

Cetamina e Analgesia Preemptiva *

Ketamine and Preemptive Analgesia

Caio Márcio Barros de Oliveira¹; Rioko Kimiko Sakata, TSA²; Adriana Machado Issy²; João Batista Santos Garcia, TSA³

RESUMO

Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM, Garcia JBS - Cetamina e Analgesia Preemptiva

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Desde a descoberta de que a cetamina bloqueia os receptores NMDA nos neurônios do corno dorsal da medula, ela tem sido usada para inibir ou reduzir a sensibilização central provocada por estímulos nociceptivos. Assim, este trabalho visa mostrar aspectos farmacológicos da cetamina racêmica e de seu composto levogiro e seu emprego na analgesia preemptiva.

CONTEÚDO: São apresentados conceitos atuais sobre analgesia preemptiva, aspectos farmacológicos da cetamina e seu derivado levogiro, bem como estudos experimentais e clínicos sobre a cetamina e seu uso em analgesia preemptiva.

CONCLUSÕES: Ainda não está totalmente comprovada a eficácia da cetamina em inibir ou reduzir a sensibilização central provocada por estímulos nociceptivos. Provavelmente isso se deva ao uso de diferentes métodos de estudo e de análise estatística.

Unitermos: ANALGESIA, Preemptiva; ANESTÉSICOS, Venoso: cetamina

SUMMARY

Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM, Garcia JBS - Ketamine and Preemptive Analgesia

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Since the finding that ketamine blocks NMDA receptors in the neurons of spinal dorsal horn, it has been used to inhibit or decrease central sensitization triggered by nociceptive stimulations. This study aimed at presenting pharmacological aspects of racemic ketamine and its levogyrous compound, as well as its usefulness for preemptive analgesia.

CONTENTS: Current preemptive analgesia concepts, pharmacological aspects of ketamine and its levogyrous compound, as well as experimental and clinical trials on ketamine and its use in preemptive analgesia are presented.

CONCLUSIONS: The efficacy of ketamine in inhibiting or decreasing central sensitization triggered by nociceptive stimulations is not totally confirmed, probably due to different study and statistical analysis methods.

Key Words: ANALGESIA, Preemptive, ANESTHETICS, Venous: ketamine

INTRODUÇÃO

A sensibilização central foi estudada em vários modelos experimentais, em animais, por Woolf¹. Wall², pioneiro em usar o termo "analgesia preemptiva", observou redução das alterações centrais quando opióides e anestésicos locais foram administrados isoladamente ou associados antes da incisão cirúrgica, havendo diminuição da intensidade da dor pós-operatória.

Os estudos mostram que a anestesia geral promove diminuição da transmissão de impulsos dolorosos periféricos para o sistema nervoso central, porém não é capaz de inibi-los totalmente³. Assim, os estímulos nociceptivos provocam sensi-

bilização central, que são responsáveis por aumento da intensidade da dor e do consumo de analgésicos no período pós-operatório. A intensidade da dor pós-operatória depende não somente da incisão cirúrgica, mas também de fatores como: tipo e duração da cirurgia, extensão e natureza da lesão tecidual, atividade farmacológica do agente escolhido, analgesia adicional intra e pós-operatória^{4,5}.

A analgesia preemptiva visa bloquear ou reduzir a sensibilização central e a dor patológica, diferente da dor fisiológica por ser excessiva em intensidade e induzida por estímulos não dolorosos^{6,7}.

Recentemente, Kissin⁸ relatou que, para uma abordagem analgésica preemptiva correta, é fundamental a verificação da eficácia analgésica de um tratamento e sua duração no período pós-operatório inicial. Por isso, talvez inúmeros estudos tenham falhado em demonstrar efeito preemptivo.

Algumas definições de analgesia preemptiva são usadas por diferentes autores, dificultando a avaliação e a comparação de resultados. A analgesia preemptiva é definida de diferentes maneiras: 1- aquela realizada antes do estímulo cirúrgico; 2- a que evita a sensibilização central provocada pela incisão cirúrgica; 3- a que evita o estabelecimento de sensibilização central pela incisão cirúrgica e pelo processo inflamatório pós-operatório.

