

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**DANIELA LIMA CHOW CASTILLO**

**ANÁLISE COMPARATIVA DO PERFIL DE SEGURANÇA E EFICÁCIA  
ANALGÉSICA DA S(+)-CETAMINA COM OU SEM MORFINA NA  
ANESTESIA PERIDURAL PARA HISTERECTOMIA ABDOMINAL.**

**FORTALEZA  
2009**

**DANIELA LIMA CHOW CASTILLO**

**ANÁLISE COMPARATIVA DO PERFIL DE SEGURANÇA E  
EFICÁCIA ANALGÉSICA DA S(+)-CETAMINA COM OU SEM  
MORFINA NA ANESTESIA PERIDURAL PARA HISTERECTOMIA  
ABDOMINAL**

*Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Farmacologia.*

Área de concentração: Farmacologia

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Elisabete Amaral de Moraes

FORTALEZA  
2009

DANIELA LIMA CHOW CASTILLO

ANÁLISE COMPARATIVA DO PERFIL DE SEGURANÇA E EFICÁCIA  
ANALGÉSICA DA S(+)-CETAMINA COM OU SEM MORFINA NA  
ANESTESIA PERIDURAL PARA HISTERECTOMIA ABDOMINAL.

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Data de Aprovação: 18/05/2009

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará

---

Profa. Dra. Josenília Maria Alves Gomes  
Universidade de Fortaleza

---

Profa. Dra. Cláudia Regina Fernandes  
Universidade de Fortaleza

*Dedico este trabalho à minha mãe, que tanto amo e admiro,  
Zenóbia Lima Matos,  
exemplo de caráter e amizade,  
que procuro seguir em todos os momentos de minha vida.*

## **AGRADECIMENTOS**

Dirijo meus especiais agradecimentos àqueles que tornaram possível a realização deste trabalho:

À minha mãe, Zenóbia e minha irmã, Carolina, pelo apoio nos momentos que mais precisei;

À minha orientadora, professora Maria Elisabete Amaral de Moraes, que me ensinou e despertou a paixão pela ensino e pesquisa, além de ser um exemplo de força e determinação;

Aos professores Manoel Odorico de Moraes e Fernando Antônio Frota Bezerra por transmitirem seus conhecimentos de forma segura, dedicada e gentil;

Ao professor Rodrigo Escalante pela orientação e incentivo para a realização desse trabalho;

Ao Dr. Fábio Machado Landim, médico brilhante que se propôs a participar do trabalho, mesmo com todos os preconceitos encontrados no início da execução do projeto. E que mesmo não estando presente na finalização do trabalho também participa da minha conquista;

Ao professor Francisco Vagnaldo Fachine Jamacaru, pela colaboração na análise estatística do trabalho;

Aos médicos do Hospital Waldemar de Alcântara, Drs. Diana Mara, Hélio Félix, Affonso Bruno e Dr. Marconi Tavares pela colaboração na execução dessa pesquisa;

À Unidade de Farmacologia Clínica por ser fonte de inspiração na pesquisa clínica.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASA	American Society of Anesthesiology
IASP	Associação Internacional para Estudo da Dor
PGE2	Prostaglandina E2
AMPA	alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoaxole propionato
NMDA	N-metil-D-Aspartato
5-HT1b	5-hidroxitriptamina subtipo 1b
5-HT2	5-hidroxitriptamina subtipo 2
NK1	Neurocinina 1
NK2	Neurocinina 2
NK3	Neurocinina 3
CPME	Corno Posterior da Medula Espinhal
O <sub>2</sub>	Oxigênio
VEF1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
α	Alfa
μ	Mu
κ	Kappa
δ	Delta
σ	Sigma
SNC	Sistema Nervoso Central
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
paCO <sub>2</sub>	Pressão parcial de dióxido de carbono
GABA	Ácido gama-aminobutírico

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1</b> – Evolução temporal da pressão arterial média no grupo Cetamina.	44
<b>FIGURA 2</b> – Evolução temporal da pressão arterial média no grupo Cetamorf.	44
<b>FIGURA 3</b> – Evolução temporal da pressão arterial média no grupo Morfina.	45
<b>FIGURA 4</b> – Evolução temporal da pressão arterial média nos grupos Cetamina, Cetamorf e Morfina.	46
<b>FIGURA 5</b> – Evolução temporal da frequência cardíaca no grupo Cetamina.	47
<b>FIGURA 6</b> – Evolução temporal da frequência cardíaca no grupo Cetamorf.	47
<b>FIGURA 7</b> – Evolução temporal da frequência cardíaca no grupo Morfina.	48
<b>FIGURA 8</b> – Evolução temporal da frequência cardíaca nos grupos Cetamina, Cetamorf e Morfina.	49
<b>FIGURA 9</b> – Quantificação temporal do grau de sedação no grupo Cetamina, conforme a escala de Ramsay.	50
<b>FIGURA 10</b> – Quantificação temporal do grau de sedação no grupo Cetamorf, conforme a escala de Ramsay.	50
<b>FIGURA 11</b> – Quantificação temporal do grau de sedação no grupo Morfina, conforme a escala de Ramsay.	51
<b>FIGURA 12</b> – Quantificação temporal do grau de sedação nos grupos Cetamina, Cetamorf e Morfina, conforme a escala de Ramsay.	52
<b>FIGURA 13</b> – Quantificação temporal do grau de bloqueio motor no grupo Cetamina, conforme a escala de Bromage.	53
<b>FIGURA 14</b> – Quantificação temporal do grau de bloqueio motor no grupo Cetamorf, conforme a escala de Bromage.	53
<b>FIGURA 15</b> – Quantificação temporal do grau de bloqueio motor no grupo Morfina, conforme a escala de Bromage.	54
<b>FIGURA 16</b> – Quantificação temporal do grau de bloqueio motor nos grupos Cetamina, Cetamorf e Morfina, conforme a escala de Bromage.	55
<b>FIGURA 17</b> – Nível do bloqueio sensitivo no grupo Cetamina.	56
<b>FIGURA 18</b> – Nível do bloqueio sensitivo no grupo Cetamorf.	57

<b>FIGURA 19</b> – Nível do bloqueio sensitivo no grupo Morfina	57
<b>FIGURA 20</b> – Nível do bloqueio sensitivo nos grupos Cetamina, Cetamorf e Morfina.	58
<b>FIGURA 21</b> – Avaliação da analgesia 6 e 24 horas após a instalação do bloqueio anestésico nos grupos Cetamina, Cetamorf e Morfina, conforme a escala visual analógica (EVA).	60
<b>TABELA 1</b> – Características das pacientes estudadas.	43
<b>TABELA 2</b> – Uso de vasoconstrictor (efedrina) durante o período intra-operatório nos grupos Cetamina, Cetamorf e Morfina.	59
<b>TABELA 3</b> – Uso de analgésicos durante as primeiras 6 horas após instalação do bloqueio anestésico nos grupos Cetamina, Cetamorf e Morfina.	60
<b>TABELA 4</b> – Uso de analgésicos durante as primeiras 24 horas após a indução anestésica nos grupos Cetamina, Cetamorf e Morfina.	60
<b>TABELA 5</b> – Ocorrência de náuseas e vômitos entre os pacientes dos grupos Cetamina, Cetamorf e Morfina durante as primeiras 6 horas após a indução anestésica.	62
<b>TABELA 6</b> – Ocorrência de náuseas e vômitos entre os pacientes dos grupos Cetamina, Cetamorf e Morfina durante as primeiras 24 horas após a indução anestésica.	63

## RESUMO

**Análise Comparativa do Perfil de Segurança e Eficácia Analgésica da S(+)-cetamina com ou sem Morfina na Anestesia Peridural para Histerectomia Abdominal.** Daniela Lima Chow Castillo. Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará para obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

A s(+)-cetamina é o isômero levógiro da cetamina, antagonista do receptor NMDA para glutamato que está envolvido na gênese e manutenção do processo doloroso. A analgesia multimodal consiste na utilização de combinação de fármacos objetivando controle adequado da dor com redução dos efeitos adversos. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficiência da s(+)-cetamina isoladamente e da associação morfina/cetamina comparadas à morfina isoladamente combinadas a mistura enantiomérica de bupivacaína (R75|25%) na anestesia peridural e analgesia pós-operatória em pacientes submetidas à histerectomia abdominal. Foi realizado estudo prospectivo, duplo cego e aleatório, com aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Ceará. Participaram do estudo 36 pacientes ASA I ou II com idade de 20 a 60 anos submetidas à histerectomia abdominal com anestesia peridural. As pacientes foram alocadas em três grupos: Grupo 1 - Grupo Cetamina (GC): administração de mistura enantiomérica (R75-S25) de bupivacaína associada à s(+)-cetamina; Grupo 2 – Grupo Morfina (GM): administração de mistura enantiomérica (R75-S25) de bupivacaína associada à morfina e Grupo 3 - Grupo Cetamina/Morfina(GCM): administração de mistura enantiomérica (R75-S25) de bupivacaína associada à morfina e s(+)-cetamina. Foram avaliados nível de bloqueio motor e sensitivo, grau de sedação e parâmetros hemodinâmicos: pressão arterial e frequência cardíaca a cada 15 minutos durante a cirurgia. No período pós-operatório foi avaliado o consumo de analgésicos em 6 e 24 horas, além da incidência de náuseas, vômitos e prurido. A análise estatística foi realizada utilizando os softwares *graphpad prisma 4.0* e *Excel 2007*. Não houve diferença entre a idade, tempo cirúrgico e o estado físico (ASA) entre os grupos ( $p < 0,05$ ). A frequência cardíaca e pressão arterial mantiveram-se dentro dos valores estabelecidos como normal sem variação significativa entre os grupos. A avaliação da incidência de efeitos adversos (náuseas, vômitos e prurido) não foi diferente entre os grupos. A analgesia pós-operatória avaliada por consumo de analgésicos nas primeiras 6 horas não foi diferente entre os grupos. Houve maior grau de bloqueio motor no grupo Cetamorf no tempo T15. Houve conversão para anestesia geral em 4 pacientes por falha de bloqueio, nos grupos cetamina-morfina (02 pacientes) e morfina (02 pacientes). Os dados sugerem que a adição de s(+)-cetamina e morfina nas doses avaliadas é segura, eficaz e permite a redução de 50% na dose da morfina epidural mantendo-se o perfil de controle de dor no pós operatório. No entanto, não se verificou redução da incidência de náuseas, vômitos e prurido.

**Palavras chave:** s(+)-cetamina, morfina, analgesia, mistura enantiomérica (R75-S25) de bupivacaína, anestesia peridural.

## ABSTRACT

**Comparative Analysis of the Profile of Safety and analgesic efficacy of S (+) ketamine with or without morphine in epidural anesthesia for Abdominal Hysterectomy.** Daniela Lima Chow Castillo. Professor Maria Elisabete Amaral de Moraes. Dissertation presented for the degree of master in Pharmacology. Department of Physiology and Pharmacology. Faculty of Medicine. Federal University of Ceará.

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 some intraoperative parameters as well as postoperative analgesia and sedation by epidural morphine, S(+)-ketamine and S(+)-ketamine-morphine associated with Bupivacaine Enantiomeric Mixture (R75L25%) for abdominal hysterectomy. In this prospective, randomized, and double-blinded clinical trial, the efficacy and safety of the administration of epidural S(+)-ketamine alone or with morphine were compared with epidural morphine alone (control group) for efficacy and safety comparisons after abdominal hysterectomy. 36 female patients, physical status ASA I and II, participated in this study. These patients were randomly allocated to one of the three treatment groups for having the following drugs administered epidurally: 1. Ketamine Group - Bupivacaine Enantiomeric Mixture (R75L25%) associated with S(+)-ketamine ( $0.4 \text{ mg.kg}^{-1}$ ); 2. Ketamine-Morphine Group - Bupivacaine Enantiomeric Mixture (R75L25%) associated S(+)-ketamine ( $0.4 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) and morphine (1 mg) 3. Morphine Group, Bupivacaine Enantiomeric Mixture (R75L25%) was associated with morphine (2mg). During the intraoperative period the parameters analyzed were: blood pressure, heart rate, motor blockade level, sensitive level, intraoperative use of vasoconstrictor and sedation level. The time interval between each data collection was 15 minutes. In the postoperative period, analgesia were evaluated using analogue visual scale 2h, 6h and 24h after the end of the surgery as well as the total amount of analgesics drugs requirement during the first 24 postoperative hours. Values were analyzed statistically using *GraphPad Prisma 4.0* and *Excel 2007*. There were no differences between the three groups with respect to age, sex, weight, or duration of the surgical procedures ( $p < 0,05$ ). No differences were found between the groups during intraoperative analysis related to blood pressure, heart rate, Ramsay scores, vasoconstrictor use, and sensitive blockade level. Bromage's scores were lower in the morphine/s+ketamine group during the first fifteen minutes analysis. Sedation scores were similar in both groups. The epidural blockade alone was not enough for surgical anesthesia resulting in conversion to general anesthesia in 4 patients who belong to Ketamine-morphine (02 patients) and Morphine (02 patients) groups, respectively. None of the patients in either group developed respiratory depression. Other side effects, such as pruritus, nausea, and vomiting, were also similar in both groups. The addition of s(+)-ketamine was safety and efficient to Bupivacaine Enantiomeric Mixture (R75L25%) in comparison with morphine.

**Key Words:** postoperative analgesia, multimodal analgesia, morphine, S(+)-Ketamine, Bupivacaine Enantiometric Mixture (R75L25%), epidural anesthesia.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b>	06
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	07
<b>RESUMO</b>	09
<b>ABSTRACT</b>	10
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	13
1.1 Considerações gerais	14
1.2 Fisiopatologia da dor aguda	14
1.3 Mecanismo da dor pós-operatória	18
1.4 Agressão cirúrgica e resposta biológica	21
1.5 Efeitos da agressão cirúrgica sobre o organismo	23
1.6 Manejo da dor pós-operatória	24
1.7 Fisiopatologia da Transmissão Dolorosa Pélvica	27
1.8 Tratamento da dor pós-operatória em cirurgias ginecológicas	28
1.9 Neurotoxicidade relacionada à cetamina	30
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	31
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	33
3.1 Objetivo geral	34
3.2 Objetivos específicos	34
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	35
4.1 População	36
4.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	36
4.3 Desenho	37
4.4 Avaliação Pré-operatória.	37
4.5 Técnicas anestésicas	38
4.6 Parâmetros clínicos avaliados	38
4.7 Análise Estatística	40
<b>5 RESULTADOS</b> .....	42
5.1 Características da amostra estudada	43
5.2 Variáveis estudadas no intraoperatório	43
5.2.1 Pressão Arterial Média	43

5.2.2	Frequência Cardíaca	46
5.2.3	Grau de Sedação	48
5.2.4	Grau de Bloqueio Motor	51
5.2.5	Avaliação do nível de bloqueio sensitivo	53
5.2.6	Uso de vasoconstritor intra-operatório	56
5.3	Variáveis estudadas no pós-operatório	56
5.3.1	Analgesia pós-operatória	56
5.3.2	Incidência de efeitos adversos	59
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	60
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	65
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	67
<b>9</b>	<b>ANEXOS</b> .....	75
9.2	Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará	76
9.2	Ficha de Avaliação Clínica	77
9.3	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	79

---

## **INTRODUÇÃO**

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Considerações gerais

Até a década de 60, a dor era considerada uma resposta inevitável à lesão tecidual, sendo seus aspectos relacionados, como componente afetivo, cognitivo, diferenças genéticas, ansiedade e expectativa, pouco valorizados. Porém, muitos foram os avanços relacionados aos mecanismos envolvidos no processo doloroso, com significativa melhora no seu tratamento.

A melhor definição de dor é a proposta pela IASP (AGENCY OF HEALTH CARE POLICY AND RESEARCH, 1992) onde a dor é uma experiência emocional, com sensação desagradável, associada à lesão tecidual presente, potencial ou descrita como tal.

O sofrimento é uma resposta negativa induzida por inúmeros fatores, entre os quais estão a dor, o medo, o estresse e a perda, aparecendo quando a integridade física ou psicológica do indivíduo está ameaçada. Porém, nem todo sofrimento causa dor, mas frequentemente ele é descrito nestes termos.

A existência de muitos tipos de dor pode ser compreendida pela identificação da nocicepção, da percepção dolorosa, do sofrimento e do comportamento doloroso. Subjacente a essas situações clínicas, podemos identificar substrato anatômico, fisiológico e psicológico.

Do ponto de vista temporal, a dor é classificada como aguda ou crônica e, em relação à fisiopatologia, pode ser descrita como associada à nocicepção, a neuropatia ou desferentação e à influência do sistema nervoso simpático. Por vezes, um quadro aparentemente agudo, pelo tempo de desenvolvimento, tem uma fisiopatologia que indica grande potencialidade de cronificação; os mecanismos fisiopatológicos poucas vezes ocorrem isoladamente, havendo frequentemente uma mescla de mecanismos, com eventual predomínio de um deles (MANNION, 1999).

## 1.2 Fisiopatologia da dor aguda

A dor aguda é aquela que está relacionada à instalação de um processo patológico, seja ele de origem traumática ou de origem inflamatória. Deriva normalmente do processo de nocicepção, porém pode resultar também da sensibilização ou da hipoatividade do sistema supressor da dor (BENSSON *et al.*, 1999).

