

MÁRIO JOSÉ DA CONCEIÇÃO

**Estudo aleatório e controlado para testar o
efeito profilático da S(+)-cetamina por via
peridural na dor pós-operatória de
pacientes pediátricos**

**Tese apresentada a Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências**

**Área de concentração: Anestesiologia
Orientador: Prof. Dr. Irimar de Paula Posso**

**São Paulo
2009**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Conceição, Mário José da

Estudo aleatório e controlado para testar o efeito profilático da S(+)
cetamina por via peridural na dor pós-operatória de pacientes pediátricos /
Mário José da Conceição. -- São Paulo, 2009.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São
Paulo.

Departamento de Cirurgia.

Área de concentração: Anestesiologia.

Orientador: Irimar de Paula Posso.

Descritores: 1.Dor pós-operatória 2.Preparações farmacêuticas

3.Anestesia regional 4.Anestesia peridural 5.Criança

USP/FM/SBD-484/09

DEDICATÓRIA

Essa tese é dedicada aos pequenos, porém bravos, pacientes que enfrentam diariamente às agruras das doenças cuja correção cirúrgica, única alternativa, lhes impõem sofrimento incompreensível para suas tenras cabeças, ainda que capazes de suportar, apesar de muito além do exigível de seus físicos na aurora da vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Irimar de Paula Posso, orientador, amigo há longo tempo, pela dedicação e por ter emprestado seu tempo orientando, corrigindo e sugerindo, para que esse trabalho pudesse ser concluído.

À disciplina de Anestesiologia, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na figura de seu titular Prof. Dr. José Otávio da Costa Auler Júnior e demais professores e funcionários, pela oportunidade e ensinamentos proporcionados para que essa pesquisa pudesse ser concluída.

Aos cirurgiões ortopedistas e funcionários do Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, SC, por sua compreensão e colaboração nas etapas de coleta dos dados deste trabalho.

Aos pais e responsáveis pelos pacientes por sua adesão ao termo de consentimento informado e permissão para o estudo aqui desenvolvido.

Ao Centro de Estudos Miguel Salles Cavalcante do Hospital Infantil Joana de Gusmão e seus funcionários, pelo suporte às minhas rotinas de trabalho.

A todos aqueles, enfim, que revisaram, sugeriram, leram e releeram ou de uma forma ou outra contribuíram no desenvolvimento desse trabalho.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª Ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

Lista de tabelas e figuras

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	8
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	9
3.1. Receptores NMDA.....	12
3.2. Expressão <i>C-FOS</i> e <i>C-JUN</i>	13
3.3. Cetamina.....	16
4. MÉTODOS.....	19
4.1. Distribuição dos pacientes e técnica anestésica.....	19
4.2. Critérios de inclusão.....	20
4.3. Critérios de exclusão.....	20
4.4. Avaliação da dor no período pós-operatório.....	23
4.5. Análise estatística.....	25
5. RESULTADOS.....	27
6. DISCUSSÃO.....	37
7. CONCLUSÕES.....	50
8. ANEXOS.....	51
9. REFERÊNCIAS.....	91

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS e SÍMBOLOS

AINEs	Antiinflamatórios não-esteróides
ASA	<i>American Society of Anesthesia</i>
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DP	Desvio padrão
EMLA	<i>Euthetic mixture of local anesthetics</i>
NMDA	Receptor N-metil-dimetil aspartato
SNC	Sistema nervoso central
SpO ₂	Saturação parcial de oxigênio
SRPA	Sala de recuperação pós-anestésica
USP	Universidade de São Paulo
VPO	Vômitos no pós-operatório
Ca ⁺⁺	Íon cálcio
h	Hora
kg	Quilograma
mg	Miligrama
Mg	Magnésio
ml	Mililitro
min	Minuto
pKa	Constante de dissociação iônica
>	Maior que
<	Menor que
µg	Micrograma

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estado físico dos pacientes dos dois grupos.....	27
Tabela 2 - Média e desvio padrão do tempo de duração da operação em minutos, da idade em anos e do peso em quilos dos pacientes dos dois grupos.....	28
Tabela 3 - Tempo em minutos para atingir 10 pontos pelo índice Aldrete-Kroulik e o número de pacientes de cada grupo que conseguiu atingir os 10 pontos pelo índice Aldrete-Kroulik nesses tempos.....	29
Tabela 4 - Média e desvio padrão da pressão arterial sistólica e da pressão arterial diastólica em mmHg, dos pacientes dos dois grupos de estudo, durante a anestesia.....	30
Tabela 5 - Procedimentos cirúrgicos e número de pacientes submetidos a cada procedimento cirúrgico nos dois grupos de estudo.....	32
Tabela 6 - Intervalo de tempo transcorrido entre o término do ato cirúrgico e o número de pacientes que necessitaram da primeira dose analgésica de resgate com morfina.....	33
Tabela 7 - Média e desvio padrão da intensidade da dor avaliada pela escala Oucher.....	34
Tabela 8 - Número de doses de morfina administradas nos pacientes de cada grupo, e a média e o desvio padrão do consumo total de morfina em µg nas primeiras vinte e quatro do período pós-operatório imediato, em cada grupo de estudo.....	35
Tabela 9 - Número de pacientes de cada grupo que apresentaram sedação, vômito e retenção urinária, em cada grupo de estudo.....	36

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Frequência cardíaca dos pacientes dos dois grupos de estudo, em batimentos por minuto, durante a anestesia.....	31
---	----

RESUMO

Conceição MJ. *Estudo aleatório e controlado para testar o efeito profilático da S(+)-cetamina por via peridural na dor pós-operatória de pacientes pediátricos*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 95p.

INTRODUÇÃO: A cetamina por via regional ou sistêmica melhora a analgesia pós-operatória. A hipótese testada nesse estudo foi a de que o uso profilático da cetamina S(+) por via peridural é melhor que a cetamina S(+) administrada por via venosa durante toda a anestesia, para o controle da dor pós-operatória em crianças submetidas a operações ortopédicas. **MÉTODOS:** 60 pacientes pediátricos foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos de 30 pacientes. Os pacientes do grupo I receberam por via peridural 1 ml.kg⁻¹ de ropivacaína a 0,2%, acrescida de 0,5 mg.kg⁻¹ de cetamina S(+). Os pacientes do grupo II receberam por via peridural a mesma dose de ropivacaína, e antes da incisão cirúrgica receberam por via venosa infusão contínua de cetamina S(+) na dose de 0,2 mg.kg⁻¹.h⁻¹, interrompida ao final da sutura da pele. A mesma técnica anestésica geral complementar foi utilizada para os dois grupos. A dor foi avaliada pela escala Oucher de faces. Também foi avaliado o tempo para a primeira dose do analgésico de resgate e o consumo de morfina nas primeiras 24 h. Os resultados receberam tratamento estatístico pelo teste “t” de *Student*, não pareado, para comparação entre os dados demográficos dos grupos, tempo de duração do ato cirúrgico e tempo para recuperação, o teste do Qui quadrado e o teste exato de Fisher para análise de dados não paramétricos, e o teste de análise de variância, para comparar os valores da pressão arterial e da frequência cardíaca. **RESULTADOS:** Não foram encontradas diferenças estatísticas quanto à intensidade da dor, o tempo para a primeira dose de analgésico de resgate e o consumo de morfina entre os grupos. O valor da frequência cardíaca foi estatisticamente maior no grupo II do que no grupo I. **CONCLUSÕES:** A intensidade da dor pós-operatória, o tempo para a primeira dose de analgésico de resgate e o consumo de morfina foi semelhante com o uso da cetamina S(+) por via peridural ou sistêmica. A incidência de efeitos adversos foi semelhante com o uso da cetamina por via peridural ou sistêmica, com exceção da frequência cardíaca que foi estatisticamente maior no grupo em que a cetamina S(+) foi empregada em infusão contínua por via venosa.

DESCRITORES: 1. Dor pós-operatória 2. Preparações farmacêuticas. 3. Anestesia regional 4. Anestesia peridural 5. Criança.

SUMMARY

Conceição MJ. *Randomised controlled trial to test the prophylactic effect of S(+)-ketamine on pediatric postoperative pain* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 95p.

INTRODUCTION: Ketamine by neuroaxial as well as intravenous route could improve postoperative analgesia. The hypothesis to be tested here was that the prophylactic epidural use of the S(+) ketamine, added to a local anesthetic solution, would improve postoperative pain control after orthopedic surgical procedures in pediatric patients, when compared to intravenous administration. **METHODS:** 60 pediatric patients were randomly assigned to one of two groups of 30 patients each named I, and II. Before the surgical incision the patients of group I, received by epidural route 1 ml.kg⁻¹ 0.2% ropivacaine and 0.5 mg.kg⁻¹ S(+) ketamine. Patients of group II received by epidural route the same ropivacaine dose and 0.2 mg.kg⁻¹h⁻¹ S(+) ketamine IV infusion through all surgical procedure long suspended after the skin suture. The same complement anesthesia technique was provided to all patients. The pain was assessed by Oucher scale, time elicited to first rescue analgesia and 24 h morphine consumption. All data were statistically managed as follow: "t" test for demographics, surgical procedure duration and time to postoperative recovery; square CHI and Fisher test for non-parametric data and ANOVA for comparing the values of arterial pressure and heart rate. **RESULTS:** there were no statistical differences on time elicited to the first rescue analgesia, degree of pain complaint or morphine consumption when compared groups I and II. Mild tachycardia was observed for group II with statistical differences when compared to group I (P<0.05). **CONCLUSION:** the time elicited to the first rescue analgesia, degree of pain complaint and morphine consumption were similar with S(+) ketamine, by epidural and intravenous either. The adverse effects incidence was similar except for the heart rate statistically higher for the group where S(+) ketamine was employed by continuous intravenous route.

KEYWORDS: 1. Postoperative pain 2. Pharmaceutic drugs 3. Regional anesthesia 4. Epidural anesthesia 5. Child.

1 - INTRODUÇÃO

O pós-operatório é o período do ato anestésico-cirúrgico caracterizado por relativo desconforto, especialmente quando a dor não é adequadamente controlada. Apesar do atual conhecimento da neurobiologia da nocicepção, o controle da dor no pós-operatório frequentemente é inadequado, embora existam fortes evidências que a analgesia eficiente reduz as complicações pós-operatórias e acelera a recuperação¹.

Existem muitas técnicas que podem garantir analgesia pós-operatória eficiente, incluindo a sistêmica com opióides, antiinflamatórios não esteróides, cetamina, entre outros. A modalidade, ou modalidades, empregadas para um paciente em particular, dependerá do risco associado ao benefício e das preferências do paciente. O ideal seria a incorporação dos analgésicos na forma de abordagem multimodal facilitando a recuperação do paciente após o ato cirúrgico².

A melhor recuperação do paciente, cuja dor pós-operatória foi tratada de forma adequada, deve-se, em grande parte, ao bloqueio das respostas reflexas somáticas e autonômicas, desencadeadas pelos estímulos nociceptivos³. O conforto, proporcionado pela ausência da dor, beneficia outras funções permitindo ao paciente tossir, respirar e mover-se com mais desembaraço.

Pesquisas, em animais, envolvendo o tratamento da dor, sugerem que o efeito das técnicas e fármacos analgésicos, podem ser mais eficientes

se administrados antes da ocorrência do estímulo nociceptivo, o que se denomina efeito preemptivo⁴. Vários estudos clínicos suportam esse conceito, utilizando técnicas anestésicas locais⁵, opióides por via sistêmica^{6,7}, opióides por via peridural⁸, cetamina⁹ ou regimes analgésicos balanceados¹⁰. Assinale-se que não existe unanimidade quanto a estes efeitos, principalmente no tocante aos opióides e anti-inflamatórios^{11,12}. Essa diferença talvez seja consequência da falta de observância à uniformização da metodologia, haja vista, a necessidade de método apropriado para estudar os efeitos preemptivos de um analgésico, caso ele venha a apresentar algum efeito que possa ser considerado como preemptivo¹³.

A analgesia preemptiva - do latim *praemere emptione* (comparar primeiro) – consiste no emprego das técnicas analgésicas antes do estímulo nociceptivo, como estratégia para se obter analgesia pós-operatória eficiente. A idéia é prevenir a hiperexcitabilidade reflexa que ocorre nos neurônios da medula espinhal, em resposta aos estímulos oriundos dos nociceptores periféricos¹⁴. Essa hiperexcitabilidade, ou sensibilização central como também é conhecida, prolonga e aumenta a sensibilidade ao estímulo doloroso, no ponto que sofreu a agressão e em uma área, mais ampla, ao seu redor. A esse fenômeno se denominou hiperalgesia.

Em virtude disso a dor pode surgir espontaneamente, ou estímulos que em condições normais seriam inócuos, passam a gerar dor, processo conhecido por alodínia. Estímulos repetidos evocam resposta progressiva na medula espinhal. Esse tipo de resposta amplia a intensidade da dor. Dessa forma, estendendo o conceito, uma analgesia efetiva, obtida antes do

estímulo nociceptivo, poderia reduzir o risco, por exemplo, da síndrome de dor crônica do pós-operatório¹⁵.

A sensibilização dos receptores da dor é o denominador comum de todos os tipos de dor inflamatória. Ainda que não se conheçam os fenômenos bioquímicos finais, responsáveis pela regulação funcional dos receptores nociceptivos sabe-se que várias substâncias excitatórias das fibras aferentes liberadas pelo estímulo doloroso atuam em receptores específicos desencadeando os processos nociceptivos.

Nos últimos anos, a sensibilização dos neurônios sensoriais da medula espinhal se converteu em fenômeno importante na transmissão da dor inflamatória. Essa observação levou a descoberta da participação no processo dos aminoácidos estimuladores glutamato e aspartato¹⁶. Abundantes na medula espinhal e nas fibras sensoriais periféricas, eles atuam via receptores N-metil-dimetil-aspartato (NMDA). Experimentalmente, estímulos repetidos e idênticos em fibras do tipo C, resultaram em resposta neuronal crescente, à medida que aumentava o número de estímulos, fenômeno conhecido como *wind-up*. Quando os receptores NMDA foram bloqueados, esse fenômeno foi inibido, não se observando aumento nas respostas neuronais à medida que os estímulos eram aumentados¹⁴. A estimulação dos receptores NMDA, portanto, amplifica e prolonga a resposta ao estímulo doloroso, podendo estar relacionada com a hiperalgesia central e com a dor pós-operatória.

Não existem fármacos em uso clínico capazes de bloquear os receptores NMDA, exceto a cetamina¹⁷. A cetamina é um anestésico

venoso, derivado da fenciclidina, com poder hipnótico e analgésico potentes. Em doses de 1 a 2 mg kg⁻¹ produz hipnose e boa anestesia cirúrgica para procedimentos de curta duração. A cetamina apresenta, no entanto, paraefeitos, que resultam de sua ação dissociativa sobre o sistema nervoso central (SNC) e de sua interferência com o sistema nervoso autônomo. Entre esses efeitos estão alucinações, sialorréia, rigidez muscular, taquicardia e hipertensão arterial¹⁸.

Acredita-se na hipótese de que a cetamina, quando utilizada em doses subhipnóticas (0,2 a 0,5mg.kg⁻¹), apresentaria efeitos colaterais atenuados, entretanto mantendo seus efeitos sobre os receptores NMDA¹⁹. Essa observação conduz a hipótese, de que a cetamina poderia bloquear via importante, por onde se propaga a dor, desencadeada pelo estímulo cirúrgico. Se o bloqueio for realizado antes do estímulo doloroso, é bastante provável que analgesia preemptiva possa ser obtida, resultando em melhor controle da dor no pós-operatório.

Em muitos países a cetamina disponível comercialmente, é mistura racêmica constituída pelos enantiômeros cetamina S(+), ou dextrocetamina, e R(-) em proporções iguais. Vários estudos em adultos compararam a eficácia e os efeitos colaterais da cetamina S(+) com a mistura racêmica. Entre os achados dessas investigações, verificou-se potência anestésica duas vezes superior em relação à mistura racêmica. Além disso, observaram-se também, menores efeitos psicomotores, menos sialorréia e período de recuperação mais rápido²⁰.

Como resultado, em outros países e no Brasil, disponibilizou-se comercialmente a cetamina S(+) substituindo a mistura racêmica. A cetamina S(+) está disponível como solução livre de conservantes e muitos estudos foram incapazes de demonstrar ação neurotóxica. Esses fatos podem conferir ao fármaco perfil e potencial para o tratamento da dor pós-operatória por via neuroaxial.

Estudos têm demonstrado a eficácia da cetamina no controle da dor do período pós-operatório em crianças, quando empregada no neuro-eixo, seja isoladamente, seja associada a anestésicos locais²¹. Outros estudos testaram a cetamina por diferentes vias de administração tais como a retal, intramuscular, intrarticular e intravenosa com a mesma finalidade, obtendo resultados promissores²².

