

Estudo Comparativo de Midazolam com Cetamina S(+) Versus Midazolam com Bloqueio Paracervical Uterino para Aspiração Manual Intra-Uterina*

Comparative Study of Midazolam with Ketamine S(+) Versus Midazolam with Uterine Paracervical Block for Manual Intrauterine Aspiration

Vonaldo Torres de Almeida¹; Aurélio Molina²

RESUMO

Almeida VT, Molina A – Estudo Comparativo de Midazolam com Cetamina S(+) Versus Midazolam com Bloqueio Paracervical Uterino para Aspiração Manual Intra-Uterina.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Avaliar a efetividade, a analgesia pós-operatória e o grau de satisfação e recomendação das pacientes submetidas à aspiração manual intra-uterina por meio da comparação de duas técnicas anestésicas.

MÉTODO: Foram estudadas, prospectivamente, 80 pacientes distribuídas aleatoriamente em dois grupos. Todas receberam midazolam, por via venosa. Em seguida, o Grupo MC recebeu cetamina S(+) por via venosa e o Grupo MP, bloqueio paracervical uterino. Na sala de cirurgia a eficácia da técnica foi avaliada por três observadores (o pesquisador, o obstetra e o residente de obstetrícia) e, após uma hora, foi avaliada por um observador que desconhecia a técnica realizada, a analgesia pós-operatória, os graus de satisfação de recomendação da paciente mediante escala verbal.

RESULTADOS: As técnicas mostraram-se eficientes em 95% das pacientes do Grupo MC e 76,7% das pacientes do Grupo MP ($p = 0,04$). Entre as pacientes do Grupo MC, 67% não apresentaram dor após uma hora, enquanto no grupo MP a porcentagem de pacientes sem dor foi de 33,3% ($p < 0,01$ e um risco relativo = 2). Ambos os grupos tiveram 90% de satisfação e de recomendação da técnica.

CONCLUSÕES: Neste estudo concluiu-se que a anestesia com midazolam e cetamina S(+) foi superior à associação de midazolam com bloqueio paracervical uterino para aspiração manual intra-uterina, tanto em relação à eficácia quanto à analgesia pós-operatória, sob o ponto de vista dos observadores. Na opinião das pacientes o índice de satisfação foi alto com as duas técnicas.

zom com bloqueio paracervical uterino para aspiração manual intra-uterina, tanto em relação à eficácia quanto à analgesia pós-operatória, sob o ponto de vista dos observadores. Na opinião das pacientes o índice de satisfação foi alto com as duas técnicas.

Unitermos: ANALGÉSICOS: cetamina; CIRURGIA, Ginecológica: aspiração manual intra-uterina; HIPNÓTICOS, Benzodiazepínicos: midazolam; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Regional: bloqueio paracervical uterino.

SUMMARY

Almeida VT, Molina A – Comparative Study of Midazolam with Ketamine S(+) Versus Midazolam with Uterine Paracervical Block for Manual Intrauterine Aspiration.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The aim of this study was to evaluate the efficacy, postoperative analgesia, the degree of satisfaction of the patients submitted to manual intrauterine aspiration, and whether the patient would recommend the technique, by comparing two anesthetic techniques.

METHODS: A prospective study was done with 80 patients divided, randomized, in two groups. All of them received IV midazolam. Afterwards, the MC Group received IV Ketamine S(+) and the MP Group underwent paracervical uterine block. In the operating room, the efficacy of the technique was evaluated by 3 observers (the researcher, the obstetrician, and the obstetrics resident) and, after one hour, an observer, who did not know which technique had been used, evaluated the postoperative analgesia, and the degree of satisfaction and whether or not the patient would recommend the technique, using a verbal scale.

RESULTS: The techniques were effective in 95% of the patients in the MC Group and 76.7% of the patients in the MP Group ($p = 0.04$). Among the patients in the MC Group, 67% did not experience pain after 1 hour, while in the MP Group the percentage of pain free patients was 33.3% ($p < 0.01$, and a relative risk = 2). Both groups had a 90% satisfaction rate and 90% would recommend the technique.

CONCLUSIONS: We concluded that anesthesia with midazolam and ketamine S(+) was better than the association of midazolam with uterine paracervical block for manual intrauterine aspiration, regarding both efficacy and postoperative analgesia. The index of satisfaction was very high for both techniques.

Key Words: ANALGESICS: ketamine; ANESTHETIC TECHNIQUES, Regional: uterine paracervical block; HYPNOTICS, Benzodiazepines: midazolam; SURGERY, Gynecologic: manual intrauterine aspiration.

*Recebido do (Received from) Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros da Universidade de Pernambuco (CISAM/ UPE), Recife, PE

1. Anestesiologista do CISAM/UPE; Mestrando em Tocoginecologia na UPE; Anestesiologista da Secretaria de Saúde de Pernambuco
2. Professor Doutor do Departamento de Tocoginecologia da FCM/UPE; Coordenador do Mestrado em Tocoginecologia da FCM/UPE

Apresentado (Submitted) em 03 de novembro de 2005
Aceito (Accepted) para publicação em 23 de junho de 2006

Endereço para correspondência (Correspondence to):
Dr. Vonaldo Torres de Almeida
Rua Mamanguape 518/701
Boa Viagem
51020-250 Recife, PE
E-mail: vonaldo@hotmail.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2006

INTRODUÇÃO

O aborto espontâneo no primeiro trimestre de gravidez é a intercorrência mais freqüente em obstetria (mais de 10% das gestações clínicas). Desde a metade do século XX, a aspiração manual intra-uterina (AMIU) é considerada o padrão-ouro para o esvaziamento do abortamento espontâneo, na maioria das vezes realizada com anestesia geral¹. A AMIU é também considerada um procedimento cirúrgico-padrão para interrupção precoce da gravidez nos países onde esse procedimento é legalizado².

