

Comparative study between epidural ketamine and morphine in patients submitted to mastectomy*

Estudo comparativo entre cetamina e morfina peridural em pacientes submetidas à mastectomia

Fabrizio Tavares Mendonça¹, Manuela Freire Caetano de Almeida¹, Cristina Carvalho Rolim Guimarães¹, Yuri Moreira Soares (TSA)¹, Luise Aníbal Calvano¹

*Recebido do Centro de Ensino e Treinamento do Serviço de Anestesiologia do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), Brasília, DF.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: This study aimed at comparing epidural thoracic S(+) ketamine and morphine, both associated to ropivacaine, for mastectomy procedures.

METHODS: This is a prospective study with 26 patients aged between 18 and 70 years, submitted to mastectomy, who were divided into two equal groups. Group M (morphine) patients have received 12 mL of 0.75% ropivacaine associated to 2 mg preservative-free morphine; Group K (ketamine) patients have received 12 mL of 0.75% ropivacaine associated to 50 mg of preservative-free S(+) ketamine. We have evaluated hemodynamic parameters, need for vasopressors, drugs for sedation, pain visual analog scale in the first 24 hours, analgesic and antiemetic consumption, and incidence of nausea and vomiting.

RESULTS: There has been no statistical difference between groups in demographics, systolic and diastolic blood pressure, amount of local anesthetics or need for vasopressors. The ketamine group has demanded more midazolam to control sedation ($p = 0.0005$). This group had lower pain scores at post-anesthetic care unit discharge ($p = 0.0018$), 12 hours after procedure ($p = 0.0001$) and 24 hours later ($p = 0.0094$). The morphine group had higher pain scores at post-anesthetic care unit, 12 and 24 postoperative hours, and has demanded more postoperative analgesics (dipirone, $p = 0.0009$) and antiemetics (metoclopramide, $p = 0.0032$).

CONCLUSION: It has been observed that S(+) ketamine in the evaluated dose was hemodynamically safe and effective, with better performance to control postoperative pain, generating less analgesic consumption as well as lower incidence of nausea and vomiting.

Keywords: Analgesia, Epidural anesthesia, Ketamine, Mastectomy.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O objetivo deste estudo foi comparar a S(+) cetamina em relação à morfina associada à ropivacaína por via peridural torácica em operações de mastectomia.

MÉTODOS: Estudo prospectivo com 26 pacientes com idade entre 18 e 70 anos submetidas à mastectomia, divididas em dois grupos de igual tamanho. As pacientes do Grupo M (morfina) receberam 12 mL de ropivacaína a 0,75% associadas a 2 mg de morfina sem conservantes, e as pacientes do Grupo C (cetamina) receberam 12 mL de ropivacaína a 0,75% associadas a 50 mg de S(+) cetamina sem conservantes. Foram avaliados os parâmetros hemodinâmicos, a necessidade de vasopressores, os fármacos para sedação, a escala analógica visual de dor nas primeiras 24 horas, consumo de analgésicos e de antieméticos e a incidência de náuseas e vômitos.

RESULTADOS: Não houve diferença estatística entre os grupos em relação a dados demográficos, níveis de pressão arterial sistólica e diastólica, quantidade de anestésico local utilizado ou necessidade de vasopressores. O GC demandou maior uso de midazolam para controle da sedação ($p = 0,0005$). Este grupo apresentou menores escores de dor ao serem avaliados na alta da sala de recuperação pós-anestésica ($p = 0,0018$), após 12 horas do procedimento ($p = 0,0001$) e após 24 horas ($p = 0,0094$). O grupo morfina apresentou maiores escores de dor na sala de recuperação pós-anestésica, após 12 e 24 horas, demandando maior uso de analgésicos no pós-operatório (dipirone, $p = 0,0009$) assim como antieméticos (metoclopramide, $p = 0,0032$).

CONCLUSÃO: Observou-se que a S(+) cetamina na dose avaliada foi segura e eficaz do ponto de vista hemodinâmico, apresentando melhor desempenho no controle de dor pós-operatória, gerando menor consumo de analgésicos, assim como menor incidência de náuseas e vômitos.

Descritores: Analgesia, Anestesia peridural, Cetamina, Mastectomia.