A nocicepção é a detecção de lesão tecidual por transdutores especializados ligados a fibras dos nervos periféricos do tipo A delta e C. Esses transdutores podem ser alterados por mudanças neurais ou inflamatórias no seu meio ambiente mais próximo, tendo seu sinal amplificado ou inibido (BESSON *et al.*, 1999). Na dor por nocicepção é importante identificar os transdutores de sinal (nociceptores), as vias que conduzem o sinal e como este pode ser modulado tanto por via neural como através de substâncias endógenas e/ou exógenas (CARVALHO & LEMONICA - A, 1998).

*Transdutores de sinal* – os nociceptores são transdutores encontrados nos tecidos superficiais, profundos e vísceras, que, anatomicamente, se apresentam como terminações nervosas livres. Sua principal característica eletrofisiológica é o alto limiar de excitabilidade. Quando um estímulo mecânico, térmico ou químico intenso, potencialmente lesivo é aplicado ao organismo, os nociceptores são ativados e uma informação de agressão é encaminhada ao sistema nervoso central. Podem ser classificados em: mecanoceptores, que são sensíveis a estímulos mecânicos; termonociceptores, sensíveis a estímulos térmicos; e nociceptores polimodais, que respondem a estímulos mecânicos, térmicos e químicos.

*Vias periféricas* – a informação caminha por fibras com baixa velocidade de condução do tipo A delta e C, em direção à medula espinhal, atingindo-a através do gânglio da raiz posterior, na sua maior parte. As fibras A delta conduzem a uma velocidade de 2,5 a 20 m.seg<sup>-1</sup>, enquanto as fibras C conduzem a uma velocidade menor que 2,5 m.seg<sup>-1</sup>.

*Mediadores algogênicos e modulação periférica* – quando um estímulo intenso provoca lesão tecidual, há desencadeamento de um processo inflamatório seguido de reparação.

As células lesadas liberam enzimas no seu interior, que no meio extracelular, ciclizam os ácidos graxos de cadeia longa e agem sobre os cininogênios, formando as cininas, principalmente a bradicinina, substância algógena e vasoativa (CARVALHO & LEMONICA - A, 1998).

A partir da membrana celular, pela ação da fosfolipase A, libera-se ácido araquidônico que, por ação da cicloxigenase e da lipoxigenase, origina, respectivamente, prostaciclina, prostaglandinas, tromboxano, leucotrienos e lipoxinas (BONICA *et al*, 2001).

A biossíntese das prostaglandinas, principalmente PGE<sub>2</sub>, promove diminuição do limiar de excitabilidade dos nociceptores fazendo com que estímulos menos intensos sejam capazes de ativá-los.

Os macrófagos e leucócitos polimorfonucleares liberam fatores solúveis de regulação de fase aguda, as citocinas (interleucina 1, 6 e fator alfa de necrose tumoral), que vão estimular as células endoteliais a iniciar o processo de adesão.

As células do tecido lesado, juntamente com os macrófagos e neutrófilos, liberam diversas substâncias oxidantes e enzimas, que resultam na formação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. Estas estimulam a produção de uma segunda geração de produtos que tanto exercem função reparadora (catalases para eliminar radicais livres, colagenases e esteromelisinase com atividade de reparo tecidual) como mantêm a inflamação com produção de citocinas e moléculas de adesão (CARVALHO & LEMONICA - A, 1998).

Além dessa resposta inflamatória tecidual, há também uma resposta inflamatória neurogênica, com produção de vasodilatação e extravasamento de proteínas plasmáticas e ação sobre as células inflamatórias, com liberação de mediadores químicos.

A estimulação dos nociceptores produz um reflexo axônico local, que libera substância P, com consequente vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. Esses eventos resultam em produção de enzimas lisossômicas, prostaglandina, interleucinas 1 e 6, além de síntese de óxido nítrico pelo endotélio vascular, contribuindo tanto para a manutenção da inflamação como para a sensibilização dos nociceptores (CARVALHO & LEMONICA - A, 1998).

Os mediadores inflamatórios agem em sinergismo, aumentando a sensibilidade dos nociceptores, com consequente redução do seu limiar de excitabilidade.

A série de eventos que decorre da lesão tecidual é conhecida como sensibilização periférica (BESSION *et al*, 1999).

A sensibilização periférica é um mecanismo mais complexo e menos elucidado que a sensibilização central, entretanto alguns fenômenos ligados aos receptores parecem mediar a transdução neuroquímica da nocicepção tanto periférica como centralmente.

Os mecanismos centrais envolvidos na nocicepção compreendem as vias no sistema nervoso central – na medula espinhal, os aferentes primários fazem sinapse nas lâminas I, II e V, assim designados pela classificação de Rexed (BONICA *et al*, 2001). A lâmina I ou camada marginal do corno posterior da medula espinhal é o centro da recepção da informação que chega da periferia. Seus neurônios fazem sinapse com os neurônios da lâmina II (substância gelatinosa de Roland) que possuem uma substância inibitória e os sinais são retransmitidos através dos neurônios da lâmina V em direção ao tálamo e córtex. Após deixarem a lâmina V, os neurônios cruzam a linha média da medula espinhal e dirigem-se para o tálamo através do fascículo anterolateral, que contém os feixes espinotalâmico e espinoreticular. Antes de penetrar na substância cinzenta, as fibras que entram através do corno dorsal ascendem e descendem em alguns segmentos (cerca de três), formando o trato de Lissauer, que parece desempenhar um importante papel em algumas formas de dor, em que fibras autonômicas estão envolvidas. Uma vez integrado neste sistema medular, o impulso nociceptivo caminha por feixes ascendentes.

Em situações patológicas, quando há lesão dos feixes ascendentes e os impulsos são impedidos de transitar por estas vias, contribuem para a condução os feixes espinocervicotalâmico e fibras pós-sinápticas do corno dorsal (BESSION *et al*, 1999).

O feixe espinotalâmico dirige-se ao tálamo para o complexo ventrobasal, núcleo posterior e núcleos intralaminares; as informações processadas nestas áreas são transmitidas ao córtex.

O feixe espinorreticular vai a formação reticular, onde diversas áreas possuem papel relevante, como o núcleo gigantocelular e formação reticular bulbar adjacente, formação reticular mesencefálica, substância cinzenta periaquedutal e núcleo da rafe.

Além dos sistemas ascendentes, existe um sistema descendente que se origina no córtex e na formação reticular, desce anatomicamente pelo funículo dorsolateral e faz sinapse com os neurônios da lâmina II na medula espinhal. Este é um sistema com função inibitória (CARVALHO & LEMONICA - A, 1998).

Um grande número de receptores está envolvido na transmissão dolorosa. Estes receptores estão localizados pré e pós-sinapticamente na terminação central do aferente primário nociceptivo. São observados em posição pré-sináptica receptores opóides  $\mu/\delta$ ,  $\kappa$ , GABA b,  $\alpha$ -2-adrenérgicos, neurocinina 1 e 5-HT<sub>2</sub>. Na posição pós-sináptica encontram-se receptores GABA a, b, AMPA, NMDA,  $\mu$ ,  $\mu/\delta$ ,  $\alpha$ -2-adrenérgicos, 5-HT<sub>1b</sub> e adenosina (BESSION *et al*, 1999).

A riqueza de neurotransmissores e neuromoduladores receptores da sinapse entre aferente primário e o neurônio do corno dorsal da medula espinhal mostra a complexidade e a importância da área (BESSION *et al*, 1999).

A transmissão excitatória no sistema nervoso central é feita principalmente pelo glutamato e secundariamente pelo aspartato, chamados aminoácidos excitatórios. Em muitas sinapses, a liberação de glutamato é conjunta com a liberação de substância P e neurocininas, que são designadas neuromoduladores (BESSION *et al*, 1999).

### **1.3 Mecanismo da dor pós-operatória**

A lesão tecidual produzida pelo trauma cirúrgico é o fator desencadeante para o aparecimento da dor pós-operatória (CARVALHO & LEMONICA - A, 1998).

Terminações nervosas livres das fibras sensoriais A delta e C, presentes em estruturas superficiais do tegumento, parede das vísceras, vasos sanguíneos e sistema músculo-esquelético, podem sofrer estimulações térmicas, mecânicas e ou químicas. No que se refere à nocicepção, as fibras C, responsáveis por 70 a 80%

das aferências sensitivas, constituem o grupo mais importante de fibras, com receptores polimodais respondendo a estímulos térmicos, mecânicos e químicos. (CARVALHO & LEMONICA – A, 1998).

A ativação dos receptores específicos, denominados nociceptores ou receptores nociceptivos ocorre por 3 fatores (CARVALHO & LEMONICA – A, 1998):

- Células do tecido lesado e células inflamatórias (como mastócitos, macrófagos e linfócitos), decorrentes do trauma, isquemia ou inflamação, liberam no ambiente tecidual, substâncias algogênicas como bradicinina, acetilcolina, prostaglandinas, serotonina, leucotrienos, histamina, substância P, tromboxano, fator de ativação plaquetária, radicais ácido, íons potássio, citocinas, entre outras, que em contato com os nociceptores, reduzem o limiar dos mesmos aos estímulos nociceptivos, na área em que foram liberados (CARVALHO & LEMONICA – A, 1998).

- Liberação retrógrada de neurotransmissores pelas fibras nervosas, como calcitonina, neurocinina A e B, substância P, que, em situações patológicas, contribuem para a sensibilização de nociceptores através da ativação de vários mediadores químicos (CARVALHO & LEMONICA – A, 1998).

- Influências noradrenérgicas, procedentes de eferências simpáticas, alteram a vasoatividade local e sensibilizam os nociceptores (CARVALHO & LEMONICA – A, 1998).

A ativação destas terminações nervosas específicas resulta em atividade generalizada das fibras nervosas, as quais se projetam no corno dorsal da medula espinhal, dando início à transmissão do estímulo doloroso (CARVALHO & LEMONICA – A, 1998).

Estimulações repetitivas no campo receptivo ou nas imediações dos nociceptores polimodais reduzem o limiar de ativação desses receptores e aumentam a resposta aos estímulos, caracterizando a sensibilização periférica. Sensibilização no sítio da lesão tecidual, caracterizada por limiar reduzido e dor, sensibilidade aumentada a estímulos supraliminares e dor espontânea é denominada hiperalgesia primária; o desenvolvimento de uma área aumentada de hiperalgesia e alodínia, circundando o sítio da lesão é denominado hiperalgesia secundária (CARVALHO & LEMONICA - B 1998).

O maior contingente de vias nervosas sensitivas aferentes penetra na medula dorsal através das raízes posteriores. O corno posterior da medula espinhal, que corresponde às seis primeiras lâminas das dez existentes na substância cinzenta no sentido pósterio-anterior, desempenha um papel fundamental na transmissão dos estímulos dolorosos, contendo um complexo circuito com numerosos neurônios, sinapses e uma variedade de neurotransmissores, responsáveis pela abstração local, integração, seleção e dispersão apropriada dos impulsos sensoriais (BONICA et al, 2001). Este circuito é ativado por fenômenos de convergência e somação centrais, sofrendo influências excitatórias e inibitórias vindas da periferia, de interneurônios locais e do sistema suprasegmentar. É neste local que os aferentes nociceptivos entram em contato com os neurônios de segunda ordem, liberando neurotransmissores, os quais desempenharão papéis transmissores ou moduladores das mensagens nociceptivas vindas da periferia (BONICA et al, 2001).

Dos neurotransmissores liberados pelos terminais aferentes primários, os aminoácidos excitatórios, glutamato e aspartato, são considerados os mais importantes. Após a liberação dos mesmos, receptores AMPA, ligados a canais iônicos e os cainatos, ligados à proteína G e fosfolipase de membrana são acionados imediatamente, estando envolvidos no mecanismo de localização temporal, espacial e quantificação da dor. São conhecidos como receptores não NMDA.

Os receptores NMDA são ativados pelo glutamato e substância P, atuando centenas de milissegundos após a chegada do estímulo; os receptores de neurocininas são ativados segundos após a liberação de taquiquininas, sendo de três tipos: neurocinina-1 (NK1), neurocinina-2 (NK2) e neurocinina 3 (NK3). Tanto os receptores NMDA como os das neurocininas estão relacionados com o mecanismo de sensibilização dos neurônios (CARVALHO & LEMONICA - B, 1998).

A liberação inicial do glutamato pelos aferentes primários é seguida pela rápida ativação dos receptores AMPA; em casos de estimulações frequentes e intensas, ocorrerá uma liberação contínua pelo glutamato pelos aferentes primários, levando a uma ativação também dos receptores NMDA (CARVALHO & LEMONICA - B, 1998). A despolarização prolongada e repetitiva da membrana desloca o íon magnésio, que habitualmente bloqueia esses receptores, e permite a entrada de

cálcio para o interior da célula, prolongando ainda mais a despolarização, e levando à somação temporal, fenômeno conhecido como *wind up*. A substância P e o fator neurotrófico liberados pelos aferentes primários modulam e modificam esses eventos. A ativação dos receptores NMDA é, em última análise, o mecanismo principal de sensibilização do corno posterior da medula, caracterizada por atividade espontânea, redução do limiar ou aumento da resposta dos impulsos aferentes, descargas prolongadas após estímulos repetidos e expansão dos campos receptivos de neurônios do corno dorsal (CARVALHO & LEMONICA - B, 1998).

O tratamento efetivo da dor pós-operatória tem a capacidade de evitar ou minimizar o processo de neuroplasticidade (aumento da excitabilidade e frequência dos impulsos nervosos provocados pelas substâncias algogênicas liberadas pelo trauma, e que se dirigem ao CPME), que em última análise é o responsável pela perpetuação do quadro doloroso (BREIVIK & STUBHAUG, 2008)

A partir da modulação que os impulsos dolorosos são submetidos, no corno posterior da medula tanto inibitória descendente como inibitória medular segmentar, os neurônios do CPME emitem axônios que cruzam a linha média em direção ao lado oposto da medula, dando origem aos feixes neoespinotalâmicos, paleoespinotalâmico e espinorreticular, que levam informações ao tálamo e formação reticular. Deste local essas informações são levadas ao córtex sensorial, onde finalmente a dor será percebida (CARVALHO & LEMONICA - B, 1998).

#### **1.4 Agressão cirúrgica e resposta biológica**

A agressão cirúrgica provoca respostas biológicas que repercutem em todos os órgãos e sistemas. A magnitude destas respostas, que na verdade atuam como mecanismos de defesa, depende do controle da dor perioperatória, a qual em intensidade elevada ou subtratada, pode dar origem a complicações pós-operatórias, aumentando a morbimortalidade e a permanência hospitalar (BREIVIK & STUBHAUG, 2008).

A resposta biológica do organismo aos diferentes componentes agressivos, tais como lesão tecidual, hipovolemia, estado de choque, sepse, dor, se faz predominantemente através da ativação do feixe hipotálamo-hipófise-suprarrenal

e em última instância por alterações metabólicas (BREIVIK & STUBHAUG, 2008). O feixe hipotálamo-hipófise-suprarrenal pode ser ativado por duas vias:

- Ativação do núcleo supra-óptico do tálamo pelas catecolaminas liberadas pelo início da resposta com consequente ativação do hormônio adrenocorticotrófico e cortisol.

- Ativação de nociceptores no local do trauma que conduzem estímulos até o hipotálamo.

As alterações metabólicas decorrentes da agressão cirúrgica se manifestam por uma fase inicial com redução do metabolismo, que dura até 24 horas, até uma fase tardia, que pode durar de 2 a 5 dias e se manifesta por um estado hipercatabólico. Tanto a intensidade como a duração das alterações catabólicas dependem do grau e da natureza da agressão cirúrgica (BREIVIK & STUBHAUG, 2008).

Três tipos de resposta podem ser geradas a partir de um estímulo nocivo, dependendo do local da transmissão do mesmo (AZEVEDO *et al*, 2003):

- Respostas reflexas segmentares (corno anterior e anterolateral da medula): aumento do tônus e espasmo do músculo esquelético, associados ao aumento do consumo de  $O_2$  e produção de ácido láctico; taquicardia, aumentos do volume de ejeção, do trabalho cardíaco e do consumo de  $O_2$  pelo miocárdio e diminuição do tônus gastrointestinal e urinário, pela estimulação dos neurônios simpáticos.

- Respostas reflexas suprasedgmentares (trato espinotalâmico e espinoreticular): aumento do tônus simpático e da estimulação hipotalâmica, com consequente elevação do consumo de  $O_2$  e do metabolismo.

- Respostas corticais (trato espinotalâmico e espinoreticular): integração e percepção da dor, manifestadas pela dor e ansiedade.

## 1.5 Efeitos da agressão cirúrgica sobre o organismo

Ocorrem diversos efeitos fisiológicos relacionados à agressão cirúrgica (AZEVEDO *et al*, 2003).

*Efeitos na respiração* (AZEVEDO *et al*, 2003) - A cirurgia e a dor pós-operatória causam rigidez involuntária e espasmo muscular reflexo dos músculos abdominais e torácicos, especialmente quando as incisões cirúrgicas situam-se no tórax e abdome superior, levando a diminuições na capacidade vital, no volume corrente, no volume residual e no volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1). O aumento do tônus muscular associa-se também a um aumento no consumo de O<sub>2</sub> e maior produção de ácido láctico.

A função diafragmática pode ficar comprometida, especialmente quando associada ao íleo, levando a uma síndrome restritiva pós-operatória, caracterizada pela redução da distensibilidade pulmonar, rigidez muscular, impossibilidade de respirar profundamente e tossir de forma efetiva, até hipóxia, hipercapnia, retenção de secreções, atelectasia e pneumonia.

