

Analgesia e Sedação da S(+) Cetamina e da S(+) Cetamina-Morfina, Associadas à Ropivacaína, por Via Peridural, no Pós-Operatório de Intervenção Cirúrgica de Abdômen Superior*

Epidural S(+) Ketamine and S(+) Ketamine-Morphine Associated with Ropivacaine in the Postoperative Analgesia and Sedation of Upper Abdominal Surgery

Taylor Brandão Schnaider, TSA¹, Antônio Mauro Vieira, TSA², Antônio Carlos Aguiar Brandão, TSA³, Aretusa Chediak Roquim⁴

RESUMO

Schnaider TB, Vieira AM, Brandão ACA e Roquim AC — Analgesia e Sedação da S(+) Cetamina e da S(+) Cetamina-Morfina, Associadas à Ropivacaína, por Via Peridural, no Pós-Operatório de Intervenção Cirúrgica de Abdômen Superior.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A combinação de fármacos, atuando por diferentes mecanismos de ação no corno dorsal da medula espinhal, acarreta diminuição da dor pós-operatória, com menor incidência de efeitos colaterais. O objetivo foi avaliar a analgesia e a sedação pós-operatórias causadas pela S(+) cetamina e S(+) cetamina-morfina associadas à ropivacaína, por via peridural, em colecistectomia por via subcostal.

MÉTODO: Participaram do estudo 70 pacientes, de ambos os sexos, estado físico ASA I e II. Foram administradas por via peridural: ropivacaína a 0,75% associada ao cloreto de sódio a 0,9% no Grupo-controle (GC); ropivacaína a 0,75% associada à S(+) cetamina (0,5 mg.kg⁻¹) no Grupo Cetamina (GK); ropivacaína a 0,75% associada à S(+) cetamina (0,5 mg.kg⁻¹) e à morfina (2 mg) no Grupo Cetamina-Morfina₂ (GKM₂); ropivacaína a 0,75% associada à S(+) cetamina (0,5 mg.kg⁻¹) e à morfina (3 mg) no Grupo Cetamina-Morfina₃ (GKM₃). A analgesia e a sedação foram observadas às duas, seis e 24 horas após o término do ato operatório.

RESULTADOS: A sedação foi observada até duas horas após o término do ato operatório nos grupos GK, GKM₂ e GKM₃. A analgesia foi efetiva no GC até duas horas de pós-operatório, no GK nas duas e seis horas; nos GKM₂ e GKM₃ nas 2h, 6h e 24h.

CONCLUSÕES: A S(+) cetamina e as associações S(+) cetamina-morfina promoveram sedação até duas horas após o término de ato operatório. A S(+) cetamina promoveu analgesia especialmente no momento de observação de duas horas e as associações S(+) cetamina-morfina promoveram analgesia sobretudo nos momentos de observação de 2h e 6h após o término do ato operatório.

Unitermos: ANALGESIA: pós-operatória; ANALGÉSICOS: morfina; ANESTÉSICOS, Dissociativa: S(+) cetamina; ANESTÉSICOS, Local: ropivacaína; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Regional: peridural.

SUMMARY

Schnaider TB, Vieira AM, Brandão ACA, and Roquim AC — Epidural S(+) Ketamine and S(+) Ketamine-Morphine Associated with Ropivacaine in the Postoperative Analgesia and Sedation of Upper Abdominal Surgery.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The association of drugs with different mechanisms of action in the dorsal horn of the spinal cord decreases postoperative pain, with a reduction in the incidence of side effects. The aim of this study was to evaluate postoperative analgesia and sedation by epidural S(+) ketamine and S(+) ketamine-morphine associated with ropivacaine in subcostal cholecystectomy.

METHODS: Seventy patients of both genders, physical status ASA I and II, participated in this study. The following drugs were administered epidurally: 0.75% ropivacaine associated with 0.9% sodium chloride in the Control Group (CG); 0.75% ropivacaine associated with S(+) ketamine (0.5 mg.kg⁻¹) in the Ketamine Group (KG); 0.75% ropivacaine associated with S(+) ketamine (0.5 mg.kg⁻¹) and morphine (2 mg) in the Ketamine-Morphine Group₂ (KMG₂); 0.75% ropivacaine associated with S(+) ketamine (0.5 mg.kg⁻¹) and morphine (3 mg) in the Ketamine-Morphine Group₃ (KMG₃). Analgesia and sedation were evaluated 2h, 6h, and 24h after the end of the surgery.

RESULTS: Sedation was observed up to 2 hours after the end of the procedure in KG, KMG₂, and KMG₃. Analgesia was effective in CG up to 2 hours after the surgery, at 2h and 6h in KG, and at 2h, 6h, and 24h, in KMG₂ and KMG₃.

CONCLUSIONS: S(+) ketamine and the associations S(+) ketamine-morphine promoted sedation up to 2h after the end of the surgical procedure. S(+) ketamine promoted analgesia especially at the moment of the 2h observation, and the associations of S(+) ketamine-morphine promoted analgesia especially at 2h and 6h after the surgery.

Key Words: ANALGESIA: postoperative; ANALGESICS: morphine; ANESTHETICS, Dissociate: S(+) Ketamine; ANESTHETICS, Local: ropivacaine; ANESTHETIC TECHNIQUES, Regional: epidural.

*Recebido (Received from) do Centro de Ensino e Treinamento do Serviço de Anestesiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas de Pouso Alegre, (HC-FCM-UNIVAS) Pouso Alegre, MG

1. Professor Doutor Titular do Departamento de Clínica Cirúrgica. Responsável pelas Disciplinas de Anestesiologia e Metodologia Científica da FCM de Pouso Alegre, UNIVAS

2. Professor Doutor Titular do Departamento de Fisiologia, Morfologia e Patologia. Responsável pela Disciplina de Farmacologia da FCM de Pouso Alegre, UNIVAS. Co-Responsável pelo CET/SBA de Pouso Alegre

3. Professor Doutor Titular do Departamento de Fisiologia, Morfologia e Patologia. Responsável pela Disciplina de Biofísica da FCM de Pouso Alegre – UNIVAS. Responsável pelo CET/SBA de Pouso Alegre

4. ME₃ do CET/SBA do HC da FCM de Pouso Alegre – UNIVAS

Apresentado (Submitted) em 20 de março de 2006

Aceito (Accepted) para publicação em 23 de outubro de 2006

Endereço para correspondência (Correspondence to):

Dr. Taylor Brandão Schnaider
Av. Francisca R. de Paula, 289
37550-000 Pouso Alegre, RS
E-mail: sormanti@uai.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2007

INTRODUÇÃO

A associação de agentes e técnicas anestésicas tem sido utilizada para diminuir os impulsos nociceptivos no intra- e pós-operatório, minimizando a morbidade e a mortalidade.