A primeira definição pode levar a uma conclusão falsa, pois a analgesia deve ser suficiente para bloquear os impulsos aferentes e não ser, simplesmente, administrada antes da incisão.

O segundo conceito expressa a analgesia preemptiva de modo restrito, considerando os fenômenos nociceptivos

* Recebido da (**Received from**) Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva de Universidade Federal do Estado de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP - EPM), São Paulo, SP

1. Pós-Graduando da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva Cirúrgica da UNIFESP-EPM

2. Professora Adjunta da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da UNIFESP-EPM

3. Professor Adjunto da Disciplina de Anestesiologia da UFMA

Apresentado (**Submitted**) em 13 de outubro de 2003
Aceito (**Accepted**) para publicação em 11 de fevereiro de 2004

Endereço para correspondência (**Correspondence to**)

Dra. Rioko Kimiko Sakata
Rua Três de Maio, 61/51 Vila Clementino
04044-020 São Paulo, SP
E-mail: riokoks.dcir@epm.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2004

ocorridos apenas no período intra-operatório. A diferença entre os grupos de estudo seria apenas em relação ao tempo de administração do agente em questão (antes ou após a incisão). Os autores que não acreditam na efetividade da analgesia preemptiva geralmente adotam esse conceito em seus estudos, o que é inadequado, pois exclui a neuroplasticidade central provocada pela reação inflamatória que ocorre no período pós-operatório imediato.

A terceira definição é mais completa e abrange a sensibilização central causada tanto pela lesão cirúrgica quanto pelo processo inflamatório, alcançando os períodos intra e pós-operatório imediato. De acordo com a natureza da cirurgia, há predominância do estímulo cirúrgico ou do inflamatório sobre a neuroplasticidade.

Uma revisão de trabalhos sobre analgesia pós-operatória mostrou que a abordagem preventiva, ou seja, aquela aplicada em qualquer momento do procedimento cirúrgico, é mais adequada que a preemptiva por reduzir a dor e o consumo de analgésico suplementar no pós-operatório⁴. Para isso, os antagonistas dos receptores NMDA foram considerados os medicamentos mais efetivos.

O objetivo deste trabalho é mostrar aspectos farmacológicos da cetamina racêmica, seu composto levogiro e seu emprego na analgesia preemptiva.

CETAMINA - ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

A cetamina, 2-(o-clorofenil)-2-(metilamino)-ciclohexanona, foi sintetizada em 1963 por Stevens, sendo usada pela primeira vez em humanos, em 1965, por Corssen e Domino. Essa fenciclidina lipossolúvel possui peso molecular de 238 daltons e pKa de 7,5⁹⁻¹³. Pode ser usada clinicamente na forma racêmica ou como isômero levo-rotatório (S+ cetamina). AS(+) cetamina é considerada 3 a 4 vezes mais potente que o isômero dextro-rotatório (R- cetamina) para alívio da dor e em doses equianalgésicas, produz menos alterações psíquicas e agitação que as formas racêmica e dextro-rotatória¹⁴⁻²¹. A S(+) cetamina é 2 vezes mais potente que a forma racêmica para prevenir a sensibilização central da medula espinhal²².

A biodisponibilidade desse agente é de 93%²³ e sua meia-vida plasmática de 186 minutos²⁴. Por ser altamente lipossolúvel, apresenta grande volume de distribuição, que é de aproximadamente 3 l.kg⁻¹. O metabolismo da cetamina é feito pelas enzimas microssomais hepáticas através de N-desmetilação, formando norcetamina. Esta, por sua vez, é hidroxilada a hidroxinorcetamina. Esses produtos são conjugados a derivados glicuronídeos hidrossolúveis e excretados na urina^{25,26}. Sua depuração plasmática também é relativamente elevada, variando de 890 a 1227 ml.min⁻¹, o que corresponde a uma meia-vida de eliminação curta de 2 a 3 horas^{24,27}.

Apesar de poder ser administrada através de diversas vias (venosa, muscular, oral, retal e nasal), na prática clínica, as vias venosa e muscular foram as mais usadas porque a con-

centração plasmática terapêutica é alcançada mais rapidamente²⁸.