A incidência de complicações respiratórias pós-operatórias situam-se entre 5 e 28%, sendo a maior parte relacionada ao controle inapropriado da dor. São considerados fatores de risco para complicações respiratórias: idade avançada, obesidade, cirurgia de urgência, tipo e duração de cirurgia, tipo de anestesia, tabagismo e patologia pulmonar prévia.

*Efeitos cardiovasculares* (AZEVEDO *et al*, 2003) - A dor estimula o sistema cardiovascular através da liberação de neuro-hormônios adrenérgicos, provocando taquicardia, aumento do volume sistólico, aumento do trabalho cardíaco e aumento do consumo de O<sub>2</sub> pelo miocárdio. Essas alterações elevam o risco de isquemia e/ou infarto do miocárdio, especialmente em situações de hipoxemia e/ou de patologia cardiovascular prévia. O risco de trombose venosa profunda está elevado no período pós-operatório de pacientes com dor, uma vez que tais pacientes têm tendência à imobilidade, favorecendo a estase e a agregação plaquetária.

*Efeitos gastrointestinais e urinários (AZEVEDO et al, 2003)* - O retardo do esvaziamento gastrointestinal, por aumento do tempo de esvaziamento gástrico e redução da motilidade intestinal, é causado pela estimulação nociceptiva das vísceras e das estruturas somáticas, resultando em íleo paralítico, náuseas e vômitos. Além de essa sintomatologia ser o principal motivo de queixas dos pacientes no período pós-operatório, é também co-responsável pelo retardo na alta hospitalar de pacientes cirúrgicos. Dificuldades urinárias podem ocorrer decorrente da redução da motilidade da uretra e bexiga.

*Efeitos neuroendócrinos e metabólicos (AZEVEDO et al, 2003)* - o aumento do tônus simpático e da estimulação hipotalâmica levam a uma maior liberação de catecolaminas e de hormônios catabolizantes e a uma redução dos hormônios anabolizantes. Como consequência observa-se retenção de sódio e água, aumento da glicemia, liberação de ácidos graxos livres e presença de corpos cetônicos e lactatos, com aumento do metabolismo e do consumo de oxigênio. Com a persistência do quadro ocorre a mobilização de substratos metabólicos a partir dos depósitos até um estado metabólico, com balanço nitrogenado negativo.

*Efeitos psicológicos (AZEVEDO et al, 2003)* - A experiência dolorosa ou o simples fato de que ela possa vir a ocorrer tem sido determinante do desencadeamento do medo, da angústia e ansiedade nos pacientes internados. Estímulos adrenérgicos adicionais, com todas as suas consequências são desencadeados pela ansiedade.

*Efeitos sócio-econômicos (AZEVEDO et al, 2003)* - O subtratamento e suas possíveis consequências aumentam o tempo de permanência hospitalar dos pacientes operados, bem como os gastos da elevação da morbimortalidade.

## **1.6 Manejo da dor pós-operatória**

A dor pós-operatória tem como principal mecanismo subjacente a dor nociceptiva, entretanto a lesão de grandes ou pequenos nervos pode associar um componente neuropático (CARR & GOUDAS, 1999; MCCORMACK & TWYLCROSS, 2002). A incidência de dor pós-operatória - forma mais prevalente de dor aguda - ainda é alta. Quando a base de analgesia é a administração intramuscular

intermitente de opióides, sua incidência varia de 20 a 75% (ZIMMERMAN & STEWART, 1993).

Os opióides são considerados agentes de eleição no tratamento da dor aguda pós-operatória de intensidade elevada. Sua ação analgésica decorre da sua ligação com receptores específicos no sistema nervoso central e sistema nervoso periférico (PASTERNAK, 1993).

Receptores mu ( $\mu$ ) encontram-se em altas concentrações no córtex cerebral e em pequenas concentrações na medula espinhal, mediando os efeitos clássicos da morfina como analgesia, depressão respiratória e desenvolvimento de tolerância e dependência física. Receptores kappa ( $\kappa$ ) localizam-se difusamente pelo córtex cerebral e cornos posteriores mediando a analgesia a nível espinhal. Agonistas kappa ( $\kappa$ ) produzem analgesia e sedação, sem provocar euforia e com mínima incidência de dependência física e depressão respiratória. Os receptores delta se distribuem difusamente por todo cérebro, mediando a analgesia a nível espinhal e supraespinhal e são responsáveis pelas alterações metabólicas que geram o fenômeno de estresse induzido pela dor. A ativação dos receptores sigma ( $\sigma$ ) parece estar relacionada com os efeitos psicomiméticos dos opióides, como alucinações. Receptores epsilon ( $\epsilon$ ) estão distribuídos pelo SNC e SNA e também estão relacionados à resposta ao estresse (PASTERNAK, 1993).

A ação analgésica, que é a propriedade mais importante dos opióides, se dá em diferentes níveis (PASTERNAK, 1993):

- No corno posterior da medula espinhal, inibindo a transmissão da informação nociceptiva e a liberação pré-sináptica da substância P e reduzindo a atividade aferente na via espinotalâmica.

- No mesencéfalo e diencéfalo reduzindo a aferência à substância cinzenta e o tálamo.

- No sistema límbico e cortical suprimindo a sensibilidade dolorosa e ativando os sistemas descendentes eferentes de transmissão.

Os efeitos adversos comuns a quase todos os opióides são náuseas, vômitos, constipação, aumento das pressões biliares do esfíncter de Oddi, retenção urinária, tolerância e dependência (com o uso crônico), rigidez muscular, sudorese, prurido, bradicardia e hipotensão (MAO *et al* - A 1995).

A depressão respiratória ocorre por ação direta sobre os centros respiratórios e é devida à ação nos receptores  $\mu$  e  $\sigma$  do tronco cerebral (OSTERMEIER *et al*, 1999). Manifesta-se por diminuição da frequência respiratória, aumento da  $paCO_2$ , hipóxia e diminuição da sensibilidade do centro respiratório à hipercapnia. O quadro é variável segundo o agente, a via de administração, a dose, o estado geral do paciente e a administração concomitante de outros agentes depressores. Pode se apresentar precocemente, poucos minutos após a administração de morfina por via venosa, ou após horas, após a sua administração por via espinhal.

Pacientes idosos, com patologias pulmonares, renais ou hepáticas, são mais sensíveis à depressão respiratória (CHESTNUT, 2005). As vias preferenciais para a administração de opióides para analgesia pós-operatória são: intramuscular, subcutânea, venosa e espinhal.

A descoberta e a síntese de novos e potentes fármacos para combater a dor, as diferentes vias de administração propostas para esses analgésicos bem como novos métodos e equipamentos introduzidos recentemente na prática clínica, não têm conseguido, ainda hoje, proporcionar um amplo e adequado manejo da dor pós-operatória (MAO *et al* - B 1995). Inúmeras têm sido as razões para explicar essas dificuldades: prescrições de doses fixas de opióides intramuscular, em horário regular ou sob demanda, desconhecimento da fisiopatologia da dor e da farmacocinética e farmacodinâmica dos diferentes analgésicos; tabus da equipe médica e da população em geral quanto ao uso de opióides; dificuldade na utilização das escalas de avaliação de dor; temor aos efeitos colaterais e variabilidade das respostas dos pacientes aos analgésicos, estão entre as causas mais frequentes (THOMAS *et al*).

A cetamina foi sintetizada em 1963 (MURRAY, 1994) e a farmacologia inicial foi investigada por McCarthy *et al* (1965). Esse anestésico ocupa lugar de destaque na prática clínica. Desde sua liberação para o uso clínico (DOMINO *et al*, 1965), têm surgido inúmeros trabalhos clínicos e experimentais, na busca do anestésico intravenoso "ideal". A cetamina interage com diversos receptores como NMDA, opióides, monoaminérgicos, muscarínicos e canais de cálcio voltagem-sensível (HIROTA & LAMBERT, 1996). Trata-se de um potente analgésico em concentrações subanestésicas e seus efeitos analgésicos e anestésicos podem ser

mediados por diferentes mecanismos. Ao contrário dos demais anestésicos venosos, não interage com receptores GABA (STOELTING, 1999). Os efeitos hemodinâmicos da cetamina são complexos, incluindo-se ação cardíaca direta e ativação do sistema nervoso autônomo (TWEED *et al*, 1972).

## 1.7 Fisiopatologia da Transmissão Dolorosa Pélvica

A inervação das vísceras pélvicas se faz através de troncos nervosos cujos nervos aferentes viscerais conduzidos pelo sistema nervoso simpático têm seus corpos celulares em distribuição tóraco-lombar (T6-L10), (BONICA *et al*, 2001) e os que vão pelo sistema nervoso parassimpático têm seus corpos neuronais no gânglio sacral (S2-S4). A inervação sensorial dos órgãos pélvicos depende de sua raiz embriológica. As gônadas são originárias da crista urogenital; o útero, trompas e vagina superior, de estruturas mullerianas, e genitália externa e vagina inferior derivam do seio urogenital.

Os estímulos dolorosos da vagina superior, cérvix, corpo uterino, trompa medial, ligamento largo, bexiga superior, ceco, apêndice e intestino grosso terminal ascendem via simpático tóraco-lombar via nervo hipogástrico, para o plexo hipogástrico superior. Os impulsos passam pelos ramos comunicantes brancos de T11, T12 e L1 (MARION *et al*, 2000).

Os impulsos da vagina superior, cérvix e segmento uterino inferior também ascendem pela via parassimpática dos segmentos espinhais de S2 a S4 (MARION *et al*, 2000).

A via aferente do ovário entra na cadeia simpática, no nível de L4, e ascende para entrar na medula espinhal, no nível de T9 e T10. O mesmo acontece com os dois terços distais da tuba uterina e ureter alto. O plexo hipogástrico superior e o gânglio mesentérico inferior não contêm aferentes dessas estruturas (MARION *et al*, 2000).

A inervação da parede abdominal baixa e do terço anterior da vulva se faz por meio de nervos sensoriais sensitivos e motores que se originam das raízes ventrais de L1 e L2. Os ramos dorsais de L1 e L2 inervam a região lombar baixa,

enquanto o períneo, o ânus e a vagina inferior são inervados por ramos somáticos do nervo pudendo que se origina do 2º, 3º e 4º gânglio sacral (BONICA & LOESER, 2001).

### **1.8 Tratamento da dor pós-operatória em cirurgias ginecológicas**

O tratamento da dor pós-operatória de cirurgias ginecológicas com abertura da cavidade abdominal – ooforectomia, salpingectomia, histerectomia abdominal com ou sem esvaziamento ganglionar, vulvectomia – são técnicas analgésicas utilizadas em outras cirurgias abdominais de médio e grande porte (ROCK et al, 2001). Cabe ressaltar que o tratamento da dor inicia ainda no pré-operatório, pois o uso de técnicas anestésicas neuroaxiais – espinhal ou peridural – por mecanismos diretos ou indiretamente relacionados ao melhor controle da dor tem grande impacto na redução de eventos clínicos relacionados à mortalidade, fenômenos tromboembólicos, transfusão, pneumonia, depressão respiratória, infarto do miocárdio e insuficiência renal (RODGERS *et al*, 2000). Também, a analgesia peridural reduz o tempo de íleo adinâmico, quando comparado ao uso de opióide sistêmico em aproximadamente 36 horas (CASTRO & GARCIA, 2005).

Com relação ao manejo da dor, o momento em que se inicia a administração peridural de anestésicos tem importância crucial. A administração pré-incisional de lidocaína e fentanil reduziu o consumo de morfina e a hiperalgesia, comparado ao uso de anestésico peridural pós-incisional (KATZ *et al*, 2003).

Em revisão sistemática, a analgesia epidural com opióide não alterou a incidência de infecções pulmonares e outras complicações pulmonares pós-operatórias, embora tenha reduzido a incidência de atelectasias, em comparação com opióides sistêmicos. (BALLANTYNE *et al*, 1998).

A utilização de opióides no neuroeixo data da década de 80, sendo inumeráveis as vantagens dessa prática para analgesia no pós-operatório de cirurgias de médio e grande porte (CHESTNUT, 2005). A utilização peridural de opióides apresenta uma sensível redução da dose e conseqüentemente dos efeitos

colaterais em comparação com a utilização por via sistêmica, porém o risco de depressão respiratória persiste, associado à retenção urinária, náuseas, vômitos e íleo paralítico que, nas cirurgias abdominais, pode ser responsável pelo prolongamento do tempo de permanência hospitalar (WEINBROUM, 2003).

Vale ainda ressaltar que os opióides atuam pobremente sobre a dor incidental, ou seja, aquela provocada pela movimentação e que restringe o doente ao leito, impede respiração profunda e tosse aumentando o risco de complicações pulmonares e tromboembólicas (THOMAS *et al*, 1998). Não se pode deixar de considerar a ativação de sistemas pró-nociceptivos e a tolerância promovida pelos opióides e que provavelmente pode ser inibida pela cetamina (WHITE *et al*, 1985).

A s(+)-cetamina é um antagonista dos receptores NMDA que está amplamente envolvido nos mecanismos de nocicepção (MURRAY *et al*, 1994, KOHRS *et al*, 1998). A cetamina atua em diversos receptores, como os muscarínicos e nicotínicos; os opióides mu, delta e capa; 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) (WHITE *et al*, 1985). Bloqueia também os canais de sódio nos sistemas nervoso central e periférico (SCHMID *et al*, 1999).

A molécula de cetamina contém quiralidade que produz dois isômeros ópticos (KOHRS *et al*, 1998). O isômero S(+) da cetamina (levógiro), por sua estereoafinidade quatro vezes maior 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 (WHITE *et al*, 1985; PFENNINGER *et al*, 2002).

A morfina, um opióide hidrofílico, produz analgesia espinhal por sua ação nos receptores opióides mu<sub>2</sub>, capa<sub>1</sub> e delta<sub>1</sub>, assim como supra-espinhal por sua ação nos receptores opióides mu<sub>1</sub>, capa<sub>3</sub> e delta<sub>2</sub> (PASTERNAK GW, 1993). Há evidências que sugerem que a perda de efetividade da morfina administrada no pós-operatório seja decorrente da ativação dos receptores NMDA (WEINBROUM, 2003).

Estudos anteriores em animais evidenciaram que a cetamina reduz a hiperalgesia e previne a indução de tolerância aos opióides (MAO *et al* – B, 1995;

SNIJDELAAR *et al*, 2004). Outros estudos mostraram uma diminuição marcante no consumo de opióides e na intensidade da dor na co-administração de opióides e cetamina tanto na infusão intravenosa contínua (ROYTBLAT *et al*, 1993; JAVERY *et al*, 1996) como por via epidural (CHIA *et al*, 1998).

As evidências que comprovem claramente os benefícios da s(+)-cetamina sobre a cetamina racêmica ainda são insuficientes. Não se conhece a equipotência analgésica da morfina e da s(+)-cetamina quando administrados pela via peridural, bem como a associação com a mistura enantiométrica (R75-S25) de bupivacaína (WHITE *et al*, 1985). Desta forma, buscou-se avaliar a eficácia e segurança da s(+)-cetamina pela via peridural, fornecendo assim uma nova opção em droga adjuvante com perfil analgésico que permitisse maior mobilização do paciente e menor incidência de efeitos colaterais em relação à morfina no pós-operatório de histerectomias abdominais (WHITE *et al*, 1985).

### **1.9 Neurotoxicidade relacionada à cetamina**

Os estudos sobre a neurotoxicidade da cetamina são controversos. Estudos realizados em macacos, ratos e coelhos após injeção única (0,3-0,6mg/Kg) de cetamina com e sem o preservativo cloreto de benzetônio não mostraram evidências de neurotoxicidade (MALINOVSKY *et al*, 1993; BORGBJERG *et al*, 1994). Em contraste, estudos em ratos reportaram evidências de neurotoxicidade histopatológica com cetamina espinal (AHUJA, 1983). Coelhos apresentaram comprometimento no padrão da barreira hematoencefálica após injeção única de 3mg de cetamina com cloreto de benzetônio (MALINOVSKY *et al*, 1991), o mesmo não ocorrendo com a cetamina sem preservativo (MALINOVSKY *et al*, 1993).

A partir destes trabalhos concluiu-se que a cetamina era segura para o uso espinal quando utilizada sem preservativo. Porém, estudo recente em coelhos observou evidência de neurotoxicidade após injeções subaracnóideas repetidas de s(+)-cetamina sem preservativo comercialmente disponível (VRANKEN *et al*, 2006). Relatos de caso em humanos também evidenciaram achados histopatológicos sugestivos de neurotoxicidade após uso prolongado de cetamina associado a outras drogas por via epidural (VRANKEN *et al*, 2005).

---

---

**JUSTIFICATIVA**

## 2 JUSTIFICATIVA

A prática médica tem experimentado verdadeira revolução desde as últimas décadas do século passado. A anestesiologia, como uma ciência dentro do contexto da medicina e assistência à saúde, não ficou de fora desses avanços. A introdução de agentes cada vez mais seguros, técnicas refinadas, equipamentos microprocessados para monitorização das funções vitais do paciente e para administração de anestesia conferem segurança para o paciente anestesiado e conforto para o anestesiológico.

A preocupação com o alívio da dor no pós-operatório acompanha os estudos da prática anestésica há muitos anos. O conhecimento acerca dos fármacos utilizados leva-nos a procurar novos métodos da analgesia mais eficazes e com menos efeitos colaterais.