A finalidade dos protocolos para estudo da analgesia é reduzir a intensidade da dor no pós-operatório e minimizar a prevalência de efeitos adversos, resultantes do emprego das técnicas e fármacos analgésicos, dessa forma melhorando o conforto do paciente naquele período. Além disso, o controle adequado da dor no pós-operatório é pré-requisito para os programas de reabilitação acelerando a recuperação. Erros conceituais sobre a aplicação apropriada de anestésicos e analgésicos continuam causando interpretações confusas sobre a real efetividade da analgesia preemptiva. Muitos estudos tem sido realizados com objetivo de comprovar a analgesia preemptiva, entretanto seus resultados não foram conclusivos.

Vários fármacos e técnicas são empregados para o controle da dor do período pós-operatório. Porém nenhum desses, ou dessas, se mostra eficaz

se empregado isolado. Antiinflamatórios não esteróides (AINEs) produziram analgesia insuficiente para bloquear todos os estímulos nociceptivos. A infiltração subcutânea da ferida operatória com anestésicos locais foi insuficiente para cobrir toda a área que envolveu a manipulação cirúrgica.

A utilização de medidas analgésicas uma única vez antes da incisão cirúrgica, foi incapaz de manter o efeito analgésico durante todo o procedimento. A analgesia peridural, sem complementação, mostrou-se insuficiente no bloqueio de todos os nervos envolvidos com a nocicepção advinda da área cirúrgica. Se o campo onde se realizou a operação cirúrgica é contemplado apenas com inervação segmentar, o uso de anestésicos locais por via peridural, subaracnóidea ou periférica mostrou-se promissor na obtenção de analgesia preemptiva.

Todavia em áreas com inervação múltipla torna-se necessária complementação analgésica, por exemplo, com opióides por via sistêmica. Com isso consegue-se redução da nocicepção não apenas segmentar, como também heterosegmentar. Entretanto o uso de opióides em altas doses conduz a efeitos adversos potencialmente graves como a depressão respiratória, ou indesejáveis, como prurido, retenção urinária, náuseas e vômitos.

A cetamina é um anestésico geral quando empregado em altas doses e apenas analgésico quando em baixas doses. Estudos concluíram que a cetamina é incapaz de bloquear impulsos aferentes primários para o tálamo²³, portanto por definição não pode ser considerado analgésico espinhal. Porém outros trabalhos demonstraram sua eficácia no tratamento

da dor de origem central e talâmica²⁴. Em pacientes portadores de disfunção cerebral observou-se diminuição acentuada do poder analgésico da cetamina²⁵. O mesmo se repetiu quando foram empregados modelos de animais descerebrados¹⁶. Esses fatos fazem crer que a cetamina funciona em centros supraespinhais como analgésico, e tem atuação central como agente anti-hiperalgésico²⁶.

Atualmente existem evidências suficientes para suportar o emprego combinado de uma anestesia/analgesia peridural atuando segmentarmente, e uma dose analgésica intravenosa de cetamina atuando heterosegmentarmente, administrada de forma contínua desde antes da incisão da pele até sua síntese completa, como forma apropriada para analgesia pós-operatória, evitando-se os possíveis efeitos adversos do uso intra-operatório de fármacos opióides.

2 - OBJETIVOS

1. Comparar a eficácia da cetamina S(+) usada durante a anestesia por via peridural ou venosa, para o controle da dor pós-operatória de cirurgias ortopédicas de membros inferiores, de pacientes pediátricos.

2. Comparar a incidência de efeitos adversos induzidos pela cetamina S(+) usada durante a anestesia por via peridural ou venosa, para o controle da dor pós-operatória de cirurgias ortopédicas de membros inferiores, em pacientes pediátricos.

3 - REVISÃO DA LITERATURA

Apesar dos esforços na busca de soluções, o controle da dor pós-operatória na criança, ainda gera uma série de dilemas terapêuticos que acabam comprometendo sua eficácia²⁷. Os pacientes pediátricos, em destaque aqueles em fase pré-escolar (de 1 a 7 anos de idade), são os que mais padecem dos efeitos da dor pós-operatória, quando comparados aos pacientes adultos²⁸.

Vários fatores podem estar implicados, tais como a incapacidade, nessa faixa etária, de exprimir e verbalizar suas queixas; o receio, dos profissionais que os tratam, de possível dependência aos analgésicos potentes; o desconhecimento das doses a serem empregadas, e a dificuldade de avaliação da intensidade da dor na criança²⁹. Associem a isso efeitos adversos graves, dose-dependentes, como a depressão respiratória. Esta pode ocorrer quando do emprego de doses elevadas de opióides, no caso de procedimentos cirúrgicos cujo pós-operatório envolve dores de grande intensidade.

Apesar do reconhecimento da importância do controle adequado da dor, estudos recentes encontraram setenta por cento de pacientes pediátricos padecendo dor de intensidade moderada a grave no pós-operatório³⁰. A abordagem atual, priorizando o conhecimento dos mecanismos centrais e periféricos envolvendo a transmissão dolorosa nociceptiva, fornece novas opções no manuseio para alívio eficiente da dor.

Nos dias atuais se prioriza a abordagem multimodal com combinação de fármacos analgésicos de diferentes classes farmacológicas, bem como diferentes técnicas de administração. As opções farmacológicas habitualmente usadas são opióides, AINEs, paracetamol e outros analgésicos não-opióides, isolados ou em combinação³¹. A combinação desses fármacos tem se mostrado eficiente no alívio da dor, reduzindo o consumo de opióides. Os fundamentos para a associação com os fármacos analgésicos não-opióides, é reduzir o consumo dos morfínicos e diminuir a gravidade, ou até mesmo abolir, os efeitos adversos dos opióides.

Cetamina, clonidina, gabapentina e outros fármacos com propriedades analgésicas tem tido boa aceitação e apresentado evidências positivas no tratamento da dor do pós-operatório. Os achados da literatura confirmam que a incorporação rotineira desses fármacos às técnicas analgésicas tem reduzido a necessidade do uso de opióides e melhorado a qualidade da analgesia pelo efeito sinérgico entre eles³².

A cetamina empregada antes da ocorrência do estímulo doloroso poderia permitir redução nas doses e na frequência de administração de analgésicos no período pós-operatório. Ao mesmo tempo, contribuiria para a redução de efeitos adversos potencialmente graves como a depressão respiratória, tornando-se ferramenta útil no controle terapêutico da dor pós-operatória dos pacientes pediátricos.

No tratamento da dor pós-operatória três conclusões importantes podem ser estabelecidas¹³ nas mudanças ocorridas no SNC, em vez de

apenas buscar o bloqueio dos estímulos sensoriais. A primeira seria suprimir ou atenuar as mudanças na excitabilidade dos neurônios centrais.

A segunda, corolário da primeira seria evitar a ocorrência da plasticidade neuronal. A sensibilização desses neurônios centrais, uma vez ocorrida, é difícil de suprimir, prejudicando o controle da dor. As evidências são muitas, indicando que as mudanças no SNC, provocadas pela excitabilidade das fibras não mielinizadas e condutoras do estímulo doloroso, conhecidas como fibras do tipo C, são mais bem controladas quando o estímulo nociceptivo ocorreu com essas fibras previamente bloqueadas. A dor, nessa situação, seria mais fácil de tratar.

A terceira seria que o tratamento da dor já estabelecida deve procurar não só bloquear os ramos aferentes, mas também os distúrbios simpáticos que podem perpetuar a desordem no SNC. Estímulos repetidos nas fibras do tipo C provocam alterações importantes no SNC, responsáveis pela manutenção e intensificação da dor pós-operatória.

Estudos que exploraram a farmacologia dos sistemas medulares nos estados dolorosos apontaram para grande número de substâncias excitatórias, como os aminoácidos glutamato e aspartato, e os peptídeos taquicinina, calcitonina, somatostatina, polipeptídeo vasoativo intestinal, galanina, bombesina e neurotensina³³, presentes nas fibras aferentes e liberados quando do estímulo doloroso. Alguns antagonistas de receptores destas substâncias já foram desenvolvidos permitindo a avaliação da ação delas e outros permanecem em fase experimental.

3.1 - Receptores NMDA

Um dos elos fundamentais na cadeia da dor aguda são os receptores NMDA³⁴. Os aminoácidos glutamato e aspartato são abundantes na medula espinhal e num grande número de fibras sensoriais periféricas. Eles são encontrados também em 90% das fibras contendo substância P. Sua ação farmacológica se desencadeia por estimulação dos receptores NMDA. Supõe-se que além do glutamato e aspartato, outros aminoácidos excitatórios das fibras aferentes, já citados, atuem também nos receptores NMDA, com ação nos eventos pós-sinápticos da medula espinhal³³.

Na verdade as condições para ativação dos receptores NMDA são complexas e dependentes de ativação constante, e repetida, provocada pela atividade das fibras do tipo C. A ativação do receptor NMDA necessita, além da liberação do glutamato, da presença de glicina e de mecanismos de remoção do íon magnésio (Mg^{++}) que normalmente bloqueia o canal. Esse bloqueio do canal significa que mesmo o glutamato ligado ao receptor NMDA, será incapaz de ativar o neurônio se não houver influxo de íons.

O bloqueio será removido pela despolarização adequada da membrana, possivelmente pela co-liberação de taquicininas pelas fibras C. Os peptídeos após interação com os receptores de neurocininas produzem uma lenta despolarização somatória a qual libera o canal dos receptores NMDA³⁵. Uma vez aberto o canal, inicia-se maciça despolarização neuronal que resulta no influxo do íon cálcio (Ca^{++}) para dentro da célula. Dessa forma se o estímulo nas fibras C for mantido, ou sua frequência e intensidade forem suficientes, o receptor NMDA se tornará ativado com o

resultante prolongamento e ampliação da resposta sensitiva. Esse mecanismo poderia estar na raiz de muitas das formas de hiperalgesia³⁶.

O aumento do influxo do Ca^{++} , nos neurônios pós-sinápticos, resulta ainda na síntese de óxido nítrico pela ativação da enzima óxido nítrico sintetase, que alimentaria de forma retrógrada os neurônios espinhais, para os sítios pré-sinápticos, aumentando a liberação do neurotransmissor¹⁵. Os antagonistas dos receptores NMDA, como a cetamina, tem o potencial não apenas de abolir a dor, mas também de prevenir ou bloquear, os estados de hipersensibilidade central.

3.2 - Expressão de *C-FOS* e *C-JUN*

C-FOS e *C-JUN* são classes de genes que aparecem rápida e transitoriamente, nas células do SNC, como consequência da ativação direta dos neurônios pós-sinápticos por estímulos contínuos aferentes. Estímulos não-nociceptivos, ao contrário, tem efeito muito pequeno na expressão desses genes, que são códigos para as proteínas *FOS* e *JUN* respectivamente. *FOS* e *JUN* formam parte de um complexo genético com poder para controlar outros genes, cujo produto pode determinar mudanças prolongadas na excitabilidade neuronal³⁷. Por esse processo, os neurotransmissores associados com os mecanismos de nocicepção como o glutamato, substância P e outros, ativam o *C-FOS*, pelo aumento da concentração do Ca^{++} nos neurônios pós-sinápticos, formando-se em decorrência a proteína *FOS*. Está bem estabelecido que os estímulos dolorosos podem produzir indução genética nos neurônios espinhais. O

influxo do Ca^{++} nos neurônios pós-sinápticos, desencadeado pela ativação do receptor NMDA, pode ser um dos mecanismos implicados nesse processo³⁸. Algumas pesquisas demonstraram a importância da expressão dos genes, *C-FOS* e *C-JUN*, pela ativação do receptor NMDA, no mecanismo da dor³⁹.

Os neurônios *FOS* positivos são encontrados nas lâminas 1, 2 e 5 da raiz dorsal, que recebem os estímulos das fibras do tipo C e A delta. Logo, supõe-se que os estímulos conduzidos por fibras não-mielinizadas do tipo C e fibras mielinizadas tipo A delta, sejam os mediadores do aparecimento dos genes *C-FOS*. As fibras do tipo C são topograficamente bem organizadas e a expressão genética nos neurônios da raiz dorsal está intimamente relacionada com os pontos de estimulação periférica, sendo possível até prever o tipo de tecido que foi estimulado, se foi pele, músculo ou víscera⁴⁰.

A estimulação dolorosa se acompanha dessas mudanças rápidas, nos genes dentro dos neurônios pós-sinápticos da raiz dorsal, que persistem por várias horas após o estímulo. Alguns estudos concluíram que opióides e anestésicos locais quando administrados antes da ocorrência do estímulo doloroso, reduzem a geração da proteína *FOS* de maneira dose dependente, porém quando administrados após o dano tecidual foram ineficazes para reduzir a produção da proteína *FOS*⁴¹. Estudos conduzidos em animais, empregando anestésicos inalatórios tais como o óxido nítrico e halotano, foram incapazes de demonstrar sua eficácia no bloqueio da

produção de proteína *FOS*, mesmo quando administrados antes da ocorrência do dano tecidual⁴².

O bloqueio prévio dos receptores NMDA poderia ser responsável por redução na geração da proteína *FOS* na medula espinhal. No entanto isto não foi verificado de forma conclusiva na maioria dos estudos experimentais. Nesses estudos o antagonismo dos receptores NMDA interferiu com a produção de *FOS*, porém as respostas diferem de acordo com o estímulo experimental que foi empregado³⁷. O contrário ocorreu com o emprego de alfa₂ agonistas, como a medetomidina. Essa classe de fármacos suprimiu de forma importante a geração da proteína *FOS* na medula espinhal, quando administrados alguns minutos antes da estimulação nociceptiva, porém não apresentaram nenhum efeito se administrados após o estímulo doloroso⁴³.

Estudos futuros acerca da importância dos genes *C-FOS* na transmissão dolorosa poderão fornecer substratos novos, e mais racionais, para o emprego de técnicas anestésicas e analgésicas preemptivas. Até agora, do ponto de vista clínico, tem-se sugerido que o bloqueio dos receptores NMDA, quando realizado antes do estímulo nociceptivo, potencialmente teria a propriedade de diminuir a intensidade da dor no período pós-operatório. É provável que essa sugestão esteja ligada a menor sensibilização no corno dorsal da medula e menores alterações no SNC. Outros estudos comparativos, nos quais o bloqueio dos receptores NMDA foi realizado depois de ocorrido o estímulo doloroso, não apresentaram resultados tão eficientes com respeito à analgesia⁴⁴.

3.3 - Cetamina

A cetamina foi usada pela primeira vez em humanos em 1966. Ela é o composto (R,S)-2-(O-cloro fenil)-2-metilamino ciclohexanona, com peso molecular de 238, hidrossolúvel e com pKa 7,5. No início foi utilizada, na forma de mistura racêmica, contendo cinquenta por cento de cada um de seus dois isômeros, como anestésico venoso, exibindo bom efeito hipnótico e analgésico ambos com duração variável⁴⁵. Seu uso foi limitado em virtude de seus efeitos adversos, sobretudo no sistema nervoso autônomo, tais como: hipertensão, taquicardia, broncodilatação e sialorréia. Em outras áreas do SNC a cetamina causa euforia, alucinações, e discinesia. Esses efeitos adversos obrigavam à associação da cetamina a outros fármacos, como benzodiazepínicos, para atenuação dos mesmos.

A descoberta do papel dos receptores NMDA na dor aguda, a propriedade da cetamina de bloqueá-los, o isolamento e colocação no mercado farmacêutico do isômero S+ da cetamina, fizeram ressurgir o interesse pelo emprego desse fármaco como adjuvante no tratamento das dores, tanto agudas quanto crônicas²².

A cetamina age na área fenciclidínica do complexo canal-receptor NMDA, exercendo papel eficiente de antagonista não-competitivo. O resultado é o efeito analgésico potente, mesmo em doses sub-anestésicas^{40,46}. Além disso, a cetamina possui também ação comprovada em diversos outros receptores tais como muscarínicos, nicotínicos, opióides mu, delta e kapa, monoaminérgicos e canais de cálcio voltagem-

dependentes. Exerce ainda bloqueio nos canais de sódio do SNC e do sistema nervoso periférico⁴⁷.

A molécula de cetamina apresenta quiralidade produzindo dois isômeros ópticos: o isômero R(-) e o isômero S(+) da cetamina, este último com maior estereoespecificidade pelo receptor fenciclidina do canal NMDA. O isômero S(+) inibe de maneira não-competitiva a ativação do canal pelo glutamato. O isômero S(+) possui propriedades analgésicas e anestésicas mais potentes, clínica e experimentalmente, chegando a ser o dobro daquelas apresentadas pela mistura racêmica, bem como seus efeitos psicomiméticos e hemodinâmicos são menos intensos, se comparados à mistura racêmica⁴⁸. Entretanto seu perfil farmacológico é semelhante ao isômero R(-) e à cetamina racêmica⁴⁹. Essa característica garante a utilização, com eficácia comprovada, seja por via venosa ou por via subaracnóidea e peridural, no bloqueio dos estímulos aferentes das fibras tipo C que atuam via receptores NMDA^{50,51}.

