



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Raquel Spilere Kammer Búrigo

Cetamina para prevenção de dor pós-operatória persistente:

Revisão sistemática e meta-análise

Florianópolis

2023

Raquel Spilere Kammer Búrigo

Cetamina para prevenção de dor pós-operatória persistente:

Revisão sistemática e meta-análise

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas

Orientador: Prof. Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho, Dr.

Florianópolis

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Búrigo, Raquel Spilere Kammer

Cetamina para prevenção de dor pós-operatória persistente
: Revisão sistemática e meta-análise / Raquel Spilere
Kammer Búrigo ; orientador, Getúlio Rodrigues de
Oliveira Filho, 2023.

62 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Ciências Médicas-Novo, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Ciências Médicas-Novo. 2. Dor Crônica. 3. Dor Pós
Operatória. 4. Cetamina. I. Oliveira Filho, Getúlio
Rodrigues de . II. Universidade Federal de Santa Catarina.
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas-Novo. III.
Título.

Raquel Spilere Kammer Búrigo

Cetamina para prevenção de dor pós-operatória persistente: revisão sistemática e meta-análise.

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 30 de maio de 2023, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho

Universidade Federal de Santa Catarina

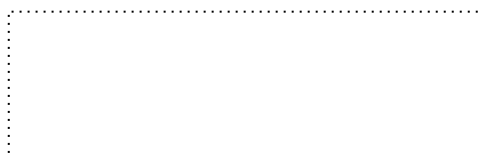
Prof. Alexandre Sherlley Casimiro Onofre

Universidade Federal de Santa Catarina

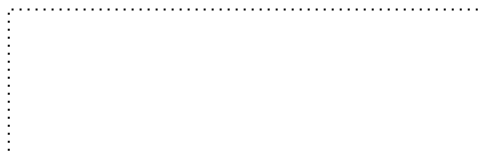
Prof. Humberto Fenner Lyra Júnior

Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestra em Ciências Médicas



Coordenação do Programa de Pós-Graduação



Prof. Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho, Dr.

Orientador(a)

Florianópolis, 2023

Este trabalho é dedicado à minha família e a
todos os meus professores.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por guiar e iluminar todos os meus passos.

Ao meu esposo Flávio pela compreensão e paciência nos momentos mais difíceis.

Aos meus pais, Márcia e Pedro, por todo incentivo à educação e amor que me ofertaram.

A minha irmã Daniela pelo carinho nas horas difíceis.

Ao meu orientador, Prof. Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho, agradeço a todos os ensinamentos dispensados durante todo o período da residência médica e do mestrado.

A minha colega de profissão, Beatriz Cordeiro, pela ajuda na concretização deste trabalho.

RESUMO

Introdução: Este estudo teve como objetivo avaliar o uso de cetamina intravenosa no período perioperatório para reduzir a incidência de dor crônica persistente em 1 mês, 3, 6 e 12 meses após a cirurgia. **Métodos:** foram pesquisados ensaios clínicos randomizados comparando cetamina endovenosa com placebo nas bases de dados PUBMED, EMBASE, SCOPUS, Cochrane, Web of Science e LILACS. Foram realizadas metanálises dos desfechos primários: incidência de dor pós-operatória em 1 mês, 3, 6 e 12 meses. **Resultados:** Trinta e dois (32) estudos foram incluídos para análises. Os resultados foram registrados em diferenças médias ponderadas (DM) ou riscos relativos (RR), intervalos de confiança de 95% (IC 95%) e intervalos de predição (IP): incidência de dor em 1 mês (RR = 1,01; IC 95% = 0,86 – 1,19, IP = 0,69 – 1,50; I² = 41,9%; p = 0,834; GRADE = baixa certeza), 3 meses (RR = 0,96; IC 95% = 0,84 – 1,09, IP = 0,84 – 1,10; I² = 0%; p = 0,489; GRADE = baixa certeza), 6 meses (RR = 0,88; IC 95% = 0,74 – 1,05; IP = 0,55 – 1,41; I² = 33%, p = 0,167; GRADE = muito baixa certeza) e 12 meses (RR = 1; IC 95% = 0,43 – 2,32; IP = 0,15 – 6,61; I² = 25%, p = 0,995; GRADE = baixa certeza). **Conclusão:** As evidências encontradas nesta revisão sistemática são insuficientes para apoiar o uso da cetamina endovenosa intra-operatória com o objetivo único de prevenir dor crônica pós-operatória persistente.

Palavras-chave: Dor Crônica. Dor Pós-Operatória. Cetamina.

ABSTRACT

Background: This study aimed to evaluate the use of intravenous ketamine in the perioperative period to reduce the incidence of persistent chronic pain at 1 month, 3, 6 and 12 months after surgery. **Methods:** Randomized clinical trials comparing intravenous ketamine with placebo were searched in PUBMED, EMBASE, SCOPUS, Cochrane, Web of Science and LILACS databases. Meta-analyses of the primary outcomes were performed: incidence pain at 1 month, 3, 6 and 12 months. **Results:** Thirty-two (32) studies were included for analysis. Results were recorded as weighted mean differences (MD) or relative risks (RR), 95% confidence intervals (95% CI), and prediction intervals (PI): 1-month pain incidence (RR = 1.01; 95% CI = 0.86 – 1.19, PI = 0.69 – 1.50; $I^2 = 41.9\%$; $p = 0.834$; GRADE = low), 3 months (RR = 0.96; 95% CI = 0.84 – 1.09, PI = 0.84 – 1.10; $I^2 = 0\%$; $p = 0.489$; GRADE = low), 6 months (RR = 0.88; 95% CI = 0.74 – 1.05; PI = 0.55 – 1.41; $I^2 = 33\%$, $p = 0.167$; GRADE = very low) and 12 months (RR = 1; 95% CI = 0.43 – 2.32; PI = 0.15 – 6.61; $I^2 = 25\%$, $p = 0.995$; GRADE = low). **Conclusion:** The evidence found in this systematic review is insufficient to support the use of intraoperative intravenous ketamine with the sole objective of preventing persistent postoperative chronic pain.

Keywords: Chronic Pain. Pain Postoperative. Ketamine.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema representando o receptor NMDA e o sítio de ligação da cetamina.....	15
Figura 2 - Fluxograma PRISMA	22
Figura 3 - Características do ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática	24
Figura 4 - Incidência de dor em 1 mês - gráfico em floresta.....	28
Figura 5 - Incidência de dor em 3 mês - gráfico em floresta.....	29
Figura 6 - Incidência de dor em 6 mês - gráfico em floresta.....	30
Figura 7 - Incidência para dor em 12 meses – gráfico em floresta.....	31
Figura 8 - Escala de dor em 1 mês – gráfico de floresta	31
Figura 9 - Escala de dor em 3 mês – gráfico em floresta	32
Figura 10 - Escala de dor em 6 mês – gráfico em floresta	33
Figura 11 - Representação gráfica do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática	35
Figura 12 - Gráfico de funil para dor no primeiro mês pós-operatório	58
Figura 13 - Gráfico de funil para dor no terceiro mês pós-operatório	58
Figura 14 - Gráfico de funil para dor no terceiro mês pós-operatório	59
Figura 15 – Investigação de estudos influentes: estimativa de tamanho de efeito da metanálise pós a retirada de cada estudo da metanálise para dor no primeiro mês pós-operatório.....	59
Figura 16 – Investigação de estudos influentes: estimativa de tamanho de efeito da metanálise pós a retirada de cada estudo da metanálise para dor terceiro mês pós-operatório.....	60
Figura 17 – Investigação de estudos influentes: estimativa de tamanho de efeito da metanálise pós a retirada de cada estudo da metanálise para dor no sexto mês pós-operatório.....	60
Figura 18 – Investigação de estudos influentes: estimativa de tamanho de efeito da metanálise pós a retirada de cada estudo da metanálise para dor décimo segundo mês pós-operatório.....	61
Figura 19 - Avaliação de risco de viés nos estudos incluídos na revisão: gráfico em semáforo	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tabela de características dos estudos incluídos	47
Tabela 2 - Checklist PRISMA	54
Tabela 3 - GRADE para desfechos primário	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides
CGRP	Gene relacionado a calcitonina
DMP	Diferenças médias ponderadas
ECR	Ensaio clínico randomizado
EV	Endovenoso
EVA	Escala visual analógica
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
h	hora
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IM	Intra-muscular
IP	Intervalo de predição de 95%
Kg	Quilograma
Mg	Miligrama
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
°C	graus Celsius
PCA	<i>Patient-controlled analgesia</i>
PCEA	<i>Patient-controlled thoracic epidural analgesia</i>
PO	Pós-operatório (a)
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
ROB-2	<i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i>
RR	Risco relativo
SP	Substância P
SR	Sala de recuperação
VO	Via oral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	MÉTODOS	17
2.1	FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE PESQUISA	17
2.2	QUESTÕES CLÍNICAS	18
2.3	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE E SELEÇÃO DOS ESTUDOS	18
2.4	PROCESSO DE EXTRAÇÃO DE DADOS E ITENS DE DADOS.....	18
2.5	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS.....	19
2.6	MEDIDAS SUMÁRIAS	19
2.7	SÍNTESE DOS RESULTADOS	19
2.8	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS	20
2.9	ANÁLISES DE SENSIBILIDADE	20
2.10	SOFTWARE	21
3	RESULTADOS	22
3.1	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	22
3.2	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS.....	23
3.2.1	Resultados primários dos estudos incluídos	23
3.2.2	Regimes de dosagem	24
3.2.3	Tipos de cirurgia	25
3.2.4	Tipo de anestesia	26
3.2.5	Medidas de dor	26
3.2.6	Modalidades de medicação de resgate	26
3.3	SÍNTESE DOS RESULTADOS	28
3.3.1	Resultados primários	28
3.4	ANÁLISES DE SENSIBILIDADE	33
3.4.1	Exclusão de estudos individuais	33
3.4.1.1	<i>O efeito de valores atípicos (outliers) e estudos influentes nos resultados primários</i>	33
3.4.1.2	<i>Análises de subgrupo</i>	33
3.4.2	Avaliação do risco de viés nos estudos	34
3.4.3	Avaliação do risco de viés de publicação entre os estudos	35
4	DISCUSSÃO	36
5	CONCLUSÃO	39
	REFERÊNCIAS	40
	APÊNDICES	46

Título: Cetamina para prevenção de dor pós-operatória persistente: revisão sistemática e meta-análise.

Autores: Raquel Spilere Kammer Búrigo, Beatriz Ferreira Cordeiro, Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho.

Afiliação dos Autores:

1. ORCID: 0000-0003-1625-4446; E-mail: raquelspilerekammer@gmail.com

2. ORCID: 0000-0001-7015-8135; E-mail: btrizc@gmail.com

3. ORCID: 0000-0001-6190-5653; E-mail: oliveirafilho.gr@gmail.com

Endereço autor correspondente

Nome: Raquel Spilere Kammer Búrigo

Endereço: Rodovia Joao Paulo, 614, apartamento 303, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

Endereço eletrônico: raquelspilerekammer@gmail.com

Título sumário: Cetamina para prevenção de dor pós-operatória persistente

Declarações de conflito de interesse. nenhum conflito de interesse a declarar.

Financiamento: Nenhum

1 INTRODUÇÃO

A dor pós-operatória persistente é definida como dor no local da incisão que persiste por três meses ou mais após o ato cirúrgico. O controle precoce da dor interfere no risco de desenvolver síndromes dolorosas persistentes. A prevenção deste fenômeno é importante, dado o impacto considerável na qualidade de vida do paciente (ANWAR *et al.*, 2019).

Após o estímulo cirúrgico, a dor aguda pós-operatória é conduzida por estímulos nociceptivos. O estímulo doloroso pode levar a uma fase retardada e mais duradoura da estimulação nociceptiva medular, levando à hiperalgesia e alodínia, e pode se tornar crônica. Uma das teorias para tal é a sensibilização central, pela qual os neurônios nociceptivos aumentam sua resposta a estímulos não dolorosos, desenvolvem atividade espontânea e ampliam a área do corpo envolvida na dor a longo prazo (JENNINGS *et al.*; 2014).

A sensibilização central corresponde a uma modificação no estado funcional dos neurônios e das vias nociceptivas do neuroeixo, causada pelo aumento na excitabilidade da membrana, na eficácia sináptica ou na redução da inibição nociceptiva (WOOLF, 1983). O estado de sensibilização central pode ser temporário ou permanente. A sensibilização induzida no nociceptor do sistema somatossensitivo é adaptativa, tornando o sistema hiperalerta em condições de risco elevado de lesão (ASHMAWI; FREIRE, 2016).

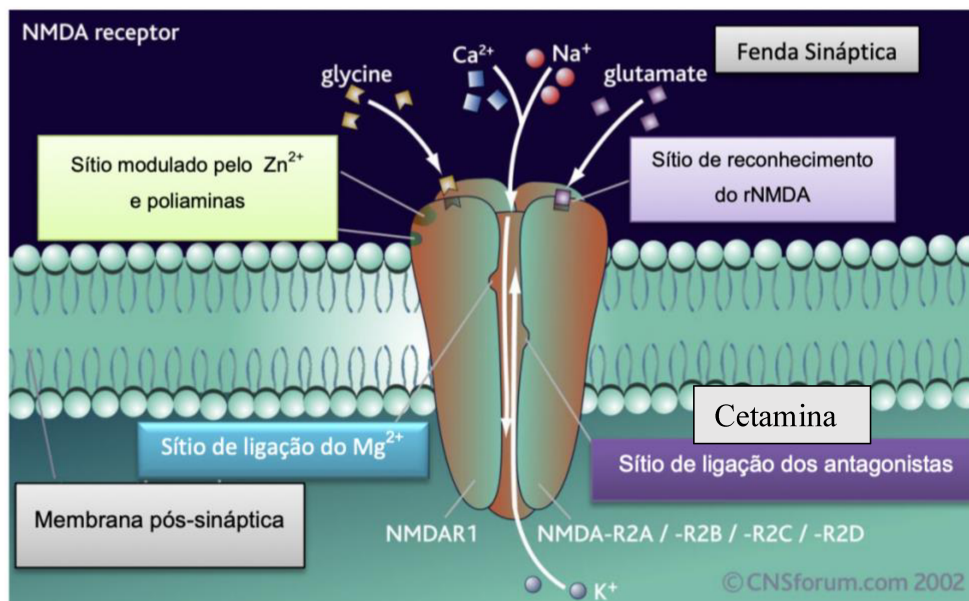
As mudanças neuronais, no caso da sensibilização central, são desencadeadas por atividade nos neurônios do corno dorsal da medula em resposta a estímulos em nociceptores das fibras-C, como estímulos térmicos acima de 49°C e repetidos, estimulação elétrica ou química. A indução da sensibilização central ocorre após estímulo nociceptivo intenso, repetido e sustentado (ASHMAWI; FREIRE, 2016).

O glutamato é um neurotransmissor dos neurônios aferentes primários e liga-se a receptores NMDA (N-Metil-D-Aspartato), classificados como receptores pós-sinápticos dos neurônios do corno dorsal da medula espinhal. Nas lâminas superficiais do corno dorsal, os receptores NMDA estão presentes em virtualmente cada sinapse e dispostos em forma de mosaico (ASHMAWI; FREIRE, 2016).