A cetamina atua em diversos receptores, como os muscarínicos e nicotínicos; os opióides μ , δ e κ ; os monoaminérgicos e os canais de cálcio voltagem-dependente; como antagonista não-competitivo, age na área fenciclidina do complexo canal-receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Bloqueia também os canais de sódio nos sistemas nervoso central e periférico ¹.

A molécula de cetamina contém quiralidade que produz dois isômeros ópticos. O isômero S(+) da cetamina (levógiro), por sua maior estereoespecificidade pelo receptor fenciclidina no canal NMDA inibindo de maneira não-competitiva a ativação do canal pelo glutamato, possui propriedades analgésicas e anestésicas mais potentes, apesar de exibir perfil farmacológico semelhante ao isômero R(-) da cetamina (dextrógiro) e à cetamina racêmica ^{2,3,4}.

A morfina, um opióide hidrofílico, produz analgesia espinhal por sua ação nos receptores opióides μ_2 , κ_1 e δ_1 , assim como supra-espinhal por sua ação nos receptores opióides μ_1 , κ_3 e δ_2 ⁵. Há evidências que sugerem que a perda de efetividade da morfina administrada no pós-operatório seja decorrente da ativação dos receptores NMDA ⁶.

A ropivacaína é um anestésico local de longa duração, quimicamente homóloga à mepivacaína e à bupivacaína. Estudos clínicos demonstraram que a ropivacaína apresenta menos toxicidade para os sistemas cardiovascular e nervoso central, quando comparada com a bupivacaína ⁷.

O objetivo deste estudo foi avaliar a analgesia e a sedação da S(+) cetamina e da S(+) cetamina-morfina, associadas à ropivacaína, por via peridural, no pós-operatório de intervenção cirúrgica de abdômen superior.

MÉTODO

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade do Vale do Sapucaí e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, após explanação minuciosa relativa aos procedimentos a que seriam submetidos. Participaram deste estudo analítico, intervencional, clínico, prospectivo, aleatório e duplamente encoberto, 70 pacientes, de ambos os gêneros, na faixa etária de 18 a 50 anos, estado físico ASA I e II, submetidos à colecistectomia por via subcostal, sob anestesia geral associada à peridural toracolombar.

Todos os pacientes receberam diazepam (10 mg) na véspera e midazolam (15 mg) 40 minutos antes do procedimento cirúrgico, ambos administrados por via oral. Foram monitorizados com eletrocardiografia, pressão arterial não-invasiva, oximetria de pulso e analisador de gases. Depois de realizada a punção venosa com cateter 18G foi administra-

da solução contendo midazolam (5 mg), fentanil (50 μ g) e metoclopramida (10 mg).

A anestesia peridural toracolombar foi realizada com o paciente na posição sentada, no espaço T_{12} - L_1 , com agulha Tuohy 15G, sendo administrados, aleatoriamente, 20 mL de ropivacaína a 0,75% associados a: 1 mL de cloreto de sódio a 0,9% no Grupo-controle (GC, n = 10); 0,5 mg.kg⁻¹ de S(+) cetamina no Grupo Cetamina (GK, n = 20); 0,5 mg.kg⁻¹ de S(+) cetamina e a 2 mg de morfina no Grupo Cetamina-Morfina₂ (GKM₂, n = 20); 0,5 mg.kg⁻¹ de S(+) cetamina e a 3 mg de morfina no Grupo Cetamina-Morfina₃ (GKM₃, n = 20). Todos os pacientes receberam um volume das combinações de fármacos no espaço peridural, na velocidade de 1 mL.s⁻¹. Após a realização da punção, os pacientes retornaram à posição supina, sendo testado o nível sensitivo do bloqueio peridural, assim como monitorizadas a pressão arterial sistêmica e a frequência cardíaca até 15 minutos depois da anestesia peridural.

A indução anestésica foi realizada com etomidato (0,2 mg.kg⁻¹), alfentanil (30 μ g.kg⁻¹) e rocurônio (0,6 mg.kg⁻¹), sendo a manutenção obtida pela administração de isoflurano (0,5 vol% a 3,0 vol%) de concentração inspirada. Quando ocorreram sinais clínicos ou respostas hemodinâmicas que sugeriram níveis inadequados de anestesia (sudorese, lacrimejamento, hipertensão arterial e taquicardia) foi administrado alfentanil (500 μ g), em doses intermitentes, por via venosa.

A ventilação controlada foi feita em sistema de anestesia com baixo fluxo, possibilitando umidificação e aquecimento dos gases inspirados. O volume corrente foi de 8 a 10 mL.kg⁻¹ e a frequência respiratória suficiente para manter a pressão expirada de dióxido de carbono ($P_{ET}CO_2$) entre 30 mmHg e 35 mmHg.

Os dados da pressão arterial, frequência cardíaca, saturação periférica da hemoglobina pelo oxigênio (SpO_2), gás carbônico expirado ($P_{ET}CO_2$) e concentração inspirada de isoflurano foram registrados após a monitorização, a realização da anestesia peridural, a intubação traqueal 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).

A analgesia intra-operatória foi observada por meio dos sinais clínicos e a concentração inspirada do agente inalatório por meio do analisador de gases ins- e expirados, durante o procedimento cirúrgico. Aumentos na frequência cardíaca e/ou pressão arterial sistólica acima dos níveis pré-bloqueio foram tratados com elevação da concentração inspirada de isoflurano (até 3,0 vol%) e, quando os parâmetros analisados não atingiram os níveis desejados, foi injetado alfentanil (500 μ g), por via venosa, em *bolus*, repetido quantas vezes se fizerem necessárias; diminuição da pressão arterial sistólica 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 frequência cardíaca, 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 pela Escala Verbal Analógica de Dor, sendo o extremo zero correspondente à ausência de dor, variando até dez, correspondente à pior dor imaginável. Neste estudo, foi adotado como referência o escore zero dessa escala.

Quanto à sedação pós-operatória, 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: 1 – acordado e nervoso; 2 – acordado e calmo; 3 – sonolento, mas facilmente despertável; 4 – sonolento com despertar difícil⁸. Nesta pesquisa, foi adotada como referência de sedação o escore três desta escala.

A analgesia e a sedação foram observadas às duas, seis e 24 horas após o término do ato operatório.

O tratamento da dor pós-operatória foi realizado por meio da analgesia sistêmica, pela via venosa. Inicialmente, foi administrado como analgésico, a dipirona e, caso o paciente continuasse a relatar dor, foi associado um opióide, o tramadol, que apresenta menores níveis de sedação e depressão respiratória quando comparado com a morfina.