Outras substâncias capazes de bloquear receptores NMDA são conhecidas, mas nenhuma autorizada para uso em seres humanos em virtude dos efeitos tóxicos já comprovados e outras possíveis repercussões ainda desconhecidas.

A cetamina S(+) vem sendo utilizada no tratamento da dor do período pós-operatório de crianças em idade pré-escolar, seja por via venosa⁵² quanto no neuro-eixo⁵³. Também foi associada a outros métodos analgésicos, dentro da visão multimodal do tratamento da dor⁵⁴. Nesses

estudos a cetamina mostrou-se eficiente no tratamento da dor pós-operatória, observando-se menor consumo de opióides. Entretanto o efeito preemptivo do fármaco ainda carece de comprovação inequívoca. Talvez a metodologia empregada possa ter tido alguma influência nos resultados obtidos, quanto a esse aspecto. Porém a cetamina associada a outros analgésicos, revelou-se componente importante na abordagem multimodal da dor e já desponta como importante adjuvante no controle da dor tanto aguda quanto crônica, seja em crianças ou em pacientes adultos.

4 - MÉTODOS

Na elaboração do protocolo para esse estudo e na organização do método, foram adotadas as normas éticas para pesquisa com seres humanos definidas pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, e outras elencadas nas Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde, além de observados os aspectos éticos e morais envolvendo a pesquisa científica com seres humanos^{55,56,57}.

O projeto da pesquisa foi submetido e aprovado pelos Conselhos de Ética do Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, SC e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. Os responsáveis pelos pacientes envolvidos nesse estudo assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo B), por ocasião da consulta pré-anestésica. Tanto a cetamina S(+) a 5% quanto a ropivacaína a 0,2% utilizadas nesse estudo, estão comercialmente disponíveis no país.

4.1 - Distribuição dos pacientes e técnica anestésica

Foram estudados 60 pacientes, com idade mínima de 5 anos e máxima de 7 anos, estado físico ASA I ou II, (Anexo C) submetidos a procedimentos cirúrgicos ortopédicos nos membros inferiores. Foram adotados os seguintes critérios para a inclusão ou exclusão dos pacientes no estudo:

4.2 - Critérios de inclusão

1. Pacientes pediátricos com idade de 5 a 7 anos.
2. Escalados para cirurgias eletivas ortopédicas dos membros inferiores.
3. Estado físico ASA I ou II, de acordo com a classificação da ASA (*American Society of Anesthesiology*).

4.3 - Critérios de exclusão

1. Portadores de co-morbidades de qualquer etiologia.
2. Pacientes que necessitaram qualquer tipo de medicação pré-anestésica.
3. Recusa por parte dos pais ou responsáveis ou pelo próprio paciente.
4. Pacientes que tiveram qualquer tipo de complicação envolvendo técnicas anestésicas.
5. Pacientes com história de distúrbios do sono, alterações psiquiátricas ou hiperatividade.

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente, com utilização da técnica da tabela de números aleatórios e envelope lacrado, em dois grupos de 30 pacientes cada, nomeados de grupos I e II, constituídos da seguinte forma:

Grupo I: 30 pacientes receberam por via peridural o anestésico local ropivacaína a 0,2%, na dose de 1 ml.kg^{-1} acrescido de cetamina na dose de $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ por via peridural. O volume do anestésico local foi aquele considerado satisfatório para o procedimento cirúrgico e compatível com os limites impostos pelo peso do paciente e idade, limitando-se a massa total de ropivacaína a no máximo 3 mg.kg^{-1} .

Grupo II: 30 pacientes receberam por via peridural o anestésico local ropivacaína a 0,2%, na dose de 1 ml.kg^{-1} , e por via venosa foi associada infusão contínua de cetamina na dose de $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, administrada com bomba de infusão de seringa. A infusão da cetamina iniciava antes do início do procedimento cirúrgico e terminava quando a sutura da ferida operatória, incluindo a pele, estivesse completa. O volume do anestésico local, a exemplo do grupo I, foi aquele considerado satisfatório para o procedimento cirúrgico e compatível com os limites impostos pelo peso do paciente e idade, limitando-se a massa total de ropivacaína a no máximo 3 mg kg^{-1} .

Na sala de operações todos os pacientes tiveram veia puncionada com cateter de vialon diâmetro 24G, na face anterior do antebraço, dorso da mão, ou dorso do pé. O local para a punção venosa era escolhido com a criança acordada, após exame das regiões, escolhendo-se a veia que oferecesse melhor visualização e diâmetro. Sobre essa região era aplicada uma camada de uma mistura eutética dos anestésicos locais prilocaína e lidocaína (EMLA) e mantida sobre o local da punção por 30 min com curativo fechado. Após a indução anestésica o cateter diâmetro 24G era substituído por outro cateter com diâmetro 20G.

A indução anestésica foi realizada por via venosa com o hipnótico propofol na dose de 3 mg.kg^{-1} associado à atropina na dose de $0,01 \text{ mg.kg}^{-1}$. O relaxamento muscular para facilitar a intubação traqueal e manuseio cirúrgico trans-operatório, foi feito com o besilato de atracúrio na dose de $0,4 \text{ mg.kg}^{-1}$. A manutenção da anestesia foi realizada com isoflurano e óxido nitroso a 50%, em oxigênio. Não foram utilizados opióides para evitar

potenciais influências dessa classe de fármacos nos resultados. O isoflurano foi vaporizado por vaporizador calibrado, em concentração de até uma vez e meia a concentração alveolar mínima. A concentração inspirada de isoflurano foi monitorada de forma contínua com analisador de gases. Os pacientes foram ventilados por sistema de anestesia com absorvedor de dióxido de carbono e ventilação mecânica com pressão positiva controlada a pressão.

A punção, para o acesso ao espaço peridural, foi realizada no espaço intervertebral L₂-L₃ empregando agulha diâmetro 18G pediátrica, tipo Weiss. A incisão cirúrgica, para ambos os grupos foi permitida após 30 min da injeção peridural dos fármacos. Durante o ato operatório os pacientes tiveram monitoradas a pressão arterial sistólica e diastólica, a frequência cardíaca, a saturação de oxigênio (SpO₂), e a taxa expirada de dióxido de carbono (capnografia) a cada 5 min. Na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) foram monitorados os mesmos parâmetros, exceto a capnografia que passou a ser monitorada a cada 15 min.

A alta da SRPA obedeceu a dois critérios já estabelecidos na Instituição: 1. Obtenção de 10 pontos no índice de Aldrete-Kroulik⁵⁸ (Anexo D); 2. Tempo mínimo de duas horas de permanência na SRPA após o término do ato cirúrgico. A presença de um dos pais foi permitida durante a internação na SRPA. Após a alta da SRPA e retorno ao leito, os pacientes tiveram monitorados os sinais vitais, a cada hora, de acordo com a prescrição.

Após a interrupção da administração dos anestésicos inalatórios e da infusão contínua de cetamina, foi anotado o tempo para despertar, considerando-se como despertar a abertura espontânea dos olhos, choro, manifestação verbal e movimento voluntário dos membros.

Foi também observada a presença ou não de agitação, caracterizada por desassossego, irritabilidade, choro incontrolável, desobediência a comandos. As mesmas observações com respeito à agitação foram conduzidas na SRPA, observando-se o tempo de duração até o paciente mostrar-se calmo e cooperativo. Nos casos de agitação grave ou delírio, estava prevista a administração de midazolam na dose de $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$.

Após a indução anestésica todos os pacientes receberam analgesia padronizada, composta de dipirona 15 mg.kg^{-1} e cetorolaco $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$. A todos os pacientes foi administrado $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ de dexametasona associada a $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ de ondansetrona, com a finalidade de diminuir a prevalência de náuseas e vômitos no pós-operatório (VPO), conforme rotina adotada na Instituição.

4.4 - Avaliação da dor no período pós-operatório

Todos os pacientes foram acompanhados na SRPA e enfermaria cirúrgica, por pessoal técnico que desconhecia os fármacos ou técnicas anestésicas empregadas, sendo avaliada a presença e a intensidade da dor, o tempo transcorrido entre o fim do ato cirúrgico e a primeira dose do analgésico de resgate e os efeitos adversos:

1. Presença de dor: foi pesquisada pela informação verbal espontânea. No caso de não haver manifestação espontânea estimulava-se a informação com pergunta direta sobre a ocorrência ou não de dor. Essa avaliação foi realizada a cada 20 min durante a permanência na SRPA. Nas primeiras 6 horas de período pós-operatório, na unidade de internação, a avaliação foi realizada a cada hora. Após esse tempo, foi realizada a cada 4 horas até completar 24 horas do período pós-operatório.

2. Intensidade da dor: a intensidade foi avaliada pelo emprego da escala visual analógica para dor Oucher⁵⁹ (Anexo E) por membro da equipe de enfermagem previamente treinado. Caso a intensidade dolorosa ultrapassasse o grau 30, na escala Oucher, cujo valor máximo era de 100 graus, era aplicada dose de morfina $1\mu\text{g.kg}^{-1}$ em *bolus* por via venosa. Em ficha apropriada era anotado o consumo total de morfina no período de 24 horas do pós-operatório.

3. Tempo transcorrido entre o fim do ato cirúrgico e a primeira dose do analgésico de resgate: o tempo que transcorreu entre o fim do ato cirúrgico e a aplicação da primeira dose de morfina foi aquele anotado na ficha de coleta de dados do período pós-operatório. (Anexo G)

4. Efeitos adversos: a presença de efeitos adversos como agitação, delírio, náuseas, vômitos e sonolência.

A decisão de administrar fármacos analgésicos foi tomada pela equipe encarregada do pós-operatório, de acordo com as prescrições e sem a interferência dos pesquisadores. Os dados coletados foram anotados em

fichas individualizadas especialmente desenvolvidas para a coleta desses dados. (Anexos F e G)

A pressão arterial sistólica e diastólica, bem como a frequência cardíaca foram medidas a cada 5 min durante o perioperatório; a cada 15 min na SRPA; e a cada 120 min na unidade de internação.

4.5 - Análise estatística

O número de pacientes foi fixado a partir de cálculo do tamanho da amostra que considerando estudos prévios^{60,61}, determinou a necessidade de 30 pacientes por grupo ($\alpha = 0,80$, $\beta = 0,05$), para demonstrar que a cetamina poderia apresentar 36% menos prevalência de dor. Os resultados obtidos receberam tratamento estatístico, e foram apresentados na forma de números de pacientes ou média \pm DP conforme indicado. Os seguintes testes foram efetuados na comparação dos resultados:

1. Teste “t” de *Student*, não pareado, para comparação entre os dados demográficos dos grupos, tempo de duração do ato cirúrgico e tempo para recuperação, escores da escala Oucher, consumo e doses de morfina.

2. Método do X^2 (Qui quadrado) para análise de dados não paramétricos como ocorrência ou não de agitação, e/ou outros efeitos adversos, bem como o estado físico entre os dois grupos.

3. Teste de análise de variância (ANOVA), com correção, aplicado em separado para cada grupo de estudo, com a finalidade de comparar os valores da pressão arterial sistólica e diastólica, bem como da frequência

cardíaca. No caso de constatada diferença significativa foi complementado pelo teste de comparações múltiplas.

Os valores para $p < 0,05$ foram fixados como significativos. Para a confecção de gráficos, foram utilizadas as médias das variáveis estudadas.

5 - RESULTADOS

Os dados serão apresentados em tabelas e gráficos e sempre que possível os números absolutos, os valores da média e do desvio padrão.

Nos anexos I a T estão os resultados para cada paciente dos dois grupos.

A tabela 1 permite verificar que houve uma distribuição de modo semelhante dos pacientes nos dois grupos de estudo quanto ao estado físico, não tendo sido encontrada diferença estatística significativa entre os grupos, porém a diferença em relação ao estado físico foi estatisticamente significativa, com a maioria absoluta dos pacientes incluídos no grau I da escala de avaliação do estado físico.

Tabela 1 – Estado físico dos pacientes dos dois grupos.

Estado físico	Grupo I	Grupo II
ASA I	26	27
ASA II	4	3

p=0,0158

A tabela 2 permite constatar que houve uma distribuição bastante semelhante dos pacientes dos dois grupos quanto à duração da operação, a idade e o peso, não tendo sido encontrada diferença estatística significativa entre eles.

Tabela 2 – Média e desvio padrão do tempo de duração da operação em minutos, da idade em anos e do peso em quilos dos pacientes dos dois grupos.

	Grupo I	Grupo II	
Duração da operação	99±11,64	99±11,68	p=0,126
Idade	6±0,89	6±0,84	p=0,126
Peso	18±7,72	18±7,12	p=0,679

A análise da tabela 3 permite averiguar que houve uma distribuição bastante semelhante dos pacientes dos dois grupos quanto ao tempo que levaram para atingir 10 pontos pelo índice de recuperação de Aldrete e Kroulik, não tendo sido encontrada diferença estatística significativa entre eles.

Tabela 3 - Tempo em minutos para atingir 10 pontos pelo índice Aldrete-Kroulik e o número de pacientes de cada grupo que conseguiu atingir os 10 pontos pelo índice Aldrete-Kroulik nesses tempos.

Tempo	Grupo I	Grupo II
15	10 pacientes	10 pacientes
30	16 pacientes	14 pacientes
Mais de 30	04 pacientes	06 pacientes

p=0,526

Também não foi encontrada diferença estatística significativa com relação aos valores da pressão arterial entre os grupos, como pode ser verificado pela análise da tabela 4.

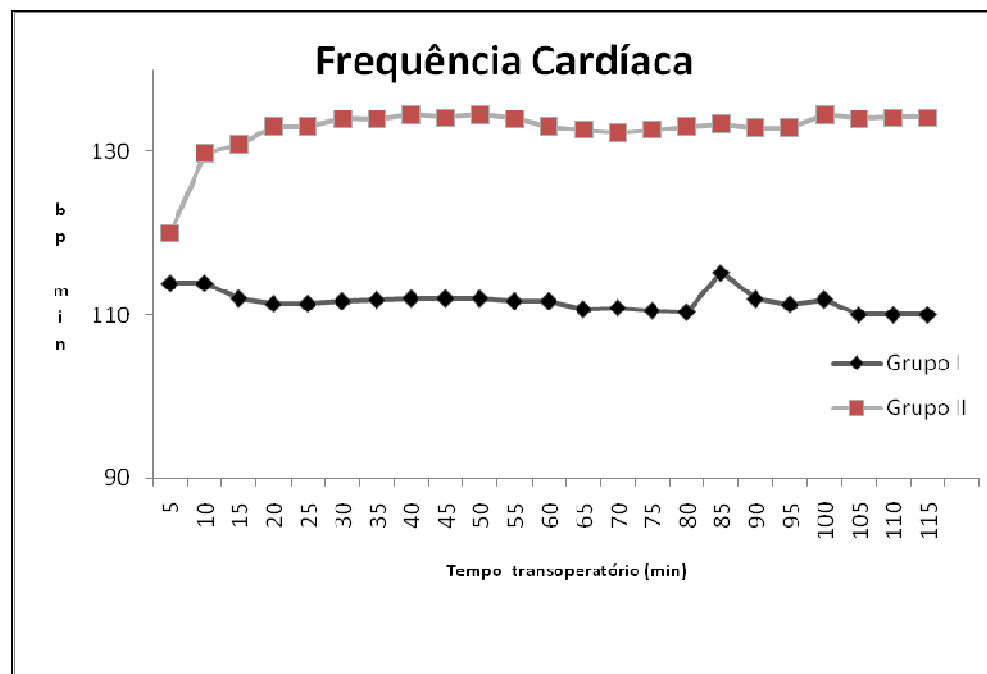
Tabela 4 - Média e desvio padrão da pressão arterial sistólica e da pressão arterial diastólica em mmHg, dos pacientes dos dois grupos de estudo, durante a anestesia.

Pressão arterial	Grupo I	Grupo II
Sistólica	108,39±3,85	110,69±2,30
Diastólica	45,70±1,67	45,71±1,46

p=2,68

Entretanto taquicardia de intensidade moderada foi observada nos pacientes do grupo II e a diferença dos valores foi estatisticamente significativa quando comparados aos do grupo I, como se pode confirmar pela análise da figura 1.

Figura 1 - Frequência cardíaca dos pacientes dos dois grupos de estudo, em batimentos por minuto, durante a anestesia.



P=1,74

bp mim = batimentos por minuto

O exame da tabela 5 permite verificar que a distribuição dos procedimentos cirúrgicos nos dois grupos foi bastante homogênea, sendo a osteotomia de fêmur ou tíbia o procedimento mais frequente e a osteosíntese de fratura o procedimento menos realizado nos dois grupos.