Após a administração venosa de cetamina, o efeito máximo ocorre em 30 a 60 segundos e a meia-vida de distribuição é relativamente curta (11 a 16 minutos).

A cetamina é rapidamente absorvida após injeção por via muscular, com meia-vida de absorção de 2 a 17 minutos²⁴.

A cetamina age sobre uma variedade de receptores, incluindo nicotínicos²⁹, muscarínicos³⁰, opióides μ , δ e κ ³⁰⁻³² e altera os canais de sódio do sistema nervoso central e periférico²⁹, os canais monoaminérgicos e os de cálcio voltagem-dependentes³³. A cetamina também bloqueia de maneira não-competitiva os receptores NMDA, sendo que quanto menor sua dose, maior sua afinidade por esses receptores³⁴⁻³⁹. A S(+) cetamina tem maior afinidade pelos receptores NMDA que a forma racêmica, além de ser 2 vezes mais potente que esta em prevenir a sensibilização central da medula espinhal²².

Em relação ao sistema cardiovascular, a cetamina provoca aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca e do débito cardíaco. A dose equipotente de S(+) cetamina, apesar de ser menor que a da mistura racêmica, causa alteração hemodinâmica semelhante⁴⁰.

Observa-se efeito mínimo sobre o sistema respiratório e raramente ocorre apnéia, após doses anestésicas de cetamina (2 mg.kg⁻¹ por via venosa)⁴¹.

Esse medicamento produz efeito dissociativo e os pacientes parecem estar em estado cataléptico, permanecendo com os olhos abertos e mantendo muitos reflexos, apesar de não serem seguramente protetores⁴¹.

A amnésia promovida pela cetamina é menos pronunciada que pelos benzodiazepínicos. Após sua administração, as pupilas dilatam-se moderadamente e ocorre nistagmo. Lacrimagem e salivação são comuns.

Acetamina aumenta o metabolismo e o fluxo sanguíneo cerebrais e a pressão intracraniana. Produz efeitos psicológicos indesejáveis, principalmente no período pós-operatório, denominados de reações emergenciais. Os mais comuns são: pesadelos, experiências extracorpóreas (sensação de flutuar fora do corpo) e ilusões. A incidência desses efeitos varia de 5% a mais de 30% após doses usadas para indução anestésica. Entre os fatores associados a essas alterações estão a idade e o sexo. As pessoas com história de doença psiquiátrica apresentam alterações com maior frequência. A administração de grandes doses de cetamina (> 2 mg.kg⁻¹) por via venosa; de maneira rápida (> 40 mg.min⁻¹), causa mais efeitos psicomiméticos²⁵.

A cetamina tem papel importante na prática anestesiológica por suas propriedades broncodilatadora e simpaticomimética. Atualmente, os efeitos psíquicos provocados por ela ainda se constituem em grande empecilho ao seu uso clínico abrangente⁴².

Esse fármaco pode ser usado para pacientes com distúrbios do sistema respiratório ou do cardiovascular, exceto em miocardiopatia isquêmica. Pode ser usado em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e hiperreatividade brônquica⁴³. Possui efeito depressor miocárdico, quando há de-

pleção dos estoques de catecolaminas em pacientes com hipovolemia⁴⁴.

Como a cetamina preserva a frequência cardíaca e a pressão arterial direita através de seus efeitos sobre o sistema nervoso simpático, foi usada para indução anestésica em pacientes com tamponamento cardíaco, pericardite restritiva e com doença cardíaca congênita com propensão a desvio do fluxo sanguíneo da direita para a esquerda⁴⁵.

A combinação da cetamina com diazepam ou midazolam é usada em infusão contínua para promover anestesia em pacientes com doença valvar ou isquemia miocárdica⁴⁶.

Nas crianças, as reações psicomiméticas ocorrem com menor intensidade e frequência que nos adultos⁴⁷ e a cetamina foi usada para radioterapia, estudos radiológicos, tratamentos dentários⁴⁸ e cateterismo cardíaco. Quando a resistência vascular pulmonar é elevada, a cetamina pode agravar esta situação⁴⁹.