A análise estatística relativa aos dados antropométricos dos pacientes foi efetuada utilizando-se a Análise de Variância com a prova de Scheffé; a análise estatística do tempo de duração do ato operatório foi feita por meio do teste *t* de Student; a análise estatística das diminuições da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca foram realizadas usando-se o teste exato de Fisher; a análise das concentrações inspiradas de isoflurano nos GC, GKM₂ e GKM₃ foi realizada aplicando-se a Análise de Variância com o método de Tukey. Para a análise da analgesia foram utilizados os testes do Qui-quadrado e Exato de Fisher. A análise da sedação foi realizada usando-se o teste do Qui-quadrado. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados significativos.

RESULTADOS

No que se refere ao peso e à idade dos pacientes incluídos no estudo não foram encontradas diferenças estatísticas significativas entre os grupos (Tabela I).

Quanto à duração do ato operatório não foram encontradas diferenças estatísticas significativas entre os grupos (Tabela II).

Os níveis do bloqueio sensitivo alcançados pela anestesia peridural toracolombar efetuada antes da indução da anestesia geral foram semelhantes nos grupos GC, GKM₂ e GKM₃ que tiveram como mediana o nível T₆ (rebordo costal). Já o grupo GK apresentou como mediana para o bloqueio sensitivo o nível T₃ (mamilo).

Foi verificada diminuição da pressão arterial sistólica abaixo de 30% dos níveis pré-bloqueio ou inferior a 90 mmHg em 12 pacientes do GK, 10 pacientes do GKM₂ e sete pacientes do GKM₃. Utilizando-se a prova exata de Fisher, foi observada diferença estatística significativa do Grupo-controle em relação aos Grupos Cetamina e Cetamina-Morfina₂ (Tabela III). A diminuição acentuada da frequência cardíaca, menor que 50 bat.min⁻¹, ocasionou baixo débito, sendo observada em três pacientes do GK (40 bat.min⁻¹) e um paciente do GKM₃ (30 bat.min⁻¹). Utilizando-se a prova exata de Fisher, não foi observada diferença estatística significativa entre os grupos (Tabela III).

Ocorreu diminuição das concentrações inspiradas de isoflurano dose-dependente em relação à morfina, sendo em média 0,65 vol% no GK, 0,70 vol% no GKM₂ e 0,52 vol% no GKM₃. Empregando-se a Análise de Variância com o método de Tukey para comparar as concentrações inspiradas do agente inalatório utilizadas nos Grupos Cetamina, Cetamina-Morfina₂ e Cetamina-Morfina₃ observou-se diferença estatística significativa do Grupo Cetamina-Morfina₃ em relação aos Grupos Cetamina e Cetamina-Morfina₂ (Tabela IV).

No Grupo-controle, em que foi administrada apenas ropivacaína a 0,75%, todos os pacientes necessitaram de concentração inspirada de isoflurano, em média 2,35 vol% (Tabela IV), e quatro pacientes receberam também alfentanil

Tabela I – Dados Antropométricos (Média ± DP)

Variáveis	GC (n = 10)	GK (n = 20)	GKM ₂ (n = 20)	GKM ₃ (n = 20)
Idade (anos)	41,1 ± 5,2	38,9 ± 10,9	39,4 ± 8,9	35,2 ± 9,1
Peso (kg)	66,8 ± 8,5	66,1 ± 8,9	70,1 ± 12,3	68,7 ± 9,2

Sem estatística significativa, prova de Scheffé, $p > 0,05$

Tabela II – Duração das Intervenções Cirúrgicas (Média ± DP)

	GC (n = 10)	GK (n = 20)	GKM ₂ (n = 20)	GKM ₃ (n = 20)
Duração (min)	132 ± 35	117 ± 33	131 ± 22	110 ± 35

Sem estatística significativa, teste *t* de Student, $p > 0,05$

Tabela III – Efeitos dos Fármacos na Incidência de Diminuição da Pressão Arterial Sistólica (PAS) e da Frequência Cardíaca (FC) nos Diferentes Grupos

Efeitos	GC (n = 10)	GK (n = 20)	GKM ₂ (n = 20)	GKM ₃ (n = 20)
↓ PAS	1 *	12 *	10 *	7
↓ FC	0	3	0	1

* Diferença estatística significativa, teste Exato de Fisher, $p < 0,05$, entre o GC e os GK, GKM₂

Tabela IV – Concentração Inspirada de Isoflurano (Média ± DP)

	GC (n = 10)	GK (n = 20)	GKM ₂ (n = 20)	GKM ₃ (n = 20)
Concentração inspirada (vol%)	2,35 ± 0,7	0,65 ± 0,1 *	0,70 ± 0,13 *	0,52 ± 0,05 *

* Diferença estatística significativa, teste de Tukey, $p < 0,05$, entre o GKM₃ e os GK e GKM₂

em doses intermitentes, que variaram de 500 µg a 1.500 µg, para complementação analgésica.

No tocante à presença de analgesia pós-operatória, ocorreu: no horário de observação de duas horas, diferença estatística significativa ao se comparar o Grupo-controle com os demais grupos; nos horários de observação de seis horas e 24 horas, diferença estatística significativa ao se comparar o GK com os Grupos Cetamina-Morfina (Tabela V).

No Grupo Cetamina, os pacientes que necessitaram de complementação analgésica, utilizaram somente dipirona, até o período de observação de duas horas após o término da intervenção cirúrgica; no período de observação entre duas e seis horas, quatro pacientes necessitaram associar tramadol à dipirona; no período de observação entre seis e

24 horas, mais dois pacientes necessitaram da associação tramadol-dipirona (Tabela VI).

No GKM₂, a dipirona foi administrada nos pacientes que necessitaram complementação analgésica, até o período de observação de duas horas após o término do ato operatório; entre os períodos de observação de duas e seis horas foi injetada dipirona, e em dois pacientes foi necessária a associação ao tramadol; entretanto, foi administrada somente dipirona, entre os períodos de observação de seis e 24 horas (Tabela VI).