INTRODUÇÃO

A anestesia regional é uma técnica segura, de baixo custo, com a vantagem de oferecer estabilidade hemodinâmica no intraoperatório e de prolongar a analgesia no pós-operatório. O tratamento efetivo da dor pós-operatória reduz significativamente as respostas autonômicas, neuroendócrinas e somáticas desencadeadas pelo trauma cirúrgico¹ o que gera importante impacto na redução da morbimortalidade perioperatória. Para tratamento do câncer de mama, a peridural torácica alta tem sido usada em diversos centros como técnica anestésica em substituição à anestesia geral.

1. Hospital de Base do Distrito Federal. Brasília, DF, Brasil.

Apresentado em 02 de maio de 2013.

Aceito para publicação em 06 de setembro de 2013.

Conflito de interesse: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Dr. Fabrizio Tavares Mendonça

SMHS - Área Especial - Quadra 101

Hospital de Base do Distrito Federal. 2º Andar. Unidade de Anestesiologia

70330-150 Brasília, DF.

E-mail: fabriziotmendonca@hotmail.com

Paralelamente ao desenvolvimento das técnicas de anestesia regional, foram realizados estudos com a finalidade de melhorar a sua qualidade e prolongar a analgesia. Inicialmente, os opioides foram associados ao anestésico local. Atualmente, novos adjuvantes têm sido utilizados, até mesmo como fármaco único em bloqueios regionais. Entre estes estão incluídos os inibidores do receptor N-metil-d-aspartato (NMDA), que tem a cetamina como seu principal representante^{2,3}, com propriedades analgésicas por inibir o receptor NMDA, ativar o sistema inibitório descendente monoaminérgico, ativar receptores opioides e colinérgicos, além de bloquear os canais de sódio de forma semelhante aos anestésicos locais⁴⁻⁶.

Muitos estudos vêm avaliando o efeito deste fármaco no neuroeixo^{6,7}, porém nenhum deles analisou o seu efeito no espaço peridural torácico superior, onde está a emergência dos ramos simpáticos cardioaceleradores⁸. Muitos temem a adição de fármacos nessa região devido à possível interação local da cetamina às fibras cardioaceleradoras, com possível efeito estimulante cardiovascular direto do sistema nervoso simpático⁹, e possível neurotoxicidade. Diferentes vias de administração foram usadas para estudos clínicos realizados com a cetamina racêmica ou seu componente levógiro, em baixas doses, isolados ou associados com outros fármacos¹⁰.

A cetamina racêmica e seu derivado levógiro, mesmo sem conservante, podem estar associados à neurotoxicidade espinhal, portanto não devem ser administrados por via subaracnoidea, especialmente em altas doses¹¹⁻¹⁵, apesar de o clorobutanol (conservante) ser considerado o grande responsável^{16,17}. Há evidências de que a infusão contínua de cetamina por via subaracnoidea está relacionada com achados histopatológicos de vacuolização da medula espinhal^{18,19}. Por outro lado, existem estudos que utilizaram a cetamina racêmica²⁰ ou a S(+)-cetamina^{16,21} por via peridural sacral em crianças ou peridural lombar em adultos^{22,23} e não relataram neurotoxicidade, sendo especialmente recomendada a cetamina sem conservantes^{24,25}. Autores¹², em editorial, chamaram atenção para o uso promissor da mistura racêmica de cetamina associada a outros agentes analgésicos por via peridural.

Diante do exposto, este estudo teve por objetivo comparar a qualidade da analgesia perioperatória da S(+)-cetamina e da morfina, associadas à ropivacaína, por via peridural alta em intervenções cirúrgicas torácicas, para tratamento de câncer de mama e constatar sua segurança.

MÉTODOS

Participaram deste estudo analítico, intervencional, clínico, prospectivo, aleatório e duplamente encoberto, 26 pacientes, do sexo feminino, na faixa etária de 18 a 70 anos, estado físico ASA I e II, submetidas à mastectomia, sob anestesia peridural torácica. Todas as pacientes foram operadas no Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) entre janeiro de 2009 e dezembro de 2010 e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foram excluídas do estudo as pacientes que se recusaram a se submeter ao procedimento e as que apresentavam contraindicações para realização de punção peridural, como infecção no local da punção, hipovolemia não corrigida, distúrbios de coagulação, anormalidades anatômicas e dificuldades técnicas.