No esvaziamento uterino usando a AMIU podem ocorrer dois tipos de dor. A dor visceral intensa que acompanha a dilatação cervical, bem como a estimulação do orifício cervical interno, que é transmitida pela densa rede de nervos que envolvem a cérvix e a dor difusa em cólicas que ocorre com a movimentação do útero, curetagem da parede e o espasmo muscular relacionado com o esvaziamento da cavidade uterina. A dor uterina é transmitida da região fúndica através de nervos uterinos que seguem os ligamentos útero-sacro e útero-ovariano. O plexo hipogástrico inerva o corpo e o fundo do útero e o plexo uterovaginal inerva a cérvix e a parte superior da vagina³. O principal motivo para a associação do midazolam com a cetamina é a rápida ação analgésica da cetamina⁴, com seus efeitos colaterais diminuídos pelo midazolam⁵.

Quando se usa a cetamina S(+), o componente levógiro da mistura racêmica original da cetamina é duas a três vezes mais potente que o componente R dextrógiro, utiliza-se dose menor do anestésico e espera-se uma recuperação pós-operatória mais rápida⁶. Conseqüentemente, a cetamina S(+) com relação à mistura racêmica apresenta maior poder analgésico e hipnótico, com menos efeitos psicoativos e circulatórios⁷.

A administração de cetamina deve ser precedida pelo uso do midazolam em doses sedativas, com o intuito de prevenir ou diminuir reações adversas no pós-operatório imediato⁸. Com relação ao bloqueio paracervical uterino, sua eficácia no alívio da dor ficou bem estabelecida nas pacientes submetidas a AMIU para o tratamento do abortamento incompleto em estudo comparativo com placebo⁹. Sua associação ao midazolam visou melhorar o grau de satisfação da paciente com esse tipo técnica para o esvaziamento uterino. O propósito do controle da dor é assegurar que as pacientes sofram mínimos desconforto e ansiedade possíveis, com menor risco à saúde.

O objetivo deste estudo foi identificar qual das duas técnicas está próxima do binômio conforto-risco.

MÉTODO

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Maternidade (Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros) e foi obtido consentimento livre e esclarecido das pacientes. Participaram deste estudo, aleatório e parcialmente encoberto,

80 pacientes, com 18 anos ou mais, estado físico ASA I, submetidas à aspiração manual intra-uterina por abortamento incompleto ou retido com até 12 semanas de gestação. Foram excluídas as pacientes com abortamento infectado ou portadoras de distúrbios psiquiátricos. O tamanho da amostra foi determinado com base no trabalho de Donati e col.¹⁰. No presente estudo as pacientes foram divididas em dois grupos iguais: Grupo MC – 40 pacientes que receberam midazolam (0,1 mg.kg⁻¹) e cetamina S(+) (1,5 mg.kg⁻¹), por via venosa; e Grupo MP – 40 pacientes que receberam midazolam (0,1 mg.kg⁻¹), por via venosa e bloqueio paracervical uterino com lidocaína a 1% sem vasoconstritor. O bloqueio foi realizado com injeção de 2 mL do anestésico local na transição entre o epitélio liso cervical e o tecido vaginal, em profundidade de 2 a 3 mm, nos pontos correspondentes a 1, 3, 5, 7, 9 e 11 horas³.

A anestesia foi realizada com monitorização habitual que constou de ECG, SpO₂ e pressão arterial não-invasiva. Na sala de cirurgia as pacientes foram submetidas a venoclise com cateter periférico 20G. Nos dois grupos as pacientes receberam midazolam e após dois minutos aguardando o seu efeito na atividade elétrica encefálica¹¹, a paciente foi colocada na posição de litotomia e a cetamina S(+) administrada ou o bloqueio paracervical uterino realizado. Após a realização do bloqueio aguardou-se quatro minutos, considerados o período de latência. Todas as pacientes receberam oxigênio sob máscara facial (8 L.min⁻¹).

A técnica considerada eficiente foi aquela que permitiu condições adequadas para a realização do procedimento proposto, sendo considerado falha quando não promovesse condições de imobilidade da paciente, quando apresentasse efeitos colaterais graves (hipertensão arterial, taquidistritmia) ou quando a paciente exibisse face de dor. Essas variáveis foram avaliadas pelo pesquisador, pelo obstetra e pelo médico residente, com objetivo de diminuir a tendência (viés) sobre o resultado da anestesia. Em caso de ineficiência da técnica com o midazolam e a cetamina S(+), seria acrescentado fentanil e para a técnica com o midazolam e o bloqueio paracervical uterino seria acrescentada cetamina S(+). A analgesia pós-operatória, o grau de satisfação e a recomendação foram avaliados uma hora depois do término do procedimento, por um observador que desconhecia o tipo de anestesia realizada. A avaliação da intensidade da dor foi feita por meio de escala verbal de cinco termos¹², uma versão da Escala *McGill Pain Questionnaire*¹¹, após a paciente informar adequadamente o seu nome, idade, endereço e lugar onde se encontrava. Os termos utilizados foram: ausente (1), leve (2), moderada (3), intensa (4) e muito intensa (5)^{12,13}. O grau de satisfação foi aferido com a utilização de uma escala verbal com as seguintes afirmações: muito satisfeita, satisfeita, pouco satisfeita, insatisfeita e muito insatisfeita¹⁴. O grau de recomendação foi aferido usando-se a seguinte afirmação: repetiria ou não a anestesia em um evento futuro e semelhante. A duração da inter-

venção cirúrgica foi expressa em minutos completos, contados a partir da introdução do espécuro.