Em condições normais, o NMDA é bloqueado de forma voltagem-dependente por um íon de magnésio, localizado no poro do receptor. A liberação sustentada de glutamato, substância P (SP) e peptídeo do gene relacionado a calcitonina (CGRP), levam à despolarização suficiente da membrana plasmática, forçando o íon magnésio a deixar o poro do receptor de NMDA. Então, o glutamato se liga ao receptor e gera uma corrente interna, com influxo de cálcio. Este influxo de íons cálcio em grande quantidade ativa vias

intracelulares que contribuem para a manutenção da sensibilização central (MAYE; WESTBROOK; GUTHRIE, 1984). A SP também é envolvida na geração da sensibilização central, assim como o peptídeo do gene relacionado à calcitonina, que potencializa os efeitos da SP (AFRAH *et al.*, 2022; SUN; LAWAND; WILLIS, 2003).

Figura 1 - Esquema representando o receptor NMDA e o sítio de ligação da cetamina.



Fonte: Adaptado de http://www.cnsforum.com/imagebank/item/hrl_rept_sys_NMDA/default.aspx

Uma das maneiras promissoras para prevenir a dor crônica persistente pós-operatória é reduzir a sensibilização central por meio do bloqueio de receptores NMDA (MCNICOL; SCHUMANN; HAROUTOUNIAN, 2014).

A cetamina se liga ao local de reconhecimento da fenciclidina no canal iônico operacional do receptor NMDA, inativando o receptor, e é usada na tentativa de evitar a dor crônica pós-cirúrgica. Revisões sistemáticas e metanálises demonstram que a cetamina, administrada no período perioperatório, pode reduzir a dor aguda pós-operatória imediata, o consumo de opioides e os efeitos colaterais associados aos opioides, como náuseas e vômitos pós-operatórios. No entanto, os resultados relativos ao papel da cetamina na prevenção da dor crônica pós-operatória são conflitantes (KLATT *et al.*, 2015).

As vias de administração da cetamina podem ser intranasal, oral, subcutânea, peridural, oftálmica, intravenosa. Os pacientes podem receber uma dose, seguida ou não de

infusão contínua de cetamina nos períodos pré-operatório, intraoperatório ou pós-operatório (MCNICOL; SCHUMANN; HAROUTOUNIAN, 2014).

A cetamina intravenosa como adjuvante da anestesia geral é eficaz em diminuir a intensidade da dor aguda e a necessidade de opioides no pós-operatório (WANG *et al.*, 2021). Meta-análise recente relata que a cetamina diminui a intensidade da dor em repouso em 4, 12 e 24 horas após a cirurgia, além de reduzir a demanda de opioides em 4 e 12 h após a cirurgia. No entanto, esses achados não persistiram após as primeiras 24 horas.

Revisões sistemáticas anteriores sobre o uso de cetamina para prevenção de dor crônica pós-operatória foram realizadas, porém sem evidência científica suficiente (MCNICOL; SCHUMANN; HAROUTOUNIAN, 2014; KLATT *et al.*, 2015). Desde então, novos ensaios clínicos randomizados tem sido publicados na tentativa de responder tal questão.

O **objetivo primário** desta revisão sistemática com metanálise foi verificar se o uso de cetamina intravenosa no período perioperatório de pacientes cirúrgicos adultos reduz a incidência de dor crônica persistente em 1 mês, 3, 6 e 12 meses após a cirurgia, comparada a outras drogas analgésicas, a placebo ou a nenhuma intervenção analgésica. O objetivo secundário foi verificar se o uso da cetamina intravenosa no período perioperatório de pacientes cirúrgicos adultos reduz a intensidade da dor crônica persistente em 1 mês, 3 e 6 meses após a cirurgia. Espera-se que esta revisão sistemática da literatura forneça uma base de evidências quanto à eficácia da cetamina no tratamento da dor crônica persistente pós-operatória.

2 MÉTODOS

Este estudo foi realizado de acordo com as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) (MOHER *et al.*, 2009). O protocolo do estudo foi registrado no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO, 2023) sob o número de registro CRD42021233742. A lista de verificação PRISMA foi usada para relatar este estudo (MOHER *et al.*, 2009).

2.1 FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE PESQUISA

As seguintes bases de dados foram consultadas para a coleta de artigos, resumos, teses e relatórios de conferências de Ensaio de Clínicos Randomizados em humanos adultos: PUBMED (desde 1975), EMBASE, SCOPUS, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), WEB OF SCIENCE, e LILACS, a partir das respectivas datas de início. Pesquisa na literatura cinzenta foi realizada usando Google Scholar, OpenGrey e ProQuest. Não houve restrição de idioma na busca ou seleção dos itens.

As buscas foram realizadas de fevereiro de 2022 a maio de 2022, com posterior atualização em janeiro de 2023.

A pesquisa PubMed incluiu a seguinte expressão de consulta: “(*ketamine*) AND (*chronic postoperative pain*) OR (*persistent postoperative pain*) AND (*randomized controlled trial*[Filter]) AND (*humans*[Filter])”.

A expressão de consulta “(‘*ketamine*’/exp OR *ketamine*) AND (‘*chronic postoperative pain*’ OR ‘*persistent postoperative pain*’) AND ([*controlled clinical trial*]/lim OR [*randomized controlled trial*]/lim)” foi usada para a pesquisa na base de dados EMBASE.

A estratégia de busca para Web of Science seguiu os termos “TI=(*ketamine* AND *postoperative pain*)) AND TIPOS DE DOCUMENTO: (*Article*)”.

Para a Cochrane Central: “*ketamine* AND (*postoperative persistent pain* OR *chronic pain*) in All Text”.

Para SCOPUS: “*ketamine* AND *postoperative* AND *persistent* AND *pain* OR *chronic* AND *pain*”

Para a LILACS: “(*ketamine* OR *ketamina* OR *cetamina* OR *quetamina* OR *ketamin*) AND (*dor crônica* OR *dor pós-operatória persistente* OR *dolor posoperatorio persistente* OR *dolor crónico* OR *chronic pain* OR *postoperative persistent pain*)”.

A expressão de consulta para Google Acadêmico foi “*allintitle:(ketamine pain) filetype:pdf*” e para a OPENGREY: “*ketamine*”; para o PROQUEST: *abstract(ketamine) AND abstract((chronic pain OR Persistent pain)) AND (randomized)*.

2.2 QUESTÕES CLÍNICAS

As questões clínicas abordaram os seguintes elementos do PICOT: população: pacientes adultos submetidos a cirurgias. Intervenção: uso de cetamina intravenosa no período perioperatório, Comparação: outra droga ou placebo, Desfecho: incidência de dor persistente pós-operatória, Tempo: um, três, seis e doze meses após a cirurgia.

2.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Os três autores (RSKB, BFC e GROF) conduziram pesquisas bibliográficas independentes e avaliaram títulos, resumos e artigos completos das referências selecionadas. Os autores pesquisaram ensaios controlados randomizados na população adulta (≥ 18 anos) submetida a cirurgias, comparando a eficácia analgésica da cetamina na dor crônica em comparação com placebo. Estudos elegíveis forneceram dados sobre pelo menos um dos desfechos.

Os critérios de exclusão foram: cetamina administrada por outra via além da intravenosa; estudos não randomizados; estudos incluindo crianças; presença de dor crônica prévia; não possuir grupo placebo ou não relatar nenhum dos desfechos primários. Avaliações independentes foram realizadas usando o software on-line Rayyan (OUZZANI *et al.*, 2016). As controvérsias sobre a elegibilidade e inclusão dos estudos foram resolvidas por consenso entre os autores.

2.4 PROCESSO DE EXTRAÇÃO DE DADOS E ITENS DE DADOS

Os autores extraíram independentemente os dados dos estudos incluídos em formulários dedicados, que foram consolidados para inclusão no software de análise. Os dados incluíram informações sobre o tipo de cirurgia e número de participantes tratados, medicamento e regime de dosagem, desenho do estudo (placebo ou controle), duração do estudo e seguimento, medidas de desfecho e resultados, analgésicos de base e analgésicos de

resgate. Medianas e intervalos foram convertidos em médias e desvios-padrão (WAN *et al.*, 2014). O software Engauge Digitizer foi usado para extrair os dados apresentados como gráficos nos artigos originais (MITCHELL *et al.*, 2020).

Os escores de dor medidos em escala numérica ou escala visual analógica (EVA) foram convertidos em escores de 11 pontos (0 – 10 pontos), usando equações publicadas (THORLIND *et al.*, 2011) Resultados não previstos originalmente no protocolo do estudo foram adicionados sob o título “Resultados não incluídos no protocolo original”, se considerados relevantes e relatados em pelo menos dois estudos. Os dados do resultado foram verificados duas vezes, consolidados e incluídos em software de metanálise.

2.5 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS

O risco individual de viés dentro do estudo foi avaliado de acordo com a ferramenta revisada de risco de viés Cochrane para ensaios randomizados (ROB 2) (HIGGINS *et al.*, 2011). Os estudos foram classificados como "alto risco" se um alto risco de viés fosse atribuído a qualquer domínio ou “algumas preocupações” fossem atribuídas a vários domínios do ROB 2 (HIGGINS *et al.*, 2011).

2.6 MEDIDAS SUMÁRIAS

Os tamanhos de efeito foram resumidos por diferenças médias ponderadas (DMP) para as variáveis contínuas dos escores de dor (EVA). Resultados envolvendo variáveis dicotômicas foram resumidos como razões de risco (RR). Os intervalos de confiança de 95% (IC 95%) e os intervalos de predição (IP) foram estimados para as medidas combinadas (INTHOUT *et al.*, 2016).

2.7 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Metanálises de efeitos aleatórios foram usadas para estimar tamanhos de efeitos combinados com base nas seguintes suposições: os estudos incluídos seguiram protocolos de tratamento distintos e diferentes escalas foram usadas para aferir os resultados (resultado: dor crônica persistente pós-operatória). Consequentemente, a variabilidade entre as diferentes estimativas de efeito poderá ser atribuída tanto ao erro de amostragem dentro do estudo

quanto à heterogeneidade entre os estudos (TUFANARU *et al.*, 2015). Os testes Cochrane Q e as estatísticas I^2 foram usados para avaliar a heterogeneidade estatística dos tamanhos de efeito nos estudos incluídos nas metanálises.

2.8 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS

O viés de publicação potencial foi avaliado por meio de inspeção visual de gráficos de funil com contorno aprimorado e quantificados pelo teste de Egger (DUVAL; TWEEDIE, 2000; PALMER, 2008) O viés de publicação (ou viés de estudos com pequena amostra) não foi avaliado para metanálises envolvendo menos de 10 estudos.

2.9 ANÁLISES DE SENSIBILIDADE

A robustez das estimativas sumárias de efeito foi avaliada removendo sequencialmente os dados de cada estudo e reanalisando os dados restantes (análise de deixar um de fora) para confirmar que os tamanhos de efeito combinados não resultaram da dominância de um único estudo.

Os estudos incluídos nas metanálises diferiram em relação aos regimes de dosagem da cetamina. Essas diferenças metodológicas podem afetar a eficácia clínica das intervenções. Portanto, o modelo de efeitos aleatórios foi utilizado e análises de subgrupos foram conduzidas para explorar o efeito dos diferentes modos de administração e combinações de medicamentos nos resultados primários. Testes de qui-quadrado foram usados para avaliar diferenças de subgrupos. A metarregressão foi ainda usada para explorar a influência de covariáveis potencialmente influentes (por exemplo, tipo de cirurgia, dose em bolus da cetamina, tempo de infusão da cetamina, dose de infusão de cetamina durante e/ou após a cirurgia) nos tamanhos de efeito dos resultados primários.

A qualidade das evidências fornecidas pelas metanálises foi avaliada de acordo com os critérios da abordagem GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (MUSTAFA *et al.*, 2015). O GRADE é um sistema desenvolvido para graduar a qualidade das evidências e a força de recomendação. Os cinco domínios avaliados pelo GRADE são: risco de viés, imprecisão, inconsistência, caráter indireto e viés de publicação (IORIO *et al.*, 2015).

2.10 SOFTWARE

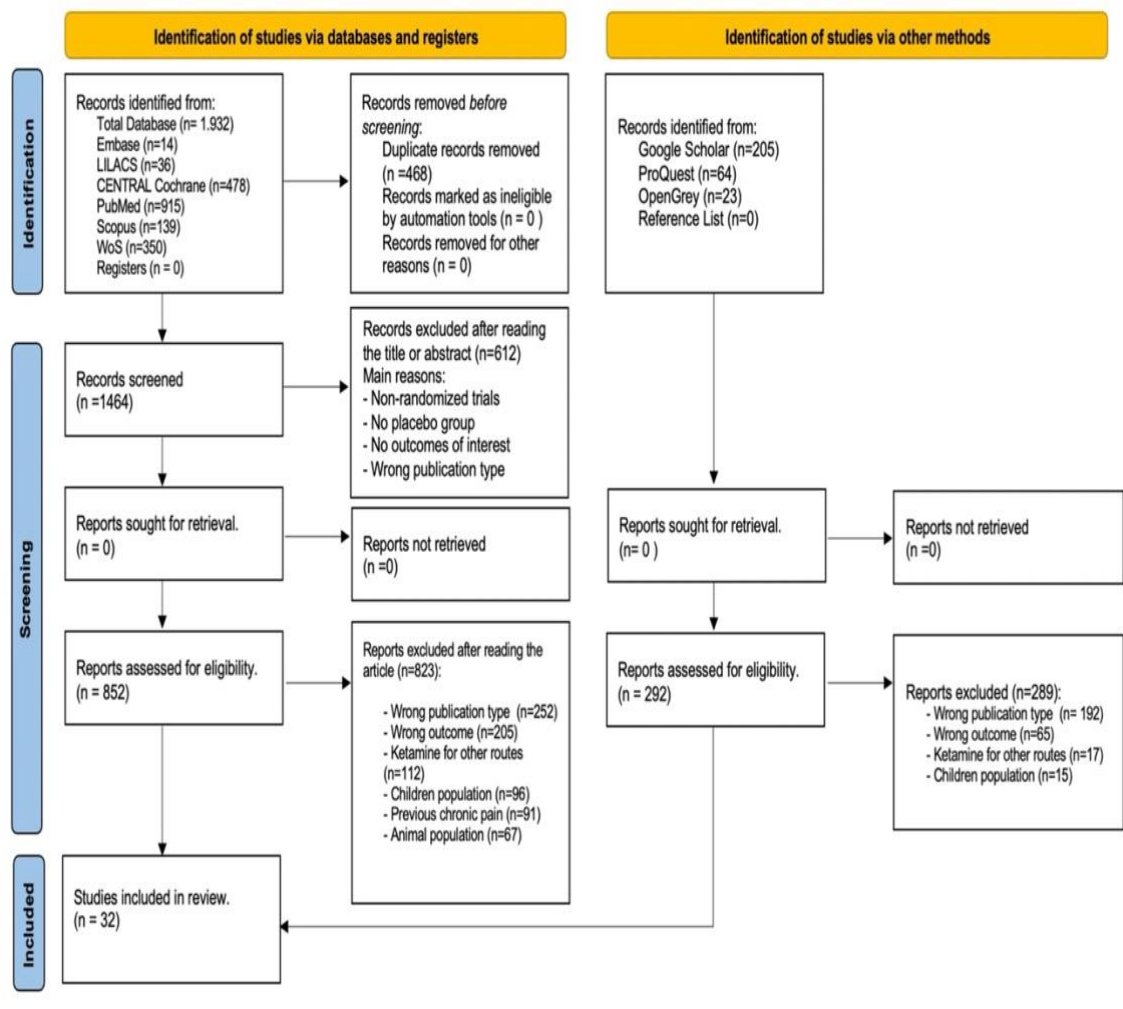
O aplicativo Web Rayyan (OUZZANI *et al.*, 2016) foi usado para seleção dos estudos. O Microsoft Excel (Redmond, VA) foi usado para planilhas de conversão. Os dados apresentados como gráficos nos artigos originais foram extraídos com o software Engauge Digitizer (WAN *et al.*, 2014) Review Manager 5.3 (*Review Manager* (RevMan), Copenhagen) e STATA 14/MP (*StataCorp, College Station, TX, EUA*) foram usados para metanálises, análises de subgrupos, de sensibilidade, metarregressão e análises de viés de publicação (DUVAL; TWEEDIE, 2000; HARBORD; HIGGINS, 2008; HARBORD; HARRIS; STERNE, 2009). O aplicativo Web GRADEpro GDT foi usado para construir uma tabela de “sumário de achados” e estimar a qualidade das evidências (MUSTAFA *et al.*, 2015).