Tabela 5 – Procedimentos cirúrgicos e número de pacientes submetidos a cada procedimento cirúrgico nos dois grupos de estudo.

Procedimento cirúrgico	Grupo I	Grupo II
Osteotomia de femur ou tibia	11	10
Ressecção de osteocondroma	6	8
Epifisiodesse	9	9
Osteosíntese de fratura	4	3
Total	30	30

O tempo médio transcorrido entre o fim do ato cirúrgico e a primeira dose do analgésico de resgate, foi de $7,76 \pm 0,17$ h para o grupo I e $7,23 \pm 1,96$ h para o grupo II. Não foi identificada diferença estatística significativa entre os dois grupos, como pode ser visto pela análise da tabela 6.

Tabela 6 - Intervalo de tempo transcorrido entre o término do ato cirúrgico e o número de pacientes que necessitaram da primeira dose analgésica de resgate com morfina.

Intervalo de tempo	Grupo I	Grupo II
Menos de 2 h	Nenhum	Nenhum
3 h	Nenhum	Nenhum
4 h	Nenhum	Nenhum
5 h	Nenhum	2
6 h	5	3
7h	5	5
8 h	18	19
Mais de 8 h	2	1
Média	$7,76 \pm 0,17$	$7,56 \pm 1,23^*$

* $p=0,848$

A análise da tabela 7 permite verificar que a intensidade da dor avaliada pela escala Oucher foi semelhante nos dois grupos, não sendo observada diferença estatisticamente significativa quando comparados os dois grupos.

Tabela 7- Média e desvio padrão da intensidade da dor avaliada pela escala Oucher.

	Grupo I	Grupo II
Média	12,88	12,63
Desvio padrão	4,75	4,70

p=0,254

A análise da tabela 8 permite verificar que o número de doses de morfina que foram administrados em cada grupo foi muito semelhante, e que não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao total de morfina consumida nas primeiras vinte e quatro horas, quando se comparou os dois grupos.

Tabela 8 - Número de doses de morfina administradas nos pacientes de cada grupo, e a média e o desvio padrão do consumo total de morfina em μg nas primeiras vinte e quatro do período pós-operatório imediato, em cada grupo de estudo.

Doses	Grupo I	Grupo II
1	8	7
2	21	21
3	1	2
4	Nenhum	Nenhum
Consumo morfina	45,53μg±22,13	49,73μg±18,12*

*p=0,80

Embora nenhuma das crianças tenha apresentado efeitos adversos graves a tabela 9 permite verificar que no período pós-operatório foi observada sedação em 1 paciente do grupo I e em 2 pacientes do grupo II; e que vômitos foram observados em 1 paciente do grupo I e em 2 do grupo II. Para esses dados não foi observada diferença estatística significativa entre os dois grupos. Não foi observada retenção urinária em nenhum dos pacientes de ambos os grupos. Nenhum outro efeito adverso foi relatado. Todos os pacientes iniciaram ingestão de líquidos 2 h após o término da operação.

Tabela 9 – Número de pacientes de cada grupo que apresentaram sedação, vômito e retenção urinária em cada grupo de estudo.

	Grupo I Número de pacientes	Grupo II Número de pacientes
Sedação	1	2*
Vômito	1	2*
Retenção Urinária	Nenhum	Nenhum

*p=0,158

6 - DISCUSSÃO

No presente estudo optou-se pela não utilização de opióides como fármacos adjuvantes na técnica anestésica. A técnica utilizada foi a indução anestésica venosa usando apenas propofol como hipnótico, besilato de atracúrio para o relaxamento muscular e a manutenção anestésica com isoflurano e óxido nitroso. Essa conduta teve o intento de evitar potenciais influências dos opióides nos resultados.

A punção peridural, em todos os pacientes, foi realizada no espaço intervertebral L₂-L₃ empregando agulha calibre 18G pediátrica, tipo Weiss e a dose do anestésico local ropivacaína foi igual para todos os pacientes, tendo-se o cuidado de que o volume do anestésico local fosse suficiente para o procedimento cirúrgico e compatível com os limites impostos pelo peso e idade do paciente, limitando-se a massa total de ropivacaína no máximo a 3 mg.kg⁻¹, como forma de prevenção do aparecimento de possíveis efeitos adversos desse fármaco.

Não foi incluído grupo controle sem o uso da cetamina S(+), pois o objetivo do estudo foi avaliar se a analgesia proporcionada pela cetamina S(+) por via peridural era maior, semelhante ou menor do que a proporcionada por esse fármaco infundido continuamente por via venosa, uma vez que estudos prévios já haviam demonstrado cabalmente a ação analgésica dos bloqueadores NMDA, como a cetamina, ou seu isômero S(+), na dor pós-operatória, tanto por via neuroaxial quanto venosa^{52,60,61,62}.

Aspecto a ser considerado no método utilizado, e que pode ter interferido nos resultados, foi o emprego do anestésico local ropivacaína no espaço peridural. Ressalve-se, entretanto que todos os pacientes foram tratados da mesma forma. A escolha da ropivacaína deveu-se ao fato de sua menor cardiotoxicidade, quando comparada à mistura racêmica da bupivacaína^{63,64}. A eficácia analgésica da ropivacaína é idêntica a da bupivacaína racêmica, com vantagem adicional de proporcionar menor bloqueio motor⁶⁵.

A administração de anestesia regional antes do ato cirúrgico é técnica amplamente aceita como segura e eficaz no provimento de analgesia perioperatória, reduzindo o consumo de anestésicos, bem como o de analgésicos no período pós-operatório⁶⁶. O tempo muito mais longo para a solicitação da primeira dose de resgate, na presente pesquisa, talvez possa ser creditado ao anestésico local usado na anestesia peridural, embora os trabalhos clínicos mostrem que a duração da analgesia após o uso de ropivacaína a 0,2%, no neuro-eixo de pacientes pediátricos, normalmente é de 3 a 4 h⁶⁷. Em concentração de 0,5% todavia, existem relatos de analgesia com duração superior a 20 h⁶⁷. Quando a mistura racêmica da cetamina, em doses de 0,25 mg.kg⁻¹, foi associada à ropivacaína 0,25%, relatou-se tempos prolongados de analgesia, também superiores a 20 h²¹. Como no presente estudo não se optou pela utilização de grupo controle só com ropivacaína, a possível avaliação é baseada naquela da literatura referenciada, em que pacientes receberam ropivacaína a 0,25% no neuro-eixo.

Outro aspecto metodológico que merece destaque é o fato de que os pacientes dos dois grupos, depois da indução da anestesia e antes do início da operação, receberam dipirona na dose de 15 mg.kg^{-1} e cetorolaco na dose de $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$. Essa conduta terapêutica foi tomada em obediência a protocolo de analgesia padronizado na Instituição em que se realizou o estudo, para todos os pacientes submetidos ao tipo de operações aqui estudadas. Todos os pacientes também receberam $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ de dexametasona associada a $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ de ondansetrona, procedimento também padronizado na Instituição em que foi realizado o estudo, com a finalidade de prevenir as náuseas e vômitos no período pós-operatório.

O emprego da dipirona, do cetorolaco e da dexametasona, logo após a indução anestésica, podem ter atenuado a intensidade da dor no período pós-operatório, mas como foram aplicados nas mesmas doses por quilo em todos os pacientes dos dois grupos estudados, o efeito analgésico induzido por esses fármacos não invalida o objetivo da comparação entre o uso da cetamina S(+) por via venosa ou neuroaxial, sobretudo se for considerado o tratamento da dor pós-operatória de forma multimodal.

Os corticoesteróides tem efeitos analgésicos conhecidos, sobretudo pela redução do processo inflamatório. Vários estudos demonstraram a propriedade analgésica dos glicocorticóides, em especial a dexametasona^{68,69}. Supõe-se que os mecanismos pelos quais glicocorticóides exercem sua ação analgésica sejam a inibição da síntese da fosfolipase e ciclooxigenase tipo II, diminuindo os efeitos da ciclooxigenase II e a modulação da resposta inflamatória por inibição do fator de necrose

tumoral, interleucina I, interleucina VI, proteína C-reativa e receptores leucocitários⁷⁰. Não existe consenso sobre a dose analgésica ideal da dexametasona. Em adultos, doses de dexametasona de 10 a 15 mg após a indução anestésica, resultaram em menor consumo de analgésicos⁷⁰, porém não existem estudos em crianças sobre a dose analgésica adequada da dexametasona.

Inexistem estudos rigorosos estabelecendo o risco/benefício do emprego da dipirona, bem como seu papel na analgesia multimodal. As análises são baseadas em informações advindas de número pequeno de pacientes e as estimativas produzidas não são consideradas robustas, apesar do seu amplo emprego. Dessa forma os resultados devem ser interpretados com cuidado⁷¹. Entretanto parece que a dipirona tem efeito analgésico efetivo e semelhante ao dos AINEs, sobretudo quando comparada com o ibuprofeno⁷².

AINEs são um grupo heterogêneo de compostos que tem em comum os efeitos antipirético e analgésico. Por esses efeitos, são utilizados com frequência em crianças, tanto para tratamento de estados de hipertermia, como para analgesia pós-operatória. O cetorolaco faz parte desse grupo de fármacos. Nas doses de 0,5 a 1 mg.kg⁻¹ foi capaz de reduzir a intensidade da dor do período pós-operatório em crianças^{73,74}. O cetorolaco é utilizado na forma de mistura racêmica contendo dois estereoisômeros na proporção 1:1, porém o isômero S(-) possui eliminação e meia-vida 2 vezes menores do aquelas do isômero R(+). Por esse motivo, as avaliações da duração do

efeito farmacológico desse fármaco, baseadas na mistura racêmica, podem ser superestimadas⁷⁴.

Neste estudo, a avaliação da intensidade da dor, do consumo de analgésico de resgate e da presença de eventos adversos iniciou imediatamente após o término da anestesia com o despertar do paciente, continuou durante a permanência dos pacientes na SRPA e na enfermaria cirúrgica, terminando quando se completaram 24 h do término do ato anestésico-cirúrgico. Todos os pacientes foram acompanhados durante o período em que estiveram na SRPA e na enfermaria cirúrgica, por pessoal técnico que desconhecia os fármacos ou técnicas anestésicas empregadas, sendo avaliada a presença e a intensidade da dor, pela informação verbal espontânea ou quando não havia manifestação espontânea de dor, o paciente era estimulado com pergunta direta sobre a ocorrência ou não de dor. A avaliação foi realizada cada 20 min durante a permanência na SRPA e na unidade de internação a avaliação foi realizada a cada hora nas primeiras 6 horas de período pós-operatório, e a seguir foi realizada a cada 4 horas até completar 24 horas do período pós-operatório.

A intensidade da dor foi avaliada utilizando-se a escala de faces Oucher⁵⁹, que foi validada para crianças e utilizada na avaliação da dor pós-operatória de pacientes pediátricos por outros autores^{75,76,77}. A avaliação foi feita por membro da equipe de enfermagem previamente treinado com o uso da escala de faces Oucher.

A avaliação da intensidade da dor é apenas um componente no tratamento da dor pós-operatória, ainda que essencial⁷⁸. Não existem

medidas psicométricas perfeitas, entretanto é importante selecionar aquelas que possuam o maior número possível de critérios de confiabilidade, sensibilidade e validade.

As escalas de faces, para avaliação da intensidade da dor, tornaram-se o método mais popular para uso clínico com crianças. Existe uma correlação fidedigna entre a intensidade da dor e os escores apontados pelos pacientes, ainda que exista uma tendência por parte da criança de avaliar sempre para maior⁷⁵. Escalas de faces, ao contrário de outros dispositivos para avaliar intensidade de dor, são mais fáceis para as crianças entenderem, já que elas não necessitam traduzir sua dor em valores numéricos ou determinada cor.

A seleção de escalas analógicas auto-reportáveis para crianças depende da intenção, da categoria da dor, da idade e estágio de desenvolvimento. A maioria das crianças acima dos cinco anos de idade pode responder, de forma confiável, às escalas visuais analógicas e de faces na avaliação da própria dor. O desejável seria medir a intensidade sensorial e a magnitude do estímulo doloroso no mesmo tipo de escala. Neste estudo, em que a idade das crianças incluídas foi de 5 a 7 anos, isso seria impossível, já que essas escalas não podem ser aplicadas a crianças menores de 12 anos de idade.

Como foi utilizado um único método de avaliação para a intensidade da dor, os resultados obtidos podem de alguma forma ter sofrido algum tipo de interferência, contudo os resultados não mostraram diferença estatística entre os dois grupos quanto à intensidade da dor (Tabela 7), o que

demonstra de forma cabal que o estudo respeitou os postulados éticos das pesquisas em dor, que preconizam que os pacientes não podem sentir dor moderada ou intensa em nenhum dos grupos em que se distribuíram os incluídos no estudo.

No entanto é necessário destacar que talvez o emprego de mais de um tipo de método para avaliação da dor, poderia ter permitido uma verificação da consistência interna, melhorando a acurácia para avaliação da intensidade da dor no pós-operatório. Neste estudo, porém não foram usados outros métodos para a avaliação da intensidade da dor, devido a idade dos pacientes que foram incluídos.

Durante todo o período em que estiveram na SRPA e na enfermaria cirúrgica os pacientes foram acompanhados, por pessoal da equipe de enfermagem da Instituição, treinados e habituados com pacientes pediátricos submetidos a cirurgias dos mais variados portes, que desconheciam os fármacos ou técnicas anestésicas empregadas. A decisão de administrar a morfina na dose de $1\mu\text{g.kg}^{-1}$, em *bolus* por via venosa, foi tomada pela equipe encarregada do pós-operatório, sempre que a intensidade dolorosa ultrapassou a intensidade 30, pela escala Oucher, de acordo com a prescrição e sem a interferência dos pesquisadores, para evitar que pudesse haver qualquer influência nos resultados, uma vez que o tempo para a aplicação da primeira dose do analgésico de resgate é de fundamental importância para a avaliação da analgesia produzida pelas duas técnicas de administração da cetamina S(+). O tempo transcorrido entre o fim do ato cirúrgico e a primeira dose do analgésico de resgate e o

consumo total de morfina no período de 24 horas do pós-operatório, foi obtido a partir das anotações feitas na ficha de coleta de dados do período pós-operatório, apresentada no Anexo G.

Os resultados do estudo expressos na tabela 4 mostram cabalmente que o tempo médio transcorrido entre o fim do ato cirúrgico e a primeira dose do analgésico de resgate, foi de 7,78 h \pm 0,04 para o grupo I e 7,26 h \pm 1,09 para o grupo II, sem diferença estatística significativa entre os dois grupos. A tabela 5 mostra que o número de doses de morfina administrado em cada grupo foi muito semelhante, e também que o total de morfina consumida em 24 h por ambos os grupos não apresentou diferença estatística significativa entre eles.

Como a intensidade da dor foi leve nos dois grupos estudados e como não houve diferença entre o tempo para a solicitação da primeira dose do analgésico de resgate e também não houve diferença no total de morfina consumida em 24 h, por ambos os grupos, pode-se inferir que a anestesia peridural com o anestésico local ropivacaína a 0,2%, na dose de 1 ml.kg⁻¹, respeitando a massa total máxima de ropivacaína de 3 mg.kg⁻¹, aplicando volume compatível ao tipo de procedimento cirúrgico e aos limites impostos pelo peso e idade do paciente, acrescido de cetamina S(+) na dose de 0,5 mg.kg⁻¹ por via peridural ou de infusão contínua de cetamina S(+) na dose de 0,2 mg.kg⁻¹.h⁻¹, por via venosa, propiciaram uma analgesia de boa qualidade nas primeiras 24 h do pós-operatório dos pacientes pediátricos submetidos às cirurgias ortopédicas listadas na tabela 3.

Estudos, em humanos, que pesquisaram o envolvimento dos receptores NMDA na dor aguda demonstraram os efeitos analgésicos dos bloqueadores dos receptores NMDA, em estímulos dolorosos de vários tipos como elétrico, térmico e pressórico⁷⁹. Em pacientes pediátricos, quando empregada para o controle da dor do período pós-operatório, a mistura racêmica de cetamina apresentou efeito analgésico satisfatório, tanto por via venosa quanto por via neuroaxial^{52,80}. No presente estudo observou-se que o tempo transcorrido entre o término do ato cirúrgico e a primeira dose analgésica de resgate com morfina foi bastante longo, porém como não foi incluído um grupo controle somente com a anestesia peridural, não se tem elementos que permitam afirmar, de forma segura, que a cetamina S(+) tenha sido responsável pelo tempo relativamente longo para que fosse solicitado o analgésico de resgate.