A escolha de comparar a s(+)-cetamina à morfina decorreu por ser esta última ser um opióide comumente prescrito na clínica cirúrgica, cujo uso vem sendo questionado pela ocorrência de efeitos colaterais e hiperalgesia induzida. A associação de s(+)-cetamina e a mistura enantiomérica de bupivacaína no bloqueio peridural não havia sido estudada até o momento do início desse estudo.

---

## **OBJETIVOS**

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos da utilização de s(+)-cetamina, morfina e da combinação morfina/s(+)-cetamina em doses subanestésicas sobre a qualidade do bloqueio peridural e analgesia pós-operatória em pacientes submetidas à histerectomias abdominais.

#### **3.2 Objetivos específicos**

1. Estudar parâmetros hemodinâmicos, níveis de bloqueio motor e sensitivo e níveis de sedação da s(+)-cetamina comparados à morfina, ambas associadas à mistura enantiométrica (R75-S25) de bupivacaína em anestesia epidural para histerectomia abdominal.

2. Estudar os efeitos analgésicos da s(+)-cetamina através da Escala Visual Analógica de Dor e do consumo de analgésicos comparados à utilização de morfina isoladamente em pacientes submetidas à histerectomia abdominal.

3. Estudar a analgesia e incidência de efeitos adversos da associação da morfina e s(+)-cetamina comparando-os à utilização de morfina ou cetamina isoladamente.

---

---

## MATERIAIS E MÉTODOS

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 População**

No período de julho de 2006 a julho de 2007 foram avaliadas 43 pacientes com idade entre 20-60 anos que se submeteram à histerectomia abdominal no Hospital Geral Dr. Waldemar de Alcântara, sendo excluídas as portadoras de doença neurológica ou psiquiátrica que inviabilizaram a realização de anestesia peridural.

Houve distribuição das pacientes em três grupos:

- Grupo 1 - Grupo Cetamina (GC): administração de mistura enantiomérica (R75-S25) de bupivacaína associada à s(+)-cetamina.
- Grupo 2 - Grupo Morfina (GM): administração de mistura enantiomérica (R75-S25) de bupivacaína associada à morfina.
- Grupo 3 - Grupo Cetamina/Morfina (GCM): administração de mistura enantiomérica (R75-S25) de bupivacaína associada à morfina e s(+)-cetamina.

Durante o estudo, quatro pacientes foram excluídas por problemas clínicos (pico hipertensivo antes do bloqueio anestésico) e dificuldades técnicas. Foi realizada conversão para anestesia geral em duas pacientes do grupo Morfina e uma paciente do grupo Cetamina/Morfina.

### **4.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (ANEXO 9.1). As pacientes tomaram ciência do estudo através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 9.2) assinado por elas.

### 4.3 Desenho

Foi realizado estudo prospectivo, aleatoriamente distribuído e duplamente encoberto.

### 4.4 Avaliação Pré-operatória

As pacientes foram incluídas no estudo obedecendo aos seguintes critérios:

- a) Idade entre 20 e 60 anos.
- b) Aceitar participar do estudo através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- c) Não se recusar a submeter-se à anestesia peridural.
- d) Não possuir nenhuma doença neurológica ou psiquiátrica que inviabilize a anestesia do neuroeixo.
- e) Pacientes classificadas como estado ASA I ou II.

De acordo com as Normas de Cuidados Anestésicos da *American Society of Anaesthesiologists* (ASA), são classificados como estado físico ASA I pacientes sem nenhuma alteração orgânica, fisiológica, bioquímica ou psiquiátrica, e pacientes ASA II apresentam doença sistêmica leve ou moderada (AMERICAN SOCIETY OF ANAESTHESIOLOGISTS, 1987).

#### 4.5 Técnica anestésica

As pacientes receberam midazolam (0,1mg/kg) endovenoso como medicação pré-anestésica, sendo monitorizadas com oxímetro de pulso, cardioscópio e pressão arterial não-invasiva.

O bloqueio peridural foi realizado com as pacientes na posição sentada, em L1-L2, com agulha de Tuohy e técnica da perda de resistência conforme descrição de Dogliotti (1933). A punção peridural foi precedida por um botão anestésico na pele com lidocaína 2% sem vasoconstrictor (5ml).

O volume de mistura enantiométrica (R75-S25) de bupivacaína utilizado foi de 28-30 ml, respeitando a dose máxima permitida de 3mg/kg. A dose de morfina foi 2mg e de s(+)-cetamina 0,4mg/kg. No grupo onde ocorreu a associação das duas drogas, as doses utilizadas foram morfina - 1mg e s(+)-cetamina - 0,4mg/kg.

As doses de morfina utilizadas são as doses rotineiramente utilizadas por via epidural para histerectomia abdominal na prática clínica diária. As doses utilizadas da cetamina por via epidural variam de 0,25mg/kg até 1mg/kg. Optamos pela utilização de uma dose intermediária que julgamos ser suficiente para promoção da melhoria na qualidade do bloqueio epidural e da analgesia pós-operatória, que objetivamos avaliar, tratando-se de uma dose considerada como subanestésica e, portanto, com baixíssimo risco para desenvolvimento de efeitos colaterais.

#### 4.6 Parâmetros clínicos avaliados

No intra-operatório, foram avaliados os seguintes parâmetros:

**a) Nível do bloqueio sensitivo utilizando o teste da picada da agulha.**

Foi empregada a utilização de escores para a classificação de categorias para os níveis sensitivos (WEIR, 1998).

- Categoria 1: bloqueio nível sensitivo  $\geq$ T4

- Categoria 2: bloqueio nível sensitivo T5-T6

- Categoria 3: bloqueio nível sensitivo  $\leq$  T7

**b) Intensidade do bloqueio motor através da escala de Bromage (BROMAGE, 1978).**

O bloqueio motor foi avaliado utilizando a escala de Bromage a cada 15 minutos após final da administração do Anestésico por via epidural.

- *Escala de Bromage*

Nível 1 - Ausência de bloqueio motor.

Nível 2 - Paciente eleva membro fletindo o joelho.

Nível 3 - Paciente sem atividade motora evidente.

**c) Nível de sedação através da Escala de Ramsay (MASON *et al*, 2006).**

- Escala de Sedação de Ramsay

1. Paciente agitado pouco cooperativo.

2. Paciente acordado e responsivo a comandos.

3. Paciente sonolento, com resposta a estímulo verbal.

4. Paciente sonolento, com resposta rápida a estímulo glabellar.

5. Paciente com resposta lenta a estímulo glabellar.

6. Paciente sem resposta a estímulos.

**d) Variáveis hemodinâmicas de pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) em intervalos de 5 minutos.**

As pacientes receberam vasoconstrictor sempre que a PA foi reduzida 30% abaixo do valor inicial associada à infusão rápida endovenosa de solução cristalóide (Ringer Lactato).

Ao final da cirurgia, as pacientes foram encaminhadas à sala de recuperação pós-anestésica. Foram analisados tempo para primeira solicitação de analgésico no pós-operatório, avaliação da dor através da escala visual numérica nos tempos 6 e 24 horas após o término da cirurgia e consumo de analgésico total nas primeiras 24 horas de pós-operatório.

A analgesia foi realizada com cetoprofeno IV 100 mg 12/12 horas, onde não existiu contra-indicação formal (gastrite, úlcera péptica, asma, alergia, insuficiência renal, risco de sangramento) ou dipirona IV 1g 6/6 horas. Naqueles casos onde a dor não for aliviada pelo AINE ou dipirona, foi utilizado cloridrato de tramadol 50 mg por via intravenosa em intervalos de 6 horas.

#### **4.7 Análise estatística**

As variáveis quantitativas foram, inicialmente, analisadas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade da distribuição. Para a estatística descritiva, calcularam-se a média e o desvio padrão (dados paramétricos) ou a mediana, intervalo interquartil e valores mínimo e máximo (dados não paramétricos). Comparações intergrupos em cada tempo foram realizadas mediante o uso da análise de variância (ANOVA) baseada em um fator (*one-way analysis of variance*), associada ao teste de comparações múltiplas de Tukey (dados paramétricos), ou do teste de Kruskal-Wallis, associado ao teste de comparações múltiplas de Dunn (variáveis não paramétricas). Comparações intragrupos, ou seja, entre os diferentes tempos num mesmo grupo, foram feitas mediante o uso da análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas complementada pelo teste de comparações múltiplas de Tukey (dados paramétricos) ou do teste de Friedman associado ao teste de comparações múltiplas de Dunn (variáveis não paramétricas) (ARMITAGE & BERRY, 1994; MOTULSKY, 1995).

As variáveis qualitativas nominais foram expressas como frequência absoluta e relativa, e analisadas pelo teste do qui-quadrado. Para as variáveis qualitativas ordinais, a estatística descritiva envolveu a determinação da mediana, intervalo interquartil e valores mínimo e máximo. O teste não paramétrico de

Kruskal-Wallis foi usado para comparar os três grupos de tratamento num mesmo tempo enquanto o teste de Friedman foi utilizado para verificar diferenças entre os diversos tempos num mesmo grupo, ambos associados ao teste de comparações múltiplas de Dunn. Por fim, utilizou-se o teste de Wilcoxon para comparar os tempos 6 e 24 horas num mesmo grupo (ARMITAGE & BERRY, 1994; MOTULSKY, 2003).

Em todas as análises, estabeleceu-se em 0,05 (5%) a probabilidade  $\alpha$  do erro tipo I (nível de significância), considerando como estatisticamente significativa um valor  $P$  bicaudal menor que 0,05.

O *software* GraphPad Prism<sup>®</sup> versão 5.00 para Windows<sup>®</sup> (GraphPad Software, San Diego, California, USA, 2007) foi utilizado tanto para a realização dos procedimentos estatísticos como para a elaboração dos gráficos.

---

---

## RESULTADOS

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Características da amostra estudada

Foram incluídas no estudo 36 pacientes. A idade, o peso das pacientes e o tempo de cirurgia não apresentaram diferença estatisticamente significativa, como mostra a tabela 1.

**TABELA 1** – Características das pacientes estudadas. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os três grupos.

Característica	Grupos		
	Cetamina	Cetamorf	Morfina
Tamanho da amostra	11	14	11
Idade (anos) <sup>1</sup>	47,000 ± 10,973	48,214 ± 7,084	43,273 ± 3,823
Tempo cirúrgico (minutos) <sup>2</sup>	70,909 ± 22,893	65,000 ± 17,650	61,364 ± 18,853

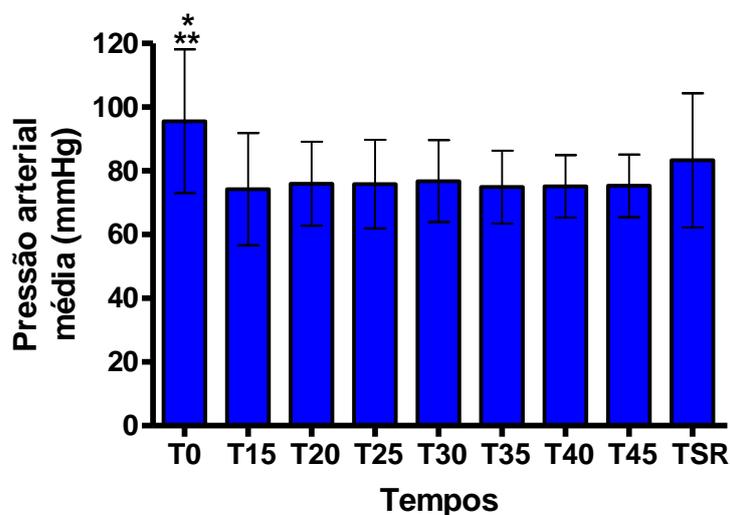
1. Média ± desvio padrão. P = 0,2868 (ANOVA).

2. Média ± desvio padrão. P = 0,5246 (ANOVA).

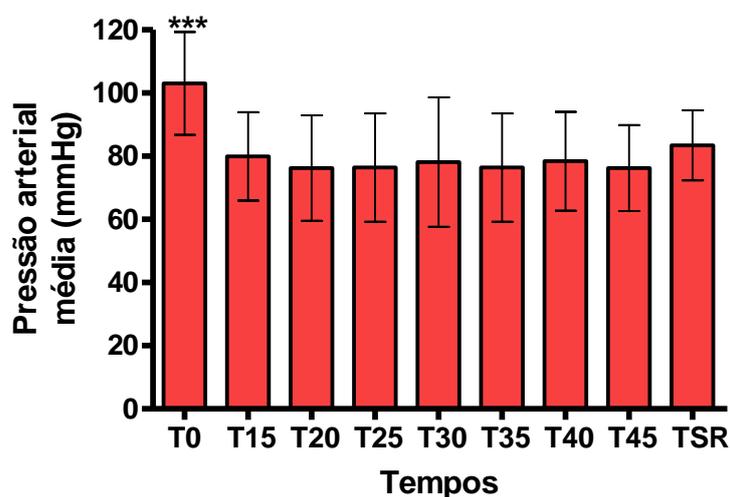
### 5.2 Variáveis estudadas no intraoperatório

#### 5.2.1 Pressão Arterial Média

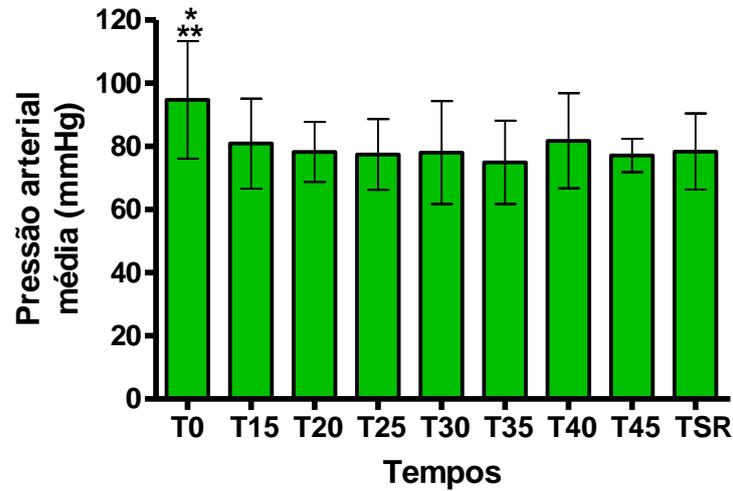
Foi analisada a evolução temporal dos níveis de pressão arterial média nos três grupos estudados, bem como a comparação entre os três grupos entre si. Os níveis pressóricos foram anotados a intervalos de 15 minutos. Não foram encontradas diferenças com significância estatística nos grupos estudados, considerando  $p=0,3049$ .



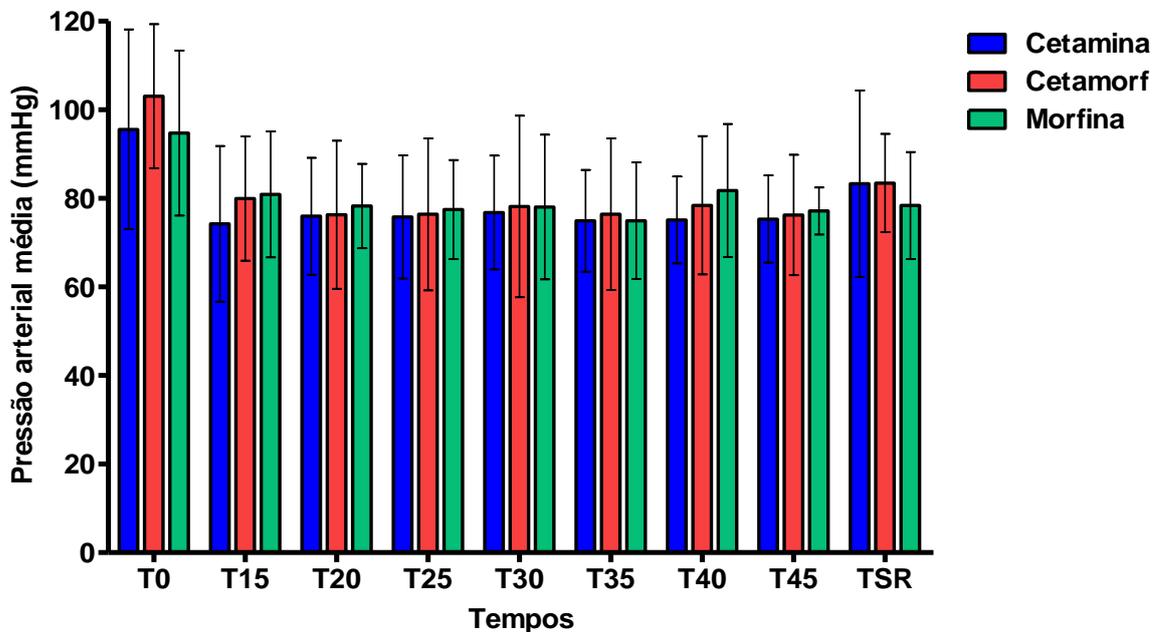
**FIGURA 1** – Evolução temporal da pressão arterial média no grupo Cetamina. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 11 pacientes. A análise de variância para medidas repetidas foi utilizada para comparar os diferentes tempos, associada ao teste de comparações múltiplas de Tukey, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois. ANOVA:  $F = 3,0811$ ;  $P = 0,0044$ .  $**P < 0,01$  :  $T0 > T15$  ;  $*P < 0,05$  :  $T0$  maior que  $T20$ ,  $T25$ ,  $T30$ ,  $T35$ ,  $T40$ ,  $T45$  e  $TSR$  (teste de Tukey).