3 RESULTADOS

3.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Um mil novecentos e trinta e dois artigos foram selecionados nas bases de dados descritas, além de duzentos e cinco artigos na literatura cinzenta. Na fase 1 da revisão, foi realizada a leitura de títulos e resumos de todos os artigos, após a exclusão dos duplicados. Os dois revisores classificaram, independentemente, os artigos como “incluído” ou excluído” para a fase 2, de acordo com os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Na fase 2 da revisão sistemática, os revisores fizeram a leitura na íntegra dos artigos incluídos de forma independente. Finalmente, trinta e dois estudos preencheram os critérios de seleção e foram incluídos nas metanálises (Fig. 2).

Figura 2 - Fluxograma PRISMA



Todos os estudos incluídos foram ensaios clínicos randomizados. Houve um artigo incluído publicado em turco, um artigo publicado em francês e um artigo publicado em chinês. Todos os outros foram escritos em inglês. Foram incluídos relatórios não publicados e resumos de conferências. Foi realizada busca na bibliografia dos artigos incluídos. Nenhum autor foi contatado para dados adicionais. A síntese dos principais dados coletados nos estudos está apresentada na tabela 1.

3.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

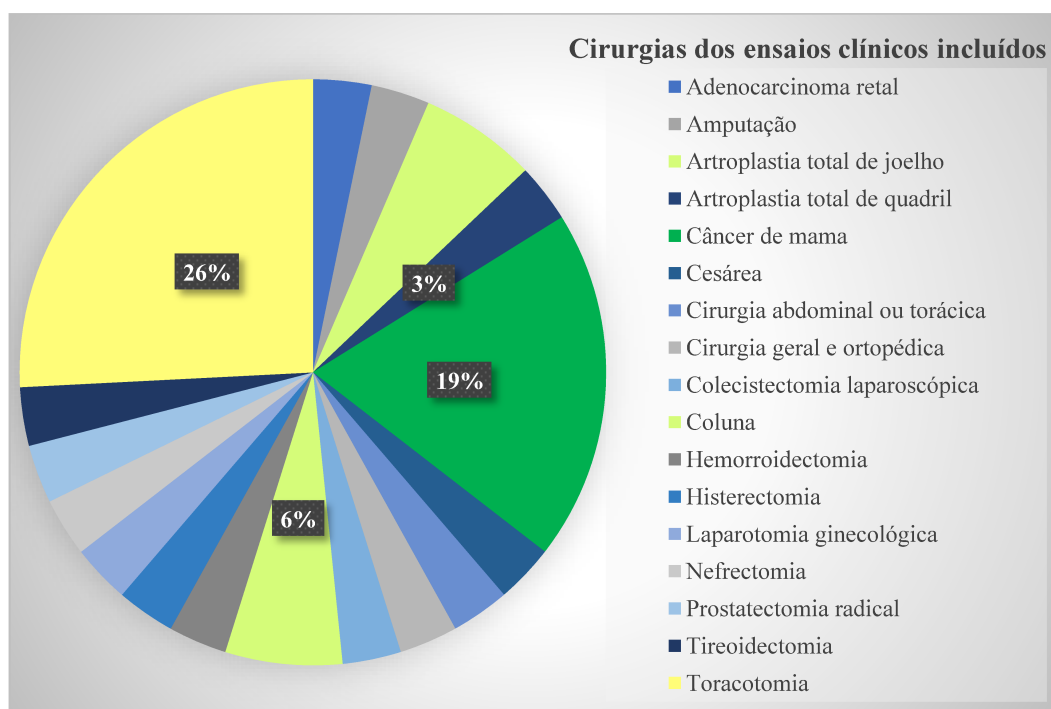
3.2.1 Resultados primários dos estudos incluídos

A incidência de dor pós-operatória em um mês foi avaliada em dez estudos. A dor pós-operatória em três meses foi avaliada em 20 estudos (BORYS; HANYCH; CZUCZWAR, 2020; JOSEPH *et al.*, 2012; KANG, 2020, MENDOLA *et al.*, 2012; SEÇKIN PEHLIVAN *et al.*, 2019; SUZUKI, M. *et al.*, 2006; CHO; LEE; LEE, 2015; CHUMBLEY *et al.*, 2019; DUALÉ *et al.*, 2009; TENA; GOMAR; RIOS, 2014; BRINCK *et al.*, 2021; CELEBI *et al.*, 2013; CROUSIER *et al.*, 2008; ZHAO *et al.*, 2021; LOU *et al.*, 2017; DULLENKOPF *et al.*, 2009; JENDOUBI *et al.*, 2017; LEE *et al.*, 2018; REMÉRAND *et al.*, 2009; SPRENG; DAHL; RAEDER, 2010). A dor pós-operatória em seis meses foi avaliada em 19 estudos (BILGEN *et al.*, 2012; BORYS; HANYCH; CZUCZWAR, 2020; KANG, 2020; MENDOLA *et al.*, 2012; SUZUKI, M. *et al.*, 2006; CHO; LEE; LEE, 2015; KOCK; LAVAND'HOMME; WATERLOOS, 2001; CHUMBLEY *et al.*, 2019; TENA; GOMAR; RIOS, 2014; ZHAO *et al.*, 2021; LOU *et al.*, 2017; REMÉRAND *et al.*, 2009; CZARNETZKI *et al.*, 2020; HAYES; ARMSTRONG-BROWN; BURSTAL, 2004; HU *et al.*, 2014; KATZ *et al.*, 2004; MÁLEK *et al.*, 2006; PERRIN; PURCELL, 2009; PEYTON *et al.*, 2017). A dor pós-operatória em 12 meses foi avaliada em quatro estudos (BILGEN *et al.*, 2012; KOCK; LAVAND'HOMME; WATERLOOS, 2001; CHUMBLEY *et al.*, 2019; CZARNETZKI *et al.*, 2020)

As escalas de dor foram aferidas em um mês (BORYS; HANYCH; CZUCZWAR, 2020; JOSEPH *et al.*, 2012; KANG, 2020; MENDOLA *et al.*, 2012; SUZUKI, M. *et al.*, 2006; CHO; LEE; LEE, 2015; PERRIN; PURCELL, 2009; SEN *et al.*, 2009), três meses (BORYS; HANYCH; CZUCZWAR, 2020; JOSEPH *et al.*, 2012; KANG, 2020; MENDOLA *et al.*, 2012; SUZUKI, M. *et al.*, 2006; CHO; LEE; LEE, 2015; CHUMBLEY *et al.*, 2019; DUALÉ *et al.*, 2009; TENA; GOMAR; RIOS, 2014; BRINCK *et al.*, 2021; CROUSIER *et*

al., 2008; DULLENKOPF *et al.*, 2009; LEE *et al.*, 2018; SPRENG; DAHL; RAEDER, 2010; PERRIN; PURCELL, 2009; SEN *et al.*, 2009) e seis meses de pós-operatório (BORYS; HANYCH; CZUCZWAR, 2020; KANG, 2020; MENDOLA *et al.*, 2012; SUZUKI, M. *et al.*, 2006; CHO; LEE; LEE, 2015; CHUMBLEY *et al.*, 2019; TENA; GOMAR; RIOS, 2014; LOU *et al.*, 2017; CZARNETZKI *et al.*, 2020; HAYES; ARMSTRONG-BROWN; BURSTAL, 2004; HU *et al.*, 2014; KATZ *et al.*, 2004; PERRIN; PURCELL, 2009; SEN *et al.*, 2009).

Figura 3 - Características do ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática



3.2.2 Regimes de dosagem

As doses em bolus de cetamina variaram entre 0,1mg/kg a 1mg/kg antes, durante ou após a incisão cirúrgica (BILGEN *et al.*, 2012; BORYS; HANYCH; CZUCZWAR, 2020; JAIN; NAZIR; MUSTAFI, 2022; JOSEPH *et al.*, 2012; KANG, 2020; SEÇKIN PEHLIVAN *et al.*, 2019; CHO; LEE; LEE, 2015; KOCK; LAVAND'HOMME; WATERLOOS, 2001; CHUMBLEY *et al.*, 2019; DUALÉ *et al.*, 2009; TENA; GOMAR; RIOS, 2014; BRINCK *et al.*, 2021; CELEBI *et al.*, 2013; CROUSIER *et al.*, 2008; LOU *et al.*, 2017; DULLENKOPF *et al.*, 2009; JENDOUBI *et al.*, 2017; LEE *et al.*, 2018; REMÉRAND *et al.*, 2009; SPRENG; DAHL; RAEDER, 2010; CZARNETZKI *et al.*, 2020; HAYES; ARMSTRONG-BROWN;

BURSTAL, 2004; KATZ *et al.*, 2004; PERRIN; PURCELL, 2009; PEYTON *et al.*, 2017; SEN *et al.*, 2009). As doses de infusão de cetamina variaram entre 0,04mg/kg/h a 1mg/kg/h (JOSEPH *et al.*, 2012; KANG, 2020; MENDOLA *et al.*, 2012; SEÇKIN PEHLIVAN *et al.*, 2019; SUZUKI, M. *et al.*, 2006; CHO; LEE; LEE, 2015; KOCK; LAVAND'HOMME; WATERLOOS, 2001; CHUMBLEY *et al.*, 2019; DUALÉ *et al.*, 2009; TENA; GOMAR; RIOS, 2014; BRINCK *et al.*, 2021; CROUSIER *et al.*, 2008; ZHAO *et al.*, 2021; LOU *et al.*, 2017; JENDOUBI *et al.*, 2017; LEE *et al.*, 2018; REMÉRAND *et al.*, 2009; SPRENG; DAHL; RAEDER, 2010; CZARNETZKI *et al.*, 2020; HAYES; ARMSTRONG-BROWN; BURSTAL, 2004; HU *et al.*, 2014; KATZ *et al.*, 2004; MÁLEK *et al.*, 2006; PEYTON *et al.*, 2017; SEN *et al.*, 2009; AVELINE *et al.*, 2014).

3.2.3 Tipos de cirurgia

Os estudos incluídos foram realizados em pacientes submetidos aos seguintes procedimentos cirúrgicos: artroplastia total do joelho (n=81) (PERRIN; PURCELL, 2009; AVELINE *et al.*, 2014) Cesariana (n=140) (BILGEN *et al.*, 2012), toracotomia (n=673) (BORYS; HANYCH; CZUCZWAR, 2020; JOSEPH *et al.*, 2012; MENDOLA *et al.*, 2012; SEÇKIN PEHLIVAN *et al.*, 2019; SUZUKI, M. *et al.*, 2006; CHUMBLEY *et al.*, 2019; DUALÉ *et al.*, 2009; TENA; GOMAR; RIOS, 2014; HU *et al.*, 2014, cirurgia da coluna (n=358) (BRINCK *et al.*, 2021; CZARNETZKI *et al.*, 2020), laparotomia ginecológica (n=90) (CELEBI *et al.*, 2013), cirurgia de câncer de mama (n=546) (KANG, 2020; CROUSIER *et al.*, 2008; ZHAO *et al.*, 2021; LOU *et al.*, 2017; CHO, 2020), cirurgia de adenocarcinoma retal (n=100) (KOCK; LAVAND'HOMME; WATERLOOS, 2001), cirurgia geral e ortopédica (n=120) (DULLENKOPF *et al.*, 2009), cirurgia de amputação acima ou abaixo do joelho (n=45) (HAYES; ARMSTRONG-BROWN; BURSTAL, 2004), nefrectomia (n=60) (JENDOUBI *et al.*, 2017), prostatectomia radical (n=143) (KATZ *et al.*, 2004), tireoidectomia (n=64) (LEE *et al.*, 2018), cirurgia abdominal ou torácica (n=80) (PEYTON *et al.*, 2017), artroplastia total do quadril (n=154) (REMÉRAND *et al.*, 2009), histerectomia (n=60) (SEN *et al.*, 2009), hemorroidectomia (n=77) (PRENG; DAHL; RAEDER, 2010), e colecistectomia laparoscópica (n=50) (JAIN; NAZIR; MUSTAFI, 2022).

3.2.4 Tipo de anestesia

Todos os pacientes nos estudos incluídos foram submetidos à anestesia geral. A anestesia combinada (anestesia geral associada a bloqueio peridural) foi aplicada em seis estudos (JOSEPH *et al.*, 2012; MENDOLA *et al.*, 2012; SUZUKI, M. *et al.*, 2006; KOCK; LAVAND’HOMME; WATERLOOS, 2001; TENA; GOMAR; RIOS, 2014; PERRIN; PURCELL, 2009).

3.2.5 Medidas de dor

A presença ou ausência de dor foi avaliada em 1 mês, 3, 6 e 12 meses após a cirurgia. Os escores de dor medidos em escala numérica ou escala visual analógica (EVA) foram aplicados em 1 mês (BORYS; HANYCH; CZUCZWAR, 2020; JOSEPH *et al.*, 2012; KANG, 2020; MENDOLA *et al.*, 2012; SUZUKI, M. *et al.*, 2006; PERRIN; PURCELL, 2009; PEYTON *et al.*, 2017, CHO, 2020) 3 meses (BORYS; HANYCH; CZUCZWAR, 2020; JOSEPH *et al.*, 2012; KANG, 2020; MENDOLA *et al.*, 2012; SUZUKI, M. *et al.*, 2006; CHUMBLEY *et al.*, 2019; DUALÉ *et al.*, 2009; TENA; GOMAR; RIOS, 2014; BRINCK *et al.*, 2021; CROUSIER *et al.*, 2008; LOU *et al.*, 2017; DULLENKOPF *et al.*, 2009; LEE *et al.*, 2018; SPRENG; DAHL; RAEDER, 2010; PERRIN; PURCELL, 2009; SEN *et al.*, 2009; CHO, 2020) e 6 meses (BORYS; HANYCH; CZUCZWAR, 2020; KANG, 2020; MENDOLA *et al.*, 2012; SUZUKI, M. *et al.*, 2006; CHO; LEE; LEE, 2015; CHUMBLEY *et al.*, 2019; LOU *et al.*, 2017; CZARNETZKI *et al.*, 2020; HAYES; ARMSTRONG-BROWN; BURSTAL, 2004; HU *et al.*, 2014; KATZ *et al.*, 2004; PERRIN; PURCELL, 2009; PEYTON *et al.*, 2017; SEN *et al.*, 2009) e convertidos em escores de 11 pontos (0 – 10 pontos), usando equações publicadas (THORLUND *et al.*, 2011).