Inicialmente foi realizada uma análise estatística bivariada para verificar a distribuição aleatória e, a seguir, efetuou-se análise para verificar associação entre a variável independente (tipo de anestesia) e as dependentes (efeitos). Algumas variáveis numéricas foram categorizadas para análise, de acordo com sua distribuição, considerando-se os pontos de corte de acordo com a mediana ou média, como no caso da duração da intervenção cirúrgica, período de tempo para recuperação e de alta. Algumas variáveis contínuas foram agrupadas em classes para a análise estatística.

Em todas as etapas da análise, foi considerado significativo um erro alfa menor que 5% e um intervalo de confiança de 80%. As pacientes que já estavam distribuídas para o estudo, mas que pela ocorrência de conversão da AMIU para curetagem convencional, necessidade de laparotomia exploradora ou falha da técnica anestésica, foram analisadas como pertencentes ao grupo em que foram alocadas (análise de intenção de tratamento). Foram construídas tabelas de contingência do tipo 2 x 2 para as variáveis categóricas utilizando o teste do Qui-quadrado de associação. Valores de p menores que 0,05 foram considerados significativos.

RESULTADOS

As variáveis como idade, paridade, peso, idade gestacional, duração da intervenção cirúrgica e jejum pré-operatório que

poderiam agir como fatores de confusão, foram distribuídas de forma semelhante nos dois grupos, não se observando diferença estatística significativa (Tabela I).

Nas pacientes submetidas à associação de midazolam com cetamina S(+) obteve-se eficiência da técnica em 95% dos casos (38 pacientes) *versus* 76,7% (32 pacientes) das submetidas à sedação com bloqueio paracervical uterino. A probabilidade da paciente ao ser submetida a AMIU com midazolam e cetamina S(+) de ter um procedimento realizado com sucesso foi 19% maior do que com midazolam e bloqueio paracervical uterino (RR de 1,19), com diferença estatística significativa com valor de Qui-quadrado = 4,06 e p < 0,04 (Tabela II).

A intensidade da dor avaliada no pós-operatório apresentou diferença estatística significativa entre os grupos (Tabela III). Para efeito de análise, as categorias dor ausente, leve, moderada, intensa e muito intensa, foram agrupadas formando apenas duas categorias: sem dor e com dor (leve, moderada e intensa). Não houve registro de dor muito intensa. Verificou-se desta forma que 66,7% das pacientes submetidas a AMIU do Grupo MC não apresentaram dor uma hora depois do procedimento e houve duas vezes mais possibilidade de não sentirem dor no pós-operatório do que as pacientes do grupo MP (Tabela IV).

O grau de satisfação envolveu dois aspectos, não só o questionamento sobre a satisfação com relação ao procedimento anestésico realizado, mas também se a paciente repetiria essa mesma anestesia em uma situação futura e semelhante (Tabelas V, VI e VII). Não foi verificada diferen-

Tabela I – Características das Pacientes Submetidas a AMIU por Anestesia Geral ou Sedação com Bloqueio Paracervical

Variáveis	Grupo MC *	Grupo MP *	p
Idade (anos)	25,8 ± 5,8	25,1 ± 5,4	0,68
Peso (kg)	58,3 ± 9,8	56,4 ± 7,7	0,52
Jejum (h)	13,7 ± 5,8	12,2 ± 5,0	0,18
Idade gestacional (semanas)	8,5 ± 1,7	8,72 ± 1,7	0,94
Paridade	2,3 ± 1,4	2,0 ± 1,2	0,29
Duração do procedimento (min)	12,7 ± 4,3	17,3 ± 5,4	0,00 **

*Valores expressos em Média ± DP

**Estatisticamente significativo

Tabela II – Eficiência das Técnicas Anestésicas

	Eficiente		Ineficiente		Total	
	%	n	%	n	%	n
Grupo MC	95	38	5	2	50	40
Grupo MP	76,7	32	23,3	8	50	40
Total	87,5	70	12,5	10	100	80

n = número de pacientes

IC 95% RR = 1,9 1,0 < OR < 1,41 Qui-quadrado = 4,06 p = 0,04

Tabela III – Intensidade da Dor nas Pacientes Submetidas a AMIU

	Grupo MC (= 40)		Grupo MP (n = 40)		Total	
	%	n	%	n	%	n
Sem dor	75	30	37,5	15	56,3	45
Dor leve	12,5	5	37,5	15	16,3	13
Dor moderada	10	4	22,5	9	16,3	13
Dor intensa	2,5	1	2,5	1	2,5	2
Dor muito intensa	0	0	0	0	0	0
Total	50	40	50	40	100	80

n = número de pacientes

Qui-quadrado = 11,92 gL = 3 p < 0,01

Tabela IV – Distribuição de Pacientes sem e com Dor no Pós-Operatório

	Sem Dor		Com Dor		Total	
	%	n	%	n	%	n
Grupo MC	66,7	30	28,6	10	55	40
Grupo MP	33,3	15	71,4	25	45	40
Total	56,3	45	43,8	35	100	80

RR = 2 1,29 < RR < 3,10 IC 95% Qui-quadrado = 9,96 p < 0,01

Tabela V – Grau de Satisfação Segundo a Técnica Anestésica Empregada

	Grupo MC	Grupo MP	Total
Muito satisfeita	5	6	11
Satisfeita	31	30	61
Pouco satisfeita	1	1	2
Muito insatisfeita	1	2	3
Desconhece/não respondeu	2	1	3
Total	40	40	80

Tabela VI – Grau de Satisfação Segundo a Técnica Empregada

	Satisfeita		Insatisfeita		Total	
	%	n	%	n	%	n
Grupo MC	50	36	40	2	49,4	38
Grupo MP	50	36	60	3	50,6	39
Total	93,5	72	6,5	50	100	77

n = número de pacientes

Qui-quadrado = 0,18 p = 0,66

Sem resposta: 2 pacientes do grupo MC e 1 paciente do grupo MP

ça estatística significativa entre os grupos. A variável satisfação foi categorizada para fins de análise em satisfeita (muito satisfeita e satisfeita), insatisfeita (pouco satisfeita, insatisfeita e muito insatisfeita) e em desconhece/não quer responder.