A monitorização durante a anestesia foi realizada com cardioscópio,

oxímetro de pulso e monitor de pressão arterial (PA) não invasiva. A hidratação foi feita com solução de Ringer com lactato e/ou solução fisiológica (NaCl) a 0,9%, após punção venosa com cateter de teflon 18G. As pacientes não receberam medicação pré-anestésica.

A anestesia peridural torácica foi realizada com as pacientes na posição deitada, em decúbito lateral esquerdo preferencialmente, nos espaços T₂-T₃, T₃-T₄ ou T₄-T₅ com agulha Tuohy 16G seguida de passagem e fixação do cateter. As pacientes do Grupo M (morfina) receberam 12 mL de ropivacaína a 0,75% associadas a 2 mg de morfina sem conservantes e as pacientes do Grupo C (cetamina) receberam 12 mL de ropivacaína a 0,75% associadas a 50 mg de S(+)-cetamina sem conservantes. Todas as pacientes receberam sedação venosa com midazolam e/ou fentanil.

Após a realização da punção, as pacientes retornaram à posição supina, observando-se o nível sensitivo do bloqueio peridural, assim como monitorizadas a PA sistêmica e a frequência cardíaca (FC) depois da anestesia peridural. Quando ocorreram sinais clínicos ou respostas hemodinâmicas que sugeriram níveis inadequados de anestesia (hipertensão arterial, taquicardia, queixa de dor pela paciente) foi administrada ropivacaína, em doses intermitentes, via cateter e, quando ocorreram sinais clínicos que sugeriram níveis inadequados de sedação, administraram-se midazolam e/ou fentanil, em doses intermitentes, por via venosa.

Quanto à sedação intraoperatória, alteração contínua do estado de alerta que pode chegar à inconsciência; podem ocorrer níveis de depressão da consciência, que variam de leve a profundo. Na sedação leve, o nível de depressão da consciência é mínimo e o paciente é capaz de contatar com o ambiente, responder a comandos, distinguir eventos e relatar fatos. Para verificação do nível de consciência, foi utilizada a escala numérica proposta por Filos et al.²⁶: 1 – acordado e nervoso; 2 – acordado e calmo; 3 – sonolento, mas facilmente despertável; 4 – sonolento com despertar difícil. Adotaram-se como referência de sedação os escores três e quatro dessa escala.

Os dados da PA, FC, SpO₂, foram registrados após a monitorização, a realização da anestesia peridural e, a seguir, de 15 em 15 minutos até o término da intervenção cirúrgica. Terminado o procedimento, os pacientes eram encaminhados à sala de recuperação pós-anestésica (SRPA).

Diminuição da pressão arterial sistólica (PAS) abaixo de 30% dos níveis pré-bloqueio ou inferior a 90 mmHg foi corrigida com administração de amina simpaticomimética de ação mista (efedrina), por via venosa; diminuição acentuada na FC menor que 50 bat.min⁻¹, ocasionando baixo débito, foi tratada com atropina, por via venosa. Com relação à analgesia pós-operatória, a intensidade da dor foi analisada utilizando-se a escala analógica visual de 10 cm (EAV), sendo o extremo “zero cm” correspondente à “ausência de dor”, variando até “10 cm”, correspondente à “pior dor imaginável” nos seguintes momentos: alta da SRPA; 12h e 24h após o término da operação.

Quando houve necessidade de complementação analgésica, foi administrada dipirona e/ou tramadol, por via venosa. A quantidade de analgésico necessária nas 24h foi registrada.

Foram comparadas as seguintes variáveis entre os dois grupos: idade, peso, altura, estado físico, presença de comorbidades e uso de fármacos no pré-operatório. Foram anotados os valores de PA, da FC, as intercorrências anestésico-cirúrgicas, necessidade de suplementação

analgésico-sedativa, além do consumo de vasopressores no período intraoperatório. No pós-operatório, foram comparados, entre os dois grupos, os seguintes parâmetros: avaliação de dor através da EAV, o consumo total de analgésicos e antieméticos e a ocorrência de efeitos colaterais e possíveis complicações.