**FIGURA 2** – Evolução temporal da pressão arterial média no grupo Cetamorf. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 14 pacientes. A análise de variância para medidas repetidas foi utilizada para comparar os diferentes tempos, associada ao teste de comparações múltiplas de Tukey, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois. ANOVA:  $F = 12,4189$  ;  $P < 0,0001$ .  $*** P < 0,001$  :  $T0$  maior que  $T20$ ,  $T25$ ,  $T30$ ,  $T35$ ,  $T40$ ,  $T45$  e  $TSR$  (teste de Tukey).



**FIGURA 3** – Evolução temporal da pressão arterial média no grupo Morfina. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 11 pacientes. A análise de variância para medidas repetidas foi utilizada para comparar os diferentes tempos, associada ao teste de comparações múltiplas de Tukey, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois. ANOVA:  $F = 3,0811$ ;  $P = 0,0044$ .  $**P < 0,01$  :  $T0 > T35$ ;  $*P < 0,05$  :  $T0$  maior que  $T20$ ,  $T25$ ,  $T30$ ,  $T45$  e  $TSR$  (teste de Tukey).

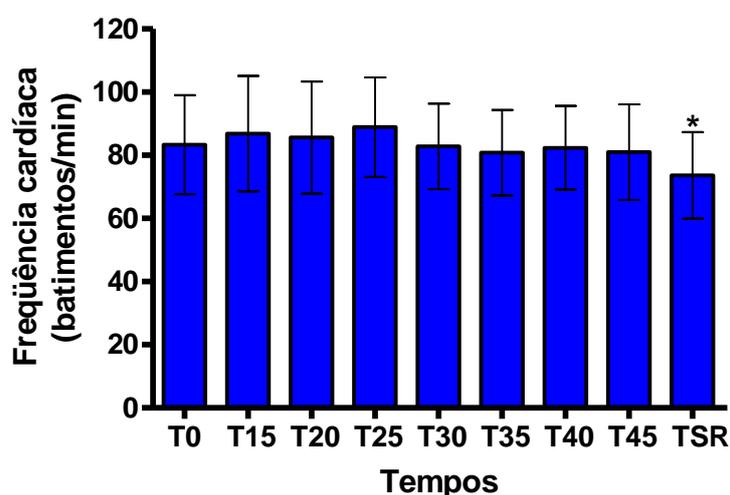


**FIGURA 4** – Evolução temporal da pressão arterial média nos grupos Cetamina, Cetamorf e Morfina. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 11 pacientes dos grupos Cetamina e Morfina e 14 sujeitos do grupo Cetamorf. A análise de variância (ANOVA) foi utilizada para comparar os três grupos de tratamento num mesmo tempo, associada ao teste de comparações múltiplas de

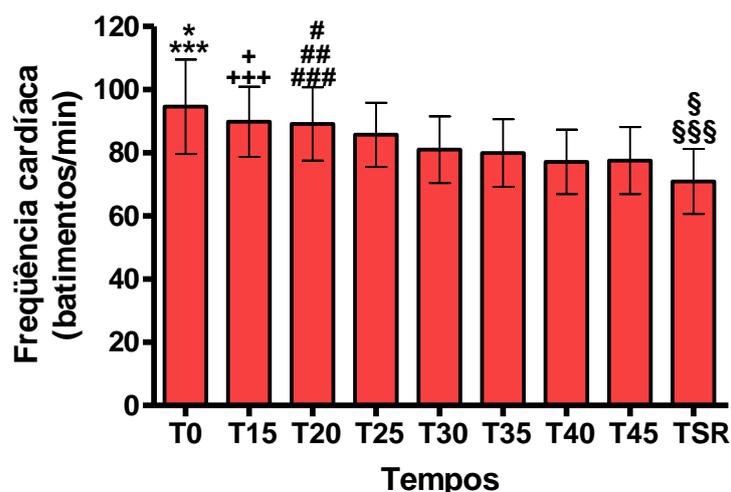
Tukey, para verificar diferenças entre os grupos dois a dois. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos tempos.

### 5.2.2 Frequência Cardíaca

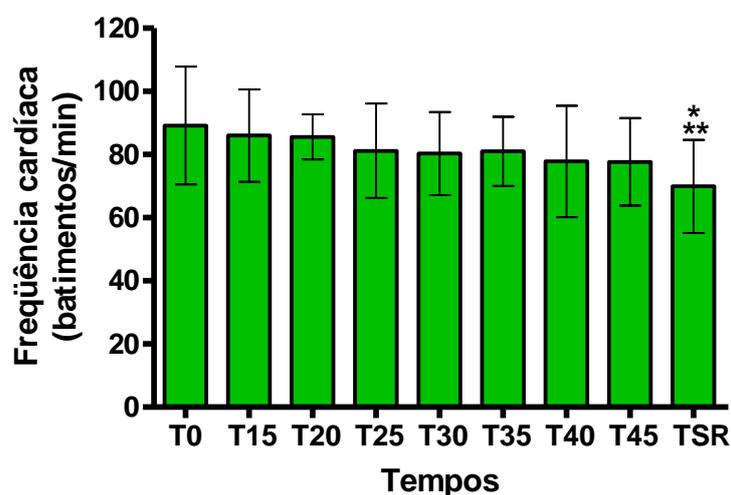
Foi analisada a evolução temporal dos níveis de frequência cardíaca nos três grupos estudados, bem como a comparação entre os três grupos entre si. Não foram encontradas diferenças com significância estatística nos grupos estudados.



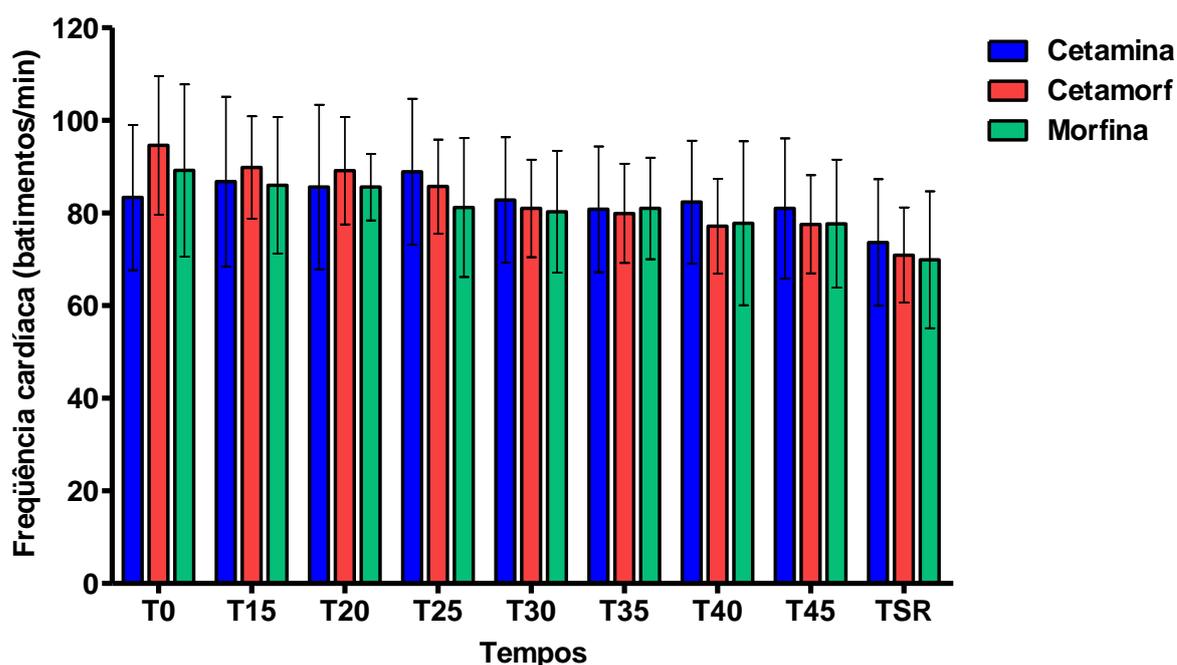
**FIGURA 5** – Evolução temporal da frequência cardíaca no grupo Cetamina. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 11 pacientes. A análise de variância para medidas repetidas foi utilizada para comparar os diferentes tempos, associada ao teste de comparações múltiplas de Tukey, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois. ANOVA:  $F = 2,2543$ ;  $P = 0,0316$ . \* $P < 0,05$ : TSR menor que T15 e T25 (teste de Tukey).



**FIGURA 6** – Evolução temporal da frequência cardíaca no grupo Cetamorf. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 14 pacientes. A análise de variância para medidas repetidas foi utilizada para comparar os diferentes tempos, associada ao teste de comparações múltiplas de Tukey, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois. ANOVA:  $F = 15,20298$ ;  $P < 0,0001$ . \* $P < 0,01$ :  $T0 > T25$ ; \*\*\* $P < 0,001$ :  $T0$  maior que  $T30$ ,  $T35$ ,  $T40$ ,  $T45$  e  $TSR$ ; + $P < 0,05$ :  $T15$  maior que  $T30$  e  $T35$ ; +++ $P < 0,001$ :  $T15$  maior que  $T40$ ,  $T45$  e  $TSR$ ; # $P < 0,05$ :  $T20 > T35$ ; ## $P < 0,01$ :  $T20 > T45$ ; #### $P < 0,001$ :  $T20$  maior que  $T40$  e  $TSR$ ; § $P < 0,05$ :  $TSR$  menor que  $T30$  e  $T35$ ; §§§ $P < 0,001$ :  $TSR < T25$  (teste de Tukey).



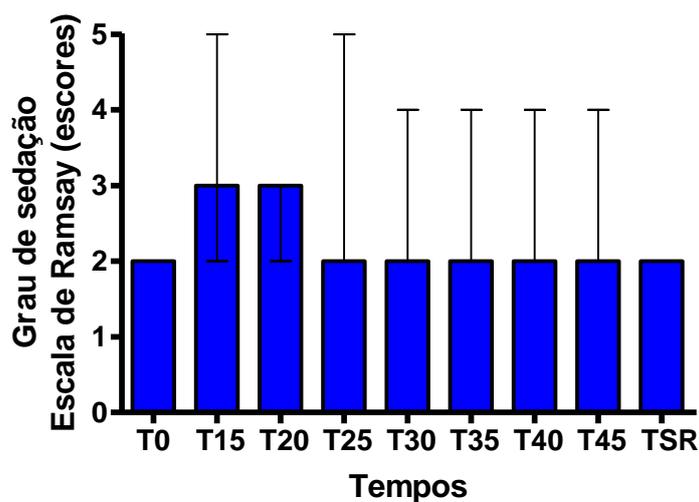
**FIGURA 7** – Evolução temporal da frequência cardíaca no grupo Morfina. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 10 pacientes. A análise de variância para medidas repetidas foi utilizada para comparar os diferentes tempos, associada ao teste de comparações múltiplas de Tukey, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois. ANOVA:  $F = 3,0474$ ;  $P = 0,0052$ . \*\* $P < 0,01$ :  $TSR < T0$ ; \* $P < 0,05$ :  $TSR$  menor que  $T15$  e  $T20$  (teste de Tukey).



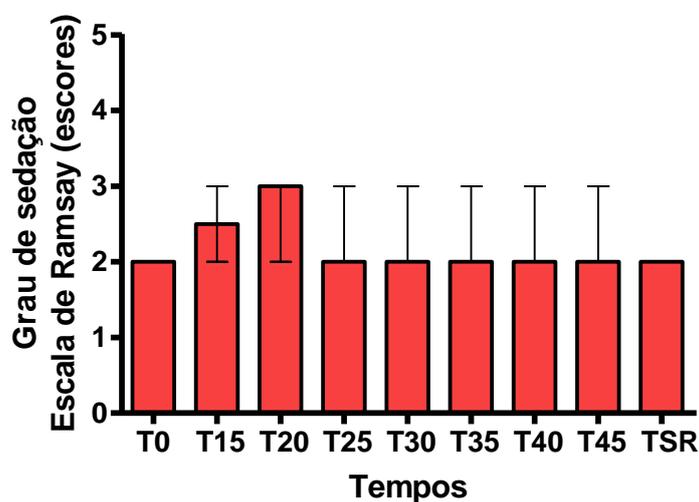
**FIGURA 8** – Evolução temporal da frequência cardíaca nos grupos Cetamina, Cetamorf e Morfina. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 11 pacientes do grupo Cetamina, 10 do grupo Morfina e 14 sujeitos do grupo Cetamorf. A análise de variância (ANOVA) foi utilizada para comparar os três grupos de tratamento num mesmo tempo, associada ao teste de comparações múltiplas de Tukey, para verificar diferenças entre os grupos dois a dois. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos tempos.

### 5.2.3 Grau de Sedação

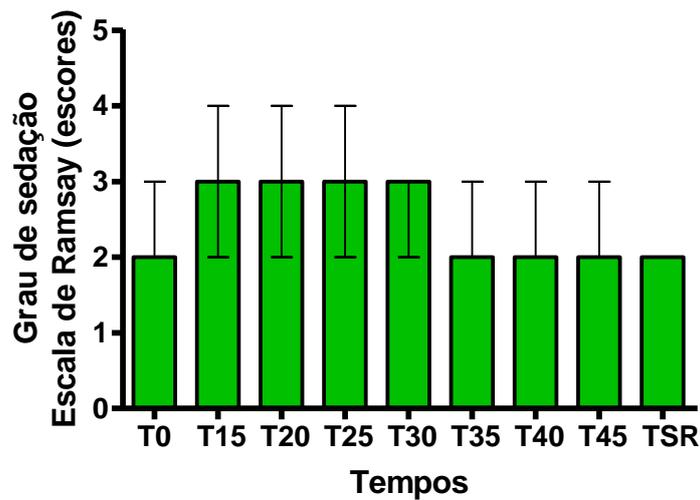
Foi analisada a quantificação temporal dos níveis de sedação nos três grupos estudados através dos escores de Ramsay, bem como a comparação entre os três grupos entre si. Não foram encontradas diferenças com significância estatística nos grupos estudados.



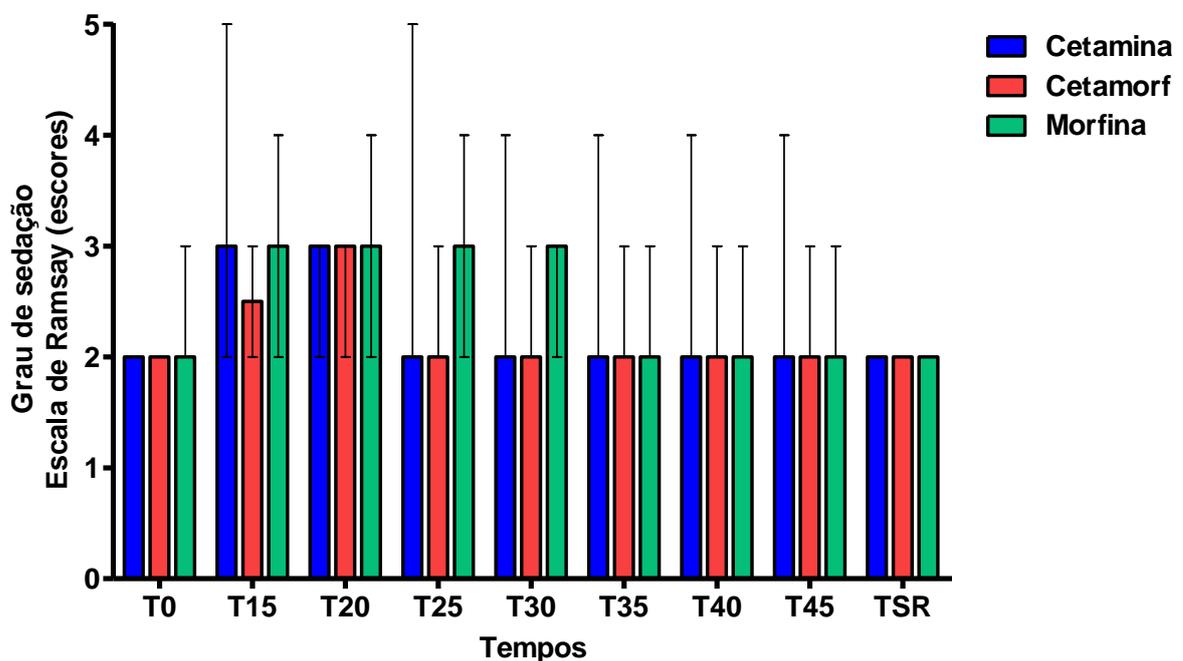
**FIGURA 9** – Quantificação temporal do grau de sedação no grupo Cetamina, conforme a escala de Ramsay. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 11 pacientes. O teste de Friedman foi usado para comparar os diferentes tempos, associado ao teste de comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes.



**FIGURA 10** – Quantificação temporal do grau de sedação no grupo Cetamorf, conforme a escala de Ramsay. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 14 pacientes. O teste de Friedman foi usado para comparar os diferentes tempos, associado ao teste de comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes.