Alguns estudos revelaram que baixas doses de cetamina S(+) venosa tem efeito antinociceptivo adicional e sedativo, porém nenhum efeito preventivo verdadeiro na dor pós-operatória e consumo de morfina, foi demonstrado em crianças após cirurgias urológicas de grande porte²⁵ e otorrinolaringológicas²⁴. Nesses procedimentos urológicos, os pacientes foram tratados com cetamina S(+) no perioperatório e depois de terminada a operação, o tempo para a primeira dose de resgate analgésico com morfina foi de 62 min. Esse tempo mostrou-se significativamente maior para o grupo que recebeu cetamina S (+), quando comparado ao grupo não tratado com cetamina, entretanto, não houve diferença estatística significativa no consumo total de morfina²⁵. Destaque-se que os autores empregaram

opióides, como parte da técnica anestésica, que pode ter mascarado o efeito antagonista do receptor NMDA da cetamina S(+).

Estudo em pacientes submetidos à amputação de membro inferior sugeriu que se um bloqueador específico dos receptores NMDA, como a cetamina racêmica for administrado junto à medula espinhal, associado a agente não-específico bloqueador dos receptores NMDA, como um anestésico local, poderia ser alterado o processo da transmissão dolorosa⁸⁰. No presente estudo, a combinação entre a cetamina S(+) e um anestésico local junto ao neuro-eixo, foi empregada no grupo I e o uso de opióides, como parte da técnica anestésica, foi evitado. Entretanto não foi observada diferença estatística significativa quando comparados o grupo que recebeu a cetamina S(+) por via peridural com o que a recebeu sistemicamente. O tempo relativamente longo para a primeira dose de analgesia de resgate, observado aqui, poderia ser, em parte, atribuído ao efeito da cetamina S(+).

No entanto, nas condições em que foi realizado esse estudo, a via de administração não interferiu nos resultados. A pequena diferença observada no número de pacientes sem queixa de dor, favorecendo o grupo II, antes da primeira dose de resgate, talvez possa ser atribuída à concentração sanguínea maior de cetamina S(+) nos pacientes desse grupo. Destaque-se também que a norcetamina, metabólito ativo da cetamina, apresenta possível efeito analgésico de até 30% da cetamina. As concentrações sanguíneas da norcetamina podem contribuir para atenuação da intensidade da dor, o que pode ter interferido nos resultados obtidos nesse estudo, ainda que o impacto desse metabólito, nesse aspecto, seja desconhecido^{81,82}.

Durante o período em que os pacientes estiveram na SRPA e na enfermaria cirúrgica, o pessoal técnico da equipe de enfermagem, que desconhecia os fármacos ou técnicas anestésicas empregadas, avaliou a presença dos efeitos adversos agitação, delírio, náuseas, vômitos e sonolência e anotou a presença ou não dos mesmos. O Anexo G é a ficha de coleta de dados do período pós-operatório, onde essas informações foram registradas, permitindo ao pesquisador saber com certeza quais pacientes apresentaram efeitos adversos, o tipo de efeito adverso, a sua intensidade e como foi feito o seu controle.

Três pacientes exibiram sedação leve, respondendo a estímulos verbais ou táteis. Outros autores demonstraram que a concentração sanguínea da mistura racêmica da cetamina associada à sedação consciente, foi similar entre adultos e crianças. Essa concentração foi de $1 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ de sangue após administração de $1 \text{ mg}.\text{kg}^{-1}$ em *bolus* por via venosa^{83,84}. Não existem estudos semelhantes para a cetamina S(+). No presente estudo não foi realizada a avaliação da concentração sanguínea da cetamina S(+) como já mencionado. Além disso, não se pode descartar erro interferindo com os resultados.

Estudos relatam o aparecimento de efeitos adversos após o uso da mistura racêmica da cetamina, sendo que sialorréia, vômitos, distúrbios do sono e ansiedade, são os mais frequentes, especialmente após operações intra-abdominais^{85,86}. No presente estudo não foram observados esses efeitos de forma grave nem tampouco em frequência elevada. Talvez seja possível atribuir esse resultado, ainda que parcialmente, ao uso do

enantiômero S(+) da cetamina, todavia apenas estudos mais específicos, com esse objetivo e com maior número de pacientes, poderão confirmar se o enantiômero S(+) da cetamina apresenta menor gravidade e incidência de efeitos adversos como sialorréia, vômitos, distúrbios do sono e ansiedade.

Efeitos hemodinâmicos moderados observados nos pacientes desse estudo estão de acordo com os efeitos simpaticomiméticos conhecidos da cetamina e relatados por outros autores⁸⁶. O emprego da cetamina em dose baixa como a usada, pode ter sido responsável pela menor intensidade dos efeitos hemodinâmicos, sobretudo a taquicardia e hipertensão. É fato conhecido que o enantiômero S (+) da cetamina causa efeitos hemodinâmicos de menor intensidade se comparado à mistura racêmica²⁰.

As operações ortopédicas em crianças não são classificadas como de alto risco para VPO, que são duas vezes mais frequentes em crianças do que em adultos⁸⁷. VPO são causa importante de morbidade em cirurgia pediátrica. Existe um interesse crescente na associação de antieméticos, de diferentes classes, na profilaxia e tratamento de VPO. A mais comum é a associação de antagonista 5-HT₃ e um segundo fármaco, quase sempre a dexametasona, que apresenta potencial baixo de efeitos adversos, figurando nos algoritmos de tratamento de VPO^{88,89} (Anexo H). Essa foi a escolha no presente estudo, resultando no aparecimento de VPO apenas em um paciente do grupo I e em dois pacientes do grupo II.

A potencial neurotoxicidade da cetamina S(+), empregada no neuro-eixo não pode ser excluída. Existem controvérsias a respeito desses e outros potenciais efeitos neurotóxicos diretos, mesmo quando são

empregadas soluções livres de preservantes e para uso específico no neuroeixo como as usadas neste estudo. A relação entre a cetamina e o aumento das taxas de apoptose durante o desenvolvimento neuronal é assunto controverso. Injeções repetidas, tanto peridurais quanto subaracnóideas, foram infrutíferas em demonstrar efeitos neurotóxicos *in vitro*⁹⁰. Em adultos e crianças, revisões sistemáticas do emprego da cetamina por via peridural não relataram danos devido à neurotoxicidade e demonstraram os benefícios do fármaco como analgésico no neuroeixo^{83,91,92}.

Como no presente estudo não foram observados os efeitos adversos que são frequentes após o uso da mistura racêmica da cetamina como sialorréia, vômitos, distúrbios do sono e ansiedade, devem ser realizados estudos mais específicos e com maior número de pacientes para verificar se é possível atribuir a menor incidência dos efeitos adversos ao uso do enantiômero S(+) da cetamina.

7 - CONCLUSÕES

A análise dos dados obtidos nas condições em que foi realizada esta pesquisa permitem inferir as seguintes conclusões:

1. A intensidade da dor pós-operatória foi semelhante com o uso da cetamina S(+) por via peridural ou sistêmica.

2. O consumo pós-operatório de morfina foi semelhante com o uso da cetamina S(+) por via peridural ou sistêmica.


3. O tempo para a solicitação da primeira dose de morfina no pós-operatório foi semelhante com o uso da cetamina S(+) por via peridural ou sistêmica.

4. A incidência de efeitos adversos foi semelhante com o uso da cetamina por via peridural ou sistêmica, com exceção da frequência cardíaca que foi estatisticamente maior no grupo em que a cetamina S(+) foi empregada em infusão contínua por via venosa.

8 – ANEXOS

ANEXO A

APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA PELA COMISSÃO DE ÉTICA
PARA ANÁLISE DE PROJETOS DE PESQUISA DA DIRETORIA CLÍNICA
DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS


Carta datada de 23/11/2009


Ao
Departamento de Cirurgia

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 02/12/2009/2009, tomou conhecimento da alteração de título do Protocolo de Pesquisa nº 0501/07 "ESTUDO DOS EFEITOS PREEMPTIVOS DA CETAMINA NA PREVALÊNCIA E INTENSIDADE DA DOR PÓSOPERATÓRIA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS PRÉ-ESCOLARES" para "ESTUDO ALEATÓRIO E CONTROLADO PARA TESTAR O EFEITO PROFILÁTICO DA S(+) CETAMINA POR VIA PERIDURAL NA DOR PÓS-OPERATÓRIA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS" bem como tomou ciência do relatório de andamento do projeto.

Pesquisador (a) Responsável: Prof. Dr. Irimar de Paula Passo

Pesquisador (a) Executante: Mário José da Conceição

CAPPesq, 03 de dezembro de 2009.


PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Orville Pires de Campos, 225 9º andar - CEP 05400 010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 30696442 fax: 011 - 3069 6492 - e-mail: cappesq@hcnnet.usp.br / secretariacappesq@hcnnet.usp.br
hf

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Estudo aleatório e controlado para testar o efeito profilático da S(+)-cetamina por via peridural na dor pós-operatória de pacientes pediátricos

Investigador: Mário José da Conceição

Local da Pesquisa: Hospital Infantil Joana de Gusmão

Endereço e telefone: Rua Rui Barbosa n 251 - Bairro Agrônômica
88025-330 – Florianópolis-SC
Fone: 48-3251-9000/9120

Você está sendo convidado (a) a fornecer sua autorização para que seu (sua) filho(a) participe de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora denominado pesquisador. Para que ele (a) possa participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entende. Por favor peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para que seu (sua) filho(a) participe do estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso você concorde. Você só deve autorizar a participação no estudo se você quiser. Você pode se recusar-se a fornecer sua autorização ou retirar seu (sua) filho(a) deste estudo a qualquer momento.

INTRODUÇÃO

A finalidade do estudo é reduzir a intensidade da dor no pós-operatório e também tenta diminuir alguns efeitos indesejáveis, resultantes do emprego das técnicas e remédios analgésicos. Dessa forma melhorando o conforto do paciente naquele período. Além disso, o controle adequado da dor no pós-operatório pode acelerar a recuperação e diminuir o tempo de internação.

PROPÓSITO DO ESTUDO

Avaliar o efeito do anestésico e analgésico chamado cetamina, administrada no espaço peridural, em pequenas doses, misturada ao anestésico local,

antes de iniciada a operação, associada à infusão contínua intravenosa, para diminuir a intensidade e duração da dor no pós-operatório. De pacientes pediátricos pré-escolares. Avaliando também a intensidade e ocorrência de possíveis efeitos colaterais como náuseas, vômitos e taquicardia

SELEÇÃO

Serão incluídos nesse estudo:

Pacientes pediátricos pré-escolares com idades de 5 a 7 anos.
Escalados para cirurgias eletivas ortopédicas no membro inferior
Todos com estado físico ASA I ou II classificado conforme padrões estabelecidos pela Sociedade Norteamericana de Anestesiologia.

Não poderão participar do estudo:

Portadores de co-morbidades de qualquer etiologia
Pacientes que necessitem qualquer tipo de medicação pré-anestésica
Recusa por parte dos pais, responsáveis ou pacientes.
Pacientes que já tenham tido qualquer tipo de complicação envolvendo técnicas anestésicas.
Pacientes com histórias de distúrbios do sono, psiquiátricas e hiperatividade.

PROCEDIMENTOS

Sessenta crianças, com idades mínimas de 5 anos e máximas de 7 anos, submetidos a cirurgias ortopédicas envolvendo os membros inferiores, serão recrutados para esse estudo, após consentimento informado dos responsáveis e dos próprios pacientes quando capazes para tal. Os pacientes serão colocados em dois grupos de 30 crianças que serão chamados de grupo I e grupo II. Todos os pacientes serão anestesiados conforme a rotina do Hospital para o tipo de cirurgia proposta. A diferença será que no grupo I: 30 pacientes deverão receber dose de cetamina de $0,5\text{mg kg}^{-1}$ por via peridural, adicionada ao anestésico local ropivacaína 0,2%, na dose de 1 ml kg^{-1} , cujo volume será satisfatório para o procedimento cirúrgico e compatível com os limites impostos pelo peso do paciente e idade, cuja massa total não deverá ultrapassar 3 mg kg^{-1} . No Grupo II 30 pacientes deverão receber dose de 1 ml kg^{-1} , do anestésico local ropivacaína a 0,2%, cujo volume será satisfatório para o procedimento cirúrgico e compatível com os limites impostos pelo peso do paciente e idade, cuja massa total não deverá ultrapassar 3 mg kg^{-1} . E por via venosa será administrada infusão contínua de cetamina na dose de $0,2\text{ mg kg}^{-1}\text{ h}^{-1}$, administrada com bomba infusão de seringa desde antes da incisão cirúrgica até a sutura completa da pele.

Os pacientes não estarão correndo nenhum risco adicional além daquele da própria cirurgia e anestesia. Todos os pacientes receberão analgésicos,

conforme a rotina para esses casos independente do estudo em questão. Busca-se saber se a cetamina aplicada antes do ato cirúrgico se iniciar terá algum efeito na dor do pós-operatório. Todos os pacientes estarão sob estreita vigilância no pós-operatório, para o caso de efeitos indesejáveis relacionados ao estudo ou não, tais como: náuseas, vômitos, agitação, irritabilidade e taquicardia. Nenhum paciente estará recebendo drogas novas, ou que já não foram testadas em adultos e outras crianças pelos últimos 20 anos.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA:

Sua decisão em permitir a participação do seu(sua) filho(a) nesse estudo é voluntária. Você pode decidir não autorizar a participação no estudo. Uma vez que você decidiu dar sua autorização, você pode retirar seu consentimento à participação a qualquer momento. Se você assim decidir retirando sua autorização, você, ou seu(sua) filho(a) não serão punidos ou perderão qualquer benefício ao qual tem direito.

CUSTOS

Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO

Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo.

PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS:

O Investigador responsável pelo estudo e equipe irão coletar informações sobre seu(sua) filho(a). Em todos esses registros um código substituirá o nome da criança. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, sua identidade, ou a de seu(sua) filho(a) não serão reveladas em qualquer circunstância.

Você tem direito de acesso a todos os dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

CONTATO PARA PERGUNTAS Pessoalmente no Serviço de Anestesiologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) Telefone: HIJG -Setor Centro Cirúrgico: (48) 3251- 9120

Ou: e-mail: marioconceicao@uol.com.br, ou Celular: 48-99791467

Se você ou seus parentes tiver(em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigador do estudo ou sua equipe nos locais e/ou telefones acima. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP)

do Hospital de Infantil Joana de Gusmão, pelo telefone: 48-3251-9000. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimentos científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE:

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha autorização a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

NOME DO RESPONSÁVEL
(Se menor ou incapacitado)

ASSINATURA

DATA

Assinatura do Investigador: _____

ANEXO C**Classificação do estado físico de pacientes cirúrgicos de acordo com a
Sociedade Norteamericana de Anestesiologia (ASA)**

Estado físico	Descrição
ASA I	Ausência de doença orgânica
ASA II	Doença sistêmica leve ou moderada sem comprometimento funcional
ASA III	Doença orgânica com comprometimento funcional
ASA IV	Doença grave, fora de controle com ameaça a vida
ASA V	Paciente moribundo sem expectativa de sobrevida

ANEXO D

Índice de avaliação da recuperação pós-anestésica segundo Aldrete-Kroulik

Tipo	Pontos	Critérios
Atividade	2	Movimenta sob comando as 4 extremidades
	1	Movimenta sob comando apenas 2 extremidades
	0	Não movimenta extremidades
Respiração	2	Respiração regular; profunda e tosse
	1	Respiração irregular; dispnéia
	0	Apnéia
Circulação	2	Pressão arterial até 20% da pré-operatória
	1	Pressão arterial entre 20 a 50% da pré-operatória
	0	Pressão arterial abaixo de 50% da pré-operatória
Consciência	2	Totalmente acordado
	1	Acorda ao comando
	0	Inconsciente
Coloração	2	Rosado
	1	Pálido, extremidades cianóticas
	0	Cianótico
Total		

ANEXO E

Escala de faces Oucher

OUCHER!



<http://www.oucher.org>

ANEXO G

Pesquisa - Efeito profilático da S(+)-cetamina por via peridural na dor pós-operatória de pacientes pediátricos.