O tempo necessário (duração da intervenção cirúrgica) para que a AMIU estivesse concluída foi diferente entre os Grupos MC ($12,37 \pm 4,45$) e o MP ($17,52 \pm 5,31$). As pacientes submetidas à anestesia geral tiveram duração mais curta do procedimento e esta diferença foi significativa, Qui-quadrado = 19,46, gL = 1 e $p < 0,01$.

As pacientes submetidas a AMIU no Grupo MP não só tiveram aumento na duração do procedimento como também aumento na intensidade de dor no pós-operatório. Para retirar a duração do procedimento como fator de confusão para a analgesia pós-operatória, ou seja, descartar a possibilidade de que as pacientes do grupo MP tiveram mais dor porque o procedimento foi mais demorado, selecionaram-se apenas as pacientes com dor no pós-operatório a fim de se identificar diferenças entre elas. A duração teve como ponto de corte a média de todos os procedimentos, ou seja, 15 minutos (Tabela VIII).

Tabela VII – Repetição da Anestesia em Evento Futuro

	Grupo MC		Grupo MP		Total	
	%	n	%	n	%	n
Repetiria	50	36	50	36	-	40
Não repetiria	50	4	50	4	-	40
Total	100	72	100	40	-	40

n = número de pacientes p = 1

Tabela VIII – Procedimentos com Dor Pós-Operatória Intensa

	Até 15 min		15 a 31 min		Total	
	%	n	%	n	%	n
Grupo MC	38,11%	8	14,3%	2	28,6%	10
Grupo MP	61,9%	13	40%	14	100%	35
Total	60%	21	40%	14	100%	35

Qui-quadrado = 1,31 p = 0,25

DISCUSSÃO

Na literatura pesquisada não foi encontrado nenhum estudo que contemplasse a associação midazolam e cetamina S(+) ou midazolam e bloqueio paracervical uterino para aspiração manual intra-uterina, que por sua vez mostrou ser um procedimento doloroso quando realizado sem nenhuma forma de analgesia¹⁵. Justificam-se, então, essas associações já que o midazolam e a cetamina foram usados em procedimentos de curta duração¹⁶, os benzodiazepínicos reduzem os efeitos psicomiméticos da cetamina¹⁷ e a cetamina tem efeitos analgésicos específicos sobre a dor visceral¹⁸. Foi utilizada a forma levo-rotatória (cetamina S+) por ter meia-vida de eliminação curta de duas a três horas^{19,20}, ser considerada duas a três vezes mais potente que o isômero dextro-rotatório (cetamina R-) para o alívio da dor e em doses equianalgésica produzir menos alterações psíquicas que as formas racêmicas e dextro-rotatória^{21,22}. A técnica duplamente encoberta é apenas praticável quando se comparam tratamentos de natureza semelhantes²³.

Neste estudo foram utilizadas duas técnicas anestésicas que possuem vias de administração diferentes, em que uma é completamente por via venosa e a outra utiliza a sedação venosa associada à bloqueio paracervical uterino com anestésico local. Desta forma, ficou impossível o “mascaramento” na realização do ato anestésico. As técnicas sugeridas para realização da aspiração manual intra-uterina mostraram-se eficientes nos dois grupos; no entanto, a anestesia geral foi considerada mais efetiva que a sedação com bloqueio paracervical uterino. Na tentativa de diminuir a interferência do pesquisador no resultado dessa variável, foi associada a avaliação do obstetra e do médico residente a fim de promover o desempate na avaliação final do resultado. A interferência do pesquisador nos resultados tornou-se ainda menor quando se correlacionou a eficiência da técnica com o grau de satisfação das pacientes. O estudo revelou alto índice de eficiência, satisfação e desejo de repetição em evento futuro. É improvável que uma paciente submetida à técnica ineficiente, que resultasse em dor no intra ou pós-operatório e efeitos colaterais indesejáveis, estivesse sa-

tisfeita e se dispusesse a repetir o mesmo tipo de anestesia em evento futuro, valendo salientar que esses últimos dados foram coletados por um observador que desconhecia a técnica realizada. Esses dados de eficiência corroboram com outros que utilizaram o midazolam e a cetamina²⁴⁻²⁶.

Após uma hora, a intensidade da dor foi menor no Grupo MC, o que pode ser explicado pela ação farmacológica residual da cetamina S(+), incluindo ação em receptores opióides^{27,28}. A intensidade de dor — leve e moderada — nas pacientes submetidas ao bloqueio paracervical uterino teve prevalência elevada, ou seja, 60% dos casos (37,5% de dor leve e 22,5% de dor moderada), provavelmente em decorrência da ineficiência do método em bloquear a transmissão de todos os estímulos dolorosos que são gerados durante o esvaziamento uterino. O uso concomitante de analgésico ou antiinflamatório na sedação com bloqueio paracervical poderiam melhorar a analgesia pós-operatória deste grupo de pacientes. A intensidade da dor no pós-operatório depende também da duração da intervenção cirúrgica²⁹. As pacientes do Grupo MP apresentaram maior intensidade de dor e o procedimento teve duração mais prolongada, fato este decorrente não só da latência do bloqueio paracervical (4 min) como também, provavelmente, pelo menor relaxamento da paciente na execução do procedimento. Para o Grupo MP, não houve diferença estatística significativa entre as pacientes que sentiram dor no pós-operatório cujo procedimento durou mais ou menos 15 min. Para o Grupo MC não houve diferença estatística significativa entre a intensidade de dor no pós-operatório e a duração do procedimento.