3.2.6 Modalidades de medicação de resgate

A morfina foi usada como analgésico de resgate em dezoito estudos, dos quais quatorze foram por meio de analgesia controlada pelo paciente (PCA) (BILGEN *et al.*, 2012; BORYS; HANYCH; CZUCZWAR, 2020; MENDOLA *et al.*, 2012; CHO; LEE; LEE, 2015; KOCK; LAVAND’HOMME; WATERLOOS, 2001; CHUMBLEY *et al.*, 2019; DUALÉ *et al.*, 2009; REMÉRAND *et al.*, 2009, CZARNETZKI *et al.*, 2020; HAYES; ARMSTRONG-

BROWN; BURSTAL, 2004; KATZ *et al.*, 2004; PERRIN; PURCELL, 2009; AVELINE *et al.*, 2014), três por via endovenosa (EV) (BORYS; HANYCH; CZUCZWAR, 2020; CROUSIER *et al.*, 2008; DULLENKOPF *et al.*, 2009), três por via oral (CROUSIER *et al.*, 2008; JENDOUBI *et al.*, 2017; AVELINE *et al.*, 2014) e um por meio de analgesia epidural controlada pelo paciente (PCEA) (SUZUKI, M. *et al.*, 2006). Outros opioides também foram usados em diferentes estudos, como fentanil em PCA (CELEBI *et al.*, 2013), EV (REMÉRAND *et al.*, 2009; SPRENG; DAHL; RAEDER, 2010), e PCEA (TENA; GOMAR; RIOS, 2014), tramadol EV (JAIN; NAZIR; MUSTAFI, 2022), PCA (LOU *et al.*, 2017; HU *et al.*, 2014), e PCEA (JOSEPH *et al.*, 2012; MENDOLA *et al.*, 2012), sufentanil oral,(59) PCA (BRINCK *et al.*, 2021), e EV (BRINCK *et al.*, 2021), oxicodona EV (LEE *et al.*, 2018) e petidina IM (LOU *et al.*, 2017), codeína oral (SPRENG; DAHL; RAEDER, 2010; ,(58) e dezocina EV (ZHAO *et al.*, 2021). Um estudo PEYTON *et al.*, 2017) usou opioides não especificados.

Dois estudos (BORYS; HANYCH; CZUCZWAR, 2020; TENA; GOMAR; RIOS, 2014) escolheram a dipirona como medicação de resgate, enquanto três (JOSEPH *et al.*, 2012; DUALÉ *et al.*, 2009; JENDOUBI *et al.*, 2017) usaram nefopam EV. Onze estudos escolheram paracetamol via oral (CROUSIER *et al.*, 2008; DULLENKOPF *et al.*, 2009; JENDOUBI *et al.*, 2017; SPRENG; DAHL; RAEDER, 2010; PERRIN; PURCELL, 2009; SEN *et al.*, 2009), ou EV (JOSEPH *et al.*, 2012; MENDOLA *et al.*, 2012; SEÇKIN PEHLIVAN *et al.*, 2019; DUALÉ *et al.*, 2009; TENA; GOMAR; RIOS, 2014; JENDOUBI *et al.*, 2017; REMÉRAND *et al.*, 2009). Um estudo (AVELINE *et al.*, 2014) não especificou a via de administração de paracetamol.

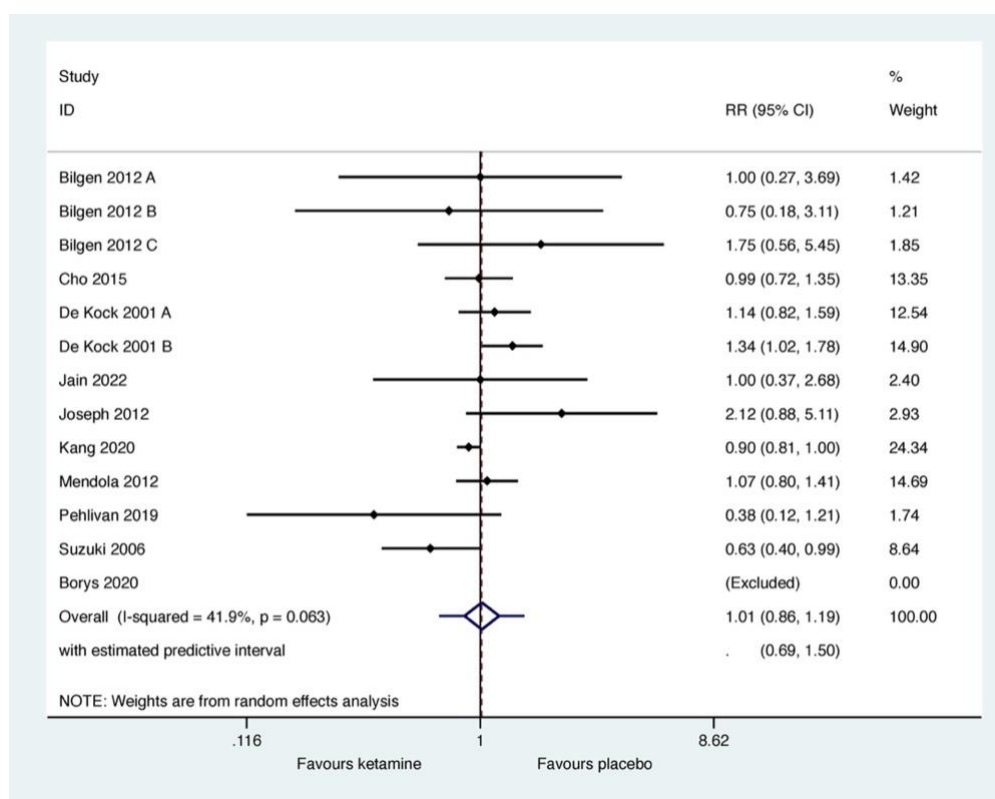
Vários estudos usaram AINEs como formas de controle analgésico: três estudos usaram cetoprofeno (dois por via intravenosa (JOSEPH *et al.*, 2012; REMÉRAND *et al.*, 2009) e um por via não especificada (AVELINE *et al.*, 2014), um estudo usou dexcetoprofen (SEÇKIN PEHLIVAN *et al.*, 2019), dois usaram diclofenaco (BILGEN *et al.*, 2012; CELEBI *et al.*, 2013), três usaram cetorolaco (MENDOLA *et al.*, 2012; LEE *et al.*, 2018; LEE *et al.*, 2018; CZARNETZKI *et al.*, 2020), dois usaram ibuprofeno oral (CZARNETZKI *et al.*, 2020; PERRIN; PURCELL, 2009), dois flurbiprofen EV (SUZUKI, M. *et al.*, 2006; ZHAO *et al.*, 2021), um usou loxoprofeno oral (SUZUKI, M. *et al.*, 2006), e um dextropropoxifeno (AVELINE *et al.*, 2014) por uma via de administração não especificada. Um estudo descreveu o uso de AINEs, mas não especificou as drogas (PEYTON *et al.*, 2017).

3.3 SÍNTESE DOS RESULTADOS

3.3.1 Resultados primários

A incidência de dor pós-operatória após um mês foi relatada em nove estudos (n=758) (BILGEN *et al.*, 2012; BORYS; HANYCH; CZUCZWAR, 2020; JAIN; NAZIR; MUSTAFI, 2022; JOSEPH *et al.*, 2012; KANG, 2020; MENDOLA *et al.*, 2012; SEÇKIN PEHLIVAN *et al.*, 2019; SUZUKI, M. *et al.*, 2006; CHO; LEE; LEE, 2015; KOCK; LAVAND'HOMME; WATERLOOS, 2001). Não houve diferença na incidência de dor pós-cirúrgica no grupo de intervenção em comparação com o controle (RR = 1,01; IC 95% = 0,86 – 1,19, IP = 0,69 – 1,50; I² = 41,9%; p = 0,834; GRADE = baixa certeza) (Fig. 4).

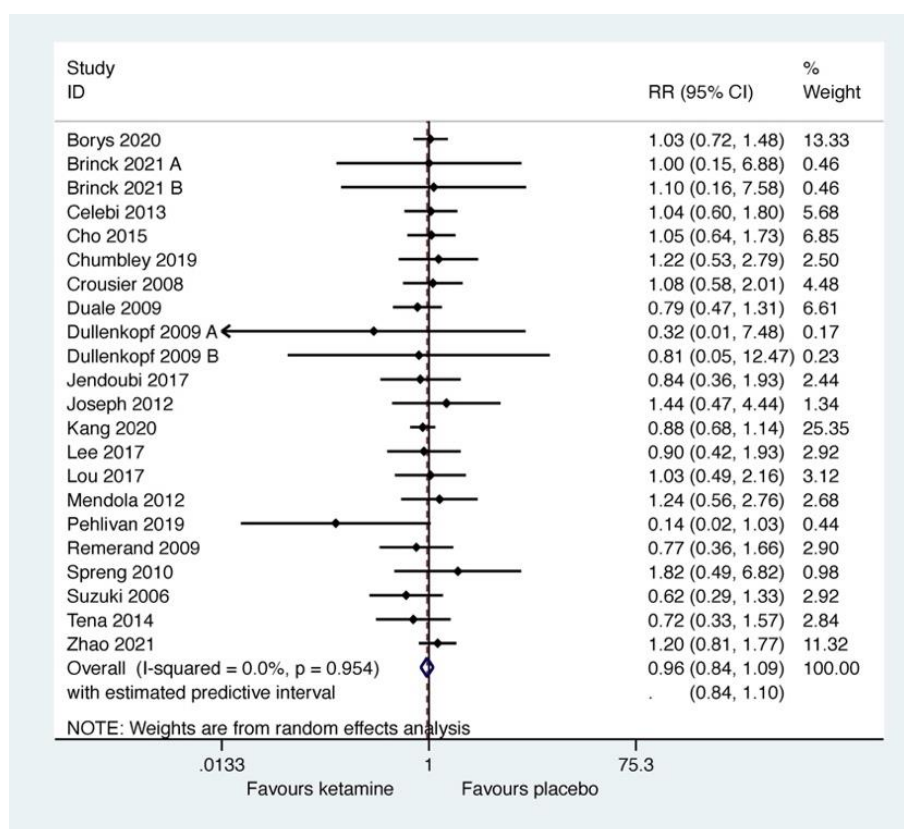
Figura 4 - Incidência de dor em 1 mês - gráfico em floresta



A incidência de dor pós-operatória após três meses foi relatada em 20 estudos (n=1646) (BORYS; HANYCH; CZUCZWAR, 2020; JOSEPH *et al.*, 2012; KANG, 2020; MENDOLA *et al.*, 2012; SEÇKIN PEHLIVAN *et al.*, 2019; SUZUKI, M. *et al.*, 2006; CHO; LEE; LEE, 2015; KOCK; LAVAND'HOMME; WATERLOOS, 2001; CHUMBLEY *et al.*,

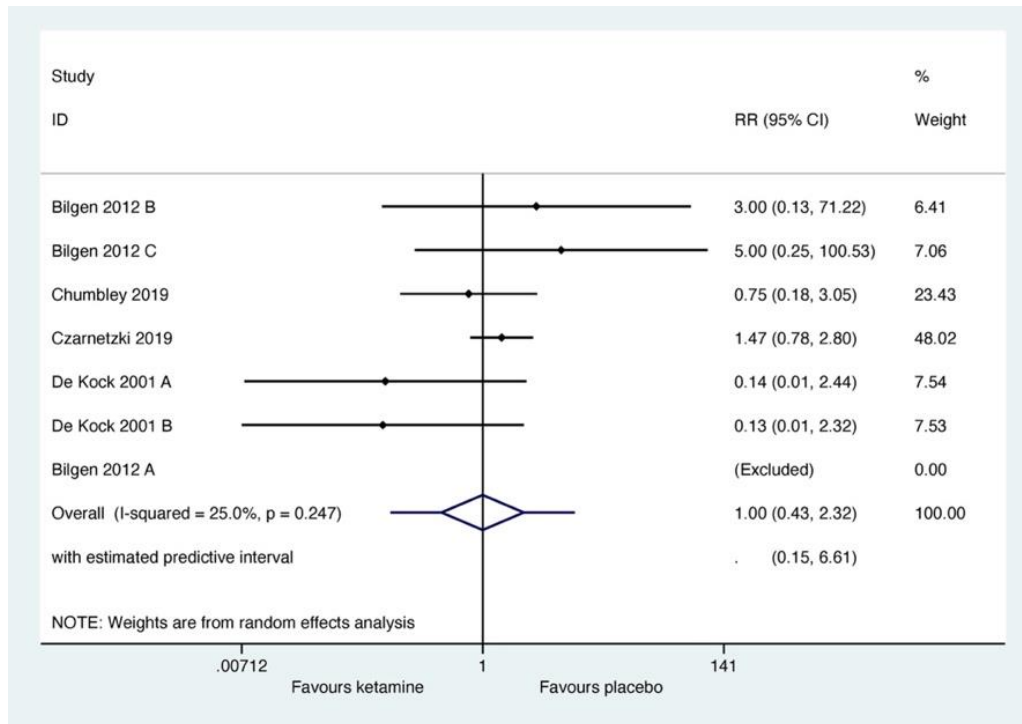
2019; DUALÉ *et al.*, 2009; TENA; GOMAR; RIOS, 2014; BRINCK *et al.*, 2021; CELEBI *et al.*, 2013; CROUSIER *et al.*, 2008; ZHAO *et al.*, 2021; LOU *et al.*, 2017; DULLENKOPF *et al.*, 2009; JENDOUBI *et al.*, 2017; LEE *et al.*, 2018; REMÉRAND *et al.*, 2009; SPRENG; DAHL; RAEDER, 2010). A incidência de dor em três meses não apresentou diferença entre os grupos (RR = 0,96; IC 95% = 0,84 – 1,09, IP = 0,84 – 1,10; $I^2 = 0\%$; $p = 0,489$; GRADE = baixa certeza) (Fig. 5).

Figura 5 - Incidência de dor em 3 mês - gráfico em floresta



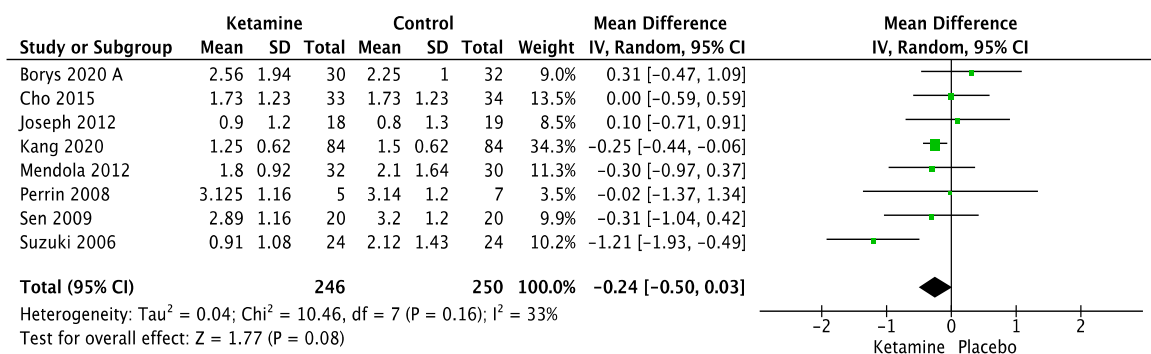
A incidência de dor após seis meses da cirurgia foi comparada em 19 estudos (n=1715) (BILGEN *et al.*, 2012; BORYS; HANYCH; CZUCZWAR, 2020; KANG, 2020; MENDOLA *et al.*, 2012; SUZUKI, M. *et al.*, 2006; CHO; LEE; LEE, 2015; KOCK; LAVAND'HOMME; WATERLOOS, 2001; CHUMBLEY *et al.*, 2019; TENA; GOMAR; RIOS, 2014; ZHAO *et al.*, 2021; LOU *et al.*, 2017; REMÉRAND *et al.*, 2009; CZARNETZKI *et al.*, 2020; HAYES; ARMSTRONG-BROWN; BURSTAL, 2004; HU *et al.*, 2014; KATZ *et al.*, 2004; MÁLEK *et al.*, 2006; PERRIN; PURCELL, 2009; PEYTON *et al.*, 2017), e não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (RR =