No GKM₃, foi injetada dipirona em todos os pacientes que necessitaram complementação analgésica, até o período de observação de duas horas após o término do ato operatório; entre os períodos de observação de duas e seis horas foi injetada dipirona, e em dois pacientes foi necessária

Tabela V – Analgesia

	GC (n = 10)	GK (n = 20)	GKM ₂ (n = 20)	GKM ₃ (n = 20)
2 horas	5 *	15 *	18 *	19 *
6 horas	0	4 #	13 #	12 #
24 horas	0	0 ##	07 ##	07 ##

* Diferença estatística significativa, teste Exato de Fisher, $p < 0,05$, no momento duas horas, entre o GC e os demais grupos;

Diferença estatística significativa, teste Exato de Fisher, $p < 0,05$, no momento seis horas, entre o GK e os Grupos Cetamina-Morfina;

Diferença estatística significativa, teste Exato de Fisher, $p < 0,05$, no momento 24 horas, entre o GK e os Grupos Cetamina-Morfina

Tabela VI – Complementação Analgésica

	GC (n = 10)	GK (n = 20)	GKM ₂ (n = 20)	GKM ₃ (n = 20)
2 horas	dipirona + tramadol (n = 5)	dipirona (n = 5)	dipirona (n = 2)	dipirona (n = 1)
6 horas	dipirona + tramadol (n = 10)	dipirona (n = 12) dipirona + tramadol (n = 4)	dipirona (n = 5) dipirona + tramadol (n = 2)	dipirona (n = 6) dipirona + tramadol (n = 2)
24 horas	dipirona + tramadol (n = 10)	dipirona (n = 14) dipirona + tramadol (n = 6)	dipirona (n = 13)	dipirona (n = 11) dipirona + tramadol (n = 2)

a associação ao tramadol; entre os períodos de observação de seis e 24 horas foi administrada dipirona nos pacientes que necessitaram complementação analgésica e mantida a associação ao tramadol nos mesmos dois pacientes do período anterior (Tabela VI).

Observou-se sedação nos Grupos Cetamina e Cetamina associada à Morfina, no horário de observação de duas horas, não havendo diferença estatística significativa entre eles (Tabela VII).

Tabela VII – Sedação

	GC (n = 10)	GK (n = 20)	GKM ₂ (n = 20)	GKM ₃ (n = 20)
2 horas	0	10	11	15
6 horas	0	0	0	0
24 horas	0	0	0	0

Sem diferença estatística significativa, teste do Qui-quadrado, $p > 0,05$, no momento duas horas, entre o Grupo Cetamina e os Grupos Cetamina-Morfina.

DISCUSSÃO

No tocante à analgesia intra-operatória, em todos os pacientes em que foi administrada S(+) cetamina, S(+) cetamina-morfina₂ ou S(+) cetamina-morfina₃, houve diminuição da frequência cardíaca e da pressão arterial sistêmica, conseqüentes ao bloqueio dos receptores NMDA pela S(+) cetamina e/ou por vasodilatação periférica, diminuição da resistência periférica e inibição dos reflexos barorreceptores causados pela morfina, assim como pelo bloqueio simpático provocado pela administração peridural de ropivacaína, e não houve necessidade de complementação analgésica intra-operatória. As doses de alfentanil foram as utilizadas na indução anestésica, variando de 1.500 µg a 2.700 µg. Há um crescente número de pesquisas evidenciando que baixas doses de cetamina podem desempenhar um importante papel no tratamento da dor pós-operatória, quando usada em associação a anestésicos locais, opióides ou outros agentes analgésicos¹. O conceito de analgesia balanceada merece atenção^{9,10}, estendendo os limites da analgesia realizada por meio da administração de opióides¹¹. A combinação de fármacos, atuando por diferentes mecanismos de analgesia no corno dorsal da medula espinhal, acarreta diminuição da dor pós-operatória, com menor incidência de efeitos colaterais. Esse tipo de abordagem é denominado analgesia balanceada ou multimodal¹². Na pesquisa realizada, utilizou-se um anestésico local, a ropivacaína, um opióide, a morfina e um antagonista não-competitivo do receptor N-metil-D-aspartato, a cetamina, a fim de se obter os efeitos desejados da analgesia multimodal.

Estudo de meta-análise referente à analgesia preemptiva demonstrou a possível eficácia deste método utilizado no tratamento da dor aguda pós-operatória, em selecionados regimes de analgesia (peridural, anestesia local, antagonistas do ácido N-metil-D-aspartato, antiinflamatórios não-esteróides e opióides), com base em escores de intensidade de dor, consumo de analgésicos e tempo decorrido até a solicitação do primeiro analgésico¹³.

Estudo realizado em seres humanos, submetidos à gastrectomia, constatou que o grupo em que foi injetada morfina peridural associada a cetamina por via venosa apresentou valores mais baixos na Escala Analógica Visual e menor consumo de morfina, quando comparado com os grupos morfina peridural, cetamina por via venosa e controle (solução fisiológica a 0,9% pelas vias peridural e venosa). Em todos os grupos os fármacos foram administrados antes do término do ato operatório¹⁴.

Pesquisa em pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas de abdômen superior sob anestesia geral e peridural contínua constatou que no grupo em que foram administrados cetamina, morfina e bupivacaína, por via peridural, antes da incisão da pele, ocorreu maior alívio da dor pós-operatória, em comparação com o grupo em que foram administrados os três fármacos descritos, por via peridural, após a incisão¹⁵.

Estudo em seres humanos submetidos a analgesia peridural controlada pelo paciente, em intervenções cirúrgicas de abdômen inferior, verificou que no grupo em que foram associadas morfina e cetamina, ocorreu analgesia mais efetiva, com menor dose de morfina necessária e menor incidência de efeitos adversos, quando comparado com o grupo que recebeu somente morfina¹⁶.

Estudo em crianças, apresentando baixo risco na avaliação da função hepática pela classificação de Child modificada por Pugh e col., sugeriu que a analgesia pós-operatória proporcionada por injeção peridural única de morfina associada a cetamina em baixa dose é efetiva e segura, representando uma técnica alternativa de analgesia nesses pacientes cirróticos submetidos a qualquer tipo de intervenção cirúrgica de grande porte no abdômen superior¹⁷.

Pesquisa em pacientes submetidos a analgesia peridural controlada pelo paciente (PCEA) com administração de morfina, bupivacaína e epinefrina, com ou sem adição de cetamina, em intervenções cirúrgicas torácicas e de abdômen superior, concluiu que a adição de cetamina num regime de PCEA multimodal acarreta alívio da dor pós-operatória e diminuição do consumo de analgésicos¹⁸.

Investigação em seres humanos avaliando a segurança e a eficácia da associação da cetamina à morfina, por via peridural, no pós-operatório de intervenções cirúrgicas de abdômen superior, constatou que a adição da cetamina melhora a analgesia sem aumentar os efeitos colaterais¹⁹.

No presente estudo foi observado que, em analgesia multimodal, o emprego de S(+) cetamina, morfina e ropivacaína promoveu analgesia mais duradoura e diminuição do con-

sumo de analgésicos, em consonância aos trabalhos relatados; contudo, o aumento da dose da morfina não acentuou a analgesia nem diminuiu o consumo de analgésicos.