Nos dois grupos cerca de 90% das pacientes não só estavam satisfeitas como também repetiriam o mesmo tipo de anestesia em evento futuro. As pacientes do Grupo MP, a despeito do registro de 62,5% com dor leve, incluem-se nesse resultado.

Nas condições deste estudo a anestesia com midazolam e cetamina S(+) foi superior ao midazolam e bloqueio paracervical uterino para aspiração manual intra-uterina, tanto com relação à eficiência intra-operatória como a analgesia pós-operatória, sob o ponto de vista dos observadores. Na opinião das pacientes o índice de satisfação foi alto com as duas técnicas.

Comparative Study of Midazolam with Ketamine S(+) Versus Midazolam with Uterine Paracervical Block for Manual Intrauterine Aspiration

Vonaldo Torres de Almeida, M.D.; Aurélio Molina, M.D.

INTRODUCTION

Spontaneous abortion in the first trimester is the most common obstetric intercurrent (more than 10% of preg-

nancies). Since the mid XX Century, manual intrauterine aspiration is considered the gold standard for emptying the uterus following spontaneous abortion, which, in most cases, is performed under general anesthesia¹. Manual intrauterine aspiration is also considered a standard surgical procedure for early interruption of pregnancy in countries where this procedure is legal².

Patients can experience two types of pain with manual intrauterine aspiration. Severe visceral pain that occurs during dilation of the cervix, as well as with the stimulation of the internal cervical ostium, which is transmitted by the dense network of nerves that surround the cervix, and the diffuse, colic pain caused by moving the uterus, curettage of the uterine wall, and muscle spasm secondary to emptying the uterine cavity. Uterine pain is transmitted from the fundus through the uterine nerves that follow the uterosacral and utero-ovarian ligaments. The hypogastric plexus innervates the body and fundus of the uterus, while the uterovaginal plexus innervates the cervix and upper portion of the vagina³. The main reason for associating midazolam and ketamine is the rapid onset of analgesia of ketamine⁴, while its side effects are decreased by midazolam⁵.

The use of ketamine (S+), the levorotatory component of the original racemic mixture is twice or three times more potent than the dextrorotatory, R component, reduces the dose of the anesthetic, while providing for a faster postoperative recovery⁶. Consequently, ketamine S(+) shows greater analgesic and hypnotic actions with lower psychoactive and circulatory effects when compared to the racemic mixture⁷.

The administration of ketamine should be preceded by sedating doses of midazolam in order to prevent or reduce adverse reactions in the immediate postoperative period⁸.

The efficacy of the paracervical uterine block in relieving pain has been established in a placebo-controlled study⁹ of patients submitted to manual intrauterine aspiration for the treatment of incomplete abortion. Its association with midazolam is aimed at improving patient satisfaction with this technique of uterine emptying. The goal of pain control is to minimize patient discomfort and anxiety, with the lowest possible risk.

The objective of this study was to identify which of the two techniques is closer to the binomial comfort-risk.

METHODS

The study was approved by the Ethics Committee of the Maternity (Centro Integrado de Saúde Amaury Medeiros). Patients signed an informed consent. Eighty patients, 18 years or older, physical status ASA I, with up to 12-week gestation, submitted to manual intrauterine aspiration for incomplete or retained abortion, participated in this randomized, partially blind study. Patients with infected abortion or with psychiatric conditions were excluded. Sample size was determined based on the study of Donati et al.¹⁰.

Patients were divided in two equal groups: MC Group – 40 patients who received IV midazolam (0.1 mg.kg^{-1}) and ketamine S(+) (1.5 mg.kg^{-1}); and MP Group – 40 patients who received IV midazolam (0.1 mg.kg^{-1}) and paracervical uterine block with 1% lidocaine without vasoconstrictor. Anesthesia was performed by the injection of 2 mL of the local anesthetic in the transition between the smooth cervical epithelium and the vaginal tissue, 2 to 3 mm deep, at the points corresponding to 1, 3, 5, 7, 9, and 11 hours³.

Patients were monitored as usual, i.e., with ECG, SpO_2 , and noninvasive blood pressure. In the operating room, venous cannulation was performed with a peripheral 20G catheter. Both groups received midazolam, and after waiting two minutes for its effect on brain electrical activity¹¹, the patient was placed in the lithotomy position and ketamine S(+) was administered or the uterine paracervical block was performed. After the anesthesia was performed, there was a four-minute waiting period, taking into consideration latency times. All patients received oxygen by face mask (8 L.min^{-1}).

The technique deemed efficient was the one that provided adequate conditions to realize the proposed procedure. It was considered flawed when it did not immobilize the patient adequately, when it presented severe side effects (hypertension, tachydysrhythmia), or when the patient grimed in pain. These variables were evaluated by the researcher, obstetrician, and resident aiming at reducing researcher bias regarding the results of the anesthesia. In case midazolam and ketamine S(+) were not efficient, fentanyl would be added; if it happened with midazolam associated with uterine paracervical block, ketamine S(+) would be added. Postoperative analgesia, degree of patient satisfaction, and whether the patient would recommend it were evaluated by an observer unaware of the type of anesthesia used one hour after the procedure was completed. The evaluation of pain intensity was done using a verbal scale of five terms¹², a version of the McGill Pain Questionnaire Scale¹¹, after the patient informed her name, age, address, and where she

was. The terms used were: absent (1), mild (2), moderate (3), severe (4), and very severe (5)^{12,13}. The degree of satisfaction was determined using a verbal scale composed of the following statements: very pleased, pleased, not so pleased, unsatisfied, and extremely unsatisfied¹⁴. Whether the patient would recommend it or not was determined using the following statements: would repeat it or not in a future, similar event. The duration of the surgery was expressed in full minutes, counted from the introduction of the speculum.