FICHA DE COLETA DE DADOS NO PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO**Grupo:**

1. Intensidade da dor: escala OUCHER:

2. Foi utilizada morfina? Hora em que foi aplicada a primeira dose de morfina: _____

3. Quantas doses de morfina foram repetidas no pós-operatório? _____

4. Foi utilizado outro analgésico no pós-operatório. Qual? _____

Quantas doses desse analgésico? _____

5. Não utilizou analgésicos no pós-operatório:

6. O paciente teve náuseas ou vômitos? Sim Não

7. Quantos episódios? Um Dois Mais de dois

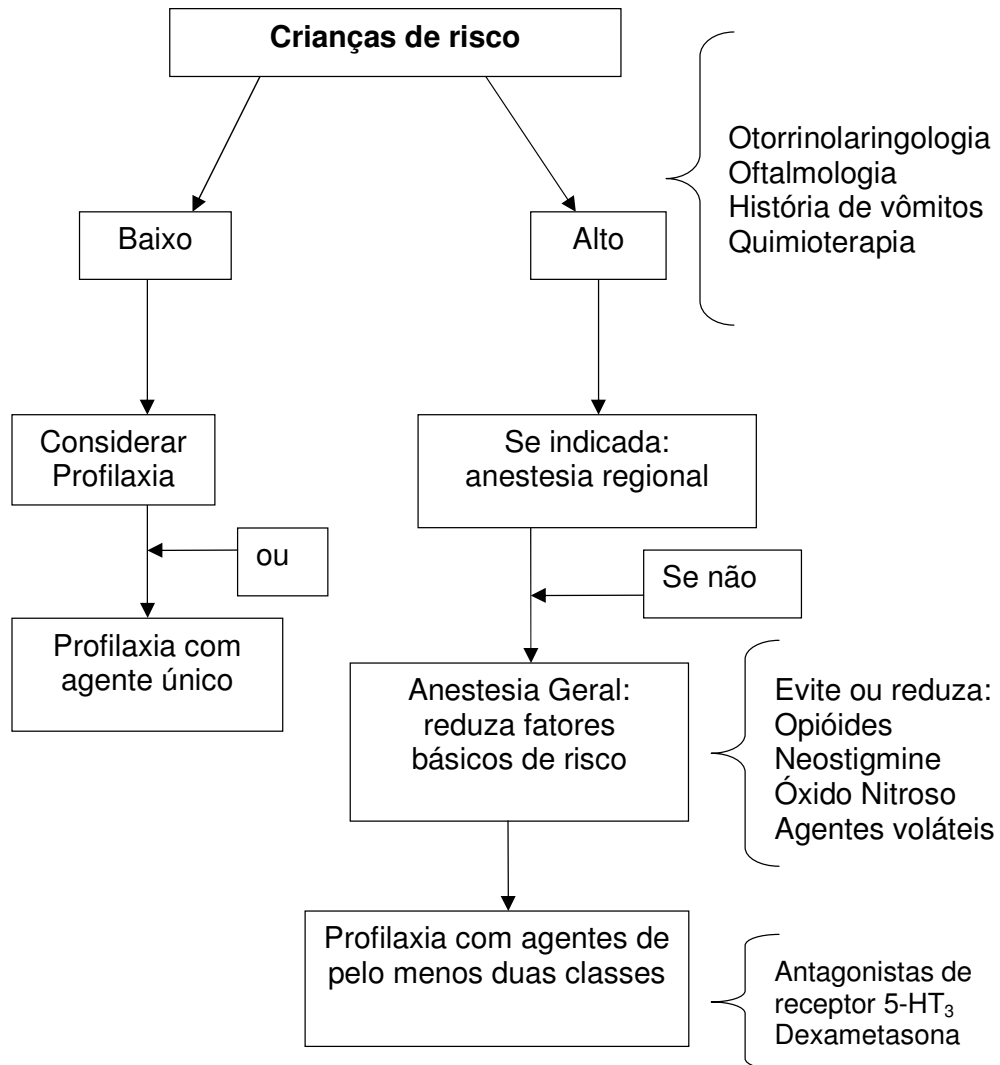
8. Outras observações consideradas de relevância:

Obs.: 1) Utilize o verso dessa folha se necessário.

2) Em caso de qualquer reação fora da rotina comunique-se imediatamente com o Serviço de Anestesiologia ou com o anestesista de plantão. (Ramais: 9120 ou 9050)

ANEXO H⁸⁹

Algoritmo para prevenção de vômitos no pós-operatório



ANEXO I

Tipo de cirurgia, idade e peso dos pacientes do Grupo I

	Procedimento cirúrgico	Idade	Peso
1	Osteomia do fêmur	5	16
2	Osteotomia fêmur+alongamento	6	20
3	Osteotomia tibial bilateral	7	38
4	Ressecção de osteocondroma	5	16
5	Epifisiodese	7	32
6	Epifisiodese	5	25
7	Osteotomia valgz da tibia esquerda	7	32
8	Epifisiodese	5	16
9	Epifisiodese	6	22
10	Ressecção de osteocondroma	7	35
11	Ressecção de osteocondroma	7	35
12	Osteotomia da tibia	7	34
13	Epifisiodese do fêmur	7	36
14	Ressecção de osteocondroma	5	23
15	Ressecção de osteocondroma	7	36
16	Epifisiodese	5	16
17	Epifisiodese	5	17
18	Ressecao osteocondroma fêmur	5	20
19	Ostessíntese do fêmur	7	30
20	Osteotomia do fêmur	5	22
21	Osteotomia da tibia	7	35
22	Osteotomia do fêmur	6	25
23	Osteotomia da tibia	6	24
24	Osteossíntese de fratura	5	16
25	Osteotomia da tibia	5	16
26	Osteotomia do fêmur	6	30
27	Epifisiodese	5	16
28	Osteossíntese de fratura da tibia	5	18
29	Epifisiodese	6	18
30	Osteossíntese de fratura da tibia	7	32
	Média	5,9	25,0
	DP	0,89	7,72

ANEXO J

Tipo de cirurgia, idade e peso dos pacientes do Grupo II

	Procedimento cirúrgico	Idade	Peso
1	Ressecção de osteocondroma	7	35
2	Osteotomia fêmur+alongamento	5	17
3	Osteotomia tibial bilateral	6	30
4	Ressecção de osteocondroma	7	38
5	Epifisiodese	6	32
6	Epifisiodese	5	20
7	Ressecção de osteocondroma	7	34
8	Epifisiodese	6	22
9	Epifisiodese	5	18
10	Ressecção de osteocondroma	7	35
11	Ressecção de osteocondroma	6	30
12	Osteotomia da tibia	7	35
13	Epifisiodese do fêmur	5	18
14	Ressecção de osteocondroma	5	17
15	Ressecção de osteocondroma	7	35
16	Osteotomia do fêmur	7	36
17	Epifisiodese	6	22
18	Ressecao de osteocondroma fêmur	5	18
19	Ostessíntese do fêmur	7	30
20	Osteotomia do fêmur	7	25
21	Epifisiodese	6	23
22	Osteotomia do fêmur	5	17
23	Osteotomia de tibia	5	20
24	Osteossíntese fratura tibia	7	33
25	Osteotomia tibia	7	32
26	Osteotomia do fêmur	6	27
27	Epifisiodese	7	33
28	Osteotomia do fêmur	5	18
29	Epifisiodese	6	28
30	Osteossíntese de fratura tibia	5	18
	Média	6,0	26,5
	DP	0,85	7,13

ANEXO K

Tempo para a primeira dose de morfina, número de doses de morfina, consumo de morfina em µg, duração do procedimento cirúrgico em minutos e tempo para obtenção de 10 pontos no índice de Aldrete/Kroulik dos pacientes do Grupo I

	Tempo morfina	Doses morfina	Consumo morfina	Duração cirurgia	Aldrete Kroulik
1	8	1	16	90	15
2	6	2	40	110	30
3	8	3	114	90	15
4	8	1	16	120	30
5	7	2	64	90	30
6	8	2	50	100	30
7	6	1	32	120	30
8	8	1	16	90	15
9	8	1	22	90	30
10	6	2	70	120	30
11	8	2	70	100	15
12	7	2	68	90	30
13	7	1	36	90	15
14	7	2	46	120	30
15	8	2	72	110	30
16	8	1	16	100	30
17	6	2	34	90	15
18	8	1	20	120	30
19	8	2	60	90	15
20	7	2	44	90	15
21	8	2	70	90	40
22	8	2	50	90	15
23	12	2	48	110	35
24	6	2	32	90	30
25	8	2	32	100	30
26	8	2	60	90	30
27	8	2	32	90	40
28	12	2	36	90	45
29	8	2	36	110	30
30	8	2	64	90	15
	7,76	1,76	45,53	99,00	26,33
	0,17	0,49	22,14	11,65	8,75

ANEXO L

Tempo para a primeira dose de morfina, número de doses de morfina, consumo de morfina em µg, duração do procedimento cirúrgico em minutos e tempo para obtenção de 10 pontos no índice de Aldrete/Kroulik dos pacientes do Grupo II

	Tempo morfina	Doses morfina	Consumo morfina	Duração cirurgia	Aldrete Kroulik
1	8	3	105	120	30
2	8	2	34	110	45
3	7	1	30	90	30
4	8	1	38	120	30
5	8	2	64	90	30
6	8	3	60	90	35
7	8	1	34	120	30
8	7	2	44	90	15
9	8	1	18	90	15
10	8	2	70	110	30
11	6	1	30	100	30
12	8	2	70	90	15
13	6	2	36	110	15
14	8	2	34	100	30
15	8	2	70	120	15
16	8	2	72	90	30
17	8	2	44	90	30
18	8	2	36	120	15
19	7	2	60	90	30
20	12	2	50	90	40
21	5	2	46	90	30
22	7	2	34	90	30
23	8	2	40	110	15
24	6	1	33	90	45
25	7	2	64	100	15
26	8	2	54	90	15
27	8	2	66	90	30
28	8	2	36	90	15
29	8	2	56	110	40
30	5	1	18	90	45
	7,56	1,83	48,2	99,3	27,33
	1,23	0,522	18,79	11,8	9,89

ANEXO M

Intensidade da dor nos pacientes do grupo I, avaliada no período pós-operatório pela escala Oucher.

	20min	40min	60min	80min	100min	120min
1	0	0	0	0	10	10
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	10
5	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	10
8	0	0	0	0	10	10
9	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0	10
18	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	10	10
20	0	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0	10
26	0	0	0	0	0	0
27	0	0	0	0	0	0
28	0	0	0	0	0	0
29	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0

ANEXO M – continuação

Intensidade da dor nos pacientes do grupo I, avaliada no período pós-operatório pela escala Oucher.

	180min	240min	300min	360min	420min
1	10	10	10	30	10
2	10	10	10	10	30
3	10	10	10	10	20
4	10	10	10	30	10
5	0	0	10	20	30
6	0	0	10	20	20
7	10	10	10	20	30
8	10	10	10	30	10
9	0	10	10	10	20
10	0	10	10	10	20
11	0	0	10	30	10
12	0	0	0	10	20
13	0	0	0	20	30
14	0	0	0	30	10
15	0	0	0	10	20
16	0	0	10	10	20
17	10	10	10	10	20
18	0	10	10	20	30
19	10	10	10	20	20
20	0	10	10	20	20
21	0	0	10	20	20
22	0	0	0	10	20
23	0	0	0	10	20
24	0	10	10	20	20
25	10	10	10	10	20
26	0	0	0	10	10
27	10	10	10	20	20
28	10	10	10	20	20
29	0	10	10	10	20
30	0	10	10	10	10

ANEXO M – continuação

Intensidade da dor nos pacientes do grupo I, avaliada no período pós-operatório pela escala Oucher.

	480min	720min	960min	1200min	1440min
1	20	20	10	10	10
2	10	10	10	10	10
3	30	10	10	10	10
4	30	10	10	10	10
5	10	10	10	10	10
6	30	10	10	10	10
7	10	10	10	10	10
8	10	10	10	10	10
9	30	10	10	10	10
10	30	10	10	10	10
11	10	10	10	10	10
12	30	0	0	10	10
13	10	10	10	10	10
14	20	30	10	10	10
15	30	10	10	10	10
16	30	0	0	10	20
17	30	10	10	10	10
18	10	10	10	10	20
19	30	0	0	10	10
20	30	10	10	20	20
21	30	10	10	10	10
22	30	10	10	10	10
23	30	20	20	10	10
24	30	10	10	20	20
25	30	10	10	10	20
26	30	10	10	10	10
27	30	10	10	10	10
28	30	10	20	20	20
29	30	20	10	10	10
30	20	30	10	10	10

ANEXO N

Intensidade da dor nos pacientes do grupo II, avaliada no período pós-operatório pela escala Oucher.

	20min	40min	60min	80min	100min	120min
1	0	0	0	0	10	10
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	10
5	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	10
8	0	0	0	0	10	10
9	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0	10
18	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	10	10
20	0	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0	10
26	0	0	0	0	0	0
27	0	0	0	0	0	0
28	0	0	0	0	0	0
29	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0

ANEXO N – continuação

Intensidade da dor nos pacientes do grupo II, avaliada no período pós-operatório pela escala Oucher.

	180min	240min	300min	360min	420min
1	10	10	10	30	10
2	10	10	10	10	30
3	10	10	10	10	20
4	10	10	10	30	10
5	0	0	30	10	10
6	0	0	10	20	20
7	10	10	10	20	30
8	10	10	10	30	10
9	0	10	10	10	20
10	0	10	10	10	20
11	0	0	10	30	10
12	0	0	0	10	20
13	0	0	0	20	30
14	0	0	0	20	30
15	0	0	0	10	20
16	0	0	10	10	20
17	10	10	10	10	20
18	0	10	10	20	30
19	10	10	10	20	30
20	0	10	10	20	20
21	0	0	10	20	20
22	0	0	0	10	20
23	0	0	0	10	20
24	0	10	10	20	20
25	10	10	10	10	20
26	0	0	0	10	10
27	10	10	10	20	20
28	10	10	10	20	20
29	0	10	10	10	20
30	0	10	30	10	10

ANEXO N – continuação

Intensidade da dor nos pacientes do grupo II, avaliada no período pós-operatório pela escala Oucher.

	480min	720min	960min	1200min	1440min
1	20	20	10	10	10
2	10	10	10	10	10
3	30	10	10	10	10
4	30	10	10	10	10
5	10	10	10	10	10
6	30	10	10	10	10
7	10	10	10	10	10
8	10	10	10	10	10
9	30	10	10	10	10
10	30	10	10	10	10
11	10	10	10	10	10
12	30	0	0	10	10
13	10	10	10	10	10
14	10	30	10	10	10
15	30	10	10	10	10
16	30	0	0	10	20
17	30	10	10	10	10
18	10	10	10	10	20
19	30	0	0	10	10
20	30	10	10	20	20
21	30	10	10	10	10
22	30	10	10	10	10
23	30	20	20	10	10
24	30	10	10	20	20
25	30	10	10	10	20
26	30	10	10	10	10
27	30	10	10	10	10
28	30	10	20	20	20
29	30	10	10	10	10
30	10	10	10	10	10

ANEXO O

Valores da frequência cardíaca dos pacientes do grupo I, durante a anestesia, em batimentos por minuto.

	5min	10min	15min	20min	30min	35min	40min	50min	55min
1	100	100	100	95	95	95	95	95	95
2	120	120	120	115	115	115	115	115	115
3	110	110	110	110	110	110	110	110	110
4	110	110	100	100	95	95	95	95	95
5	100	100	100	100	100	100	95	95	95
6	120	120	120	120	120	120	125	120	120
7	130	130	125	125	120	120	120	120	120
8	125	125	125	125	120	120	120	120	120
9	100	100	100	100	100	105	105	105	105
10	100	100	100	100	100	100	100	100	100
11	110	110	110	110	110	110	110	110	110
12	100	100	100	95	95	95	95	95	95
13	100	100	100	100	100	100	100	100	100
14	120	120	120	120	120	120	120	120	120
15	110	110	110	100	100	100	100	100	100
16	110	110	100	100	100	100	100	100	100
17	120	120	120	120	120	120	120	120	120
18	100	100	100	100	100	100	100	110	110
19	125	125	125	120	120	120	120	120	120
20	120	120	120	120	120	120	120	120	125
21	125	125	125	125	120	120	120	120	120
22	115	115	110	110	110	110	110	110	110
23	110	110	115	115	115	115	115	115	115
24	120	120	120	120	120	120	125	125	125
25	120	120	120	120	120	120	120	120	120
26	115	115	115	115	115	115	120	120	120
27	125	125	125	125	125	125	120	120	120
28	120	120	120	120	120	120	120	120	120
29	125	125	125	125	125	120	120	120	120
30	110	110	110	110	110	110	115	115	115

ANEXO O - continuação

Valores da frequência cardíaca dos pacientes do grupo I, durante a anestesia, em batimentos por minuto.

	105min	110min	115min	120min	Média	DP
1					90,3	2,01
2					114,7	3,19
3					110,9	2,01
4	95	95	95	95	96,8	4,51
5					100,6	5,12
6					113,9	3,62
7	120	120	120	120	120,9	4,26
8					107,7	5,54
9					103,4	2,39
10	100	100	100	100	98,84	2,14
11					111,6	2,42
12					95,9	2,01
13					102,5	4,47
14	120	120	120	120	118,6	2,27
15	110	110	110	110	104,5	5,09
16					101,6	3,83
17					117,5	4,47
18	115	115	115	115	108,1	6,08
19					118,7	4,65
20					120,6	1,70
21					121,2	2,23
22					110,3	2,21
23	110	115			112,2	2,55
24					120,9	2,01
25					120,0	0,00
26					115,0	4,08
27					120,6	4,03
28					120,6	1,70
29	120	120			118,2	5,91
30					113,1	2,50

ANEXO P

Valores da frequência cardíaca dos pacientes do grupo II, durante a anestesia, em batimentos por minuto.