Figura 7 - Incidência para dor em 12 meses – gráfico em floresta



Os escores de dor em repouso em um mês após o procedimento cirúrgico foram analisados em oito estudos (n = 496) (BORYS; HANYCH; CZUCZWAR, 2020; JOSEPH *et al.*, 2012; KANG, 2020; MENDOLA *et al.*, 2012; SUZUKI, M. *et al.*, 2006; CHO; LEE; LEE, 2015; PERRIN; PURCELL, 2009; SEN *et al.*, 2009). Não houve diferença entre os grupos (RR = - 0,24; IC 95% = - 0,50 – 0,03; I² = 33%; p = 0,08; GRADE = muito baixa certeza) (Fig. 8)

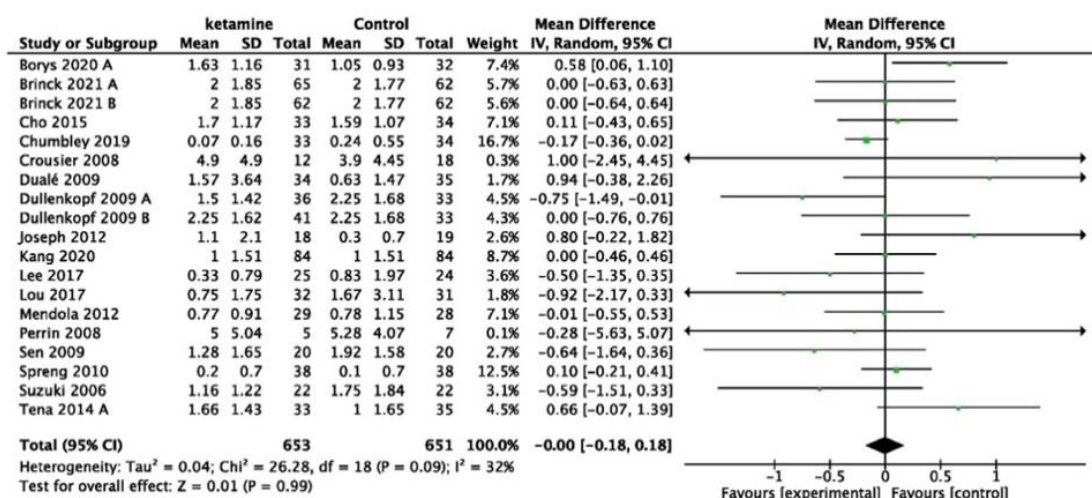
Figura 8 - Escala de dor em 1 mês – gráfico de floresta



Os escores de dor em repouso em três meses foram analisados em 17 estudos (n = 1304) (BORYS; HANYCH; CZUCZWAR, 2020; JOSEPH *et al.*, 2012; KANG, 2020;

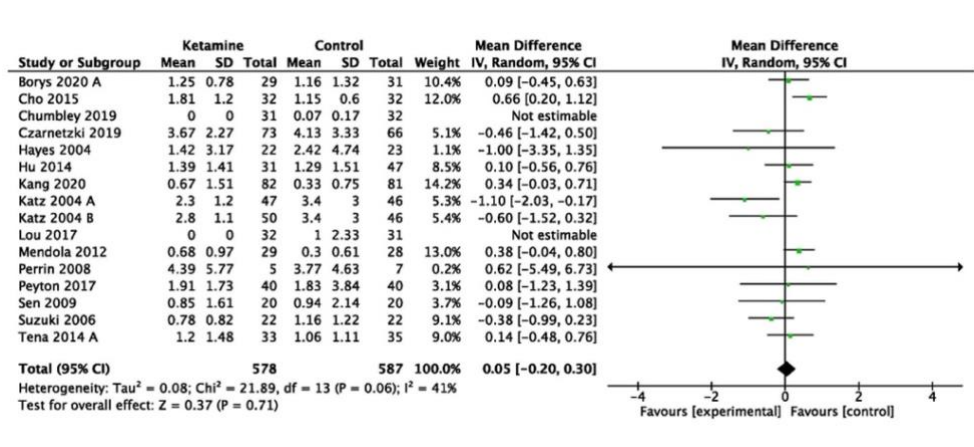
MENDOLA *et al.*, 2012; SUZUKI, M. *et al.*, 2006; CHO; LEE; LEE, 2015; CHUMBLEY *et al.*, 2019; DUALÉ *et al.*, 2009; TENA; GOMAR; RIOS, 2014; BRINCK *et al.*, 2021; CROUSIER *et al.*, 2008; LOU *et al.*, 2017; DULLENKOPF *et al.*, 2009; LEE *et al.*, 2018; SPRENG; DAHL; RAEDER, 2010; PERRIN; PURCELL, 2009; SEN *et al.*, 2009, sem diferença entre os grupos (RR = 0; IC 95% = -0,18 – 0,18; I² = 32%; p = 0,09; GRADE = muito baixa certeza) (Fig. 9).

Figura 9 - Escala de dor em 3 mês – gráfico em floresta



Os escores de dor em repouso em seis meses foram avaliados em 15 estudos (n = 1165) (BORYS; HANYCH; CZUCZWAR, 2020; KANG, 2020; MENDOLA *et al.*, 2012; SUZUKI, M. *et al.*, 2006; CHO; LEE; LEE, 2015; CHUMBLEY *et al.*, 2019; TENA; GOMAR; RIOS, 2014; LOU *et al.*, 2017; CZARNETZKI *et al.*, 2020; CZARNETZKI *et al.*, 2020; HAYES; ARMSTRONG-BROWN; BURSTAL, 2004; HU *et al.*, 2014; KATZ *et al.*, 2004; PERRIN; PURCELL, 2009; SEN *et al.*, 2009, sem diferença entre os estudos (RR = 0,05; IC 95% = -0,2 – 0,3; I² = 41%; p = 0,06; GRADE = muito baixa certeza) (Fig. 10).

Figura 10 - Escala de dor em 6 mês – gráfico em floresta



3.4 ANÁLISES DE SENSIBILIDADE

3.4.1 Exclusão de estudos individuais

3.4.1.1 O efeito de valores atípicos (outliers) e estudos influentes nos resultados primários

A replicação iterativa da metanálise excluindo um estudo em cada passo (*leave-one-out meta-analysis*) não identificou nenhum estudo influente, ou seja, não demonstrou dominância de nenhum estudo sobre o efeito global (acumulado). (Fig. 12)

A metarregressão não mostrou efeitos significativos das covariáveis (tipo de cirurgia, dose em bolus da cetamina, tempo de infusão da cetamina, dose de infusão de cetamina durante e/ou após a cirurgia) sobre os efeitos agrupados ou a heterogeneidade estatística encontrada na dor em 1 mês e 3 meses. A metarregressão para dor em seis meses mostrou significância estatística para a covariável dose de infusão da cetamina durante a cirurgia ($p = 0,04$).

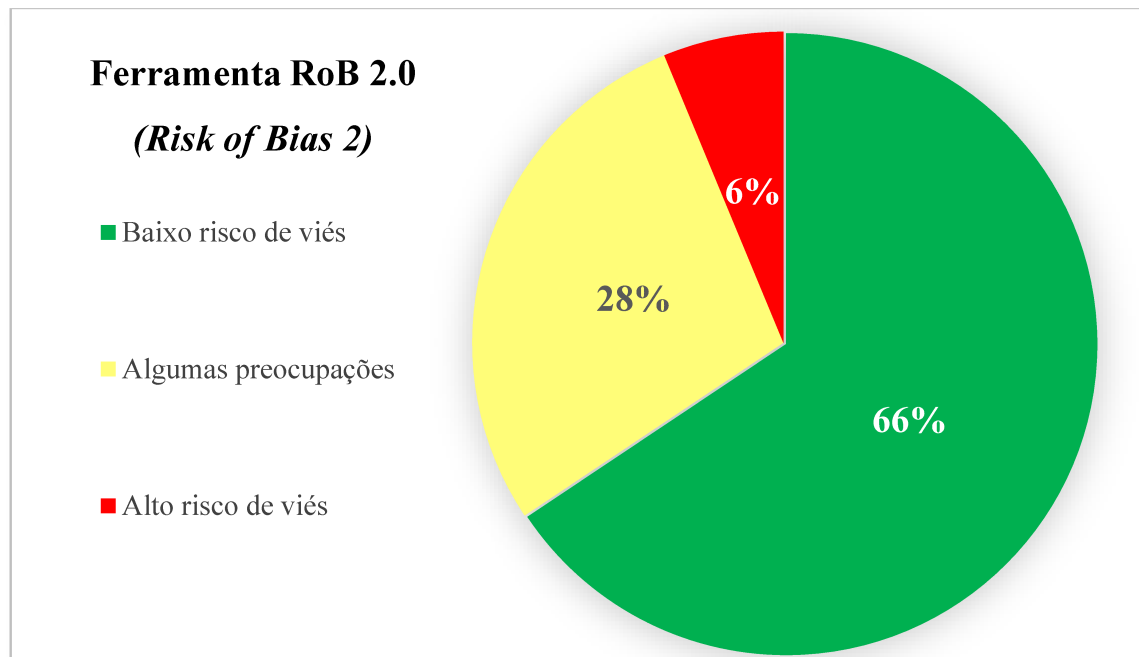
3.4.1.2 Análises de subgrupo

As análises de subgrupos não mostraram diferença nos tamanhos de efeitos atribuíveis ao tipo de cirurgia, dose isolada (*bolus*) da cetamina, tempo de infusão da cetamina, dose de infusão de cetamina.

3.4.2 Avaliação do risco de viés nos estudos

Dos 32 estudos incluídos nas metanálises, “algumas preocupações” foram atribuídas a um estudo (MÁLEK *et al.*, 2006) no domínio do processo de randomização, em dois estudos (LOU *et al.*, 2017; MÁLEK *et al.*, 2006) no domínio de desvios da intervenção pretendida, em dez estudos (JOSEPH *et al.*, 2012; MENDOLA *et al.*, 2012; SEÇKIN PEHLIVAN *et al.*, 2019; CHO; LEE; LEE, 2015; CROUSIER *et al.*, 2008; LOU *et al.*, 2017; SPRENG; DAHL; RAEDER, 2010; HU *et al.*, 2014; MÁLEK *et al.*, 2006; SEN *et al.*, 2009) no domínio da medição de resultados, e em dois estudos (HAYES; ARMSTRONG-BROWN; BURSTAL, 2004; MÁLEK *et al.*, 2006) no domínio de relato dos desfechos. Na avaliação geral, vinte e um estudos foram classificados como tendo baixo risco de viés (BILGEN *et al.*, 2012; BORYS; HANYCH; CZUCZWAR, 2020; JAIN; NAZIR; MUSTAFI, 2022; KANG, 2020; SUZUKI, M. *et al.*, 2006; KOCK; LAVAND’HOMME; WATERLOOS, 2001; CHUMBLEY *et al.*, 2019; DUALÉ *et al.*, 2009; TENA; GOMAR; RIOS, 2014; BRINCK *et al.*, 2021; CELEBI *et al.*, 2013; ZHAO *et al.*, 2021; DULLENKOPF *et al.*, 2009; JENDOUBI *et al.*, 2017; LEE *et al.*, 2018; REMÉRAND *et al.*, 2009; CZARNETZKI *et al.*, 2020; KATZ *et al.*, 2004; PERRIN; PURCELL, 2009; PEYTON *et al.*, 2017; AVELINE *et al.*, 2014), nove como tendo “algumas preocupações” (JOSEPH *et al.*, 2012; MENDOLA *et al.*, 2012; SEÇKIN PEHLIVAN *et al.*, 2019; CHO; LEE; LEE, 2015; CROUSIER *et al.*, 2008; SPRENG; DAHL; RAEDER, 2010; HAYES; ARMSTRONG-BROWN; BURSTAL, 2004; HU *et al.*, 2014; SEN *et al.*, 2009) e dois estudos como tendo alto risco de viés (LOU *et al.*, 2017; MÁLEK *et al.*, 2006). (Fig. 11 e Fig. 19)

Figura 11 - Representação gráfica do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática



3.4.3 Avaliação do risco de viés de publicação entre os estudos

O teste de Egger não detectou viés de publicação ou efeitos de pequenos estudos em metanálises de incidência de dor em um mês, três ou seis meses ($p = 0,428$; $p = 0,506$ e $p = 0,054$, respectivamente).

3.4.4 Qualidade da evidência

As evidências produzidas neste estudo caracterizaram-se por baixo ou muito baixo grau de certeza dos resultados das metanálises dos desfechos principais.

4 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática sumarizou os resultados de trinta e dois estudos que abordaram o efeito a longo prazo da cetamina endovenosa administrada a pacientes cirúrgicos adultos. Os desfechos primários foram incidência de dor em um, três, seis e doze meses de pós-operatório. As metanálises dos desfechos primários nesta revisão não demonstraram diferenças significativas entre os tamanhos de efeito da administração intravenosa de cetamina e placebo.

A revisão sistemática de Chaparro *et al.* (2013) realizada em 2013 sugeriu uma redução modesta, mas estatisticamente significativa, na incidência de dor crônica após a cirurgia com o uso da cetamina. Os autores sugeriram que os resultados deveriam ser vistos com cautela, já que a maioria dos ensaios tinha uma população pequena, levando a uma superestimação do efeito do tratamento.

A revisão sistemática de McNicol, Schumann e Haroutounian (2014) realizada em 2014 sugere que a cetamina perioperatória reduz o risco de desenvolver dor pós-cirúrgica persistente em 3 e 6 meses, mas somente após a remoção dos estudos peridurais das metanálises. Kock, Lavand'homme e Waterloos (2001) encontraram um resultado semelhante, afirmando que a administração intravenosa de cetamina, mas não a epidural, foi bem-sucedida na redução de analgésicos em 6 meses após a cirurgia. Este efeito contraditório seria explicado por uma menor importância dos receptores NMDA espinhais na dor pós-operatória, uma absorção mais rápida da cetamina pelas veias epidurais, e a atenuação da hiperalgesia induzida por opioides promovido pela cetamina EV durante a fase pós-operatória aguda, que tem um componente supraespinhal substancial (MCNICOL; SCHUMANN; HAROUTOUNIAN, 2014).

Já a revisão sistemática de Klatt *et al.* (2015) não foi capaz de mostrar que a administração perioperatória de cetamina intravenosa levaria a uma diminuição estatisticamente e clinicamente significativa na incidência de dor crônica pós-operatória.

As revisões sistemáticas anteriores discutiram a alta heterogeneidade dos estudos incluídos considerando as diferentes técnicas anestésicas e cirúrgicas, doses de cetamina, medicações adjuvantes e número de pacientes nos estudos individuais. Tais revisões não foram capazes de recomendar um momento ideal, via de administração ou regime de dosagem de cetamina (MCNICOL; SCHUMANN; HAROUTOUNIAN, 2014; KLATT *et al.*, 2015).

Moyse *et al.* (2017) pesquisaram em sua revisão sistemática o efeito da cetamina na dor pós-cirúrgica aguda e crônica após toracotomias, com evidências limitadas sobre o uso da

cetamina para prevenir a síndrome da dor pós-toracotomia, independentemente da via de administração.