Initially, a bivaried statistical analysis to verify the randomized distribution was performed. Afterwards, an analysis was done to verify the associations among the dependent variable (type of anesthesia) and the independent variables (effects). A few numerical variables were categorized, according to their distribution, in order to be analyzed; the cutting points were determined according to the median or mean, as in the case of the duration of the surgery, and length of time for total recovery and the patient's discharge. Some continuous variables were grouped in classes for statistical analysis.

In every step of the analysis, an alpha error was considered significant if smaller than 5% and a confidence interval of 80%.

Patients who were allocated for the study but whose manual intrauterine aspiration was converted into conventional curettage, needed an exploratory laparotomy, or the anesthetic technique failed, were analyzed in their original group (intention of treatment analysis). Contingency tables, of the 2 x 2 type, were done for the categorical variables using the Chi-square test for associations. A p smaller than 0.05 was considered significant.

RESULTS

Variables such as age, number of pregnancies, weight, gestational age, duration of the surgery, and preoperative fasting, that could be confounding factors, were equally distributed in both groups. The difference was non-statistically significant (Table I).

Table I – Characteristics of Patients who Underwent General Anesthesia or Sedation with Paracervical Block for Intrauterine Manual Aspiration

Variables	MC Group*	MP Group *	p
Age (years)	25.8 ± 5.8	25.1 ± 5.4	0.68
Weight (kg)	58.3 ± 9.8	56.4 ± 7.7	0.52
Fasting (h)	13.7 ± 5.8	12.2 ± 5.0	0.18
Gestacional age (weeks)	8.5 ± 1.7	8.72 ± 1.7	0.94
Number of pregnancies	2.3 ± 1.4	2.0 ± 1.2	0.29
Duration of the procedure (min)	12.7 ± 4.3	17.3 ± 5.4	0.00 **

*Values expressed in Mean ± SD

**Statistically significant

Among patients who received the association of midazolam and ketamine S(+), the technique was efficient in 95% of the cases (38 patients) against 76.7% (32 patients) of the patients who were sedated with midazolam and underwent paracervical uterine block. The probability for the patient who underwent manual intrauterine aspiration with midazolam and ketamine S(+) to have a successful procedure was 19% higher than the group who received midazolam and underwent paracervical uterine block (RR of 1.19), with a statistically significant difference value of Chi-square = 4.06 and $p < 0.04$ (Table II). Pain intensity evaluated in the postoperative period showed a statistically significant difference between both groups (Table III).

The categories of pain for analysis were: absent, mild, moderate, severe, and very severe, were divided in two categories:

absence of pain and presence of pain (mild, moderate, and severe). Very severe pain was not recorded. It demonstrated that 66.7% of the patients in the MC group did not experience pain one hour after the procedure, and that they were more likely (2:1) to experience no pain in the postoperative period than the patients in the MP group (Table IV).

The degree of satisfaction was composed of two aspects. Besides asking the patient whether she was pleased with the anesthetic technique, she was also asked whether she would repeat the same technique in the future if a similar procedure were required (Tables V, VI, and VII). The difference between both groups was non-statistically significant. To be analyzed, satisfaction was divided in: pleased (very pleased and pleased), unsatisfied (not so pleased, unsatisfied, and very unsatisfied), and did not know/did not want to answer.

Table II – Efficiency of Anesthetic Techniques

	Efficient		Inefficient		Total	
	%	n	%	n	%	n
MC Group	95	38	5	2	50	40
MP Group	76.7	32	23.3	8	50	40
Total	87.5	70	12.5	10	100	80

n = number of patients

IC 95% RR = 1.9 1.0 < OR < 1.41 Chi-square = 4.06 $p = 0.04$

Table III – Pain Severity in Patients who Underwent Intrauterine Manual Aspiration

	MC Group (= 40)		MP Group (n = 40)		Total	
	%	n	%	n	%	n
Pain free	75	30	37.5	15	56.3	45
Mild pain	12.5	5	37.5	15	16.3	13
Moderate pain	10	4	22.5	9	16.3	13
Severe pain	2.5	1	2.5	1	2.5	2
Very severe pain	0	0	0	0	0	0
Total	50	40	50	40	100	80

n = number of patients

Chi-square = 11.92 $gL = 3$ $p < 0.01$

Table IV – Distribution of Patients with and without Postoperative Pain

	Pain Free		With Pain		Total	
	%	n	%	n	%	n
MC Group	66.7	30	28.6	10	55	40
MP Group	33.3	15	71.4	25	45	40
Total	56.3	45	43.8	35	100	80

RR = 2 1.29 < RR < 3.10 IC 95% Chi-square = 9.96 $p < 0.01$

COMPARATIVE STUDY OF MIDAZOLAM WITH KETAMINE S(+) VERSUS MIDAZOLAM WITH UTERINE PARACERVICAL BLOCK FOR MANUAL INTRAUTERINE ASPIRATION

The length of time (duration of the surgery) necessary to perform the manual intrauterine aspiration was different between the MC group (12.37 ± 4.45) and the MP group (17.52 ± 5.31). The duration of the procedure was shorter in the patients who underwent general anesthesia, and this difference was statistically significant. $X^2 = 19.46$, $gl = 1$, and $p < 0.01$.

In the MP group the procedure lasted longer and the patients experienced more pain in the postoperative period. To discard the possibility that the patients in the MP group experienced more pain because the procedure lasted longer, we selected only the patients who experienced pain in the postoperative period in order to identify any differences among them. We used the mean of the procedures, i.e., 15 minutes as the cutting point (Table VIII).