Pesquisa em crianças portadoras de lesão hepática constatou que não ocorreu diferença estatística significativa entre os Grupos Morfina e Morfina-Cetamina, em relação às variáveis respiratórias (pressão parcial arterial de gás carbônico e frequência) e sedação ¹⁷.

Estudo em pacientes em que foram administradas morfina, bupivacaína e epinefrina, com ou sem adição de cetamina, em intervenções cirúrgicas torácicas e de abdômen superior concluiu que todos os pacientes apresentaram despertar fácil, não ocorrendo diferença estatística significativa em relação à sedação, entre os grupos em que foram administradas morfina, bupivacaína e epinefrina e o grupo em que a cetamina foi associada a esses fármacos ¹⁸.

Estudo em seres humanos utilizando morfina associada a cetamina, por via peridural, em intervenções cirúrgicas de abdômen superior constatou que os pacientes do grupo em que foi administrada cetamina associada à morfina apresentaram escores de sedação mais altos em relação ao grupo em que foi injetada morfina isolada, nas duas primeiras horas de pós-operatório ¹⁹.

Na pesquisa realizada, foi observada sedação nos grupos em que foi administrada S(+) cetamina ou em que a mesma foi associada à morfina, no momento de observação de duas horas de pós-operatório, não havendo, contudo, diferença estatística significativa entre os mesmos, coincidindo com o resultado de dois dos autores citados e discordando de outro.

A administração de S(+) cetamina e S(+) cetamina-morfina, associadas a ropivacaína, por via peridural, produziu sedação e analgesia mais duradoura com menor consumo de analgésicos, no pós-operatório de intervenções cirúrgicas de abdômen superior.

Epidural S(+) Ketamine and S(+) Ketamine-Morphine Associated with Ropivacaine in the Postoperative Analgesia and Sedation of Upper Abdominal Surgery

Taylor Brandão Schnaider, TSA, M.D.; Antônio Mauro Vieira, TSA, M.D.; Antônio Carlos Aguiar Brandão, TSA, M.D.; Aretusa Chediak Roquim, M.D.

INTRODUCTION

The association of anesthetic agents and techniques has been used to decrease the nociceptive impulses during the intra- and postoperative periods, minimizing morbidity and mortality. The actions of ketamine involve several receptors, such as: muscarinic and nicotinic; opioids mu, delta, and kappa; mo-

noaminergic and voltage-dependent calcium channels; as a non-competitive antagonist, its action involves the phencyclidine area of the complex N-methyl-D-aspartate channel-receptor (NMDA). It also blocks sodium channels in the central and peripheral nervous systems ¹.

The chirality of the ketamine molecule produces two optical isomers. The S(+) isomer (levorotatory) of ketamine, due to its stereoaffinity for the phencyclidine receptor in the NMDA channel, which causes a non-competitive inhibition of the activation of the channel by glutamate, has more potent analgesic and anesthetic properties despite a pharmacologic profile that is similar to the R(-) isomer (dextrorotatory) and to racemic ketamine ^{2,3,4}.

Morphine, a hydrophilic opioid, produces spinal analgesia due to its actions on the opioid receptors mu₂, kappa₁, and delta₁, as well as supra-spinal analgesia due to its action on opioid receptors mu₁, kappa₃, and delta₂ ⁵. There is evidence that suggests that the loss of effectiveness of morphine administered in the postoperative period is secondary to the activation of the NMDA receptors ⁶.

Ropivacaine is a long-acting local anesthetic, chemically homologous to mepivacaine and bupivacaine. Clinical studies demonstrated that ropivacaine is less toxic to the cardiovascular and central nervous systems when compared with bupivacaine ⁷.

The aim of this study was to evaluate the epidural administration of S(+) ketamine and S(+) ketamine associated with morphine in combination with ropivacaine in the postoperative analgesia and sedation in upper abdominal surgeries.

METHODS

This study was approved by the Ethics Committee on Human Research of the Universidade do Vale do Sapucaí. Patients were required to sign an informed consent after careful explanation of the procedures. Seventy patients, both genders, with ages ranging from 18 to 50 years, physical status ASA I and II, undergoing subcostal cholecystectomy under general anesthesia associated with thoracolumbar epidural anesthesia participated in this analytical, interventional, clinical, prospective, randomized, double-blind study.

Patients received oral diazepam (10 mg) the day before the surgery and oral midazolam (15 mg) 40 minutes before the procedure. Monitoring consisted of electrocardiography, non-invasive blood pressure, pulse oxymeter, and gas analyzer. A solution containing midazolam (5 mg), fentanyl (50 µg), and metoclopramide (10 mg) was administered after venous cannulation with an 18G catheter.

Thoracolumbar epidural anesthesia was performed with the patient in the sitting position, in the T₁₂-L₁ space with a 15G Tuohy needle. Patients were randomly assigned to receive 20 mL of 0.75% ropivacaine associated with: 1 mL of 0.9% sodium chloride in the control Group (CG, n = 10); 0.5 mg.kg⁻¹ of S(+) ketamine in the Ketamine Group (KG, n = 20); 0.5 mg.kg⁻¹ of S(+) ketamine and 2 mg of morphine in the Keta-

mine-Morfine₂ Group (KMG₂, n = 20); and 0.5 mg.kg⁻¹ of S(+)-ketamine and 3 mg of morphine in the Ketamine-Morphine₃ Group (KMG₃, n = 20). A predetermined volume of the drug combinations was administered in the epidural space of every patient at a rate of 1 mL.sec⁻¹. Afterwards, patients returned to the supine position and the level of the sensitive blockade was tested, as well as monitoring of the blood pressure and heart rate up to 15 minutes after the administration of the epidural anesthesia.

Ethomidate (0.2 mg.kg⁻¹), alfentanil (30 µg.kg⁻¹), and rocuronium (0.6 mg.kg⁻¹) were used for the anesthetic induction, while isoflurane (0.5 vol% to 3.0 vol% of inspired concentration) was used for the maintenance. When clinical or hemodynamic signs suggested inadequate levels of anesthesia (diaphoresis, tearing, hypertension, and tachycardia), intermittent doses of alfentanil (500 µg) were administered intravenously.

Controlled ventilation was achieved with a low-flow anesthesia system, which allowed for the humidification and heating of the inspired gases. A tidal volume of 8 to 10 mL.kg⁻¹ was used and the respiratory frequency was adjusted to maintain the expired pressure of carbon dioxide (P_{ET}CO₂) between 30 mmHg and 35 mmHg.