O tamanho da amostra foi estimado com base em estudo anterior semelhante. A média da EAV de dor ao final das 24 horas de pós-operatório foi $2,25 \pm 1,6$ no subgrupo morfina²⁷. Doze pacientes em cada grupo foram suficientes para demonstrar uma diminuição na EAV de dor com um erro tipo I de 0,05 e um poder de 80%. O número foi aumentado para 26 pacientes por segurança. Para a análise estatística dos resultados foram utilizados testes paramétricos e não paramétricos, levando-se em consideração a natureza das variáveis estudadas. Foram aplicados os testes Qui-quadrado, Exato de Fisher e Mann-Whitney-Wilcoxon para os dados não paramétricos e *t* de Student e ANOVA para os demais dados paramétricos. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Os dados foram expressos como média \pm 2 desvio-padrão da média, ou número de pacientes por evento.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, com parecer nº 380.599.

RESULTADOS

Do total de 26 pacientes, 4 pacientes foram excluídas por se recusarem a participar do estudo. Os dados demográficos e clínicos não evidenciaram diferença estatística entre os grupos (Tabela 1).

A duração das cirurgias não foi diferente entre os grupos, assim como a incidência de taquicardia, bradicardia, hipotensão, hipertensão (Tabela 2) e a dose total de anestésico local utilizada (Tabela 3).

Todas as pacientes necessitaram de sedação complementar sem apresentar queixa de dor concomitante. A dose total de midazolam utilizada foi maior no GC ($p = 0,0005$). A dose total de fentanil utilizada também foi maior no GC, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa (Tabela 3).

A estabilidade hemodinâmica foi satisfatória no intraoperatório, e PAS e a PAD não variaram entre os grupos (Figura 1). No entanto,

o GC apresentou maiores valores da FC em relação ao GM até 2h30 de cirurgia (Figura 2), sem a ocorrência de taquicardia.

No pós-operatório o GM apresentou maior incidência de vômitos ($p = 0,034$) (Tabela 4) e maior consumo de dipirona ($p = 0,009$), tramadol ($p = 0,0268$) e metoclopramida ($p = 0,032$) em relação ao GC (Tabela 5).

O GC obteve menores escores de dor na alta da SRPA ($p = 0,018$), após 12h ($p = 0,0001$) e após 24h ($p = 0,0094$) após o fim da cirurgia (Figura 3).

Tabela 2 – Dados do intraoperatório.

	Grupo Morfina (n = 9)	Grupo Cetamina (n = 13)	Valor de p
Tempo operatório (min)	135,00 \pm 37,75	166,92 \pm 33,39	0,0580
Complementação axilar	0	0	-
Hipertensão arterial	1	1	-
Hipotensão arterial	1	2	0,537
Bradicardia	0	1	0,307
Taquicardia	0	0	-

Valores expressos em média \pm DP e números; não houve diferença entre os grupos.

Tabela 3 – Uso de fármacos no intraoperatório.

	Grupo Morfina (n = 9)	Grupo Cetamina (n = 13)	Valor de p
Ropivacaína (mg)	12,92 \pm 1,69	12,83 \pm 1,98	0,9130
Midazolam (mg)	4,00 \pm 1,80	8,77 \pm 3,46	0,0005 *
Fentanil (μ g)	27,78 \pm 44,10	60,38 \pm 56,88	0,1464
Efedrina (n)	1	2	0,5900
Atropina (n)	0	1	0,3276

Valores expressos em média \pm DP ou números.

Houve diferença entre os grupos em relação ao consumo de midazolam ($p = 0,005$).

Tabela 1 – Dados demográficos e clínicos dos pacientes.

	Grupo Morfina (n = 9)	Grupo Cetamina (n = 13)	Valor de p
Idade (anos)	47,22 \pm 14,96	46,00 \pm 12,64	0,8437
Peso (kg)	64,56 \pm 13,08	66,69 \pm 11,72	0,6995
Altura (cm)	158,33 \pm 5,59	159,69 \pm 4,35	0,5499
Estado físico (n)			
ASA I	5	8	0,2191
ASA II	4	4	
Morbidades associadas(n)			
HAS	7	5	0,414
Fármacos em uso (n)			
Betabloqueadores	1	0	0,307
IECA	3	3	1,000
Diuréticos	3	2	0,615

Valores expressos em média \pm DP e números.