	5min	10min	15min	20min	30min	35 min	40min	50min	55min
1	110	135	135	140	140	140	140	140	140
2	120	135	135	135	135	135	140	130	130
3	120	130	130	135	135	135	135	135	140
4	110	130	140	140	140	140	140	140	135
5	110	125	125	130	140	140	135	135	135
6	100	120	120	135	135	135	135	130	130
7	95	110	125	125	125	125	125	125	125
8	110	125	125	140	140	140	140	140	140
9	100	135	130	130	130	130	130	125	125
10	110	130	130	130	125	125	125	125	130
11	110	135	130	130	130	130	130	130	125
12	120	140	140	140	135	135	135	135	140
13	120	140	135	135	140	140	140	140	140
14	110	130	130	130	130	125	125	130	135
15	120	130	130	130	130	125	125	130	135
16	110	135	135	135	135	135	135	135	135
17	120	135	135	135	135	135	135	135	135
18	110	130	130	130	130	130	130	130	130
19	120	135	135	135	140	140	140	140	140
20	120	130	130	130	135	135	135	135	135
21	125	135	140	140	140	140	140	140	140
22	115	125	125	130	130	130	130	130	130
23	110	120	125	130	130	130	140	140	140
24	120	130	130	130	130	140	140	140	140
25	120	135	135	135	135	140	140	140	140
26	115	125	125	125	130	130	130	130	130
27	110	125	130	130	135	135	135	135	135
28	110	130	130	130	130	130	130	130	125
29	125	125	130	130	135	135	135	135	140
30	120	130	130	140	140	140	140	140	135

ANEXO P - continuação

Valores da frequência cardíaca dos pacientes do grupo I, durante a anestesia, em batimentos por minuto.

	105min	110min	115min	120min	Média	DP
1	130	130	130	130	137,5	7,52
2					130,5	4,55
3	140	140	140	140	131,2	4,65
4					137,7	6,67
5					134,3	8,34
6	125	125	130	130	128,1	8,73
7					123,8	7,54
8					134,3	8,13
9	130	130	130	130	127,5	7,74
10	130	130			128,0	4,70
11					128,3	5,14
12	140	140	140	140	137,5	5,16
13	130	130			138,0	4,70
14	130	130	130	130	128,8	5,30
15					129,0	3,32
16					131,8	6,29
17	130	130	130	135	133,4	3,96
18					129,7	4,75
19					136,2	5,00
20					131,5	3,96
21					136,8	4,03
22	135	135	140	140	129,3	4,78
23					133,4	7,30
24	140	140	140	135	134,0	5,23
25					136,1	4,34
26					128,1	4,03
27					130,9	6,38
28	135	135	135	130	127,1	5,15
29					133,7	3,93
30					135,0	5,16

ANEXO Q

Valores da pressão arterial sistólica dos pacientes do grupo I, durante a anestesia, em mmHg.

	5min	10min	15min	20min	30min	35min	40min
1	110	110	110	110	110	110	100
2	100	100	100	95	95	95	95
3	120	120	110	110	110	110	110
4	110	120	120	120	110	110	110
5	110	120	120	110	110	110	110
6	100	100	100	110	110	110	110
7	100	110	110	110	110	100	100
8	110	110	120	120	120	120	110
9	100	110	120	120	120	120	120
10	110	120	120	120	110	110	110
11	110	110	110	110	110	110	110
12	120	120	120	120	110	110	110
13	120	120	120	120	110	110	110
14	110	110	110	110	110	110	100
15	120	120	120	120	110	110	100
16	110	110	110	110	110	110	100
17	120	120	120	120	110	110	100
18	110	110	120	120	110	110	110
19	120	120	120	120	120	110	110
20	120	120	120	120	120	110	110
21	120	120	120	120	120	120	110
22	110	110	120	120	120	120	110
23	110	110	120	120	110	110	110
24	120	120	120	120	110	110	110
25	120	120	120	120	110	100	100
26	110	110	110	120	110	110	110
27	110	110	110	120	120	120	110
28	110	110	110	120	120	120	110
29	120	120	120	120	120	120	110
30	120	120	120	120	110	110	110

ANEXO Q – continuação

Valores da pressão arterial sistólica dos pacientes do grupo I, durante a anestesia, em mmHg.

	50min	55min	60min	65min	70min	75min	80min
1	100	100	100	100	100	100	95
2	100	100	100	100	100	100	100
3	110	110	110	110	110	110	110
4	110	110	110	110	110	110	110
5	110	110	110	110	110	110	110
6	110	110	110	110	110	110	110
7	100	100	100	100	100	100	100
8	110	110	110	110	110	110	110
9	120	110	110	110	110	110	110
10	110	110	110	110	110	110	110
11	110	110	110	110	110	110	110
12	110	110	110	110	110	110	110
13	110	100	100	100	100	100	100
14	100	100	100	100	100	100	100
15	100	100	100	100	100	100	100
16	100	100	100	100	100	100	100
17	100	100	100	100	100	100	100
18	100	100	100	100	100	100	100
19	110	110	110	110	110	110	110
20	100	100	100	100	110	110	100
21	100	110	110	110	110	110	100
22	110	110	110	110	110	110	100
23	110	110	110	110	110	110	100
24	110	110	110	110	110	110	110
25	100	100	100	100	110	110	110
26	110	110	100	100	100	100	110
27	110	100	100	100	100	100	110
28	110	100	100	100	100	100	100
29	110	110	110	110	110	110	110
30	110	100	100	100	100	100	100

ANEXO Q – continuação

Valores da pressão arterial sistólica dos pacientes do grupo I durante a anestesia, em mmHg.

	85min	90min	95min	100min	105min	110min	120min
1	95	95					
2	100	100	100	100	100	100	
3	110	110					
4	110	110	100	100	100	100	100
5	110	110					
6	110	110					
7	100	100	110	110	110	110	110
8	110	110					
9	110	110					
10	110	110	110	110	110	110	
11	110	110	130	130			
12	110	110					
13	100	100	100	100	110	110	
14	100	100	110	110			
15	100	100	100	100	100	110	110
16	100	100					
17	100	100					
18	100	100	100	110	110	110	110
19	100	100					
20	100	100					
21	100	100					
22	100	100					
23	100	100	100	100	100	110	110
24	110	110					
25	110	110	100	110	110	110	110
26	110	110					
27	110	110					
28	100	100					
29	110	110	110	110	110	110	
30	100	100					

ANEXO R

Valores da pressão arterial sistólica dos pacientes do grupo II, durante a anestesia, em mmHg.

	5min	10min	15min	20min	30min	35min	40min
1	110	100	100	100	100	100	100
2	120	120	110	110	110	110	110
3	120	120	110	110	110	110	110
4	110	110	110	110	110	110	110
5	110	110	110	110	110	110	110
6	110	100	100	100	110	110	110
7	100	100	110	110	110	110	110
8	110	110	110	110	120	120	120
9	120	110	110	110	120	120	120
10	110	120	120	110	110	110	110
11	110	110	110	110	110	110	110
12	100	100	100	100	110	110	110
13	120	120	120	110	110	110	110
14	110	110	110	100	100	95	95
15	120	120	120	110	110	110	110
16	110	110	110	110	110	110	110
17	110	110	110	110	110	110	110
18	110	110	110	110	110	110	110
19	120	120	120	110	110	110	110
20	120	120	120	110	110	110	110
21	120	120	120	110	120	120	120
22	110	110	110	100	95	95	95
23	110	110	110	100	110	110	110
24	120	120	120	110	110	110	110
25	120	120	120	110	110	110	110
26	110	110	110	110	110	110	110
27	120	120	110	110	110	110	110
28	110	110	110	110	110	110	110
29	110	110	110	110	110	110	110
30	120	120	120	110	110	110	110

ANEXO R - continuação

Valores da pressão arterial sistólica dos pacientes do grupo II, durante a anestesia, em mmHg.

	50min	55min	60min	65min	70min	75min	80min
1	100	100	100	100	100	100	100
2	110	110	110	110	110	110	110
3	110	110	110	110	110	110	110
4	110	110	110	110	110	110	110
5	110	110	110	110	110	110	110
6	110	110	110	110	110	110	110
7	110	110	110	110	110	110	110
8	120	120	120	110	110	110	120
9	110	110	110	110	110	120	120
10	110	110	110	110	110	110	110
11	110	110	110	110	110	110	110
12	110	110	110	110	110	110	110
13	110	110	110	110	110	110	110
14	95	95	95	95	95	95	100
15	110	110	110	110	110	110	110
16	110	110	110	110	110	110	110
17	110	110	110	110	110	110	110
18	110	110	110	110	110	110	110
19	110	110	110	110	110	110	110
20	110	110	110	110	110	110	110
21	120	110	100	100	100	100	110
22	95	95	100	100	100	100	100
23	110	110	110	110	110	110	110
24	110	110	110	110	110	110	110
25	110	110	110	110	110	110	110
26	110	110	110	110	110	110	110
27	110	110	110	110	110	110	110
28	110	110	110	110	110	110	110
29	110	110	110	110	110	110	110
30	110	110	110	110	110	110	110

ANEXO R – continuação

Valores da pressão arterial sistólica dos pacientes do grupo II, durante a anestesia, em mmHg.

	85min	90min	95min	100min	105min	110min	120min
1	100	100					
2	110	110	110	110	120	120	
3	110	110					
4	110	110	110	110	120	120	120
5	110	110					
6	110	110					
7	110	110	110	110	110	110	110
8	120	120					
9	120	120					
10	110	110	110	110	120	120	
11	110	110	110	110			
12	110	110					
13	110	110	110	110	110	120	
14	100	100	110	110			
15	110	110	110	110	110	110	110
16	110	110					
17	110	110					
18	110	110	110	110	120	120	120
19	110	110					
20	110	110					
21	110	110					
22	110	110					
23	110	110	110	110	110	110	110
24	110	110					
25	110	110	110	120	120	120	120
26	110	110					
27	110	110					
28	110	110					
29	110	110	110	110	110	110	
30	110	110					

ANEXO S

Valores da pressão arterial diastólica dos pacientes do grupo I, durante a anestesia, em mmHg.

	5min	10min	15min	20min	30min	35min	40min
1	50	50	50	45	45	45	45
2	45	45	45	45	45	45	45
3	45	45	45	45	45	45	45
4	55	55	55	55	55	55	55
5	50	50	50	50	50	50	50
6	45	45	45	40	40	40	40
7	40	40	40	40	40	40	40
8	40	40	40	40	40	40	40
9	45	45	45	40	40	40	40
10	50	50	50	50	50	50	50
11	50	50	50	50	50	50	50
12	45	45	45	45	45	45	45
13	45	45	45	45	45	45	45
14	50	50	50	50	50	50	50
15	40	40	40	40	40	40	40
16	45	45	45	45	45	45	45
17	40	40	40	40	40	40	40
18	45	45	45	45	45	45	45
19	40	40	40	40	40	40	40
20	45	45	45	45	45	45	45
21	40	40	40	45	45	45	45
22	45	45	45	45	45	45	45
23	50	50	50	50	50	50	50
24	40	40	40	40	40	40	40
25	45	45	45	45	45	45	45
26	40	40	40	40	40	40	40
27	40	40	40	40	40	45	45
28	40	40	40	40	40	40	40
29	45	45	45	45	45	45	45
30	55	55	55	55	55	55	55

ANEXO S – continuação

Valores da pressão arterial diastólica dos pacientes do grupo I, durante a anestesia, em mmHg.

	50min	55min	60min	65min	70min	75min	80min
1	45	45	45	45	45	45	45
2	45	45	45	45	45	45	45
3	45	45	45	45	45	45	45
4	55	55	50	50	50	50	50
5	50	50	50	50	50	50	50
6	40	40	40	40	40	45	45
7	40	40	40	40	40	40	40
8	40	40	40	40	40	40	40
9	40	40	40	40	40	40	40
10	50	50	50	50	50	50	50
11	50	45	45	45	45	45	45
12	45	45	45	45	45	45	45
13	45	45	45	45	45	45	45
14	50	50	50	50	50	45	45
15	40	40	40	40	40	40	40
16	45	45	45	45	45	45	45
17	40	40	40	40	40	40	40
18	45	40	40	40	40	40	40
19	40	40	45	45	45	45	45
20	45	45	45	45	45	45	45
21	50	50	50	50	45	45	45
22	45	45	45	45	45	45	45
23	50	50	50	45	45	45	45
24	40	40	40	40	40	40	40
25	45	45	45	45	45	45	45
26	40	45	45	45	45	45	45
27	45	45	45	45	45	45	45
28	40	40	40	40	40	40	40
29	50	50	50	50	50	50	50
30	55	55	55	55	55	55	50

ANEXO S – continuação

Valores da pressão arterial diastólica dos pacientes do grupo I, durante a anestesia, em mmHg.

	85min	90min	95min	100min	105min	110min	120min
1	50	50					
2	45	45	50	50	50	50	
3	45	45					
4	50	50	55	55	55	55	55
5	50	50					
6	45	45					
7	40	40	45	45	45	45	45
8	40	40					
9	45	45					
10	50	50	50	55	55	55	
11	45	45	45	45			
12	45	45					
13	45	45	50	50	50	50	
14	45	45	45	45			
15	40	40	40	40	45	45	45
16	45	45					
17	40	40					
18	40	40	40	45	45	45	45
19	45	45					
20	45	45					
21	45	45					
22	45	45					
23	45	45	45	50	50	50	50
24	40	40					
25	45	45	45	50	50	50	50
26	45	45					
27	45	45					
28	40	40					
29	50	50	50	50	50	50	
30	50	50					

ANEXO T

Valores da pressão arterial diastólica dos pacientes do grupo II, durante a anestesia, em mmHg.

	5min	10min	15min	20min	30min	35min	40min
1	45	45	45	50	45	45	45
2	45	45	45	50	45	45	45
3	50	50	50	50	50	50	50
4	50	50	50	50	50	50	50
5	50	50	50	50	50	50	50
6	40	40	40	40	40	40	40
7	40	40	40	40	40	40	40
8	45	45	45	45	45	45	45
9	50	50	50	55	50	50	50
10	50	50	50	50	50	50	50
11	45	45	45	45	45	45	45
12	45	45	45	45	45	45	45
13	45	45	45	55	45	45	45
14	40	40	40	40	40	40	40
15	40	40	40	40	40	40	40
16	40	40	40	45	40	40	40
17	40	40	40	45	40	40	40
18	40	40	40	40	40	40	40
19	45	45	45	45	45	45	45
20	45	45	45	45	45	45	45
21	45	45	45	45	45	45	45
22	45	45	45	45	45	45	45
23	45	45	45	45	45	45	45
24	45	45	45	45	45	45	45
25	45	45	45	45	45	45	45
26	40	40	40	40	40	40	40
27	40	40	40	45	45	45	45
28	40	40	40	50	50	50	50
29	40	40	40	40	40	40	40
30	50	50	50	55	50	50	50

ANEXO T - continuação

Valores da pressão arterial diastólica dos pacientes do grupo II, durante a anestesia, em mmHg.

	50min	55min	60min	65min	70min	75min	80min
1	45	45	45	45	45	45	45
2	45	45	45	45	45	45	45
3	50	50	50	50	50	50	50
4	50	50	50	50	50	50	50
5	50	50	50	50	50	50	50
6	40	40	40	40	40	40	40
7	40	40	40	40	40	40	40
8	45	45	45	45	45	45	45
9	50	50	50	50	50	50	50
10	50	50	50	50	50	50	50
11	45	45	45	45	45	45	45
12	45	45	45	45	45	45	45
13	45	45	45	45	45	45	45
14	40	40	40	40	40	40	40
15	40	40	40	40	40	40	40
16	40	40	40	40	40	40	40
17	40	40	40	40	40	40	40
18	45	45	45	45	45	40	40
19	45	45	45	45	45	45	45
20	45	45	45	45	45	45	45
21	45	45	45	45	45	45	45
22	45	45	45	45	45	45	45
23	45	45	45	45	45	45	45
24	45	45	55	55	55	55	55
25	45	45	45	45	45	45	45
26	45	45	45	45	45	45	45
27	45	45	45	45	45	45	45
28	50	50	50	50	55	55	55
29	40	40	40	40	40	40	40
30	50	50	50	50	50	50	50

ANEXO T – continuação

Valores da pressão arterial diastólica dos pacientes do grupo II, durante a anestesia, em mmHg.