A heterogeneidade metodológica deve ser levada em consideração na interpretação e aplicação dos resultados desta revisão sistemática. Apesar da avaliação de heterogeneidade por meio de estatísticas I^2 demonstrarem baixa a moderada heterogeneidade, os estudos incluídos diferiram em vários aspectos. Em primeiro lugar, os pacientes que participaram dos estudos foram submetidos a diferentes tipos de cirurgia e técnicas anestésicas. Em segundo lugar, diferentes regimes perioperatórios de cetamina foram empregados. Em terceiro lugar, diferentes opioides e AINEs foram usados como analgésicos de resgate. Em quarto, o número de pacientes por estudo variou de 12 a 198 pacientes. Nesta metanálise, vinte e um estudos com um número de pacientes inferior a 100 foram incluídos (JAIN; NAZIR; MUSTAFI, 2022; JOSEPH *et al.*, 2012; MENDOLA *et al.*, 2012; SEÇKIN PEHLIVAN *et al.*, 2019; SUZUKI, M. *et al.*, 2006; CHO; LEE; LEE, 2015; CHUMBLEY *et al.*, 2019; DUALÉ *et al.*, 2009; CROUSIER *et al.*, 2008; LOU *et al.*, 2017; JENDOUBI *et al.*, 2017; LEE *et al.*, 2018; SPRENG; DAHL; RAEDER, 2010; HAYES; ARMSTRONG-BROWN; BURSTAL, 2004; HU *et al.*, 2014; MÁLEK *et al.*, 2006, PERRIN; PURCELL, 2009; PEYTON *et al.*, 2017; SEN *et al.*, 2009; AVELINE *et al.*, 2014. Cinco estudos investigaram menos de 50 pacientes (SEÇKIN PEHLIVAN *et al.*, 2019; SUZUKI, M. *et al.*, 2006; CROUSIER *et al.*, 2008; HAYES; ARMSTRONG-BROWN; BURSTAL, 2004; PERRIN; PURCELL, 2009). A extensa lista de limitações sugere que ensaios clínicos randomizados maiores ainda são necessários para fornecer uma resposta definitiva sobre o efeito da administração endovenosa de cetamina na dor pós-operatória persistente.

As covariáveis estudadas não explicaram a heterogeneidade estatística observada nas metanálises. A variabilidade entre os tamanhos de efeito não dependeu do tipo de cirurgia, do tempo de administração da cetamina, da infusão perioperatória, da maioria das doses infundidas no período intraoperatório ou pós-operatório. Os estudos não continham informações além das usadas para investigar as causas da heterogeneidade. A replicação da metanálise excluindo um estudo por vez (*leave-one-out meta-analysis*) não demonstrou dominância de nenhum estudo sobre o efeito global.

Algumas preocupações foram encontradas em aspectos críticos da metodologia dos ensaios clínicos randomizados, principalmente no processo de randomização, no desvio da intervenção pretendida, na medição dos resultados, e no relato dos desfechos. Existe dúvida se a avaliação da dor pós-operatória a longo prazo pode ter sido contaminada por viés de conhecimento da alocação. Alguns estudos não esclareceram se a dor persistente a longo

prazo foi avaliada por investigador cegado para o tratamento (JOSEPH *et al.*, 2012; MENDOLA *et al.*, 2012; SEÇKIN PEHLIVAN *et al.*, 2019; CHO; LEE; LEE, 2015; CROUSIER *et al.*, 2008; LOU *et al.*, 2017; SPRENG; DAHL; RAEDER, 2010; HU *et al.*, 2014; MÁLEK *et al.*, 2006; SEN *et al.*, 2009), embora a avaliação da dor no pós-operatório imediato tenha sido avaliada por um investigador cegado para os grupos.

O teste de Egger não detectou viés de publicação ou efeitos de estudos pequenos em metanálises de incidência de dor pós-operatória entre estudos que compararam cetamina a placebo. Os gráficos de funil das metanálises não mostraram distribuições assimétricas indicando que não há evidência de viés de publicação.

De acordo com os critérios do GRADE, esta revisão sistemática forneceu evidências de qualidade baixa e muito baixa para o uso de cetamina endovenosa no período intraoperatório a fim de reduzir a incidência dor crônica pós-cirúrgica. A previsão de futuros estudos alterarem o resultado da metanálise foi avaliado pelos intervalos preditivos.

As limitações do estudo foram: deficiência metodológica dos estudos incluídos, além dos diferentes tipos de cirurgia, doses de cetamina, tempo perioperatório da administração da cetamina. Apesar desses fatores terem sido explorados, a falta de efeito da cetamina não pode ser explicada por nenhum dos fatores descritos.

As evidências desta revisão sistemática sugerem que a cetamina endovenosa não é capaz reduzir a incidência ou intensidade da dor crônica pós-operatória, apesar da sua eficácia para dor aguda pós-operatória.

5 CONCLUSÃO

As evidências encontradas nesta revisão sistemática são insuficientes para apoiar o uso da cetamina endovenosa intraoperatória com o objetivo único de prevenir dor crônica pós-operatória persistente.

REFERÊNCIAS

- AFRAH, A.W. *et al.* Spinal substance P release in vivo during the induction of long-term potentiation in dorsal horn neurons. **Pain**. v. 96, n. 1–2, p. 49–55, Mar. 2002.
- ANWAR, S. *et al.* Prolonged perioperative use of pregabalin and ketamine to prevent persistent pain after cardiac surgery. **Anesthesiology**. v. 131, n. 1, p. 119-131, jul. 2019.
- ASHMAWI, H.A.; FREIRE, G.M.G. Peripheral and central sensitization. **Rev Dor**. v. 17, Suppl. 1, p. 31-34, 2016.
- AVELINE, C. *et al.* Pain and recovery after total knee arthroplasty: a 12-month follow-up after a prospective randomized study evaluating nefopam and ketamine for early rehabilitation. **Clin J Pain**. v. 30, n. 9, p. 749-754, Sep. 2014. Disponível em: <https://journals.lww.com/00002508-201409000-00003>. Acesso em: 15 fev. 2023.
- BILGEN, S. *et al.* Effect of three different doses of ketamine prior to general anaesthesia on postoperative pain following Caesarean delivery: a prospective randomized study. **Minerva anesthesiol**. v. 78, n. 4, 2012.
- BORYS, M.; HANYCH, A.; CZUCZWAR, M. Paravertebral block versus preemptive ketamine effect on pain intensity after posterolateral thoracotomies: a randomized controlled trial. **J Clin Med**. v. 9, n. 3 p. 793, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/3/793>. Acesso em: 15 fev. 2023.
- BRINCK, E.C.V. *et al.* Analgesic effect of intraoperative intravenous s-ketamine in opioid-naïve patients after major lumbar fusion surgery is temporary and not dose-dependent: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Anesth Analg**. v. 132, n. 1, p. 69-79, Jan. 2021. Disponível em: <https://journals.lww.com/10.1213/ANE.0000000000004729>. Acesso em: 15 fev. 2023.
- CELEBI, T. *et al.* Preemptif uygulanan ketamin ve gabapentinin volatil ajan tüketimine, postoperatif analjezi gereksinimine ve kronik ağrıya etkileri. **Turk J Anaesth Reanim**. v. 41, p. 38-43, 2013. Disponível em: 10.5152/TJAR.2013.10. Acesso em: 15 fev. 2023.
- CHAPARRO, L.E. *et al.* Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. **Cochrane Database Syst Rev**. v. 2013, n. 7, CD008307, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6481826/>. Acesso em: 23 mar.2023.
- CHO, A.R. Effects of intraoperative low-dose ketamine on persistent post surgical pain after breast cancer surgery: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. **Pain Physician**. v. 23, v. 1, p. 37-47, 2020. Disponível em: <https://painphysicianjournal.com/current/pdf?article=NzAwNA%3D%3D&journal=124>. Acesso em: 23 mar.2023.
- CHO, A.; LEE, D.; LEE, E. Effects of intraoperative ketamine on acute and chronic postoperative pain after breast cancer surgery. In: Abstracts of Posters presented at the 2015 Annual Meeting of the **International Anesthesia Research Society**, v. 120, n. 3, Mar. 2015.

CHUMBLEY, G. M. *et al.* Ketamine infusion for 96 hr after thoracotomy: effects on acute and persistent pain. **Eur J Pain**, v. 23, n. 5, p. 985-993, maio. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejp.1366>. Acesso em: 23 mar.2023.

CROUSIER, M. *et al.* Effet de la kétamine dans la prévention des douleurs chroniques post-mastectomies. Étude pilote. **Ann Fr Anesth Réanimation**, v. 27, n. 12, p. 987-993, dez. 2008. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0750765808005522>. Acesso em: 23 mar.2023.

CZARNETZKI, C. *et al.* Perioperative intravenous low-dose ketamine for neuropathic pain after major lower back surgery: a randomized, placebo-controlled study. **Eur J Pain**, v. 24, n. 3, p. 555-567, mar. 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejp.1507>. Acesso em: 23 mar.2023.

DUALÉ, C. *et al.* Perioperative ketamine does not prevent chronic pain after thoracotomy. **Eur J Pain**, v. 13, n. 5, p. 497-505, maio 2009. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.ejpain.2008.06.013>. Acesso em: 23 mar.2023.

DULLENKOPF, A. *et al.* An intraoperative pre-incision single dose of intravenous ketamine does not have an effect on postoperative analgesic requirements under clinical conditions. **Anaesth Intensive Care**, v. 37, n. 5, p. 753-757, set. 2009. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0310057X0903700519>. Acesso em: 23 mar. 2023.

DUVAL, S.; TWEEDIE, R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. **Biometrics**. v. 56, n. 2, p. 455-463, 2000.

HARBORD, R.M.; HIGGINS, J.P.T. Meta-Regression in Stata. **Stata J**, v. 8, n. 4, 493-519, dez. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1536867X0800800403>. Acesso em: 23 mar. 2023.

HARBORD, R.M.; HARRIS, R.J.; STERNE, J.A.C. Updated tests for small-study effects in meta-analyses. **Stata J**, v. 9, n. 2, p. 197-210, ago. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1536867X0900900202>. Acesso em: 23 mar. 2023.

HAYES, C.; ARMSTRONG-BROWN, A.; BURSTAL, R. Perioperative intravenous ketamine infusion for the prevention of persistent post-amputation pain: a randomized, controlled trial. **Anaesth Intensive Care**, v. 32, n. 3, p. 330-338, jun. 2004. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0310057X0403200305>. Acesso em: 23 mar. 2023.

HIGGINS, J.P.T. *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**. v. 343, d5928, out. 2011.

HU, J. *et al.* Chronic Postthoracotomy pain and perioperative ketamine infusion. **J Pain Palliat Care Pharmacother**, v. 28, n. 2, p. 117-121, jun. 2014. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15360288.2014.908992>. Acesso em: 23 mar. 2023.

INTHOUT, J. *et al.* Plea for routinely presenting prediction intervals in meta-analysis. **BMJ Open**, v. 6, n. 7, e010247, jul. 2016. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/content/6/7/e010247>. Acesso em: 23 mar. 2023.

IORIO, A. *et al.* Use of GRADE for assessment of evidence about prognosis: rating confidence in estimates of event rates in broad categories of patients. **BMJ**. v. 350, h87016, mar. 2015.

JAIN, S.; NAZIR, N.; MUSTAFI, S. Preemptive low-dose intravenous ketamine in the management of acute and chronic postoperative pain following laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized control study. **Med Gas Res**, v. 12, n. 4, p. 141, 2022. Disponível em: <http://www.medgasres.com/text.asp?2022/12/4/141/337995>. Acesso em: 23 mar. 2023.

JENDOUBI, A. *et al.* A comparison between intravenous lidocaine and ketamine on acute and chronic pain after open nephrectomy: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. **Saudi J Anaesth**, v. 11, n. 2, p. 177, 2017. Disponível em: <http://www.saudija.org/text.asp?2017/11/2/177/203027>. Acesso em: 23 mar. 2023.

JENNINGS, P.A. *et al.* Long-term pain prevalence and health-related quality of life outcomes for patients enrolled in a ketamine versus morphine for prehospital traumatic pain randomised controlled trial. **Emerg Med J**. v. 31, n. 10, p. 840-843, 2014.

JOSEPH, C. *et al.* Is there any benefit to adding intravenous ketamine to patient-controlled epidural analgesia after thoracic surgery? A randomized double-blind study. **Eur J Cardiothorac Surg**, v. 42, n. 4, p. e58-65, out. 2012. Disponível em: <https://academic.oup.com/ejcts/article-lookup/doi/10.1093/ejcts/ezs398>. Acesso em: 23 mar. 2023.

KANG, C. Effects of intraoperative low-dose ketamine on persistent postsurgical pain after breast cancer surgery: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. **Pain Physician**, v. 23, n. 1, p. 37-47, jan. 2020. Disponível em: <https://painphysicianjournal.com/current/pdf?article=NzAwNA%3D%3D&journal=124>. Acesso em: 23 mar. 2023.

KATZ, J. *et al.* Pre-emptive analgesia using intravenous fentanyl plus low-dose ketamine for radical prostatectomy under general anesthesia does not produce short-term or long-term reductions in pain or analgesic use. **Pain**, v. 110, n. 3, p. 707-718, ago. 2004. Disponível em: <https://journals.lww.com/00006396-200408000-00025>. Acesso em: 23 mar. 2023.

KLATT, E. *et al.* Intra- and postoperative intravenous ketamine does not prevent chronic pain: a systematic review and meta-analysis. **Scand J Pain**. v. 7, p. 42-54, 2015.

KOCK, M.; LAVAND'HOMME, P.; WATERLOOS, H. 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? **Pain**, v. 92, n. 3, p. 373-380, jun. 2001. Disponível em: <https://journals.lww.com/00006396-200106000-00007>. Acesso em: 23 mar. 2023.

LEE, J. *et al.* Efficacy of ketamine for postoperative pain following robotic thyroidectomy: a prospective randomised study. **J Int Med Res**, v. 46, n. 3, p. 1109-1120, mar. 2018. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300060517734679>. Acesso em: 23 mar. 2023.

LOU, QB. *et al.* Effect of perioperative multi-day low dose ketamine infusion on prevention

of post mastectomy pain syndrome. **Zhonghua Yi Xue Za Zhi**, v. 97, n. 46, p. 3636-3641, dez. 2017.

MÁLEK, J. *et al.* The prospective study on the effect of a preemptive long-term postoperative administration of a low-dose ketamine on the incidence of chronic post-mastectomy pain. **Anesteziologie a Intenzivni Medicina**, v. 17, n. 1, p. 34-37, Jan. 2006.

MAYER, M.L.; WESTBROOK, G.L.; GUTHRIE, P.B. Voltage-dependent block by Mg²⁺ of NMDA responses in spinal cord neurones. **Nature**. v. 309, n. 5965, p. 261-263, 1984.

MCNICOL, E.D.; SCHUMANN, R.; HAROUTOUNIAN, S. A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. **Acta Anaesthesiol Scand**. v. 58, n. 10, p. 1199-1213, 2014.

MENDOLA, C. *et al.* S(+)-ketamine for control of perioperative pain and prevention of Post Thoracotomy Pain Syndrome: a randomized, double-blind study. **MINERVA Anesthesiol**. v. 78, n. 7, 2012.

MITCHELL, M. *et al.* markummitchell/engage-digitizer: **Nonrelease** [Internet]. Zenodo, 2020. Disponível em: <https://zenodo.org/record/3941227>. Acesso em: 23 mar. 2023.

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Med**. v. 6, n. 7, e1000097, jul. 2009.

MOYSE, D.W. *et al.* Perioperative ketamine administration for thoracotomy pain. **Pain Physician**. v. 20, n. 3, p. 173-184, mar. 2017.

MUSTAFA, R.A. *et al.* Decision-making about healthcare related tests and diagnostic strategies: User testing of GRADE evidence tables. **PLoS ONE**. v. 10, n. 1, p. 1-12, 2015.

OUZZANI, M. *et al.* Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. **Syst Rev**, v. 5, n. 1, p. 210, dez. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>. Acesso em: 23 mar. 2023.

PALMER, T.M. *et al.* Contour-enhanced funnel plots for meta-analysis. **Stata J**, v. 8, n. 2, p. 242-254, jun. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1536867X0800800206>. Acesso em: 23 mar. 2023.