HAS = hipertensão arterial sistêmica; IECA = inibidores da enzima conversora da angiotensina; significância estatística $p < 0,05$.

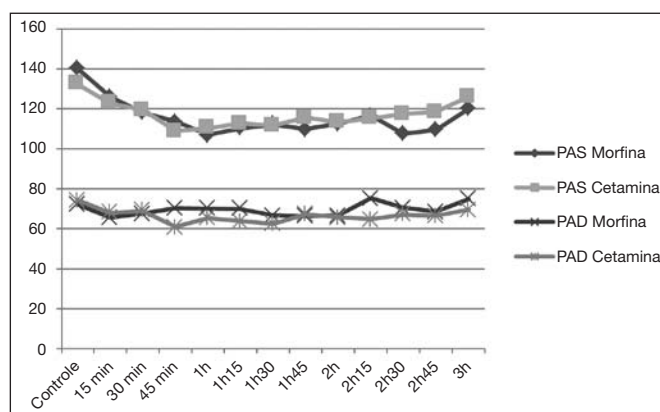


Figura 1 – Comportamento das pressões arteriais no intraoperatório.

PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; Não houve diferença estatística entre os grupos nos critérios PAS e PAD.

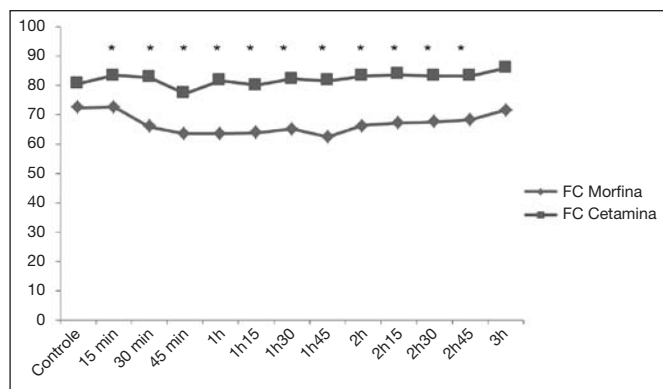


Figura 2 – Comportamento da frequência cardíaca no intraoperatório. Houve diferença estatística (*p < 0,05) nos tempos 15 min, 30 min, 45 min, 1h, 1h15, 1h30, 1h45, 2h, 2h15, 2h30 e 2h45. FC = frequência cardíaca.

Tabela 4 – Eventos adversos do pós-operatório.

	Grupo Morfina (n = 9)	Grupo Cetamina (n = 13)	Valor de p
Náusea	2	3	0,6150
Vômitos	4	1	0,034*
Prurido	0	0	-

Valores expressos em número de pacientes.

*Houve diferença entre os grupos em relação à incidência de vômitos.

Tabela 5 – Uso de fármacos analgésicos e antiemético no pós-operatório.

	Grupo Morfina (n = 9)	Grupo Cetamina (n = 13)	Valor de p
Dipirona (mg)	5,33 ± 2,24	1,69 ± 1,38	0,0009 *
Tramadol (mg)	44,44 ± 52,70	7,69 ± 27,74	0,0268 *
Metoclopramida (mg)	8,89 ± 3,33	3,08 ± 4,80	0,0032 *

Os resultados estão expressos em média ± DP.

Houve diferença entre os grupos em relação ao consumo de dipirona *(p = 0,0009), tramadol *(p = 0,0268) e metoclopramida *(p = 0,0032).

Nenhum paciente apresentou prurido no pós-operatório.

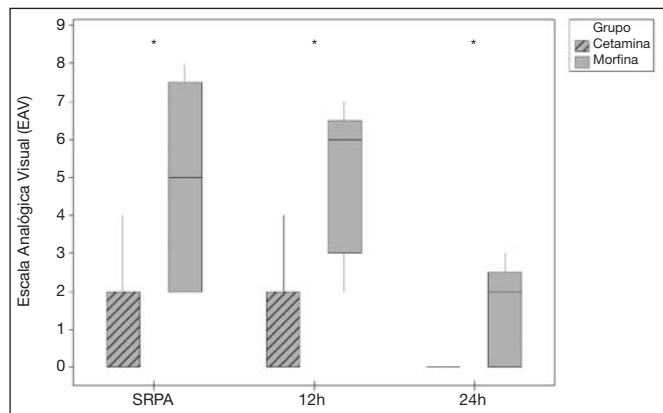


Figura 3 – Escala analgésica visual no pós-operatório. O grupo cetamina apresentou EAV menor nos tempos SRPA, 12h e 24h. *p < 0,05 significativo em relação ao grupo morfina. SRPA = sala de recuperação pós-anestésica.

