pain. *J Pain Symptom Manage*, 1999;17:296-300.
16. Yamakura T, Sakimura K, Shimoji K - The stereoselective effects of ketamine isomers on heteromeric N-methyl-D-aspartate receptor channels. *Anesth Analg*, 2000;91:225-229.
17. Yang CY, Wong CS, Chang JY et al - Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain. *Can J Anaesth*, 1996;43:379-383.
18. Kannan TR, Saxena A, Bhatnagar S et al - Oral ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*, 2002;23:60-65.
19. Longo DL - Distúrbios Neoplásicos, em: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL et al - *Medicina Interna*. 15ª ed., Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill Interamericana do Brasil, 2002;521-528.
20. Associação Brasileira de Cuidados Paliativos (ABCP), Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) - I Consenso Nacional de Dor Oncológica. Sociedade Brasileira para Estudo da Dor (SBED). São Paulo: EPM, 2002.
21. Grond S, Zech D, Diefenbach C et al - Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain*, 1996;64:107-114.
22. Portenoy RK, Miransky J, Thaler HT et al - Pain in ambulatory patients with lung or colon cancer. Prevalence, characteristics and effect. *Cancer*, 1992;70:1616-1624.
23. Portenoy RK, Lesage P - Management of cancer pain. *Lancet*, 1999;353:1695 -1700.
24. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK et al - Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med*, 1994; 330:592-596.
25. Pimenta CAM, Koizumi MS, Teixeira MJ - Dor no doente com câncer: características e controle. *Rev Bras Cancerol*, 1997; 1:21-44.
26. Mercadante S - Costs are a further barrier to cancer pain management. *J Pain Symptom Manage*, 1999;18:3-4.
27. Savage SR - Long-term opioid therapy: assessment of consequences and risks. *J Pain Symptom Manage*, 1996;11:274-286.
28. Vanderah TW, Suenaga NM, Ossipov MH et al - Tonic descending facilitation from the rostral ventromedial medulla mediates opioid-induced abnormal pain and antinociceptive tolerance. *J Neurosci*, 2001;21:279-286.
29. Kissin I, Bright CA, Bradley EL Jr - The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations? *Anesth Analg*, 2000;91:1483-1488.
30. Mercadante S - Ketamine in cancer pain: an update. *Palliat Med*, 1996;10:225-230.
31. Grant IS, Nimmo WS, Clements JA - Pharmacokinetics and analgesic effects of i.m. and oral ketamine. *Br J Anaesth*, 1981; 53:805-810.
32. Enarson MC, Hays H, Woodroffe MA - Clinical experience with oral ketamine. *J Pain Symptom Manage*, 1999;17:384-386.
33. Raeder JC, Stenseth LB - Ketamine: a new look to an old drug. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2000;13:463-468.
34. Fisher K, Hagen NA - Analgesic effect of oral ketamine in chronic neuropathic pain of spinal origin: a case report. *J Pain Symptom Manage*, 1999;18:61-66.
35. Kuiken SD, van den Berg SJ, Tytgat GN et al - Oral S(+)-ketamine does not change visceral perception in health. *Dig Dis Sci*, 2004;49:1745-1751.

RESUMEN

Ishizuka P, Garcia JBS, Sakata RK, Issy AM, Müllich SL — Evaluación de la S(+) Cetamina por Vía Oral Asociada a la Morfina en el Tratamiento del Dolor Oncológico.

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: *La morfina se usa con frecuencia para o alivio del dolor oncológico. Sin embargo, puede ocurrir una tolerancia con su uso prolongado. La asociación de antagonista de receptores NMDA puede disminuir o retardar ese fenómeno. La S(+)* cetamina parece ser más potente y con menos efectos colaterales. El objetivo de este estudio fue el de evaluar la acción de la S(+) cetamina asociada a la morfina en el tratamiento del dolor oncológico.

MÉTODO: Fueron evaluados de forma doblemente encubierta, 30 pacientes divididos en de los grupos. Los del G1 recibieron 10 mg de morfina a cada 6 horas, asociada a 10 mg de S(+) cetamina a cada 8 horas, por vía oral. Los del G2 recibieron 10 mg de morfina a cada 6 horas, asociada al placebo a cada 8 horas, por vía oral. La dosis de morfina se aumentó en 5 mg, cuando necesario. La intensidad del dolor se midió a través de una escala verbal.

RESULTADOS: El porcentaje de dolor ausente y ligero fue semejante en los grupos (G1 = 0 y G2 = 0 en el M0; G1 = 22,2 y G2 = 53,8 en el M1; G1 = 22,2 y G2 = 61,5 en el M2; G1 = 44,6 y G2 = 61,5 en el M3; y G1 = 44,5 y G2 = 53,8 en el M4); teste del

Qui-cuadrado. Se observó un porcentaje de alivio moderado y completo similar en los grupos (G1 = 33,4 y G2 = 53,9 después de una semana; G1 = 44,4 y G2 = 69,2 después de de los semanas; G1 = 66,6 y G2 = 69,2 después de tres semanas; G1 = 55,6 y G2 = 53,9 después de cuatro semanas); teste del Qui-cuadrado. La necesidad de aumento de la dosis de morfina fue similar en los de los grupos (G1 = 2,22 y G2 = 2,15), prueba de Mann-Whitney.

CONCLUSIONES: No se observó un aumento en el efecto analgésico con 10 mg de S (+) cetamina, administrada a cada 8 horas por vía oral asociada a la morfina en el tratamiento del dolor oncológico.