PERRIN; S.B.; PURCELL, A.N. Intraoperative ketamine may influence persistent pain following knee arthroplasty under combined general and spinal anaesthesia: a pilot study. **Anaesth Intensive Care**, v. 37, n. 2, p. 248-253, mar. 2009. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0310057X0903700202>. Acesso em: 23 mar. 2023.

PEYTON, P. J. *et al.* The effect of a perioperative ketamine infusion on the incidence of chronic postsurgical pain—a pilot study. **Anaesth Intensive Care**, v. 45, n. 4, p. 459-465, jul. 2017. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0310057X1704500408>. Acesso em: 23 mar. 2023.

PROSPERO. [Internet]. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/>. Acesso em: 23 mar. 2023.

- REMÉRAND, F. *et al.* The early and delayed analgesic effects of ketamine after total hip arthroplasty: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. **Anesth Analg**, v. 109, n. 6, p. 1963-1971, dez. 2009. Disponível em: <https://journals.lww.com/00000539-200912000-00037>. Acesso em: 23 mar. 2023.
- SEÇKIN PEHLIVAN, S. *et al.* The effect of low dose ketamine infusion on postoperative acute and chronic pain after thoracotomy. **Dicle Tıp Derg**, p. 677-684, dez. 2019. Disponível em: <https://dergipark.org.tr/en/doi/10.5798/dicletip.661256>. Acesso em: 23 mar. 2023.
- SEN, H. *et al.* a comparison of gabapentin and ketamine in acute and chronic pain after hysterectomy. **Anesth Analg**, v. 109, n. 5, p. 1645-1650, nov. 2009. Disponível em: <https://journals.lww.com/00000539-200911000-00048>. Acesso em: 23 mar. 2023.
- SPRENG, U.J.; DAHL, V.; RAEDER, J. Effects of perioperative S (+) ketamine infusion added to multimodal analgesia in patients undergoing ambulatory haemorrhoidectomy. **Scand J Pain**, v. 1, n. 2, p. 100-105, abr. 2010. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1016/j.sjpain.2010.01.001/html>. Acesso em: 23 mar. 2023.
- SUN, R.Q.; LAWAND, N.B.; WILLIS, W.D. The role of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in the generation and maintenance of mechanical allodynia and hyperalgesia in rats after intradermal injection of capsaicin. **Pain.**, v. 104, n. 1-2, p. 201-208, jul. 2003.
- SUZUKI, M. *et al.* Low-dose intravenous ketamine potentiates epidural analgesia after thoracotomy. **Anesthesiology**, v. 105, n. 1, p. 111-119, Jul. 2006.
- TENA, B.; GOMAR, C.; RIOS, J. perioperative epidural or intravenous ketamine does not improve the effectiveness of thoracic epidural analgesia for acute and chronic pain after thoracotomy. **Clin J Pain**, v. 30, n. 6, p. 490-500, jun. 2014. Disponível em: <https://journals.lww.com/00002508-201406000-00004>. Acesso em: 23 mar. 2023.
- THORLUND K, *et al.* Pooling health-related quality of life outcomes in meta-analysis-a tutorial and review of methods for enhancing interpretability. **Res Synth Methods**. v. 2, n. 3, p.188-203, set. 2011.
- TUFANARU, C. *et al.* Fixed or random effects meta-analysis? Common methodological issues in systematic reviews of effectiveness. **Int J Evid Based Healthc**. v. 13, n. 3, 196-207, set. 2015.
- WAN, X. *et al.* Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. **BMC Med Res Methodol**. v.14, n. 1, p. 1-13, 2014.
- WANG, X. *et al.* Perioperative intravenous S-ketamine for acute postoperative pain in adults: A systematic review and meta-analysis. **J Clin Anesth**. v. 68, p. 110071, fev. 2021.
- WOOLF, C.J. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. **Nature**, v. 306, p. 686-688, 1983.
- ZHAO, Z. *et al.* The effect of low-dose ketamine on postoperative quality of recovery in

patients undergoing breast cancer surgery: a randomised, placebo-controlled trial. **Int J Clin Pract**, v. 75, n. 12, dez. 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.15010>. Acesso em: 23 mar. 2023.

APÊNDICES

Tabela 1 - Tabela de características dos estudos incluídos

Estudo	n cetamina	n control e	Tipo de cirurgia	Grupo Controle	Grupo Intervenção	Dose bolus	Dose de infusão no intra-operatório	Dose infusão após a cirurgia	Duração da infusão	Analgesia de resgate	Desfechos
Aveline 2014	24	23	Artroplastia total de joelho	NaCl 0,9%	Bolus+infusão	0,2mg/kg	0,12mg/kg/h	0,06mg/kg/h	2 PO	PCA Morfina. Paracetamol e dextropropoxifeno 6/6h, Cetoprofeno 2x/dia e Morfina VO até 4 cp/dia	Dor em 6 e 12 meses
Bilgen 2012 A	35	–	Cesárea	NaCl 0,9%	Bolus	0,25mg/kg	–	–	–	PCA Morfina e Diclofenaco 75mg IM 12/12h	Dor em 1, 6 e 12 meses
Bilgen 2012 B	35	–				0,5mg/kg					
Bilgen 2012 C	35	–				1mg/kg					
Bilgen 2012	–	35				–					
Borys 2020	36	38	Toracotomia	Nada	Bolus	1mg/kg	–	–	–	Morfina 0,15mg/kg e Metamizol 2g EV no final da cirurgia. PCA morfina na SR	Dor em 1, 3 e 6 meses
Brinck 2021	–	62	Cirurgia de fusão lombar	NaCl 0,9%	Bolus+infusion	–	–	-	Na cirurgia	Paracetamol e fentanil no final da cirurgia. PCA de oxicodona na SR	Dor em 3 meses e 48 meses
Brinck 2021 A	65	–				K2: 0.5mg/kg	K2:0.12mg/kg/h				
Brinck 2021 B	62	–				K10: 0.5mg/kg	K10: 0.6mg/kg/h				

Continua

Estudo	n cetamina	n controle	Tipo de cirurgia	Grupo Controle	Grupo Intervenção	Dose bolus	Dose de infusão no intra-operatório	Dose infusão após a cirurgia	Duração da infusão	Analgesia de resgate	Desfechos
Çelebi 2013	30	30	Laparotomia Ginecológica	NaCl 0,9%	Bolus	0,3 mg/kg 5 minutos antes da incisão , 0,2 mg/kg quando a pele foi fechada	-	-	-	PCA de fentanil. Diclofenaco IM 12/12h se necessário	Dor em 3 meses
Cho 2015	37	37	Cirurgia de câncer de mama	NaCl 0,9%	Bolus+infusão	0.5mg/kg	0,12mg/kg/h	-	Na cirurgia	PCA morfina	Dor em 1, 3 e 6 meses
Chumbley 2019	35	35	Toracotomia	NaCl 0,9%	Bolus+infusão	0.1mg/kg	0,1 mg/kg/h	0,1 mg/kg/h	96 h	Infusão epidural ou PCA morfina	Dor em 3, 6 e 12 meses
Crousier 2008	18	18	Mastectomia Radical	NaCl 0,9%	Bolus+infusão	0.5mg/kg	0.25mg/kg/h	-	Na cirurgia	Morfina EV. Paracetamol e morfina VO	Dor em 3 meses
Czarnetzki 2019	80	80	Cirurgia de coluna lombar	NaCl 0,9%	Bolus+infusão	0.25mg/kg	0.25mg/kg/h	0.1mg/kg/h	Na sala de recuperação	PCA Morfina. Cetorolaco EV ou Ibuprofeno VO	Dor em 6 e 12 meses
De Kock 2001		20	Cirurgia de Adenocarcino ma Retal	NaCl 0,9%	Bolus+infusão	-	-	-	Na cirurgia	PCA Morfina	Dor em 1, 6 e 12 meses
De Kock 2001 A	20	-				0.25mg/kg	0.125mg/kg/h	-			
De Kock 2001 B	20	-				0.5mg/kg	0.25 mg/kg/h	-			

Estudo	n cetamina	n control e	Tipo de cirurgia	Grupo Controle	Grupo Intervenção	Dose bolus	Dose de infusão no intra-operatório	Dose infusão após a cirurgia	Duração da infusão	Analgesia de resgate	Desfechos
Dualé 2009	42	44	Toracotomia	NaCl 0,9%	Bolus+infusão	1mg/kg	1 mg/kg/h	1 mg/kg/h	24 h PO	PCA Morfina, Ropivacaína 0,2% Intrapleurar, Paracetamol EV e Nefopam EV	Dor em 6 semanas e 4 meses
Dullenkopf 2009 A	36	-	Ortopedia e cirurgia geral	NaCl 0,9%	Bolus	0.15mg/kg	-	-	-	Novaminsulfon 1g EV no final da cirurgia. Morfina EV 0,03mg/kg se EVA ≥ 3 na SR. Paracetamol VO	Dor em 3 meses
Dullenkopf 2009 B	41	-				0.5 mg/kg					
Dullenkopf 2009	-	33				-					
Hayes 2004	22	23	Amputação de membro inferior	NaCl 0,9%	Bolus+infusão	0.5mg/kg	0.15 mg/kg/h	0.15 mg/kg/h	72 h PO	PCA morfina	Dor no coto em 6 meses
Hu 2014	31	47	Toracotomia	NaCl 0,9%	Bolus+infusão	1mg/kg	0,12mg/kg/h	0,12mg/kg/h	72 h PO	PCA Sufentanil	Dor em 2 e 6 meses
Jain 2022	25	25	Colecistectomia Videolaparoscópica	NaCl 0,9%	Bolus	0,5mg/kg	-	-	-	Tramadol 2mg/kg EV se EVA ≥ 4	Dor em 1 e 2 meses

Estudo	n cetamina	n control e	Tipo de cirurgia	Grupo Controle	Grupo Intervenção	Dose bolus	Dose de infusão no intra-operatório	Dose infusão após a cirurgia	Duração da infusão	Analgesia de resgate	Desfechos
Jendoubi 2017	20	20	Nefrectomia	NaCl 0,9%	Bolus+infusão	0.15mg/kg	0.1 mg/kg/h	0.1 mg/kg/h	24 h PO	Paracetamol 1g e nefopam 20m EV no final da cirurgia. Morfina EV se EVA ≥ 3 na SR	Dor em 3 meses
Joseph 2012	30	30	Toracotomia	NaCl 0,9%	Bolus+infusão	0.5mg/kg	0,18mg/kg/h	0,09mg/kg/h	48 h PO	PCEA com Ropivacaína+Sufentani I nas 48h PO. Paracetamol 1g EV, Nefopam 20mg EV 4/4h SN, Cetoprofeno 100mg EV 8/8h SN,	Dor em 1 e 3 meses
Kang 2020	88	89	Cirurgia de câncer de mama	NaCl 0,9%	Bolus+infusão	0.5mg/kg	0.12 mg/kg/h	-	Na cirurgia	PCA Morfina e Pregaballina VO	Dor em 1, 3 e 6 meses
Katz 2004 A	47	-	Prostatectomi a Radical	NaCl 0,9%	Bolus+infusão de Cetamina seguido de NaCl 0,9%	Pré- incisão = 0.2mg/kg e Pós- incisão = 0.2mg/kg	0,15mg/kg/h	-	Na cirurgia	PCA Morfina	Dor em 6 meses
Katz 2004 B	50	-			Bolus+infusão de NaCl 0,9% seguido de Cetamina						

Estudo	n cetamina	n control e	Tipo de cirurgia	Grupo Controle	Grupo Intervenção	Dose bolus	Dose de infusão no intra-operatório	Dose infusão após a cirurgia	Duração da infusão	Analgesia de resgate	Desfechos
Katz 2004	–	46			Bolus+infusão de NaCl 0,9% seguido de NaCl 0,9%						
Lee 2017	32	32	Tireoidectomia a Robótica	NaCl 0,9%	Bolus+infusão	0.15mg/kg	0,12mg/kg/h	-	Na cirurgia	Petidina, Cetorolaco, Fentanil EV	Dor em 3 meses
Lou 2017	33	33	Cirurgia de câncer de mama	NaCl 0,9%	Bolus+infusão	0.5mg/kg	0.5mg/kg/h em 1 horas após a indução	0.5mg/kg/h durante 1 hora PO	1 dia antes da cirurgia e 7 dias PO	PCA Sufentanil	Dor em 3 e 6 meses
Málek 2006	46	40	Cirurgia de câncer de mama	NaCl 0,9%	Infusão	–	0,04mg/kg/h	0,04mg/kg/h	48 h PO	Petidina IM	Dor em 6 meses
Mendola 2012	33	33	Toracotomia	NaCl 0,9%	Infusão	–	0.1mg/kg/h	0.1mg/kg/h	60 h PO	PCEA com levobupivacaína e	Dor em 1, 3 e 6 meses

Estudo	n cetamina	n controle	Tipo de cirurgia	Grupo Controle	Grupo Intervenção	Dose bolus	Dose de infusão no intra-operatório	Dose infusão após a cirurgia	Duração da infusão	Analgesia de resgate	Desfechos
										sufentanil, Paracetamol, cetorolaco,morfina SN.	
Perrin 2008	5	7	Artroplastia de Joelho	NaCl 0,9%	Bolus+infusão	0.5mg/kg	0,24mg/kg/h	-	Na cirurgia ou até terminar a seringa	PCA morfina, paracetamol VO, ibuprofeno VO	Dor em 6 meses e meio
Peyton 2017	40	40	Cirurgia abdominal ou torácica	NaCl 0,9%	Bolus+infusão	0.5mg/kg	0.25 mg/kg/h	0.1 mg/kg/h	24 h PO	PCA opioide	Dor em 6 meses
Remérand 2009	79	75	Artroplastia Total do Quadril	NaCl 0,9%	Bolus+infusão	0.5mg/kg	0,12mg/kg/h	0,12mg/kg/h	24 h PO	Paracetamol EV, Cetoprofeno EV, PCA morfina+droperidol	Dor em 1, 3 e 6 meses
Sen 2009	20	20	Histrectomia Abdominal	NaCl 0,9%	Bolus+infusão	0.3 mg/kg	0.05 mg/kg/h	-	Na cirurgia	PCA morfina, acetaminofeno+codein	Dor em 1, 3 e 6 meses

Estudo	n cetamina	n controle	Tipo de cirurgia	Grupo Controle	Grupo Intervenção	Dose bolus	Dose de infusão no intra-operatório	Dose infusão após a cirurgia	Duração da infusão	Analgesia de resgate	Desfechos
										a VO	
Spreng 2010	39	38	Hemorroidectomia	NaCl 0,9%	Bolus+infusão	0.35 mg/kg	0,3mg/kg/h	-	Na cirurgia	Fentanil EV, paracetamol+codeína VO	Dor em 3 meses
Suzuki 2006	24	25	Toracotomia	NaCl 0,9%	Infusão	-	0.05 mg/kg/h	0.05 mg/kg/h	72 h PO	PCEA Morfina+Ropivacaína, Flurbiprofeno EV, loxoprofeno VO	Dor em 1, 3 e 6 meses
Tena 2014	33	35	Toracotomia	NaCl 0,9%	Bolus+infusão	0.5 mg/kg	0.25 mg/kg/h	0.25 mg/kg/h	48 h PO	PCEA ropivacaína+fentanil, paracetamol EV, metamizol	Dor em 3 e 6 meses
Zhao 2021	50	50	Cirurgia de câncer de mama	NaCl 0,9%	Bolus+infusão	0,5mg/kg	0,25mg/kg/h	-	Na cirurgia	Flurbiprofeno axetil ou Dezocine	Dor em 3 meses

Legenda: EV = endovenoso; PO = Pós-operatório; PCA = patient-controlled analgesia (analgesia controlada pelo paciente); PCEA = patient-controlled epidural analgesia (analgesia peridural controlada pelo paciente); SN = Se necessário; SR = Sala de recuperação; VO = via oral