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo confirmam dados da literatura nacional e internacional sobre os efeitos analgésicos perioperatórios da cetamina administrada por via peridural^{27,28}. Este estudo permitiu identificar e analisar variáveis capazes de auxiliar profissionais que atuam no controle da dor aguda no melhor manuseio do paciente cirúrgico.

Os resultados apresentados evidenciam que a S(+) cetamina possui algumas vantagens em relação à morfina (derivado fenantrênico tido como “padrão-ouro” no manuseio da dor pós-operatória)²⁹, principalmente no que se refere à analgesia pós-operatória, consumo de analgésicos e incidência de vômitos no período pós-operatório.

Há poucas referências abordando o uso peridural da S(+) cetamina e parece que a analgesia produzida por este fármaco apresenta perfil dose-dependente e também dose-teto. Em relação à dose adequada a ser utilizada via peridural, estudos indicam uma variação entre 30 e 50 mg^{30,31}.

Apesar da necessidade de doses significativamente maiores de midazolam para se manter níveis adequados de sedação, o presente estudo enfatiza as vantagens e a eficiência da técnica condutiva, pois a mistura de anestésico local e adjuvantes por via peridural promove melhor atenuação da resposta metabólica ao trauma cirúrgico¹ e analgesia de melhor qualidade que o uso de anti-inflamatórios não hormonais e morfina por via venosa em cirurgias de grande porte^{27,32}.

Os presentes resultados confirmam observações similares relatados por outros estudos^{2,6,7}, porém, é único em analisar os efeitos da S(+) cetamina (50 mg) no espaço peridural superior, de onde emergem as fibras cardioaceleradoras sem a interferência da associação com anestesia geral.

Os dados indicam que a S(+) cetamina em associação à ropivacaína é segura quando administrada no espaço peridural superior, pois manteve adequada estabilidade hemodinâmica em se tratando de FC e PA, apesar de encontrados maiores valores da FC. É de se esperar que a cetamina provoque aumento da FC e PA secundárias à estimulação simpática e à inibição da recaptação de catecolaminas, tanto em nível central como periférico³³. O mecanismo por meio do qual a cetamina atua no sistema vascular é complexo. Existem algumas evidências de que a cetamina atenua na função dos barorreceptores, via alteração da função de receptores NMDA nos núcleos do trato solitário³⁴. Esse fármaco também propicia a liberação de noradrenalina dos feixes adrenérgicos, elevando sua concentração no sangue venoso. A simpátólise do bloqueio peridural e o uso dos benzodiazepínicos podem inibir esses efeitos³⁵, no entanto, ainda observou-se no presente estudo um aumento significativo dos valores da FC.

O uso clínico da cetamina esteve, por muitos anos, restrito à indução anestésica de pacientes hipovolêmicos, asmáticos ou a situações em que havia precariedade de material para suporte de anestesia. Atualmente, seu uso vem sendo ampliado para sedação, manutenção de técnicas de anestesia venosa total e controle da dor pós-operatória¹⁰. A descoberta do papel dos receptores NMDA na analgesia, no fenômeno *wind-up* e na possível atividade durante o desenvolvimento de tolerância aguda aos opioides, ao bloquear os receptores NMDA (inibindo a ação do aspartato e do glutamato), proporciona