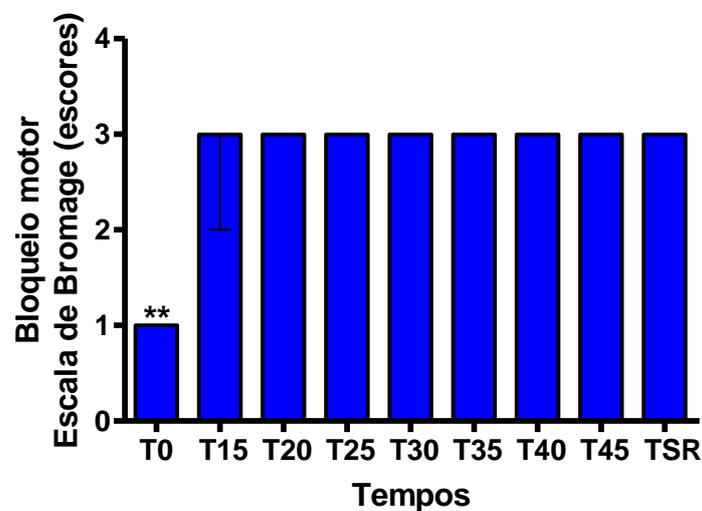
**FIGURA 11** – Quantificação temporal do grau de sedação no grupo Morfina, conforme a escala de Ramsay. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 11 pacientes. O teste de Friedman foi usado para comparar os diferentes tempos, associado ao teste de comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes.



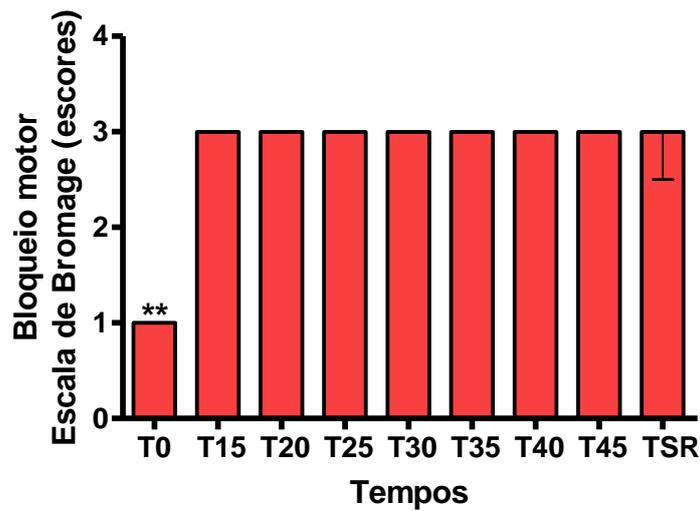
**FIGURA 12** – Quantificação temporal do grau de sedação nos grupos Cetamina, Cetamorf e Morfina, conforme a escala de Ramsay. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 11 pacientes dos grupos Cetamina e Morfina e 14 sujeitos do grupo Cetamorf. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar os três grupos de tratamento num mesmo tempo, associado ao teste de comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre os grupos dois a dois. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos tempos.

### 5.2.4 Grau de Bloqueio Motor

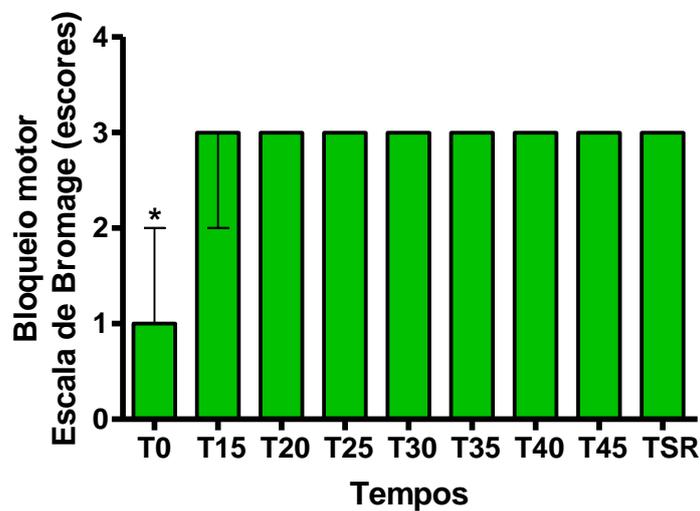
Foi analisada a quantificação temporal do grau de bloqueio motor nos três grupos estudados através da escala de Bromage, bem como a comparação entre os três grupos entre si. Não foram encontradas diferenças com significância estatística nos grupos estudados.



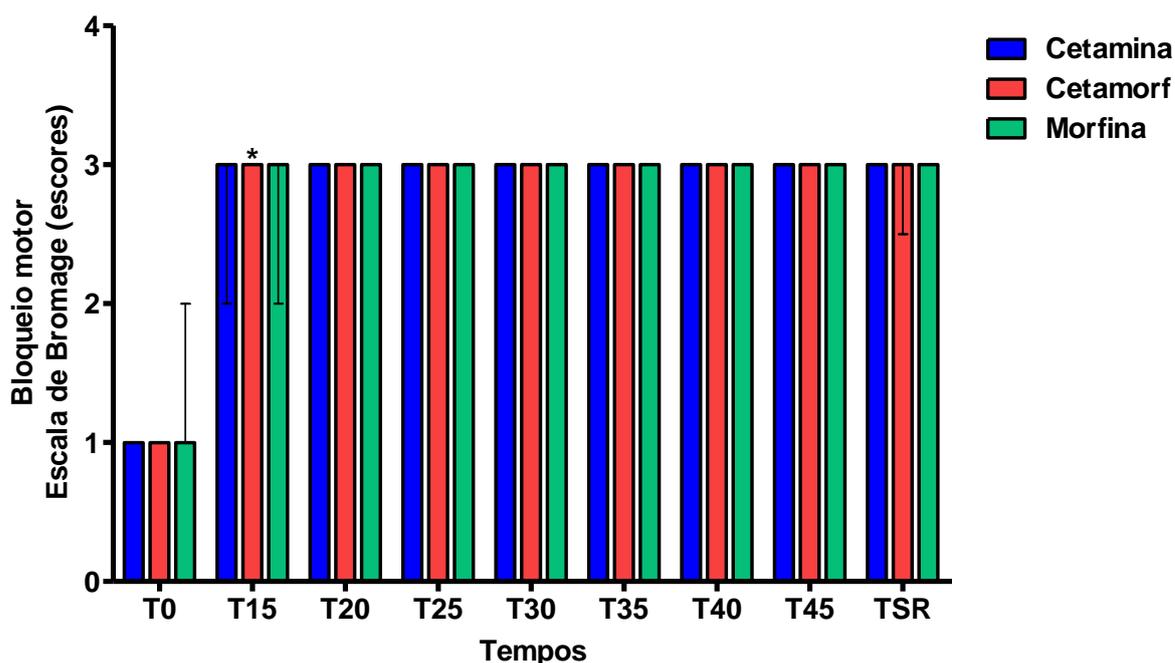
**FIGURA 13** – Quantificação temporal do grau de bloqueio motor no grupo Cetamina, conforme a escala de Bromage. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 11 pacientes. O teste de Friedman foi usado para comparar os diferentes tempos, associado ao teste de comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois. Teste de Friedman = 69,8182;  $P < 0,0001$ . \*\* $P < 0,01$ : T0 menor que T20, T25, T30, T35, T40, T45 e TSR (teste de Dunn).



**FIGURA 14** – Quantificação temporal do grau de bloqueio motor no grupo Cetamorf, conforme a escala de Bromage. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 13 pacientes. O teste de Friedman foi usado para comparar os diferentes tempos, associado ao teste de comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois. Teste de Friedman = 81,6794;  $P < 0,0001$ .  $**P < 0,01$ : T0 menor que T15, T20, T25, T30, T35, T40, e T45 (teste de Dunn).



**FIGURA 15** – Quantificação temporal do grau de bloqueio motor no grupo Morfina, conforme a escala de Bromage. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 11 pacientes. O teste de Friedman foi usado para comparar os diferentes tempos, associado ao teste de comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois. Teste de Friedman = 50,1888;  $P < 0,0001$ .  $*P < 0,05$ : T0 menor que T20, T25, T30, T35, T40, e T45 (teste de Dunn).



**FIGURA 16** – Quantificação temporal do grau de bloqueio motor nos grupos Cetamina, Cetamorf e Morfina, conforme a escala de Bromage. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 11 pacientes dos grupos Cetamina e Morfina e 13 sujeitos do grupo Cetamorf. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar os três grupos de tratamento num mesmo tempo, associado ao teste de comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre os grupos dois a dois.

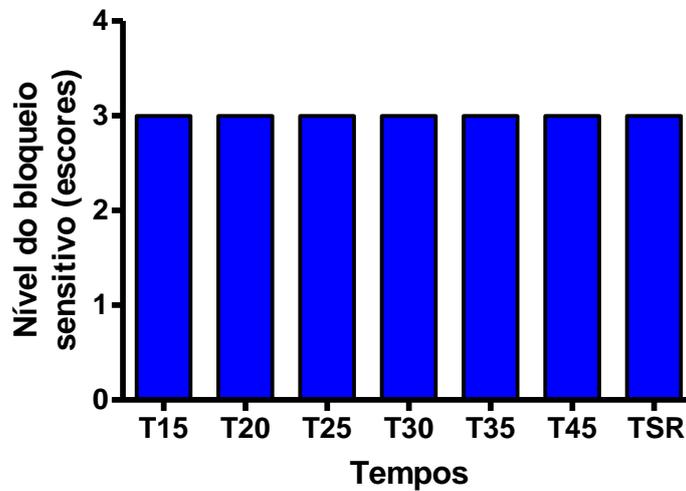
Constatou-se que em T15 o bloqueio motor verificado no grupo Cetamorf foi significativamente maior que o observado no grupo Morfina (\*P < 0,05).

### 5.2.5 Avaliação do nível de bloqueio sensitivo

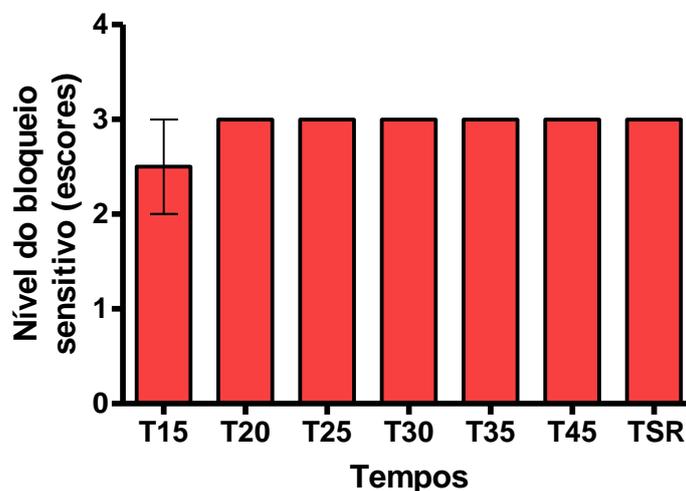
Foi analisada a quantificação temporal dos níveis de bloqueio sensitivo nos três grupos estudados, bem como a comparação entre os três grupos entre si. Foi empregada a utilização de escores para a classificação de categorias para os níveis sensitivos.

- Categoria 1: bloqueio nível sensitivo  $\geq$ T4
- Categoria 2: bloqueio nível sensitivo T5-T6
- Categoria 3: bloqueio nível sensitivo  $\leq$  T7

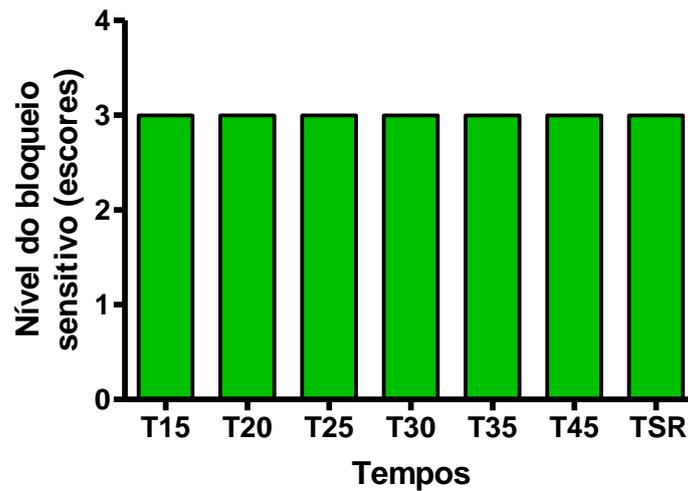
Não foram encontradas diferenças com significância estatística entre os grupos estudados.



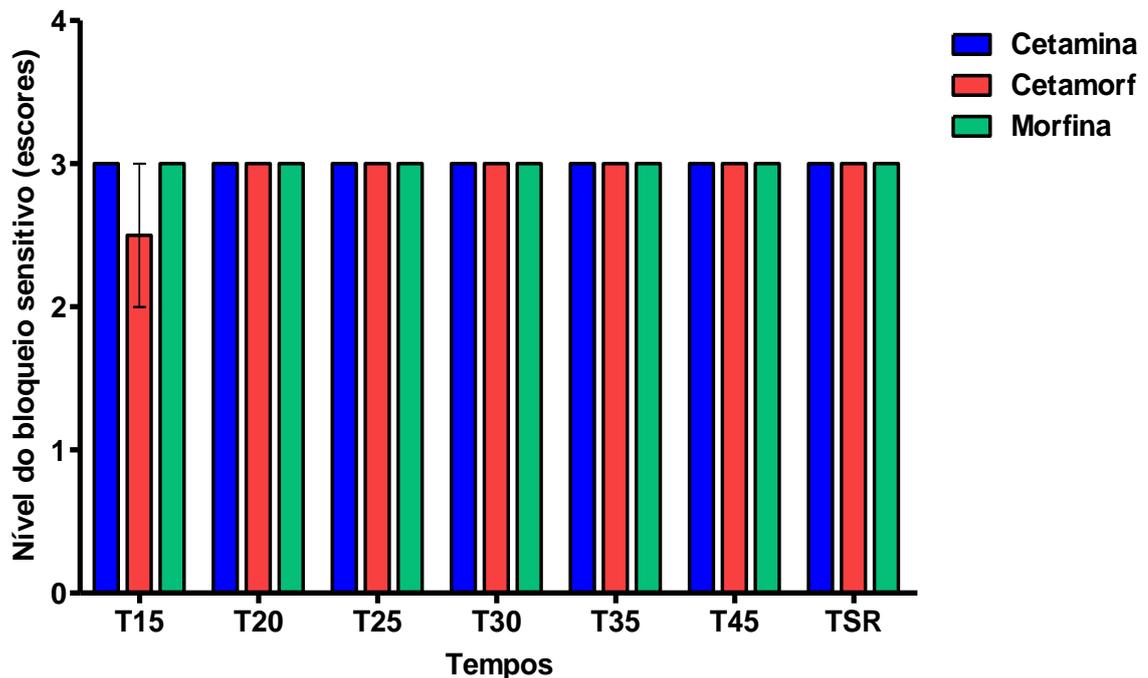
**FIGURA 17** – Nível do bloqueio sensitivo observado no grupo Cetamina nos tempos T15, T20, T25, T30, T35, T45 e TSR. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 11 pacientes. O teste de Friedman foi usado para comparar os diferentes tempos, associado ao teste de comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes.



**FIGURA 18** – Nível do bloqueio sensitivo observado no grupo Cetamorf nos tempos T15, T20, T25, T30, T35, T45 e TSR. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 13 pacientes. O teste de Friedman foi usado para comparar os diferentes tempos, associado ao teste de comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes.



**FIGURA 19** – Nível do bloqueio sensitivo observado no grupo Morfina nos tempos T15, T20, T25, T30, T35, T45 e TSR. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 11 pacientes. O teste de Friedman foi usado para comparar os diferentes tempos, associado ao teste de comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes.



**FIGURA 20** – Nível do bloqueio sensitivo observado nos grupos Cetamina, Cetamorf e Morfina nos tempos T15, T20, T25, T30, T35, T45 e TSR. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) das medições efetuadas em 11 pacientes dos grupos Cetamina e Morfina e 14 sujeitos do grupo Cetamorf. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar os três grupos de tratamento num mesmo tempo, associado ao teste de comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre os grupos dois a dois. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos tempos.

### 5.2.6 Uso de vasoconstritor intra-operatório

Foi analisado o uso de vasoconstritor (efedrina) durante o período intra-operatório para correção de eventual hipotensão associada ao bloqueio simpático, não sendo evidenciada diferença com significância estatística entre os grupos estudados.

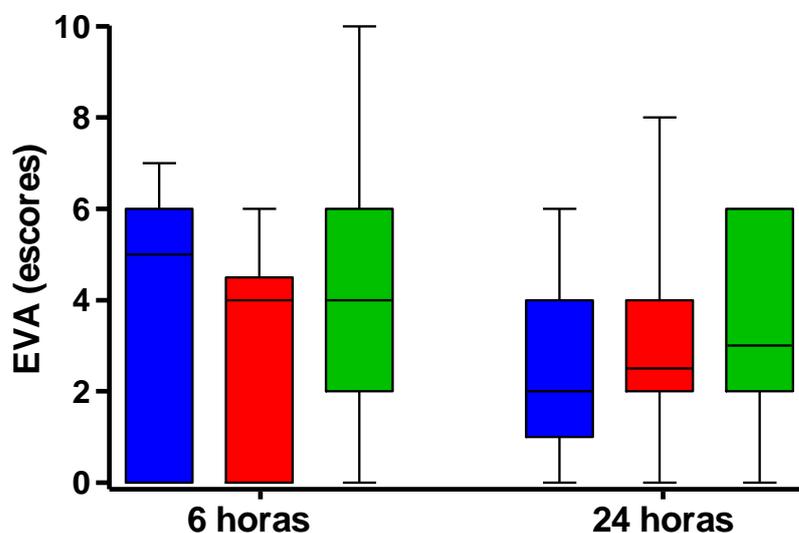
**TABELA 2** – Uso de vasoconstritor (efedrina) durante o período intra-operatório nos grupos Cetamina, Cetamorf e Morfina. Dados expressos como o número de pacientes que necessitou usar ou não vasoconstritor e analisados pelo teste do qui-quadrado. No nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à proporção de pacientes que necessitou usar vasoconstritor ( $P = 0,3049$ ).