Blood pressure, heart rate, hemoglobin saturation (SpO₂), expired carbon dioxide (P_{ET}CO₂), and the inspired concentration of isoflurane were recorded after placement of the monitoring system, epidural anesthesia, tracheal intubation, and every 15 minutes thereafter until the end of the surgery. After the procedure, patients were transferred to the recovery room.

Intraoperative analgesia was assessed by observing the clinical signs, while the inspired concentration of the inhalational agent was evaluated by a gas analyzer. An increase in heart rate and/or systolic blood pressure above pre-block levels were treated by increasing the inspired concentration of isoflurane (up to 3.0 vol%) and, when the parameters did not reach appropriate levels, a *bolus* of intravenous alfentanil (500 µg) was administered and repeated as many times as necessary. A reduction in systolic blood pressure greater than 30% of pre-block levels or below 90 mmHg was treated with the intravenous administration of a mixed action sympathomimetic amine (ephedrine). A marked reduction in heart rate, below 50 bpm.min⁻¹, causing a decrease in cardiac output, was treated with intravenous atropine.

Regarding postoperative analgesia, pain severity was analyzed by the Verbal Analogical Pain Scale in which zero

corresponds to the absence of pain and ten corresponds to the worse pain possible. In this study, zero was used as a reference.

As for the postoperative sedation, continuous changes in the alertness status may be as profound as unconsciousness; the levels of depression of consciousness may vary from light to severe. With light sedation, the level of depression is minimal and the patient makes contact with the surrounding environment, follows commands, distinguishes events, and reports facts. The numerical scale proposed by Filos was used to evaluate the level of consciousness: 1 – awoken and nervous; 2 – awoken and calm; 3 – sleepy, but easily arousable; 4 – sleepy and difficulty to arise⁸. In this study, a score of 3 was used as a reference of sedation.

Analgesia and sedation were evaluated at 2, 6, and 24 hours after the surgical procedure. Postoperative pain was treated systemically by the intravenous route. Initially, dypirone was administered as the analgesic agent. If the patient still complained of pain, tramadol, an opioid that causes less depression and is less sedative than morphine, was added.

The Analysis of Variance with Scheffé's proof was used for the statistical analysis of the anthropometrics data of the patients; Student *t* test was used to analyze the duration of the surgical procedure; Fisher exact test was used for the statistical analysis of the drops in systolic blood pressure and heart rate; Analysis of Variance with Tukey test were used for the statistical analysis of the inspired concentrations of isoflurane in CG, KMG₂, and KMG₃. Chi-square and Fisher exact tests were used for the statistical analysis of the analgesia. The Chi-square test was used for the statistical analysis of the sedation. A *p* ≤ 0.05 was considered significant.

RESULTS

There were no statistically significant differences in weight and age among the groups (Table I).

Regarding the duration of the surgery, there were no statistically significant differences among the groups (Table II).

The levels of the sensitive blockade achieved by the thoracolumbar anesthesia performed before the induction of general anesthesia were similar in CG, KMG₂, and KMG₃, with a median at the T₆ level (margin of the rib cage). The median for KG was the T₃ level (nipple).

Twelve patients in KG, 10 in KMG₂, and 7 in KMG₃ presented a decrease in systolic blood pressure greater than 30% of pre-blockade levels or below 90 mmHg. Fisher exact test

Table I – Anthropometrics Data (Mean ±SD)

Variables	CG (n = 10)	KG (n = 20)	KMG ₂ (n = 20)	KMG ₃ (n = 20)
Age (years)	41.1 ± 5.2	38.9 ± 10.9	39.4 ± 8.9	35.2 ± 9.1
Weight (kg)	66.8 ± 8.5	66.1 ± 8.9	70.1 ± 12.3	68.7 ± 9.2

Differences were not statistically significant, Scheffé test, *p* > 0.05

EPIDURAL S(+) KETAMINE AND S(+) KETAMINE-MORPHINE ASSOCIATED WITH ROPIVACAINE
IN THE POSTOPERATIVE ANALGESIA AND SEDATION OF UPPER ABDOMINAL SURGERY

demonstrated a statistically significant difference between the Control Group and the Ketamine and Ketamine-Morphine₂ Groups (Table III).

A marked reduction in heart rate, below 50 beats.min⁻¹, led to a reduction in cardiac output in 3 patients in KG (40 beats.min⁻¹) and in 1 patient in KMG₃ (30 beats.min⁻¹). Fisher exact test did not demonstrate statistically significant differences among the groups (Table III).

There was a dose-dependent reduction in the inspired concentration of isoflurane related to morphine, with a mean of 0.65% vol in KG, 0.70% vol in KMG₂, and 0.52% vol in KMG₃. Using Analysis of Variance associated with Tukey test to compare the inspired concentrations of the inhalational agents used in the Ketamine, Ketamine-Morphine₂, and Ketamine-Morphine₃ Groups demonstrated a statistically significant difference between the Ketamine-Morphine₃ Group and the Ketamine and Ketamine-Morphine₂ Groups (Table IV).

Every patient in the Control Group, who received only 0.75% ropivacaine, needed a mean inspired concentration of iso-

flurane of 2.35% vol (Table IV) and four patients also received intermittent doses of alfentanil that ranged from 500 µg to 1500 µg.

As for postoperative analgesia: at 2 hours, there was a statistically significant difference when comparing the Control Group to the other groups; at 6 hours and 24 hours, there was a statistically significant difference when comparing KG with the Ketamine-Morphine Groups (Table V).

In the Ketamine Group, patients who required supplemental analgesia received only dypirone 2 hours after the procedure; between 2 and 6 hours, 4 patients required the association of tramadol and dypirone; between 6 and 24 hours, 2 more patients required the association tramadol-dypirone (Table VI). In KMG₂, dypirone was administered to the patients that required supplemental analgesia up to 2 hours after the procedure; between 2 and 6 hours, patients received dypirone and 2 patients also required the association with tramadol; however, between 6 and 24 hours only dypirone was administered (Table VI).