novas áreas de indicação para uso da cetamina³⁶. O uso venoso em baixas doses é capaz de reduzir de forma significativa o consumo de opioides e de halogenados no intraoperatório, mostrando, assim, a inibição do sistema pró-nociceptivo, com bloqueio da hipersensibilidade central e consequente hiperalgesia³³. As pesquisas utilizando a cetamina no neuroeixo sempre tiveram como fator limitante a toxicidade dos conservantes químicos, inicialmente o clorobutanol, logo substituído pelo cloreto de benzotônio. Entretanto, com o desenvolvimento da S(+) cetamina livre de conservantes, tornou-se possível a utilização segura por via peridural com baixa incidência de parafeitos¹². Neste estudo não foi realizada avaliação de neurotoxicidade clínica, e o tempo de observação das pacientes foi limitado a 24 horas, o que pode ser considerada uma limitação. Há ainda controvérsias sobre o uso de cetamina no neuroeixo, mesmo sem conservantes, como é o caso do isômero S(+) cetamina. Estudo recente realizado com esse fármaco administrado por via subaracnoidea em cães, sugere que esse fármaco seja evitado por essa via³⁷.

O presente estudo verificou que a S(+) cetamina foi superior à morfina na prevenção da dor pós-operatória, assim como no consumo de analgésicos logo de imediato pela sua grande lipossolubilidade. Após 12 e 24 horas, os escores de dor foram ainda menores provavelmente por sua ação preemptiva³⁸ e interação com receptores glutamato não NMDA, nicotínicos, muscarínicos, monoaminérgicos e serotoninérgicos, além de ação nos receptores mu e kappa em nível espinhal e mu em nível supraespinhal³⁹.

CONCLUSÃO

A S(+) cetamina apresentou perfil adequado para uso em anestesia peridural torácica superior, sendo segura e eficaz do ponto de vista hemodinâmico, apresentando melhor desempenho no controle de dor pós-operatória quando comparada à morfina, gerando menor consumo de analgésicos, assim como menor incidência de efeitos adversos.