Table V – Degree of Satisfaction According to the Anesthetic Technique Used

	MC Group	MP Group	Total
Very pleased	5	6	11
Pleased	31	30	61
Not so pleased	1	1	2
Very unpleased	1	2	3
Did not know/did not answer	2	1	3
Total	40	40	80

Table VI – Degree of Satisfaction According to the Technique Used

	Pleased		Not Pleased		Total	
	%	n	%	n	%	n
MC Group	50	36	40	2	49.4	38
MP Group	50	36	60	3	50.6	39
Total	93.5	72	6.5	50	100	77

n = number of patients

Chi-square = 0.18 p = 0.66

Did not answer: 2 patients in the MC Group and 1 patient in the MP Group

Table VII – Would Use the Same Anesthetic Technique in the Future

	MC Group		MP Group		Total	
	%	n	%	n	%	n
Would use	50	36	50	36	-	40
Would not use	50	4	50	4	-	40
Total	100	72	100	40	-	40

n = number of patients p = 1

Table VIII – Procedures with Severe Postoperative Pain

	Up to 15 min		15 to 31 min		Total	
	%	n	%	n	%	n
MC Group	38.11%	8	14.3%	2	28.6%	10
MP Group	6.9%	13	40%	14	100%	35
Total	60%	21	40%	14	100%	35

Chi-square = 1.31 p = 0.25

DISCUSSION

We did not find in the literature any studies focusing on the association of midazolam with ketamine S(+) or midazolam with uterine paracervical block for manual intrauterine aspiration, which is a painful procedure if performed without any type of analgesia¹⁵. These associations are justified since midazolam and ketamine were used in short duration procedures¹⁶, benzodiazepines reduce the psychomimetic effects of ketamine¹⁷, and ketamine has specific analgesic effects on visceral pain¹⁸. The levorotatory form (ketamine S+) was used because it has a short elimination half-life, of 2 to 3 hours^{19,20}, it is 2 to 3 times more potent than the dextrorotatory isomer (ketamine R-) in relieving pain, and, in equianalgesic doses, it produces less psychological alterations than the racemic and dextrorotatory forms^{21,22}.

The double-blind technique is useful when similar treatments are compared²³. In this study two anesthetic techniques using different administration routes were used: one is completely intravenous and the other uses intravenous sedation associated with paracervical uterine block with a local anesthetic. Therefore, it was impossible to "mask" the type of anesthetic procedure used. The anesthetic techniques used for manual intrauterine aspiration were efficient in both groups; however, general anesthesia was considered more effective than sedation associated with paracervical uterine block. In an attempt to decrease the researcher's interference in the evaluation of this variable, the evaluations by the obstetrician and the resident were associated. The interference of the researcher was decreased even further when the efficiency of the technique was associated with patient satisfaction. The study demonstrated a high efficiency index, patient satisfaction, and a desire to use the technique again in a future event. It is unlikely that a patient submitted to an inefficient technique resulting in intraoperative or postoperative pain and undesirable side effects would be satisfied and willing to be submitted to the same type of anesthesia in the future. We should emphasize that the last data were collected by an observer who did not know which technique was used. These efficiency data agree with that of others who used midazolam and ketamine²⁴⁻²⁶.

After one hour, pain was less severe in the MC Group. This can be explained by the pharmacological action of ketamine S(+), including its effects on opioid receptors^{27,28}. Pain severity – mild and moderate – in patients who underwent paracervical uterine block was high, i.e., 60% of the cases (37.5% of mild pain and 22.5% of moderate pain), probably due to the inefficiency of the method in blocking the transmission of all painful stimuli generated during uterine emptying. The association of painkillers or anti-inflammatories with paracervical uterine block would enable improvement of postoperative analgesia in this group of patients. The severity of postoperative pain also depends on the duration of the surgery²⁹. Pain was more severe and the procedure lasted longer in the MP Group; it was due not only to the latency of

the paracervical block (4 minutes), but also because patients were less relaxed during the procedure. For patients in the MP Group, the difference among patients who experienced postoperative pain whose procedure lasted more than 15 minutes or less than 15 minutes was non-statistically significant. As for the MC group, there was no statistically significant difference between postoperative pain severity and duration of the procedure.

In both groups, around 90% of the patients were not only pleased, but would also use the same anesthetic technique in the future if needed. Despite 62.5% of the patients in the MP Group reported mild pain, they also reported the same satisfaction.

In this study, anesthesia with midazolam and ketamine S(+) was higher than midazolam associated with uterine paracervical block for manual intrauterine aspiration, both in intraoperative efficiency and postoperative analgesia. The patient satisfaction index was high for both techniques.