Table II – Duration of the Surgical Procedures (Mean ± SD)

	CG (n = 10)	KG (n = 20)	KMG ₂ (n = 20)	KMG ₃ (n = 20)
Duration (min)	132 ± 35	117 ± 33	131 ± 22	110 ± 35

Without statistically significant differences, Student *t* test, *p* > 0.05

Table III – Effects of the Drugs on the Incidence of Decreased Systolic Blood Pressure (SBP) and Heart Rate (HR)

Effects	CG (n = 10)	KG (n = 20)	KMG ₂ (n = 20)	KMG ₃ (n = 20)
↓ SBP	1 *	12 *	10 *	7
↓ HR	0	3	0	1

* Statistically significant differences, Fisher Exact test, *p* < 0.05, between CG and KG, KMG₂

Table IV – Inspired Concentration of Isoflurane (Mean ± SD)

	CG (n = 10)	KG (n = 20)	KMG ₂ (n = 20)	KMG ₃ (n = 20)
Inspired concentration (vol%)	2.35 ± 0.7	0.65 ± 0.1 *	0.70 ± 0.13 *	0.52 ± 0.05 *

* Statistically significant differences, Tukey test, *p* < 0.05, between KMG₃ and KG, KMG₂

Table V – Analgesia

	CG (n = 10)	KG (n = 20)	KMG ₂ (n = 20)	KMG ₃ (n = 20)
2 hours	5 *	15 *	18 *	19 *
6 hours	0	4 #	13 #	12 #
24 hours	0	0 ##	07 ##	07 ##

* Statistically significant differences, Fisher Exact test, *p* < 0.05, at 2 hours between CG and the other groups;

Statistically significant differences, Fisher Exact test, *p* < 0.05, at 6 hours between KG and Ketamine-Morphine Groups;

Statistically significant differences, Fisher Exact test, *p* < 0.05, at 24 hours between KG and the Ketamine-Morphine Groups.

Table VI – Analgesic Supplementation

	CG (n = 10)	KG (n = 20)	KMG ₂ (n = 20)	KMG ₃ (n = 20)
2 hours	dypirone + tramadol (n = 5)	dypirone (n = 5)	dypirone (n = 2)	dypirone (n = 1)
6 hours	dypirone + tramadol (n = 10)	dypirone (n = 12) dypirone + tramadol (n=4)	dypirone (n = 5) dypirone + tramadol (n = 2)	dypirone (n = 6) dypirone + tramadol (n = 2)
24 hours	dypirone + tramadol (n = 10)	dypirone (n = 14) dypirone + tramadol (n = 6)	dypirone (n = 13)	dypirone (n = 11) dypirone + tramadol (n = 2)

In KMG₃, dypirone was administered to every patient who needed supplemental analgesia at the 2-hour observation; between 2 and 6 hours, dypirone was administered but 2 patients also required the association with tramadol; between 6 and 24 hours, dypirone was administered to the patients who required supplemental analgesia and the association dypirone-tramadol was administered to the same patients of the prior period (Table VI).

There were no statistically significant differences regarding sedation at the 2-hour observation between the Ketamine Group and the Ketamine-Morphine Groups (Table VII).

Table VII – Sedation

	CG (n = 10)	KG (n = 20)	KMG ₂ (n = 20)	KMG ₃ (n = 20)
2 hours	0	10	11	15
6 hours	0	0	0	0
24 hours	0	0	0	0

Without statistically significant differences, Chi-square test, $p > 0.05$, at 2 hours, between the Ketamine Group and the Ketamine-Morphine Groups.

DISCUSSION

Regarding intraoperative analgesia, there was a reduction in heart rate and blood pressure in every patient who received S(+) ketamine, S(+) ketamine-morphine₂, or S(+) ketamine-morphine₃ due to S(+) ketamine-mediated blockade of the NMDA receptors and/or morphine-induced peripheral vasodilation, decreased peripheral resistance, and inhibition of the baroreceptors, as well as the sympathetic blockade induced by the epidural administration of ropivacaine; patients did not need intraoperative supplemental analgesia. The doses of alfentanil were the used during anesthetic induction, ranging between 1500 µg and 2700 µg.

There is a increasing number of studies demonstrating that low doses of ketamine may play an important role in the treatment of postoperative pain when used in association with local anesthetics, opioids, or other analgesic drugs¹. The concept of balanced analgesia deserves attention^{9,10}, stretching the limits of analgesia using opioids¹¹. The com-

bination of drugs with different mechanisms of action in the dorsal horn of the spinal cord decreases postoperative pain and, at the same time, reduces the incidence of side effects. This approach is known as balanced or multimodal analgesia¹². In this study, we used a local anesthetic, ropivacaine, an opioid, morphine, and a non-competitive antagonist of the N-methyl-D-aspartate receptor, ketamine, to achieve the desired effects of the multimodal analgesia.

The meta-analysis of the preemptive analgesia demonstrated a possible efficacy of this method in the treatment of acute postoperative pain in selected analgesia regimens (epidural, local anesthesia, antagonists of the N-methyl-D-aspartate acid, non-steroidal anti-inflammatories and opioids) based on pain scores, consumption of analgesics, and length of time until the patient requests the first analgesic¹³.

A study with patients who underwent gastrectomy showed that the group that received epidural morphine associated with intravenous ketamine had lower Visual Analogic Scale values and required less morphine than the groups who received epidural morphine, intravenous ketamine, and control groups (epidural and intravenous normal saline). The medications were administered before the conclusion of the surgical procedure in every group¹⁴.

A study with patients who underwent upper abdominal surgeries under general anesthesia and continuous epidural anesthesia demonstrated that the patients who received pre-precisional epidural ketamine, morphine, and bupivacaine experienced a greater relief of postoperative pain than the patients who received the same drugs via the same route after the skin incision¹⁵.

A study with patients who received patient-controlled epidural analgesia for lower abdominal surgeries showed that analgesia was more effective in patients who were treated with the association morphine-ketamine, being necessary a lower dose of morphine, and with a reduced incidence of side effects when compared with the patients who were treated with morphine alone¹⁶.

The study of Pugh et al. with children who presented low risk in the evaluation of liver function by the modified Child classification, suggested that the postoperative analgesia provided by a single epidural injection of morphine associated with low-dose ketamine is effective and safe, representing an alternative technique of analgesia in patients with cirrhosis who undergo any type of surgical intervention in the upper abdomen¹⁷.

EPIDURAL S(+) KETAMINE AND S(+) KETAMINE-MORPHINE ASSOCIATED WITH ROPIVACAINE
IN THE POSTOPERATIVE ANALGESIA AND SEDATION OF UPPER ABDOMINAL SURGERY

A study with patients treated with patient controlled epidural analgesia (PCEA) with morphine, bupivacaine, and epinephrine, with or without ketamine, for surgeries involving the thorax and upper abdomen, concluded that adding ketamine to a multimodal PCEA regimen reduces postoperative pain and the use of analgesics¹⁸.

Another study evaluated the safety and efficacy of epidural ketamine associated with morphine in the postoperative period of upper abdominal surgeries, demonstrated that the addition of ketamine improved analgesia but did not increase the incidence of side effects¹⁹.

In this study, we observed that the use of multimodal analgesia with S(+) ketamine, morphine, and ropivacaine promoted a more prolonged analgesia and decreased the use of analgesics, which is similar to the results of other studies, but increasing the dose of morphine did not improve analgesia and did not decrease the use of analgesics.