REFERÊNCIAS

- Kehlet H. The stress response to surgery: release mechanisms and the modifying effect of pain relief. *Acta Chir Scand Suppl.* 1989;550:22-8.
- White PF, Schuttler J, Shafer A, et al. Comparative pharmacology of the ketamine isomers. *Studies in volunteers.* *Br J Anaesth.* 1985;57(2):197-203.
- Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg.* 1998;87(5):1186-93.
- Pfenninger EG, Durieux ME, Himmelseher S. Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers. *Anesthesiology.* 2002;96(2):357-66.
- Iida H, Dohi S, Tanahashi T, et al. Spinal conduction block by intrathecal ketamine in dogs. *Anesth Analg.* 1997;85(1):106-10.
- Ozyalcin NS, Yucel A, Camlica H, et al. Effect of pre-emptive ketamine on sensory changes on postoperative pain after thoracotomy: comparison of epidural and intramuscular routes. *Br J Anaesth.* 2004;93(3):356-61.
- Castro FE, Garcia JB. Preemptive analgesia with epidural bupivacaine and S(+) ketamine in abdominal hysterectomy. *Rev Bras Anestesiol.* 2005;55(1):28-39.
- Schneider TB, Vieira AM, Brandao AC, Roquim AC. Epidural S+ ketamine and S= ketamine-morphine associated with ropivacaine in the postoperative analgesia and sedation of upper abdominal surgery. *Rev Bras Anestesiol.* 2007;57(1):8-18.
- McLean APH, Mulligan GW, Orton P, et al. Hemodynamic alterations associated with epidural anesthesia. *Surgery.* 1967;62:79.
- Oliveira CM, Sakata RK, Issy AM, Garcia JB. Ketamine and preemptive analgesia. *Rev Bras Anestesiol.* 2004;54(5):739-52.
- Wong CS, Liaw WJ, Tung CS, et al. Ketamine potentiates analgesic effect of morphine in postoperative epidural pain control. *Reg Anesth.* 1996;21(6):534-41.
- Sandler AN, Schmid R, Katz J. Epidural ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth.* 1998;45(2):99-102.
- Rawal N. Spinal antinociception: clinical aspects. *Ann Med.* 1995;27(2):263-8.
- Yaksh TL. Epidural ketamine: a useful, mechanistically novel adjuvant for epidural morphine? *Reg Anesth.* 1996;21(6):508-13.
- Eisenach JC, Yaksh TL. Epidural ketamine in healthy children--what's the point? *Anesth Analg.* 2003;96(2):626; author reply 626-7.
- Malinovsky JM, Lepage JY, Cozian A, et al. Is ketamine or its preservative responsible for neurotoxicity in the rabbit? *Anesthesiology.* 1993;78(1):109-15.
- Borgbjerg FM, Svensson BA, Frigast C, Gordh T Jr. Histopathology after repeated intrathecal injections of preservative-free ketamine in the rabbit: a light and electron microscopic examination. *Anesth Analg.* 1994;79(1):105-11.
- Karpinski N, Dunn J, Hansen L, Masliah E. Subpial vacuolar myelopathy after intrathecal ketamine: report of a case. *Pain.* 1997;73(1):103-5.
- Stotz M, Oehen HP, Gerber H. Histological findings after long-term infusion of intrathecal ketamine for chronic pain: a case report. *J Pain Symptom Manage.* 1999;18(3):223-8.
- Semple D, Findlow D, Aldridge LM, Doyle E. The optimal dose of ketamine for caudal epidural blockade in children. *Anaesthesia.* 1996;51(12):1170-2.
- Koinig H, Marhofer P, Krenn CG, et al. Analgesic effects of caudal and intramuscular S(+)-ketamine in children. *Anesthesiology.* 2000;93(4):976-80.
- Marhofer P, Krenn CG, Plöchl W, et al. S(+)-ketamine for caudal block in paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2000;84(3):341-5.
- Hager H, Marhofer P, Sitzwohl C, et al. Caudal clonidine prolongs analgesia from caudal S(+)-ketamine in children. *Anesth Analg.* 2002;94(5):1169-72.
- De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain.* 2001;92(3):373-80.
- de Lima J, Beggs S, Howard R. Neural toxicity of ketamine and other NMDA antagonists. *Pain.* 2000;88(3):311-2.
- Filos KS, Goudas LC, Patroni O, et al. Intrathecal clonidine as a sole analgesic for pain relief after cesarean section. *Anesthesiology.* 1992;77(2):267-74.
- Souza KM, Serenato G, Arakaki TA, et al. Estudo comparativo entre cetamina-S(+) e morfina peridural para analgesia pós-operatória. *Rev Dor.* 2008;9(1):1170-5.
- Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg.* 2004;99(2):482-95.
- Rosengarten OS, Lamed Y, Zisling T, et al. Palliative sedation at home. *J Palliat Care.* 2009;25(1):5-11.
- Schneider TB, Vieira AM, Lemos ACR, et al. Analgesia em procedimentos cirúrgicos de abdômen superior com anestesia peridural. *Rev Dor.* 2010;11(3):208-13.
- Delage ACA, Miyahira SA, Pires OC, et al. Estudo comparativo entre ropivacaína com cetamina (S+) e ropivacaína com morfina por via peridural, para analgesia pós-operatória em colestectomias por laparotomia. *Rev Dor.* 2009;10(2):92-7.
- Behar M, Magora F, Olshwang D, et al. Epidural. Morphine in treatment of pain. *Lancet* 1979;1(8815):527-9.
- Luft A, Mendes FF. Low S(+) ketamine doses: a review. *Rev Bras Anestesiol.* 2005;55(4):460-9.
- Snijdelaar DG, Cornelisse HB, Schmid RL, et al. A randomised, controlled study of peri-operative low dose S(+)-ketamine in combination with postoperative patient-controlled S(+)-ketamine and morphine after radical prostatectomy. *Anaesthesia.* 2004;59(3):222-8.
- Wong DH, Jenkins LC. An experimental study of the mechanism of action of ketamine on the central nervous system. *Can Anaesth Soc J.* 1974;21(1):57-67.
- Taniguchi T, Tanakura H, Takemoto Y, et al. The antiinflammatory effects of ketamine in endotoxemic rats during mild hypothermia. *Anesth Analg.* 2004;98(4):1114-20.
- Gomes LM, Garcia JB, Ribamar JS Jr, et al. Neurotoxicity of subarachnoid preservative-free S (+)-ketamine in dogs. *Pain Physician.* 2011;14(1):83-90.
- Guignard B, Coste C, Coste H, et al. Supplementing desflurane-remifentanyl anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth Analg.* 2002;95(1):103-8.
- Fu ES, Miguel R, Scharf JE. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg.* 1997;84(5):1086-90.