Uso de vasoconstritor	Grupos			Total
	Cetamina	Cetamorf	Morfina	
Sim	4	3	1	8
Não	7	11	10	28
Total	11	14	11	36

### 5.3 Variáveis estudadas no pós-operatório

#### 5.3.1 Analgesia pós-operatória

A analgesia pós-operatória avaliada através da Escala Visual Analógica (EVA) e do consumo de analgésicos nas primeiras 6 e 24 horas de pós-operatório não foi diferente entre os grupos estudados.



**FIGURA 21** – Avaliação da analgesia 6 e 24 horas após instalação do bloqueio anestésico nos grupos Cetamina, Cetamorf e Morfina, conforme a escala visual analógica (EVA). Foram avaliados dados expressos como mediana, intervalo interquartil (percentil 25 – percentil 75) e valores mínimo e máximo das medições efetuadas em 11 pacientes dos grupos Cetamina e Morfina e 14 sujeitos do grupo Cetamorf. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar os três grupos de tratamento num mesmo tempo, associado ao teste de comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre os grupos dois a dois. Para comparar os dois tempos num mesmo grupo, utilizou-se o teste de Wilcoxon. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes, quer na análise intragrupo quer nas comparações intergrupos. Intergrupos: 6 horas (Kruskal-Wallis = 1,3566; P = 0,5075), 24 horas (Kruskal-Wallis = 0,2941; P = 0,8632). Intragrupo (teste de Wilcoxon): Cetamina (P = 0,5497), Cetamorf (P = 0,7859), Morfina (P = 0,1997).

**TABELA 3** – Uso de analgésicos durante as primeiras 6 horas após instalação do bloqueio anestésico nos grupos Cetamina, Cetamorf e Morfina. Dados expressos como o número de pacientes que necessitou usar ou não analgésicos e analisados pelo teste do qui-quadrado. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à proporção de pacientes que necessitou usar analgésicos ( $P = 0,6404$ ).

Uso de analgésicos	Grupos			Total
	Cetamina	Cetamorf	Morfina	
Sim	6	5	5	16
Não	5	9	6	20
Total	11	14	11	36

**TABELA 4** – Uso de analgésicos durante as primeiras 24 horas após a indução anestésica nos grupos Cetamina, Cetamorf e Morfina. Dados expressos como o número de pacientes que necessitou usar ou não analgésicos e analisados pelo teste do qui-quadrado. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à proporção de pacientes que necessitou usar analgésicos ( $P = 0,0934$ ).

Uso de analgésicos	Grupos			Total
	Cetamina	Cetamorf	Morfina	
Sim	11	10	7	28
Não	0	4	4	8
Total	11	14	11	36

### 5.3.2 Incidência de efeitos adversos

A avaliação da incidência de efeitos adversos (náuseas, vômitos e prurido) não foi diferente entre os grupos.

**TABELA 5** – Ocorrência de náuseas e vômitos entre os pacientes dos grupos Cetamina, Cetamorf e Morfina durante as primeiras 6 horas após a indução anestésica. Dados expressos como o número de pacientes que apresentou ou não náuseas e vômitos e analisados pelo teste do qui-quadrado. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à proporção de pacientes apresentou náuseas e vômitos ( $P = 0,3969$ ).

Incidência de náusea e vômitos em 24h	Grupos			Total
	Cetamina	Cetamorf	Morfina	
Sim	2	6	3	11
Não	9	8	8	25
Total	11	14	11	36

**TABELA 6** – Ocorrência de náuseas e vômitos entre os pacientes dos grupos Cetamina, Cetamorf e Morfina durante as primeiras 24 horas após a indução anestésica. Dados expressos como o número de pacientes que apresentou ou não náuseas e vômitos e analisados pelo teste do qui-quadrado. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à proporção de pacientes apresentou náuseas e vômitos ( $P = 0,3544$ ).

Incidência de náusea e vômitos em 24h	Grupos			Total
	Cetamina	Cetamorf	Morfina	
Sim	2	2	0	4
Não	9	12	11	32
Total	11	14	11	36

---

---

## DISCUSSÃO

## 6 DISCUSSÃO

Apesar dos avanços no conhecimento da fisiopatologia e do advento de recursos tecnológicos e de fármacos mais modernos e seguros, o tratamento da dor aguda pós-operatória permanece como um desafio, uma meta a ser atingida, infelizmente ainda longe do que poderia ser considerado como ideal. Em editorial recente (BREIVIK & STUBHAUG, 2008), a revista *Pain*, periódico sob a responsabilidade da Associação Internacional para Estudo da Dor (IASP) aponta a persistência de uma série de obstáculos organizacionais que são agravados pela crença fortemente difundida entre alguns profissionais e gestores dos serviços de saúde, de que a dor pós-operatória tem curta duração e função biológica.

Outro aspecto importante em relação à inadequação do controle da dor pós-operatória reside no receio de complicações decorrentes da utilização rotineira dos analgésicos opióides, o que justifica a procura de alternativas que apresentem a mesma eficácia analgésica com mais segurança. Analgesia multimodal consiste na combinação de fármacos, atuando por diferentes mecanismos de analgesia no corno dorsal da medula espinhal, acarretando diminuição da dor pós-operatória, com menor incidência de efeitos colaterais (KEHLET H & DAHL, 1993).

As evidências da literatura em relação à eficácia analgésica da cetamina quando administrada no neuroeixo indicam que, quando associada ao opióide, a cetamina previne o desenvolvimento de tolerância e hiperalgesia, possui a característica de ligar-se através de sítio estereoespecífico ao receptor de opióide potencializando a analgesia do opióide (FINCK & NGAI, 1982), além de possuir propriedades semelhantes ao anestésico local. Desta forma, 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 analgésicos (SCHMID *et al*, 1999). A adição de cetamina ao anestésico local ou outros analgésicos na analgesia e anestesia periférica ou neuroaxial evidenciou melhora ou prolongamento no alívio da dor pós-operatória (HIMMELSEHER & DURIEUX, 2005).

Na administração de s(+)-cetamina combinada com anestésico local em anestesia peridural para cirurgia ortopédica, foi observado efeito analgésico

duradouro, cerca de 48 horas, sugerindo que uma dose única de s(+)-cetamina epidural pode reduzir a dor por tempo prolongado no pós-operatório (HIMMELSEHER *et al*, 2001). Entretanto, outros estudos clínicos utilizando dose epidural simples de cetamina racêmica antes da incisão cirúrgica falharam em demonstrar efeito analgésico duradouro (ROYTBLAT *et al*, 1993).

No presente estudo, a s(+)-cetamina foi adicionada ao anestésico local (mistura enantiomérica R75% de bupivacaína) e morfina com o objetivo de promover analgesia multimodal em pacientes submetidas à histerectomia abdominal. A avaliação da eficácia analgésica foi realizada através da comparação com morfina associada ao anestésico local, e o que se observou foi uma similaridade entre os grupos nas primeiras 6 horas e 24 horas. O conceito de que a prevenção da dor requer doses repetidas ou administração contínua durante todo o tempo de duração do estímulo doloroso não foi evidenciado, visto que a cetamina atua, principalmente, nos canais abertos para prevenir a neuroplasticidade. Quando o fármaco é administrado antes da cirurgia, os canais estão em estado fechado, pois não existe estímulo para abri-los. Assim, o fármaco não bloqueia canais NMDA no período pré-incisional, mas inicia sua atuação tão logo o estímulo doloroso seja iniciado e o bloqueio perdura pelo tempo de duração do efeito da cetamina por via epidural (GHORPADE & ADVOKAT, 1991). Outro estudo, contudo, demonstrou que o momento da administração não foi importante para se atingir os benefícios intraoperatórios de pequenas doses de cetamina também em cirurgia de joelho (reconstrução do ligamento cruzado) (MENIGAUX *et al*, 2000).

Assim, pode-se observar que os dados da literatura são variados e existem dúvidas relacionadas ao melhor momento e dose para administração da cetamina por via epidural, eventuais diferenças na eficácia analgésica da mistura racêmica e do isômero levógiro. Outro ponto relevante para discussão encontra-se na identificação do padrão de dor predominante provocada pelo procedimento cirúrgico, ou seja, somática versus visceral, pois os estudos que avaliaram a eficácia analgésica em modelos onde existe um misto de dor visceral e somática, como em cirurgias abdominais, verificam-se achados semelhantes aos apresentados pelo presente estudo (SUBRAMANIAM B *et al*, 2001; CHIA *et al*, 1998; AIDA *et al*, 2000).

A cetamina quando administrada em doses previstas para utilização por via endovenosa promove liberação de catecolaminas resultando em aumento da

frequência cardíaca e da pressão arterial (SUBRAMANIAM B *et al* , 2001). No presente estudo, a análise das variáveis hemodinâmicas, pressão arterial e frequência cardíaca, demonstra ausência de alterações hemodinâmicas importantes com a utilização de s+cetamina por via epidural.

Estudos em animais evidenciam alterações cardiovasculares mínimas com o uso de cetamina epidural (DAVID *et al*, 2008). A comparação entre cetamina e outras drogas via caudal em crianças não apresentaram alterações hemodinâmicas significativas (KUMAR *et al*, 2005). Por via endovenosa, a cetamina em doses sub-anestésicas apresentam efeitos cardiovasculares poucos significativos em pacientes submetidos à colocação de pinos neurocirúrgicos (AGARWAL *et al*, 2001).

A análise da sedação promovida pela cetamina por via epidural, isoladamente ou associada à morfina nas doses estudadas, demonstrou ausência de sedação importante no intra-operatório e na sala de recuperação até o período de 6 horas de pós-operatório quando comparada à morfina isoladamente por via epidural. Dados que corroboram os achados previamente publicados por Schnaider que, avaliando a associação de cetamina com morfina por via epidural junto à ropivacaína em cirurgia de abdome superior, não verificou aumento da sedação em relação à utilização de morfina isoladamente (SCHNAIDER *et al*, 2007). Entretanto, Subramaniam utilizando morfina associada à cetamina por via peridural, em intervenções cirúrgicas de abdome superior, constataram que os pacientes do grupo em que foi administrada a associação apresentaram escores de sedação mais altos em relação ao grupo que utilizou morfina isoladamente nas duas primeiras horas de pós-operatório. Contudo os autores utilizaram uma dose de 1mg/kg de cetamina corroborando com os resultados do presente estudo (SUBRAMANIAM K *et al*, 2001).

Investigação em seres humanos avaliando segurança e 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 colaterais (SUBRAMANIAM K *et al*, 2001).

Durante a análise dos dados constatou-se que em T15 o bloqueio motor verificado no grupo Cetamorf foi significativamente maior que o observado no grupo Morfina (\*P < 0,05). Estudos avaliaram a combinação de bupivacaína com diferentes

doses de cetamina não evidenciando alterações entre o grau de bloqueio motor entre os grupos (WEIR *et al*, 1998). Estudos anteriores não evidenciaram alterações no grau de bloqueio motor comparando-se a cetamina e morfina na anestesia peridural. Porém quando estudado o uso intratecal de bupivacaína isolada e associada à cetamina e a mistura de cetamina/midazolam, apresentou menor bloqueio motor no grupo cetamina em humanos (KRISHNA *et al*, 2008).

Aproximadamente 90% das cirurgias ginecológicas são realizadas para tratar patologias benignas, tendo como objetivo a melhora da qualidade de vida (ROCK, 2001). A dor pós-operatória em ginecologia tende a piorar com a deambulação; é de intensidade moderada a intensa e interrompe o sono em 30% das pacientes nas primeiras duas noites subsequentes à cirurgia (MARION *et al*, 2000). A dor pós-operatória foi o único preditor de atraso na recuperação pós-operatória monitorada pelo telefone, sendo um fator que permitiu identificar as pacientes que necessitavam de assistência médica adicional (HORVATH , 2003).

Essas implicações clínicas, sociais e econômicas do período de convalescença determinam a busca de técnicas analgésicas que possam influenciar desfechos como morbidade e qualidade de vida (MARION *et al*, 2000, CASTRO *et al*, 2005). A histerectomia abdominal é considerada uma cirurgia de médio porte bastante associada a dor pós-operatória de média a grande intensidade, tornando mais difícil a recuperação das pacientes e prolongando o seu tempo de internamento (CASTRO *et al*, 2005).

Após consideração das evidências sugestivas de neurotoxicidade da s(+)-cetamina, decidimos por encerrar nosso estudo apesar de não alcançarmos o número de participantes previsto inicialmente de 60 pessoas.

---

---

**CONCLUSÃO**

## 7 CONCLUSÃO

Em histerectomias abdominais no grupo de pacientes avaliadas, constatou-se que a associação de mistura enantiométrica (R75-S25) de bupivacaína e s(+)-cetamina mostrou-se segura e igualmente eficaz à morfina para o controle da analgesia no pós-operatório, porém não reduziu a incidência de efeitos adversos como náuseas e vômitos. A eficácia desta associação permitiu a redução de 50% da dose de morfina na combinação com cetamina em termos de analgesia pós-operatória.

---

---

## REFERÊNCIAS

## REFERÊNCIAS

AGENCY OF HEALTH CARE POLICY AND RESEARCH: Acute Pain Management: operative or medical procedures and trauma. **AHCPR publication** 92-0032 Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, 1992

AHUJA BR. Analgesic effect of intrathecal ketamine in rats. **British Journal of Anaesthesia** v. 55, p. 991–995, 1983.

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**, v. 92, p. 1624-1630, 2000.

AGARWAL A, SINHA P, PANDEY C, ET AL. Effect of a subanesthetic dose of intravenous ketamine and/or local anesthetic infiltration on hemodynamic responses to skull-pin placement. A prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study. **Journal of Neurosurgical Anesthesiology**, v. 13, p. 189–194, 2001.

AMERICAN SOCIETY OF ANAESTHESIOLOGISTS. **Basic standards for preanesthesia care**. 1987.

ARMITAGE, P.; BERRY, G. **Statistical methods in medical research**. 3. ed. Oxford: Blackwell, 1994. 620 p.

AZEVEDO MP, NUNES BC, PEREIRA ACMP, LACERDA MA, OEST F. Dor, Cavalcanti I, Madalena ML – **Dor**, SAERJ, Rio de Janeiro, 2003.

BALLANTYNE J, CARR D, ET AL. The Comparative Effects of Postoperative Analgesic Therapies on Pulmonary Outcome: Cumulative Meta-Analyses of Randomized, Controlled Trials. **Anesthesia and Analgesia**. v. 86, n. 3, p. 598-612, March 1998.

BESSON JM – The neurobiology of pain. **Lancet**, v. 353, p. 1610-1615, 1999.

BONICA JJ, LOESER LD. Applied anatomy relevant to pain . In: Bonica JJ, ed. **Bonica's Management of Pain**. Seattle, Washington, Lippincott Williams & Wilkins, p. 196-221, 2001.

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. **Anesthesia and Analgesia**, n. 79, p. 105–11, 1994.

BREIVIK H, STUBHAUG A. Management of acute postoperative pain: Still a long way to go! **Pain** v.137, p. 233–234, 2008.

BROMAGE PR. **Epidural analgesia**. Philadelphia, London, Toronto, WB Saunders, p.301-320, 1978.

CARR DB, GOUDAS LC – Acute pain. **Lancet**, n. 353, p. 2051-2058, 1999.

CARVALHO WA, LEMONICA L – A – Mecanismos celulares e moleculares da dor inflamatória. Modulação periférica e avanços terapêuticos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, n.48, p. 137-158, 1998.

CARVALHO WA, LEMONICA L – B- Mecanismos centrais de transmissão e modulação da dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, n. 48, p. 221-240, 1998.

CASTRO FE, GARCIA JBS. Analgesia Preemptiva com S(+)-Cetamina e Bupivacaína Peridural em Histerectomia Abdominal **Revista Brasileira de Anestesiologia**, n. 55, v. 1, p. 28 – 39, 2005 .

CHESTNUT D. Efficacy and Safety of Epidural Opioids for Postoperative Analgesia. **Anesthesiology**. N. 102, v. 1, p.221-223, January 2005

CHIA Y, LIU K, LIU Y, CHANG H, WONG C. Adding Ketamine in a Multimodal Patient-Controlled Epidural Regimen Reduces Postoperative Pain and Analgesic Consumption. **Anesthesia and Analgesia**, n. 86, p.1245-1249, 1998.

DAVID D. MARTIN D, WILLIAM J, ET AL. Hemodynamic Effects of Epidural Ketamine in Isoflurane-Anesthetized Dogs. **Veterinary Surgery**, n. 26, p. 505-509, 2008.

DOGLIOTTI AM. Research and Clinical Observations on Spinal Anesthesia: With Special Reference to the Peridural Technique. **Anesthesia and Analgesia**, n. 12, p. 59–65, 1933.

DOMINO EF, CHODOFF P, CORSSSEN G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic in man. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, n. 6, p. 279-291, 1965.

FINCK AD, NGAI SH. Opiate receptor mediation of ketamine analgesia. **Anesthesiology**, n. 56, p. 291–297, 1982.

GHORPADE A, ADVOKAT C. Evidence of a role for *N*-methyl d-aspartic acid receptor activation: implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. **Pain**, n. 44, p. 293–299, 1991.