	85min	90min	95min	100min	105min	110min	120min
1	45	45					
2	45	45	50	50	50	50	
3	50	50					
4	50	50	55	55	55	55	55
5	50	50					
6	40	40					
7	40	40	45	45	45	45	45
8	45	45					
9	50	50					
10	50	50	50	50	50	50	
11	45	45	45	45			
12	45	45					
13	45	45	50	50	50	50	
14	40	40	40	40			
15	40	40	45	45	45	45	45
16	40	40					
17	40	40					
18	40	40	45	45	45	45	50
19	45	45					
20	45	45					
21	45	45					
22	45	45					
23	45	45	45	45	50	50	50
24	55	55					
25	45	45	45	50	50	50	50
26	45	45					
27	45	45					
28	55	55					
29	40	40	45	45	45	45	
30	50	50					

9 - REFERÊNCIAS

1. Tobias J. Postoperative Pain Management. In: Deshpande J, Tobias J. *The Pediatric Pain Handbook*. Vanderbilt University Medical Center. St. Louis: Mosby; 1996. p.49-80.
2. Brown A, Christo PJ, Wu CL. Strategies for postoperative pain management. *Best Pract Res Clin Anesth*. 2004;18:703-17.
3. Ducharme J. Acute pain and pain control: state of the art. *Ann Emerg Med*. 2000;35:592-603.
4. Yaspal K, Katz J, Coderre TJ. Effects of preemptive or postinjury intrathecal local anesthesia on persistent nociceptive responses in rats. *Anesthesiology*. 1996;84:1119-28.
5. Simpson D, Curran MP, Oldfield V, Keating GM. Ropivacaine: a review of its use in regional anaesthesia and acute pain management. *Drugs*. 2005;65:2675-2717.
6. Richmond CE, Bromley LM, Wolf CJ. Preoperative morphine pre-empts postoperative pain. *Lancet*. 1993;342:73-5.
7. Wu CT, Yu JC, Yeh CC. Preincisional dextromethorphan treatment decreases postoperative pain and opioid requirement after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*. 1999;88:1331-34.
8. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, Nierenberg H, Boylan JF, Friedlander M, et al. Preemptive Analgesia: Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology*. 1992;77:439-46.
9. Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley Jr EL, Kissin I. Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg*. 1994;78:205-9.
10. Doyle E, Bowler GMR. Pre-emptive effect of multimodal analgesia in thoracic surgery. *Br J Anaesth*. 1998;80:147-51.
11. Mansfield M, Meikle R, Miller C. A trial of pre-emptive analgesia. Influence of timing of preoperative alfentanil on postoperative pain and analgesic requirements. *Anaesthesia*. 1994;49:1091-3.

12. Murphy DF, Medley C. Preoperative indomethacin for pain relief after thoracotomy: comparison with postoperative indomethacin. *Br J Anaesth.* 1993;70:298-300.
13. Tong D, Chung F. Postoperative pain control in ambulatory surgery. *Surg Clin North Am.* 1999;2:401-30.
14. Mcquay HJ, Dickenson AH. Implications of nervous system plasticity for pain management. *Anaesthesia.* 1990;45:101-2.
15. Ferreira SH. Hiperalgesia inflamatoria, óxido nítrico y control periférico del dolor. *Rev Latino Americana del Dolor.* 1995;1:6-17.
16. Zahn PK, Brennan TJ. Intrathecal metabotropic glutamate receptor antagonists do not decrease mechanical hyperalgesia in a rat model of postoperative pain. *Anesth Analg.* 1998;6:1354-9.
17. Yamamura T, Harada K, Okamura A, Stevens W, Kemmotsu O. Is the site of action of ketamine anesthesia the N-methyl-D-aspartate receptor? *Anesthesiology.* 1990;72:704-10.
18. Clements JA, Nimmo WS. Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. *Br J Anaesth.* 1981;53:27-30.
19. Barbieri M, Colnaghi E, Tommasino C, Zangrillo A, Galli L, Torri G. Efficacy of the NMDA antagonist ketamine in preemptive analgesia. In: Jensen TS, Turner JA, Wiesenfeld-Hallin Z, editors. *Proceedings of the 8th World Congress on Pain.* Seattle: IASP Press; 1997. v.8, p.343-9.
20. Zakine J, Samarcq D, Lorne E, Moubarak M, Montravers P, Beloucif S, et al. Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: A prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Anesth Analg.* 2008;106:1856-61.
21. Günes Y, Seçen M, Özcengiz D, Günduz M, Balcioglu O, Isik G. Comparison of caudal ropivacaine, ropivacaine plus ketamine and ropivacaine plus tramadol administration for postoperative analgesia in children. *Paediatr Anaesth.* 2004;14:557-63.
22. Elia N, Tramer MR. Ketamine and postoperative pain – a quantitative systematic review of randomized trials. *Pain.* 2005;113:61-70.

23. Fu ES, Rafael M, Scharf J. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg.* 1997;5:1086-91.
24. Ganne O, Abisseror M, Menault P, Malhière S, Chambost V, Charpiat B, et al. Low-dose ketamine failed to spare morphine after a remifentanyl-based anaesthesia for ear, nose and throat surgery. *Eur J Anaesth.* 2005;22:426-30.
25. Becke K, Albrecht S, Schmitz B, Rech D, Koppert W, Schüttler J, et al. Intraoperative low-dose S-ketamine has no preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major urological surgery in children. *Paediatr Anaesth.* 2005;15:484-90.
26. Dickenson AH. Spinal cord pharmacology of pain. *Br J Anaesth.* 1995;75:193-200.
27. Deshpande J, Anand K. Basic Aspects of acute pediatric pain and sedation. In: Deshpande J, Tobias J. *The Pediatric Pain Handbook*. Vanderbilt University Medical Center. St. Louis: Mosby; 1996. p.1-48.
28. Duncan A. The Postoperative Period. In: Edward S, David H. *Textbook of Paediatric Anaesthesia Practice*, 1^a ed. London: Baillière-Tindall; 1989. p.235-53.
29. Reaney R. Assessing pain in children. *Anaesth Intensive Care Med.* 2007;8:180-3.
30. Gramke HF, Rijke JM, Kleef M, Kessels AGH, Peters ML, Sommer M, et al. Predictive factors of postoperative pain after day-case surgery. *Clin J Pain.* 2009;25:455-60.
31. Desmeulles J, Rollason V, Piguët V, Dayer P. Clinical pharmacology and rationale of analgesic combinations. *Eur J Anaesth.* 2001;20(Suppl. 28):7-11.
32. Pyati S. Perioperative pain management. *Drugs.* 2007;21:185-211.
33. Woolf CJ, Thompson WN. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor

activation: implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*. 1991;44:293-9.

34. Filos KS, Lehmann KA. Current concepts and practice in postoperative pain management: Need for a change? *Eur Surg Res*. 1999;2:97-107.
35. Urban L, Thompson SWN, Dray A. Modulation of spinal excitability: cooperation between neurokinin and excitatory amino acid neurotransmitters. *Trends Neurol Sci*. 1994;17:432-8.
36. Woolf CJ. A new strategy for the treatment of inflammatory pain. Prevention or elimination of central sensitization. *Drugs*. 1994;47(Suppl. 5):1-9.
37. Munglani R, Hunt SP. Molecular biology of pain. *Br J Anaesth*. 1995;75:186-92.
38. Wisden W, Errington ML, Williams S, Dunnett SB, Waters C, Hitchcock D, et al. Differential expression of immediate early genes in the hippocampus and spinal cord. *Neuron*. 1990;4:603-14.
39. Iadarola MJ. Functional analysis of cloned genes and regulation of gene expression: examples from pain-related studies. In: Campbell J. *Pain an Update Review*, Seattle: IASP Press; 1996. p.533-48.
40. Dickenson AH. Pharmacology of pain transmission and control. In: Campbell J. *Pain an Update Review*, Seattle: IASP Press; 1996. p.113-21.
41. Dahl JB, Kehlet H. The value of preemptive analgesia in the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesth*. 1993;70:434-9.
42. Sun WZ, Shyu BC, Shieh JY. Nitrous oxide or halothane, or both, fail to suppress c-Fos expression in rat spinal cord dorsal horn neurons after subcutaneous formalin. *Br J Anaesth*. 1996;76:99-105.
43. Willis WD. Signal transduction mechanisms. In: Campbell J. *Pain an Update Review*, Seattle: IASP Press; 1996. p.527-31.
44. Kehlet H. Postoperative pain relief – a look from the other side. *Reg Anesth*. 1994;19:369-77.

45. Corssen G, Domino E. Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. *Anesth Analg*. 1966;45:29-32.
46. Parsons CG, Gibbens H, Magnago TS, Headley PM. At which 'sigma' site are the spinal actions of ketamine mediated? *Neurosci Lett*. 1988;85:322-8.
47. Arendt NL, Petersen FS, Flescher M, Bak P, Bjerring P, Zbinden AM. The effect of N-methyl-D- aspartate antagonist (ketamine) on single and repeated nociceptive stimuli: a placebo-controlled experimental human study. *Anesth Analg*. 1995;81:63-8.
48. Engelhardt W, Stahl K, Marouche A, Hartung E, Dierks T. Ketamine racemate versus S-(+)-ketamine with or without antagonism with physostigmine. A quantitative EEG study on volunteers. *Anaesthesist*. 1994;43(Suppl. 2):S76-82.
49. Pfenninger EG, Durieux ME, Himmelseher S. Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers. *Anesthesiology*. 2002;96:357-66.
50. Gehling M, Tryba M. New aspects of ketamine in postoperative pain management. *Acute Pain*. 1998;5:22-34.
51. Findlow D, Doyle E. Comparison of the epidural and intravenous ketamine on the duration of epidural analgesia in children. *Acute Pain*. 1998;4:17-21.
52. Conceicao MJ, Conceicao DB, Leao CC. Effect of an intravenous single of ketamine on postoperative pain in tonsillectomy patients. *Paediatr Anaesth*. 2006;16:962-7.
53. Semple D, Findlow D, Aldridge LM, Doyle E. The optimal dose of ketamine for caudal epidural blockade in children. *Anaesthesia*. 1996;51:1170-2.
54. Lonqvist PA, Ivani G, Moriarty T. Use of caudal-epidural opioids in children: still state of the art or the beginning of the end? *Paediatr Anaesth*. 2002;12:747-9.

55. Santos NC. Aspectos éticos na pesquisa científica com seres humanos, normas nacionais e internacionais. In: Camon VA. *Ética na Saúde*. São Paulo: Pioneira; 1997. p.49-57.
56. Schramm FR. O respeito à autonomia. *Cadernos de Ética em Pesquisa*. 1999;3:16-9.
57. Vázquez AS. Moral e ciência. In: Vázquez AS. *Ética*. Rio de Janeiro: Civilização Brasileira; 1999. p.103-6.
58. Aldrete JA, Kroulik D. A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg*. 1970;49:924-34.
59. Beyer JE, Denyes MJ, Villarruel AM. The creation, validation and continuing development of the Oucher: a measure of pain intensity in children. *J Pediatr Nurs*. 1992;7:335-46.
60. Koinig H, Marhofer P, Krenn CG, Klimscha W, Wilding E, Erlacher W, et al. Analgesics effects of caudal and intramuscular S(+)-ketamine in children. *Anesthesiology*. 2000;93:976-80.
61. Dix P, Martindale S, Stoddart PA. Double-blind randomized placebo-controlled trial of the effects of ketamine on postoperative morphine consumption in children following appendectomy. *Paediatr Anaesth*. 2003;13:422-6.
62. De Negri P, Ivani G, Visconti C, De Vivo P. How to prolong postoperative analgesia after caudal anaesthesia with ropivacaine in children: S-ketamine versus clonidine. *Paediatr Anaesth*. 2001;11:679-83.
63. Mazoit JX, Decaux A, Bouaziz H, Edouard A. Comparative ventricular electrophysiologic effect of racemic bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine on the isolated rabbit heart. *Anesthesiology*. 2000;93:784-92.
64. Gunter JB. Benefit and risks of local anaesthetics in infants and children. *Paediatr Drugs*. 2002;4:649-72.
65. Da Conceicao MJ, Coelho L, Khalil M. Ropivacaine 0.25% compared with bupivacaine 0.25% by caudal route. *Paediatr Anaesth*. 1999;9:229-33.
66. Astuto M, Disma N, Arena C. Levobupivacaine 0.25% compared with ropivacaine 0.25% by caudal route in children. *Eur J Anaesth*. 2003;20:826-30.

67. Koinig H, Krenn CG, Glaser C, Marhorfer P, Wilding E, Brunner M et al. The dose response of caudal ropivacaine in children. *Anesthesiology*. 1999;90:1339-44.
68. Wei JL, Kasperbauer JL, Weaver AL, Boggut AJ. Efficacy of single-dose dexamethasone as adjuvant therapy for acute pharyngitis. *Laryngoscope*. 2002;112:87-93.
69. Suresh KK, Benzon HT, Siddiqui T, Canlas B. Pain on intramuscular injection of bupivacaine, ropivacaine, with and without dexamethasone. *Reg Anesth Pain Med*. 2000;25:615-9.
70. Jokela RM, Ahonen JV, Tallgren MK, Marjakangas PC, Korttila KT. The effective dose of dexamethasone after laparoscopic hysterectomy. *Anesth Analg*. 2009;109:607-15.
71. Rees J, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ. Single dose dipyron for acute postoperative pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, Art. No. CD003227. DOI: 1002/14651858.pub 3.
72. Ibarra LG, Cubillo MA, Silva AA, Gonzalez Garcia CA. Comparative study of ketorolac and dipyron in the treatment of postoperative pain. *Proc West Pharmacol Soc*. 1993;36:133-5.
73. Hackmann T. Smaller dose of 0.5 mg.kg⁻¹ IV ketorolac is sufficient to provide pain relief in children. *Anesth Analg*. 2004;98:275-6.
74. Brian A. Comparing the efficacy of NSAID and paracetamol in children. *Paediatr Anaesth*. 2004;14:201-17.
75. Chambers CT, Giesbrecht K, Craig KD, Bennett SM, Huntsman E. Comparison of faces scales for the measurement of pediatric pain: children's and parent's ratings. *Pain*. 1999;83:25-35.
76. Sethna N, Verghese ST, Hannallah RS, Solo JC, Zurakowski D, Berde CB. A randomized controlled trial to evaluate S-caine patch for reducing pain associated with vascular access in children. *Anesthesiology*. 2005;102:403-8.

77. Ipp M, Cohen E, Goldbach M, Macarthur C. Pain response to M-M-R vaccination in 4-6 year old children. *Can J Clin Pharmacol*. 2006;13:296-9.
78. Jonas D, Day A. Assessing pain in children. *Community Nurse*. 1997;3:23-8.
79. Rogers R, Wise RG, Painter DJ. An investigation to dissociate the analgesic and anesthetic properties of ketamine using functional magnetic resonance imaging. *Anesthesiology*. 2004;100:292-301.
80. Wilson JA, Nimmo AF, Fleetwood-Walker SM, Colvin LA. A randomized double blind trial of the effect of pre-emptive epidural ketamine on persistent pain after lower limb amputation. *Pain*. 2008;135:108-18.
81. Dallimore D, Anderson BJ, Short TG, Herd DW. Ketamine anesthesia in children – exploring infusion regimens. *Paediatr Anaesth*. 2008;18:708-14.
82. Herd DW, Anderson BJ, Keene NA, Holford NHG. Investigating the pharmacodynamics of ketamine in children. *Paediatr Anaesth*. 2008;18:36-42.
83. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg*. 2004;99:482-95.
84. Novak H, Akesson PK, Akesson J. Sedation with ketamine and low-dose midazolam for short-term procedures requiring pharyngeal manipulation in young children. *Paediatr Anaesth*. 2008;18:48-54.
85. Thorp A, Brown L, Green S. Ketamine associated vomiting: is it dose-related? *Pediatr Emerg Care*. 2009;25:15-8.
86. Lin C, Durieux ME. Ketamine and kids: an update. *Paediatr Anaesth*. 2005;15:91-7.
87. Kovac AL. Management of postoperative nausea and vomiting in children. *Pediatric Drugs*. 2007;9:47-69.
88. Paech MJ, Rucklidge MW, Lain J, Dodd PH, Bennett EJ, Doherty DA. Ondasentron and dexamethasone dose combinations for prophylaxis

against postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2007;104:808-14.

89. Gan TJ, Meyer TA, Apfel CC, Chung F, Davis P, Habib A, et al. Society for Ambulatory Anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2007;105:1615-28.
90. Acosta A, Gomar C, Bombí JA, Graça DL, Garrido M, Krauspenhar C. Ultrastructure of canine meninges after repeated epidural injection of S(+)-ketamine. *Reg Anesth Pain Med.* 2006;31:438-44.
91. Elia N, Trémer MR. Ketamine and postoperative pain-a quantitative systematic review of randomized trials. *Pain.* 2005;113:61-70.
92. Dalens B. Some current controversies in paediatric regional anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006;19:301-8.