A study with children with liver disease concluded that there were no statistically significant differences between the Morphine and Morphine-Ketamine Groups regarding the respiratory variables (partial arterial pressure of carbon dioxide and respiratory rate) and sedation¹⁷.

A study with patients who received morphine, bupivacaine, and epinephrine, with or without ketamine, for surgeries in the thorax and upper abdomen concluded that the patients presented an easy awakening without statistically significant differences regarding sedation between the groups that received morphine, bupivacaine, and epinephrine and the group receiving the same drugs associated with ketamine¹⁸.

A work with patients who received epidural morphine associated with ketamine for surgeries of the upper abdomen demonstrated that patients who received ketamine with morphine had higher sedation scores in the first two hours after the surgery than patients treated with morphine alone¹⁹.

In the current study, patients who received S(+) ketamine or S(+) ketamine associated with morphine were sedated 2 hours after the surgical procedure without statistically significant differences among the groups, which confirms the results of two of the authors mentioned before but goes against the results of another author.

Epidural S(+) ketamine and S(+) ketamine-morphine associated with ropivacaine produced longer lasting sedation and analgesia and reduced the amount of analgesics used in the postoperative period of surgeries of the upper abdomen.

REFERÊNCIAS — REFERENCES

01. Schmid RL, Sandler AN, Katz J - Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain*, 1999;82:111-125.
02. White PF, Schuttler J, Shafer A et al - Comparative pharmacology of the ketamine isomers. *Studies in volunteers*. *Br J Anaesth*, 1985;57:197-203.

03. Kohrs R, Durieux ME - Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg*, 1998;87:1186-1193.
04. Pfenninger EG, Durieux ME, Himmelseher S - Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers. *Anesthesiology*, 2002;96:357-366.
05. Pasternak GW - Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clin Neuropharmacol*, 1993;16:1-18.
06. Weinbroum AA - A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine-resistant pain. *Anesth Analg*, 2003;96:789-795.
07. Feldman HS - Toxicity of Local Anesthetic Agents, em: Rice AS, Fish KJ - *Anesthetic Toxicity*. New York: Raven Press, 1994;107-133.
08. Filos KS, Goudas LC, Patroni O et al - Intrathecal clonidine as a sole analgesic for pain relief after cesarean section. *Anesthesiology*, 1992;77:267-274.
09. Dahl JB, Rosenberg J, Dirkes WE et al - Prevention of postoperative pain by balanced analgesia. *Br J Anaesth*, 1990;64:518-520.
10. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H - 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain*, 2001;92:373-380.
11. Kehlet H, Rung GW, Callesen T - Postoperative opioid analgesia: time for a reconsideration? *J Clin Anesth*, 1996;8:441-445.
12. Kehlet H, Dahl JB - The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg*, 1993;77:1048-1056.
13. Ong CK, Lirk P, Seymour RA et al - The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg*, 2005;100:757-773.
14. Aida S, Yamakura T, Baba H et al - Preemptive analgesia by intravenous low-dose ketamine and epidural morphine in gastrectomy: a randomized double-blind study. *Anesthesiology*, 2000;92:1624-1630.
15. Wu CT, Yeh CC, Yu JC et al - Pre-incisional epidural ketamine, morphine and bupivacaine combined with epidural and general anaesthesia provides pre-emptive analgesia for upper abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000;44:63-68.
16. Tan PH, Kuo MC, Kao PF et al - Patient-controlled epidural analgesia with morphine or morphine plus ketamine for postoperative pain relief. *Eur J Anaesthesiol*, 1999;16:820-825.
17. Taura P, Fuster J, Blasi A et al - Postoperative pain relief after hepatic resection in cirrhotic patients: the efficacy of a single small dose of ketamine plus morphine epidurally. *Anesth Analg*, 2003;96:475-480.
18. Chia YY, Liu K, Liu YC et al - Adding ketamine in a multimodal patient-controlled epidural regimen reduces postoperative pain and analgesic consumption. *Anesth Analg*, 1998;86:1245-1249.
19. Subramaniam K, Subramaniam B, Pawar DK et al - Evaluation of the safety and efficacy of epidural ketamine combined with morphine for postoperative analgesia after major upper abdominal surgery. *J Clin Anesth*, 2001;13:339-344

RESUMEN

Schnaider TB, Vieira AM, Brandão ACA y Roquim AC — Analgesia y Sedación de la S(+) Cetamina y de la S(+) Cetamina-Morfina, Asociadas a la Ropivacaína, por Vía Peridural, en el Postoperatorio de Intervención Quirúrgica de Abdomen Superior.

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: La combinación de fármacos, actuando por diferentes mecanismos de acción en el cuerno dorsal de la médula espinal, acarrea una disminución del dolor postope-

ratorio, con una menor incidencia de los efectos colaterales. El objetivo fue el de evaluar la analgesia y la sedación postoperatorias causadas por la S(+) cetamina y S(+) cetamina-morfina asociadas a la ropivacaína, por vía peridural, en colecistectomía por vía subcostal.

MÉTODO: Participaron del estudio 70 pacientes, de ambos sexos, estado físico ASA I y II. Se administraron por vía peridural: ropivacaína a 0,75% asociada al cloruro de sodio a 0,9% en el Grupo Control (GC); ropivacaína a 0,75% asociada a la S(+) cetamina (0,5 mg.kg⁻¹) en el Grupo Cetamina (GK); ropivacaína a 0,75% asociada a S(+) cetamina (0,5 mg.kg⁻¹) y a la morfina (2 mg) en el Grupo Cetamina-Morfina₂ (GKM₂); ropivacaína a 0,75% asociada a la S(+) cetamina (0,5 mg.kg⁻¹) y a la morfina (3 mg) en el Grupo Cetamina-

Morfina₃ (GKM₃). La analgesia y la sedación fueron observadas a las 2h, 6h y 24h después del término de la operación.

RESULTADOS: La sedación fue observada en 2h después de la operación en los grupos GK, GKM₂ y GKM₃. La analgesia quedó efectiva en el GC en 2h después del postoperatorio, en el GK en la 2h y 6h; en los GKM₂ y GKM₃ en las 2h, 6h y 24h.

CONCLUSIONES: La S(+) cetamina y las asociaciones S(+) cetamina-morfina promovieron sedación hasta 2 horas después del término de la operación. La S(+) cetamina promovió analgesia especialmente 2 en horas y las asociaciones S(+) cetamina-morfina promovieron analgesia principalmente en los momentos de observación de 2h y 6h después del término de la operación.