Tabela 2 - Checklist PRISMA

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Pg 1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	Pg 7
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	1
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	1
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	2.3
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	2.1
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers, and websites, including any filters and limits used.	2.1
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	2.3
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	2.3
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g., for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	2.4
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g., participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	2.4
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	2.5
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g., risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	2.6
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g., tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	2
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	2
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	2
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	2
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g., subgroup analysis, meta-regression).	2.9

	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	2.9
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	2.8
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	2.9
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	3.1-3.2
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	3.1
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	3.2
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	4
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimates and its precision (e.g., confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	3.3
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	3
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g., confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	4
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	4
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	4
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	4
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	4
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	5
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	5
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	5
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	5
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	2
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	2
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	2
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	Pg 13
Competing	26	Declare any competing interests of review authors.	Pg 13

interests			
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

Tabela 3 - GRADE para desfechos primários

Autor(es):
 Pergunta: Cetamina comparado a placebo em cirurgia a fim de reduzir incidência e escala de dor pós-operatória em 1 mês, 3 meses, 6 meses e 12 meses
 Contexto: Cirurgia
 Bibliografia:

Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Certainty assessment					Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Cetamina	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Dor em 1 mês												
9	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^a	não grave	grave ^a	nenhum	189/379 (49,9%)	198/379 (52,2%)	RR 0,99 (0,85 para 1,15)	5 menos por 1.000 (de 78 menos para 78 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Dor em 3 meses (seguimento: 3 meses)												
20	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	267/808 (33,0%)	312/838 (37,2%)	RR 0,96 (0,85 para 1,08)	15 menos por 1.000 (de 56 menos para 30 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Dor em 6 meses (seguimento: 6 meses)												
19	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^a	não grave	grave ^a	nenhum	232/862 (26,9%)	279/853 (32,7%)	RR 0,88 (0,74 para 1,05)	39 menos por 1.000 (de 85 menos para 16 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Dor em 12 meses (seguimento: 12 meses)												
5	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^a	não grave	grave ^a	nenhum	25/242 (10,3%)	22/234 (9,4%)	RR 1,00 (0,43 para 2,32)	0 menos por 1.000 (de 54 menos para 124 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Escala de dor em 1 mês (seguimento: 1 meses)												
8	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^a	não grave	grave ^a	nenhum	246	250	-	SMD 0,22 SD menor (0,46 menor para 0,03 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Escala de dor em 3 meses (seguimento: 3 meses)												
17	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^a	não grave	grave ^a	nenhum	653	651	-	SMD 0 SD (0,18 menor para 0,18 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Escala de dor em 6 meses (seguimento: 6 meses)												
15	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^a	não grave	muito grave ^a	nenhum	578	587	-	SMD 0,05 SD mais alto (0,2 menor para 0,3 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; SMD: Standardised mean difference

Explanations

- Alta variação na estimativa do efeito
- Estimativa da evidência (diamante) cruza linha da nulidade
- Artigos incluídos com risco de viés com algumas preocupações (Cho, Crousier, Joseph, Mendola, Pehlivan, Spreng) e um artigo com alto risco de viés (Lou)
- Dois artigos com alto risco de viés (Lou e Malek), além dos estudos com algumas preocupações de viés.
- Variação da estimativa de efeito e I² = 33%
- estudos com algumas preocupações de viés (Cho, Joseph, Mendola, Sen)
- variação das estimativas de efeito, alguns intervalos de confiança não se sobrepõem.
- Um estudo com alto risco de viés (Lou) e seis estudos com algumas preocupações de viés (Cho, Crousier, Joseph, Mendola, Sen, Spreng)
- Um estudo com alto risco de viés (Lou) e cinco estudos com algumas preocupações de viés (Cho, Hayes, Hu, Mendola, Sen)
- Estimativa do efeito (diamante) cruza a linha da nulidade e predomina sobre o lado do placebo

Figura 12 - Gráfico de funil para dor no primeiro mês pós-operatório

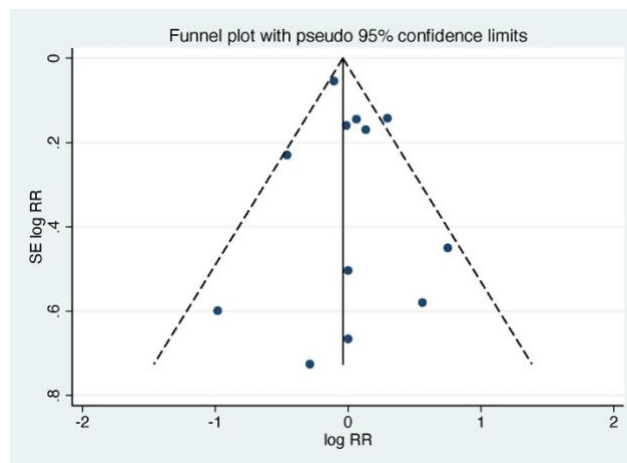


Figura 13 - Gráfico de funil para dor no terceiro mês pós-operatório

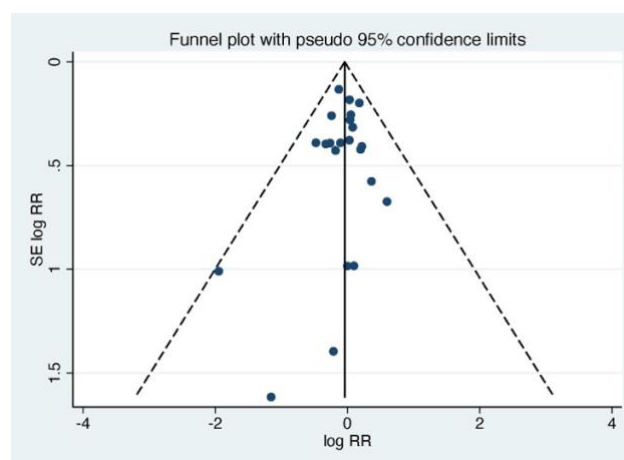


Figura 14 - Gráfico de funil para dor no sexto mês pós-operatório

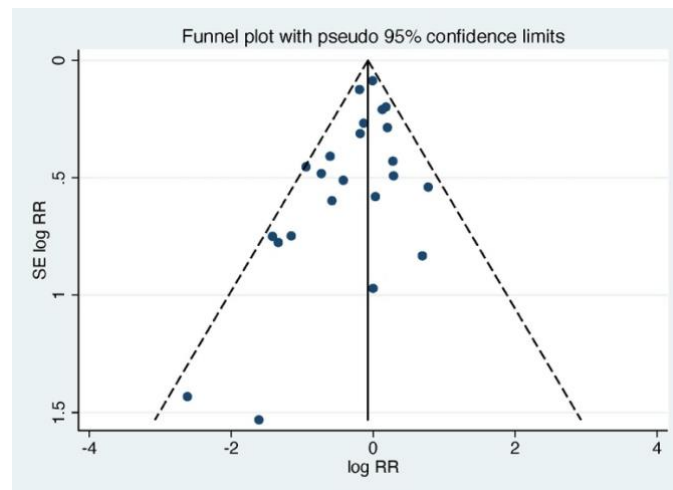


Figura 15 – Investigação de estudos influentes: estimativa de tamanho de efeito da metanálise pós a retirada de cada estudo da metanálise para dor no primeiro mês pós-operatório

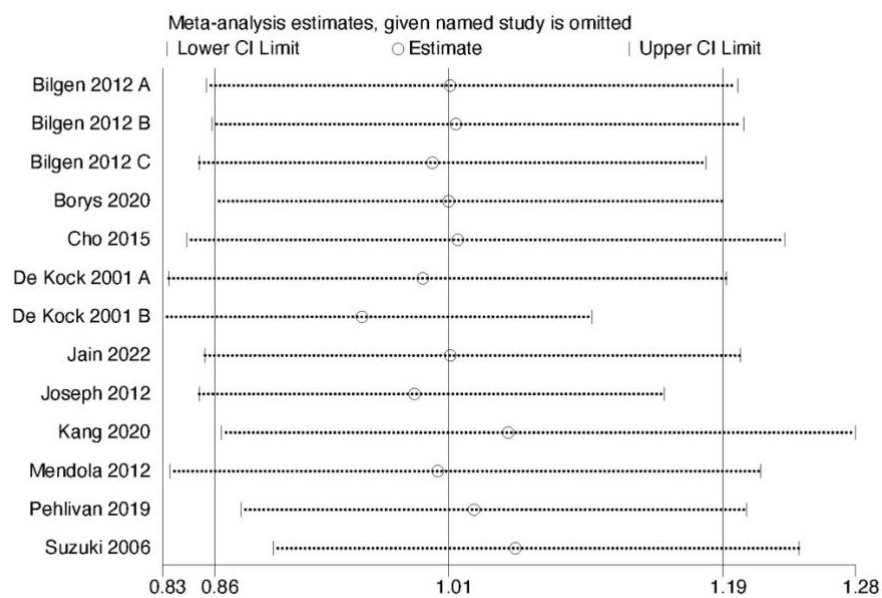


Figura 16 – Investigação de estudos influentes: estimativa de tamanho de efeito da metanálise pós a retirada de cada estudo da metanálise para dor terceiro mês pós-operatório

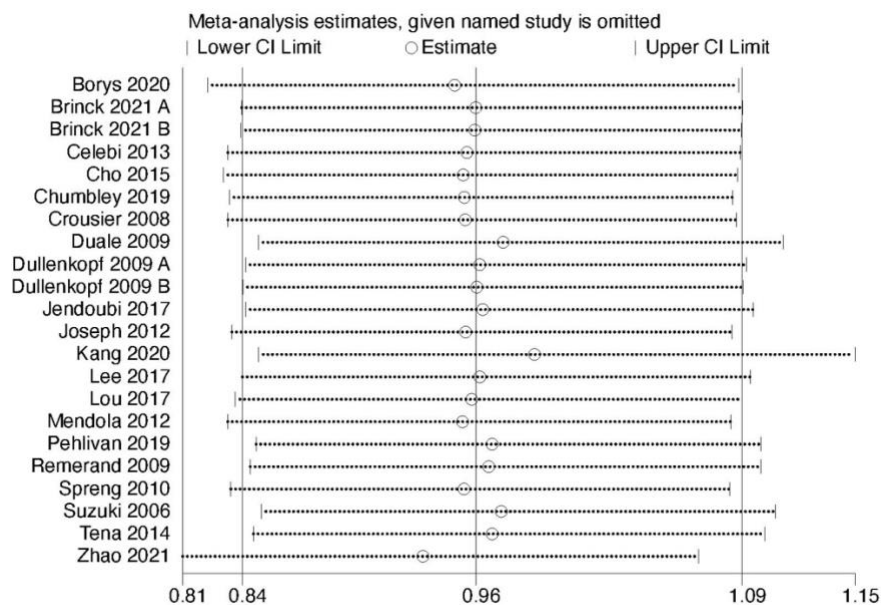


Figura 17 – Investigação de estudos influentes: estimativa de tamanho de efeito da metanálise pós a retirada de cada estudo da metanálise para dor no sexto mês pós-operatório

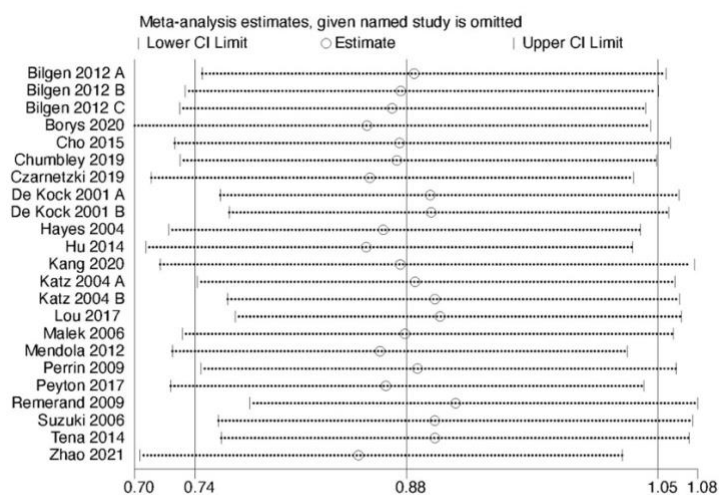


Figura 18 – Investigação de estudos influentes: estimativa de tamanho de efeito da metanálise pós a retirada de cada estudo da metanálise para dor décimo segundo mês pós-operatório

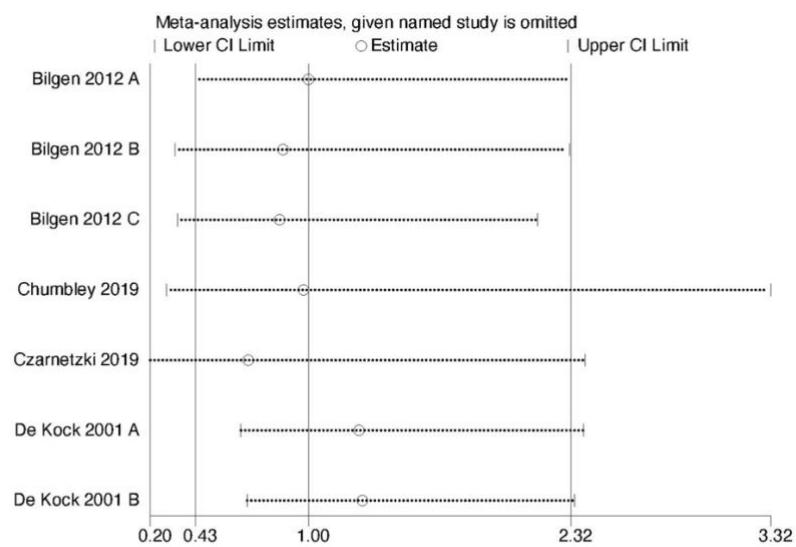


Figura 19 - Avaliação de risco de viés nos estudos incluídos na revisão: gráfico em semáforo

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Aveline, 2014	+	+	+	+	+	+
Bilgen, 2012	+	+	+	+	+	+
Borys, 2020	+	+	+	+	+	+
Brinck, 2020	+	+	+	+	+	+
Çelebi, 2013	+	+	+	+	+	+
Cho, 2015	+	+	+	-	+	-
Chumbley, 2019	+	+	+	+	+	+
Crousier, 2008	+	+	+	-	+	-
Czarnetzki, 2019	+	+	+	+	+	+
De Kock, 2001	+	+	+	+	+	+
Duale, 2009	+	+	+	+	+	+
Dullenkopf, 2009	+	+	+	+	+	+
Hayes, 2004	+	+	+	+	-	-
Hu, 2014	+	+	+	-	+	-
Jain, 2022	+	+	+	+	+	+
Jendoubi, 2017	+	+	+	+	+	+
Joseph, 2012	+	+	+	-	+	-
Kang, 2020	+	+	+	+	+	+
Katz, 2004	+	+	+	+	+	+
Lee, 2017	+	+	+	+	+	+
Lou, 2017	+	-	+	-	+	×
Malek, 2006	-	-	+	-	-	×
Mendola, 2012	+	+	+	-	+	-
Pehlivan, 2019	+	+	+	-	+	-
Perrin, 2009	+	+	+	+	+	+
Peyton, 2017	+	+	+	+	+	+
Remerand, 2009	+	+	+	+	+	+
Sen, 2009	+	+	+	-	+	-
Spreng, 2010	+	+	+	-	+	-
Suzuki, 2006	+	+	+	+	+	+
Tena, 2014	+	+	+	+	+	+
Zhao, 2021	+	+	+	+	+	+

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 High
 Some concerns
 Low