REFERÊNCIAS – REFERENCES

- de Poncheville L, Marret H, Perrotin F et al – Spontaneous abortions of first trimester pregnancy: is uterine aspiration still in line? *Gynecol Obstet Fertil*, 2002;30:799-806.
- Hemlin J, Moller B – Manual vacuum aspiration, a safe and effective alternative in early pregnancy termination. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2001;80:563-567.
- Yord L, Leonard AH, Winkler J – Guia de Aspiração Manual Intrauterina para Médicos, IPAS 1994.
- Deng XM, Xiao WJ, Luo MP et al – The use of midazolam and small-dose ketamine for sedation and analgesia during local anesthesia. *Anesth Analg*, 2001;93:1174-1177.
- Gruber RP, Morley B – Ketamine-assisted intravenous sedation with midazolam: benefits and potential problems. *Plast Reconstr Surg*, 1999;104:1823-1827.
- Adams HA, Werner C – From the racemate to the eutomer: (S)-ketamine. Renaissance of a substance? *Anaesthetist*, 1997; 46:1026-1042.
- Mathisen LC, Skjelbred P, Skoglund LA et al – Effect of ketamine, an NMDA receptor inhibitor, in acute and chronic orofacial pain. *Pain*, 1995;61:215-220.
- Ferreira AA – Anestésicos Locais, em: Cangiani LM – Anestesia Ambulatorial, São Paulo, Atheneu, 2001;163-182.
- Egzjabher TG, Ruminjo JK, Sekadde-kigundu C – Pain relief using paracervical block in patients undergoing manual vacuum aspiration of uterus. *East Afr Med J*, 2002;79:530-534.
- Donati S, Medda E, Proietti S et al – Reducing pain of first trimester abortion under local anaesthesia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1996;70:145-149.
- de Benedittis G, Massei R, Nobili R, Pieri A. The Italian Pain Questionnaire. *Pain* 1988; 33: 53-62.
- Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK – Clinical Anesthesia. 4th Ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2001.
- Marco AP, Greenwald MK, Higgins MS – A preliminary study of 24-hour post-cesarean patient controlled analgesia: postoperative pain reports and morphine requests/utilization are greater in abstaining smokers than non-smokers. *Med Sci Monit*, 2005; 11:CR255-CR261.
- Santos EC, Condeco G – Avaliação do grau de satisfação dos doadores de sangue do Hospital Distrital de Chaves, 2002;11.

15. Gomez PI, Gaitan H, Nova C et al – Paracervical block in incomplete abortion using manual vacuum aspiration: randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*, 2004;103:(5 Pt 1):943-951.
16. Gilger MA, Spearman RS, Dietrich CL et al – Safety and effectiveness of ketamine as a sedative agent for pediatric GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*, 2004;59:659-663.
17. Elia N, Tramer MR – Ketamine and postoperative pain - a quantitative systematic review of randomized trials. *Pain*, 2005; 113:61-70.
18. Strigo IA, Duncan GH, Bushnell MC et al – The effects of racemic ketamine on painful stimulation of skin and viscera in human subjects. *Pain*, 2005;113:255-264.
19. Clements JA, Nimmo WS – Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. *Br J Anaesth*, 1981;53:27-30.
20. Idvall J, Ahlgren i, Aronsen KR et al – Ketamine infusions: pharmacokinetics and clinical effects. *Br J Anaesth*, 1979; 51:1167-1173.
21. Koinig H, Marhofer P, Krenn CG et al – Analgesics effects of caudal and intramuscular S(+)-ketamine in children. *Anesthesiology*, 2000;93:976-980.
22. Kienbaum P, Heuter T, Pavlakovic G et al – S (+)-ketamine increases muscle sympathetic activity and maintains the neural response to hypotensive challenges in humans. *Anesthesiology*, 2001;94:252-258.
23. Pocock SJ - *Clinical Trials: A Practical Approach*, Wiley 1990.
24. Godambe SA, Elliot V, Matheny D et al – Comparison of propofol/fentanyl versus ketamine/midazolam for brief orthopedic procedural sedation in a pediatric emergency department. *Pediatrics*, 2003;112:(1 Pt 1):116-123.
25. Seigler RS, Avant MG, Gwyn DR et al – A comparison of propofol and ketamine/midazolam for intravenous sedation of children. *Pediatr Crit Care Med*, 2001;2:20-23.
26. Chudnofsky CR, Weber JE, Stoyanoff PJ et al – A combination of midazolam and ketamine for procedural sedation and analgesia in adult emergency department patients. *Acad Emerg Med*, 2000; 7:228-235.
27. Hustveit O, Maurset A, Oye I – Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, sigma and muscarinic receptors. *Pharmacol Toxicol*, 1995;77:355-359.
28. Finck AD, Ngai SH – Opiate receptor mediation of ketamine analgesia. *Anesthesiology*, 1982;56:291-297.
29. Aida S, Baba H, Yamakura T et al – The effectiveness of preemptive analgesia varies according to the type of surgery: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg*, 1999;89:711-716.

RESUMEN

Almeida VT, Molina A – Estudio Comparativo de Midazolam con Cetamina S(+) Versus Midazolam con Bloqueo Paracervical Uterino para Aspiración Manual Intrauterina.

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: *Evaluar la efectividad, la analgesia postoperatoria y el grado de satisfacción y recomendación de las pacientes sometidas a la aspiración manual intrauterina a través de la comparación de las técnicas anestésicas.*

MÉTODO: *Formando parte de un estudio de prospección, se estudiaron 80 pacientes distribuidas aleatoriamente en 2 grupos. Todas recibieron midazolam por vía venosa. En seguida, el Grupo MC, recibió cetamina S(+) por vía venosa y el Grupo MP bloqueo paracervical uterino. En la sala de cirugía la eficacia de la técnica fue evaluada por tres observadores (el investigador, el obstetra y el residente de obstetricia) y después de una hora, fue evaluada por un observador que desconocía la técnica realizada, la analgesia postoperatoria y los grados de satisfacción de recomendación de la paciente mediante escala verbal.*

RESULTADOS: *Las técnicas se mostraron eficientes en 95% de las pacientes del Grupo MC y 76,7% de las pacientes del grupo MP ($p = 0,04$). Entre las pacientes del Grupo MC, 67 % no presentaron dolor después de una hora, mientras que en el grupo MP el porcentaje de pacientes sin dolor fue de un 33,3% ($p < 0,01$ y un riesgo relativo = 2). Ambos grupos tuvieron un 90% de satisfacción y de recomendación de la técnica.*

CONCLUSIONES: *En ese estudio se concluyó que la anestesia con midazolam y cetamina S(+) fue superior a la asociación de midazolam con bloqueo paracervical uterino para aspiración manual intrauterina, tanto con relación a la eficacia como a la analgesia postoperatoria, bajo el punto de vista de los observadores. En la opinión de las pacientes el índice de satisfacción fue alto con las dos técnicas.*