HIMMELSEHER S, DURIEUX M. Ketamine for perioperative Pain Management. **Anesthesiology**, n. 102, p. 211-220, 2005.

HIMMELSEHER S, ZIEGLER-PITHAMITSIS D, ARGIRIADOU H, MARTIN J, JELEN-ESSELBORNS, KOCHS E. Small-dose S(+)-ketamine reduces postoperative pain when applied with ropivacaine in epidural anesthesia for total knee arthroplasty. **Anesthesia and Analgesia**, n. 92, p. 1290–1295, 2001.

HIROTA K, LAMBERT DG. Ketamine: its mechanism(s) de action an unusual clinical uses. **British Journal of Anaesthesia**, n. 77, p. 441-444, 1996.

HORVATH KJ Postoperative recovery at home after ambulatory gynecologic laparoscopic surgery. **Journal**, n. 18, v. 5, p. 324-334, 2003.

JAVERY KB, USSERY TW, STEGER HG, COLCLOUGH GW. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. **Canadian Journal of Anaesthesia**, n. 43, p.212–215, 1996.

KATZ J, COHEN L; SCHMID R; ET AL. Postoperative Morphine Use and Hyperalgesia Are Reduced by Preoperative but Not Intraoperative Epidural Analgesia: Implications for Preemptive Analgesia and the Prevention of Central Sensitization. **Anesthesiology**, n. 98, v. 6, p. 1449-1460, Junho 2003.

KEHLET H, DAHL JB - The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. **Anesthesia and Analgesia**, n. 77, p. 1048-1056, 1993.

KOHR S R, DURIEUX ME - Ketamine: teaching an old drug new tricks. **Anesthesia and Analgesia**. 87, p. 1186-1193, 1998.

KRISHNA T, PANDA N, BATRA Y, RAJEEV S. Combination of low doses of intrathecal ketamine and midazolam with bupivacaine improves postoperative analgesia in orthopedic surgery T. **European Journal of Anaesthesiology**, n. 25, p. 299–306, 2008.

KUMAR P, RUDRA A, PAN A, ACHARYA A. Caudal additives in pediatrics: a comparison among midazolam, ketamine, and neostigmine coadministered with bupivacaine. **Anesthesia and Analgesia**, n. 101, p. 69–73, 2005.

MANNION RJ – Neuropathic pain. **Lancet**, n. 53, p. 1959-1964, 1999.

MALINOVSKY JM, COZIAN A, LEPAGE JY, ET AL. Ketamine and midazolam neurotoxicity in the rabbit. **Anesthesiology**, n. 75, p. 91–97, 1991.

MALINOVSKY JM, LEPAGE JY, COZIAN A, ET AL. Is ketamine or its preservative responsible for neurotoxicity in the rabbit? **Anesthesiology**, n. 78, p. 109–115, 1993.

MAO J, PRICE DD, MAYER DJ. Experimental mononeuropathy reduces the antinociceptive effects of morphine: implications for common intracellular mechanisms involved in morphine tolerance and neuropathic pain. **Pain**, n.61, p. 353–364, 1995.

MAO J, PRICE DD, MAYER DJ. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. **Pain**, n 62, p. 259–274, 1995.

MARION GOOD, MICHAEL STANTON-HICKS ET AL. Pain after gynecologic surgery. **Pain Management Nursing**, n. 3, v. 1, p. 96-104, 2000.

MASON K, MICHNA E, ZURAKOWSKI D, BURROWS P, et al. Value of bispectral index monitor in differentiating between moderate and deep Ramsay Sedation Scores in children. **Pediatric Anesthesia**, n. 16, p. 1226–1231, 2006.

MCCARTHY DA, CHEN G, KAUMP DH, ENSOR. General anesthetic and other pharmacological properties of 2-(O-chlorophenyl)-2-methylaminocyclohexanone HCl (CI-581). **The Journal of New Drugs**, n. 28, p. 21-33, 1965.

MCCORMACK K, TWYXCROSS R – COX2- selective inhibitors and analgesia. **Pain clinical updates**, n. X, p.1-4, 2002.

MENIGAUX C, FLETCHER D, DUPONT X, ET AL. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. **Anesthesia and Analgesia**, n. 90, p.129–135, 2000.

MOTULSKY, H. **Intuitive biostatistics**. Oxford, Oxford University Press, 386 p, 1995.

MURRAY TF. Basic Pharmacology of Ketamine, in: Bowdle TA, Horita A, Kharasch ED. **The Pharmacologic Basis of Anesthesiology**, 1<sup>st</sup> Ed, New York: Churchill Livingstone, p 337-350, 1994.

OSTERMEIER AM, ROIZEN MF, HAUTKAPPE M, KLOCK PA, KLAFTA JM. Three sudden postoperative respiratory arrests associated with epidural opioids in patients with sleep apnea. **Anesthesia and Analgesia**, n. 85, p. 452-460, 1997.

PASTERNAK GW - Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. **Clinical Neuropharmacology**, n.16, p. 1-18, 1993.

PFENNINGER EG, DURIEUX ME, HIMMELSEHER S - Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers. **Anesthesiology**, n. 96, p. 357-366, 2002.

ROCK JA Quality-of-life assessment in gynecologic surgery. **The Journal of Reproductive Medicine**, n. 46, v. 5, p. 515-519, 2001.

RODGERS A, WALK N, SHUG S, ET AL. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural and spinal anaesthesia: results from overview of randomized trials. **British Medical Journal**, n. 321, p.1493-1505, 2000.

ROYTBLAT L, KOROTKORUCHKO A, KATZ J, ET AL. Postoperative pain: the effect of low-dose ketamine in addition to general anesthesia. **Anesthesia and Analgesia**, n. 77, p. 1161–1165, 1993.

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**, n. 82, p. 111- 125, 1999.

SCHNAIDER TB, VIEIRA AM, BRANDÃO A C A, 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 **Revista Brasileira de Anestesiologia**, n. 57, v. 1, p. 8-18, 2007.

SNIJDELAAR D. G., CORNELISSE H. B., SCHMID R. L., KATZ J. A randomized, controlled study of peri-operative low dose s(+)-ketamine in combination with postoperative patient-controlled s(+)-ketamine and morphine after radical prostatectomy. **Anaesthesia**, n. 59, p. 222–228, 2004.

STOELTING RK. Nonbarbiturate induction drugs. In: Stoelting RK. **Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice**, Third Edition, Philadelphia: Lippincott-Raven publishers, p. 140-57, 1999.

SUBRAMANIAM B, SUBRAMANIAM K, PAWAR DK, SENNARAJ B Preoperative Epidural Ketamine in Combination with Morphine Does Not Have a Clinically Relevant Intra- and Postoperative Opioid-Sparing Effect. **Anesthesia and Analgesia**, n. 93, p. 1321–1326, 2001.

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. **Journal of Clinical Anesthesia**, n. 13, p. 339-344, 2001.

THOMAS T, ROBINSON C, ET al. Prediction and assessment of the severity of post-operative pain and of satisfaction with management. **Pain**, n. 75, v. 2-3, p. 177-185, 1998.

TWEED WA, MINUCK M, MYMIN D. Circulatory responses to ketamine anesthesia. **Anesthesiology**, n. 37, v. 6, p. 613-619, 1972.

VRANKEN, JH, TROOST, D, HAAN, P, PENNING, FA ET AL. Severe Toxic Damage to the Rabbit Spinal Cord after Intrathecal Administration of Preservative-free S(+)-Ketamine. **Anesthesiology**, n. 105, p. 813–818, 2006.

VRANKEN JH, TROOST D, WEGENER JT, KRUIS MR, VAN DER VEGT MH. Neuropathological findings after continuous intrathecal administration of S(+)-ketamine for the management of neuropathic cancer pain. **Pain**, n.117, v(1-2), p. 231-235, September 2005.

WEINBROUM A. A Single Small Dose of Postoperative Ketamine Provides Rapid and Sustained Improvement in Morphine Analgesia in the Presence of Morphine-Resistant Pain. **Anesthesia and Analgesia**, n. 96, v. 3, p. 789-795, 2003.

WEIR P, FEE J. Double blind comparison of extradural block with three bupivacaine-ketamine mixtures in knee arthroplasty. **British Journal of Anesthesia**, n. 80, p. 299-301, 1998.

WHITE PF, SCHUTTLER J, SHAFER A ET AL - Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Studies in volunteers. **British Journal of Anaesthesia**, n. 57, p. 197-203, 1985.

ZIMMERMAN DL E STEWART J, Postoperative Pain Management and Acute Pain Service activity in Canada; **Canadian Journal of Anaesthesia**, n. 40, p. 568-575, 1993.



## **9 ANEXOS**

### **9.1 APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**

## 9.2 FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA – PROTOCOLO LEVOBUPI/S(+)-CETAMINA-MORFINA

### Identificação

Nome: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Idade \_\_\_\_\_ Nº DO PACIENTE \_\_\_\_\_  
 Prontuário: \_\_\_\_\_ Enf: \_\_\_\_\_ Leito: \_\_\_\_\_ Clínica: \_\_\_\_\_  
 Cirurgia Proposta: \_\_\_\_\_ Reoperação: S \_\_\_ N \_\_\_

### II- Técnica

PERIDURAL com \_\_\_\_\_ ml de Novabupivacaína 0,5%(Dose \_\_\_\_\_ mg)

SEDAÇÃO:

Midazolam Dose: \_\_\_\_\_ mg Ramsay: \_\_\_\_\_

Duração da Cirurgia: \_\_\_\_\_ Complicação no Trans operatório: S/ N

Qual? \_\_\_\_\_

Transfusão sanguínea trans-operatória: S \_\_\_ N \_\_\_

Indicação: \_\_\_\_\_

Momento da Indicação: \_\_\_\_\_ (tempo entre inicio da cirurgia e indicação)

Colhidos Ht \_\_\_\_\_ Hb \_\_\_\_\_ Valores: \_\_\_\_\_ -

### III- Avaliação Trans-operatória (1ª hora)

Evento/tempo	T0'	T5'	T10'	T15'	T20'	T25'	T30'	T35'	T40'	T45'	T50'	T55'	T60'
Bloq sensitivo													
Bromage													
Ramsay													
FC													
PA													

(x) Uso de metaraminol– queda de pressão  $\geq$  30% valor inicial

(\*) Uso de atropina – Queda de FC a valores  $\leq$  45bpm

### Avaliação trans-operatória – 2ª. hora

Evento/tempo	T65'	T70'	T75'	T80'	T85'	T90'	T95'	T100'	T105'	T110'	T120'
Bloq sensitivo											
Bromage											
Ramsay											
FC											
PA											

(x) Uso de metaraminol – queda de pressão  $\geq$  30% valor inicial

(\*) Uso de atropina – Queda de FC a valores  $\leq$  45bpm

### IV- Encaminhamento para Sala de Recuperação

Dados Hemodinâmicos: PA \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_

Ramsay\_\_\_\_\_

Bromage\_\_\_\_\_

Nível sensitivo\_\_\_\_\_

V – PÓS – OPERATÓRIO TEMPOS 6, 24 HORAS

Ramsay	T6	T24
Bromage		
EVN		
NAUSEAS/VÔMITOS		
COMPLICAÇÃO		
ANALGÉSICO		

### PROTOCOLO

IDADE – 20 – 60 ANOS

ASA I E II SEM DOENÇA NEUROLÓGICA OU PSIQUIÁTRICA

CIRURGIA – HISTERECTOMIA ABDOMINAL

DROGAS

MIDAZOLAM – 0,1MG/KG

NOVABUPI – 28-30 ML(3MG/KG)

GRUPOS

GM – MORFINA 2MG

GC – CETAMINA 0,4 MG/KG

GCM – 1MG DE MORFINA + 0,4 MG/KG DE CETAMINA

#### *Escala de Bromage*

- 1 -Ausência de bloqueio motor
- 2 -Pte eleva membro fletindo o joelho
- 3 Pte sem atividade motora evidente

#### **Escala de Sedação de Ramsay**

- 1 -Pte agitado pouco cooperativo
- 2 -Pte acordado e responsivo a comandos
- 3 Pte sonolento, com resposta a estímulo verbal
- 4 Pte sonolento, com resposta rápida a estímulo glabellar
- 5 Pte com resposta lenta a estímulo glabellar
- 6 Pte s/ resposta

**9.3 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO**

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

**TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO****I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE \_\_\_\_\_

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: \_\_\_\_\_ SEXO: M( ) F( )

DATA DO NASCIMENTO: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_ Nº: \_\_\_\_\_ APTO: \_\_\_\_\_

BAIRRO: \_\_\_\_\_ CIDADE: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_

TELEFONES: DDD (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

**2. RESPONSÁVEL LEGAL**

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador, etc): \_\_\_\_\_

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: \_\_\_\_\_ SEXO: M( ) F( )

DATA DO NASCIMENTO: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_ Nº: \_\_\_\_\_ APTO: \_\_\_\_\_

BAIRRO: \_\_\_\_\_ CIDADE: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_

TELEFONES: DDD (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

**II – DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**

TÍTULO DO PROTOCOLO DA PESQUISA: ANÁLISE COMPARATIVA DO PERFIL DE SEGURANÇA E EFICÁCIA ANALGÉSICA DA S(+)-CETAMINA COM OU SEM MORFINA NA ANESTESIA PERIDURAL PARA HISTERECTOMIA ABDOMINAL.

PESQUISADOR: Daniela Lima Chow Castillo

CARGO/FUNÇÃO: médica anesthesiologista

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA: 8097

UNIDADE HOSPITALAR: CENTRO CIRÚRGICO DO HOSPITAL WALDEMAR DE ALCÂNTARA

DURAÇÃO DA PESQUISA: 08 meses

A cirurgia para retirada do útero é chamada de histerectomia e normalmente é realizada com anestesia peridural, aquela que é feita nas costas e que deixa o corpo adormecido da cintura para baixo. Neste tipo de anestesia o remédio que deixa dormente é colocado no espaço que fica entre os ossos da coluna. A histerectomia é uma cirurgia que dói muito quando passa o efeito da anestesia. Para diminuir a dor depois que passa o efeito do remédio que adormece (anestésico local) sempre que se faz a cirurgia para retirada do útero juntamente com o remédio que anestesia (na mesma injeção) é colocado um remédio muito forte para diminuir a dor. Este remédio se chama morfina. A morfina é um remédio muito bom e que realmente melhora muito a dor depois que passa a anestesia. Mas tem alguns efeitos que ela provoca que incomodam, principalmente a coceira e a vontade de vomitar. Este estudo está sendo feito para ver se outro remédio, chamado s(+)-cetamina, que é um analgésico forte e também, como a morfina pode ser colocado na anestesia junto com o remédio para adormecer serve para diminuir a dor depois que passa o efeito da anestesia. O que nós estamos procurando ver é se a s(+)-cetamina tira a dor tão bem como a morfina, sem a coceira e vômitos que incomodam depois da cirurgia.

Todo procedimento ocorrerá como é feito normalmente no hospital para todas as pacientes que fazem este tipo de cirurgia. Você deverá se internar para a cirurgia, como de costume para qualquer operação. Você ficará em jejum após a meia-noite. A operação ocorrerá normalmente, a anestesia peridural iniciando às 08 horas. Durante o procedimento serão a pressão arterial e a frequência do coração. Logo após a aplicação da anestesia serão aplicados testes de sensibilidade usando algodão frio ou ponta de agulha aplicada delicadamente sob a pele para que se possa saber em que altura ficou sua anestesia. Imediatamente após o final da cirurgia será avaliado o grau de sonolência observando se responde a chamados e atende a pedidos simples. A dor será avaliada utilizando uma régua onde você poderá ver rostos felizes ou tristes e você apontará com o dedo qual o rosto mais parece no momento da avaliação. Estas avaliações serão repetidas 6 horas e 24 hora depois de terminada a sua cirurgia. Tudo será conduzido proporcionando o seu conforto. Não existe risco adicional nesta pesquisa, já que tanto a morfina como a s(+)-cetamina já são medicações utilizadas neste tipo de anestesia para este e outros tipos de cirurgias. Os benefícios esperados com a realização desta pesquisa são um melhor controle da dor depois da cirurgia para retirada do útero diminuindo os incômodos da morfina,

principalmente os vômitos e a coceira. Você estará sempre acompanhado por um médico. Esta pesquisa será realizada no Hospital Waldemar de Alcântara e sua segurança, sigilo e privacidade serão mantidos sempre. Você poderá se retirar da pesquisa a qualquer momento sem prejuízo para seu atendimento. O tempo de duração da pesquisa será de 24 horas para cada voluntário e oito meses de duração total. Caso aconteça alguma reação indesejável: tontura, visão borrada, alucinações ou outra aqui não relacionada e que tenha relação com algum dos remédios utilizados você terá total assistência médica pela pesquisadora. Se desejar maiores esclarecimentos, entrar em contato com a Dra Daniela Chow – tel: 99226212 - 32198339, ou Comitê de Ética em Pesquisa – tel 40098338.

**CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO** – Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

Data - \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Assinatura do voluntário: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador (carimbo): \_\_\_\_\_

C347s Castillo, Daniela Lima Chow

Análise comparativa do perfil de segurança e eficácia analgésica da s(+)-cetamina com ou sem morfina na anestesia peridural para histerectomia abdominal / Daniela Lima Chow Castillo. – Fortaleza, 2009.

81f. : il.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia.

1. Ketamina 2. Morfina 3. Bupivacaína 4. Analgesia I. Moraes, Maria Elisabete Amaral de (Orient.) II. Título.

CDD: 617.964