As doses recomendadas para indução anestésica são de 0,5 a 2 mg.kg⁻¹ em *bolus* e 30 a 90 µg.kg⁻¹min⁻¹ para manutenção. Por via muscular, é usada dose de 4 a 6 mg.kg⁻¹.

A administração de 3 a 10 mg.kg⁻¹ de cetamina por via oral produz efeito sedativo em 20 a 45 minutos. Comparando três doses diferentes de cetamina racêmica como agente único por via oral, 8 mg.kg⁻¹ foi considerada mais efetiva para crianças, porém a recuperação foi lenta⁵⁰. A associação de barbitúrico ou benzodiazepínico com antissialagogo reduz a dose de cetamina necessária²⁵. Parece não haver diferença entre o uso isolado de cetamina racêmica e sua associação a midazolam em relação ao tempo de recuperação pós-anestésica de crianças submetidas à anestesia geral com sevoflurano⁵¹.

O uso de S(+) cetamina por via retal como medicação pré-anestésica de crianças foi menos efetivo e produziu maior incidência de efeitos colaterais que com midazolam⁵².

Tanto em adultos como em crianças, a cetamina foi associada à anestesia regional, sendo que a dose de 0,5 mg.kg⁻¹ de cetamina com 0,15 mg.kg⁻¹ de diazepam por via venosa não produziu tantos efeitos colaterais⁵³.

CETAMINA E SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL

Apesar de a cetamina estar em uso clínico há mais de 30 anos, somente na década de 1990 foi descoberta sua propriedade de bloquear a sensibilização central induzida por estímulos nociceptivos^{54,55}.

A princípio, foi pensado que os efeitos analgésicos promovidos pela cetamina fossem mediados por sua interação com receptores opióides, porém o uso de doses subanestésicas³⁸ e a não reversão da analgesia por naloxona, um antagonista opióide⁵⁶, tornaram improvável essa hipótese.

Quando usada em pequena dose, a cetamina inibe de forma competitiva e não-competitiva os canais iônicos dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) da membrana pós-sináptica dos neurônios do corno dorsal da medula espinhal. Neste local, há dois pontos de ligação para a cetamina: um dentro do canal do receptor (que irá diminuir o tempo de abertura do

canal) e outro na porção hidrofóbica do receptor (que irá diminuir a frequência de abertura do canal)^{28,42,57,58}.

A dose de cetamina é considerada baixa quando menor que 2 mg.kg⁻¹ em *bolus* por via muscular, menor que 1 mg.kg⁻¹ em *bolus* por vias venosa ou peridural ou em infusão contínua de $\leq 20 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ^{22,28,39,59-62}.

A atividade repetitiva de fibras amielínicas C desencadeia a sensibilização central, caracterizada por ativação neuronal espontânea aumentada, redução de limiar ou aumento na responsividade a impulsos aferentes, descargas prolongadas após estímulos repetidos e expansão dos campos receptivos periféricos de neurônios do corno dorsal^{63,64}.

Com impulsos aferentes em frequência ou intensidade suficientes, há liberação de neuropeptídeos (substância P, neurocinina A, somatostatina e peptídeo geneticamente relacionado à calcitonina) e de aminoácidos excitatórios (glutamato e aspartato). Essas substâncias geram respectivamente, potenciais pós-sinápticos excitatórios lentos (produzidos pelas fibras amielínicas C) e rápidos (produzidos pelas fibras A σ de baixo limiar de excitabilidade)⁵⁷.

Os potenciais pós-sinápticos excitatórios rápidos geram correntes iônicas de curta duração para dentro da célula e são mediados pela ação do glutamato via receptores AMPA (ácido alfa-amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxasolpropilônico), ligados a canal iônico de sódio e receptores metabotrópicos, ligados à proteína-G e fosfolipase-C da membrana, que são conhecidos como receptores não-NMDA (N-metil-D-aspartato).

Os potenciais pós-sinápticos excitatórios lentos são gerados, em grande parte, através da ação do glutamato sobre receptores NMDA e da ação da substância-P e da neurocinina-A (taquicininas) sobre os receptores neurocinina-1 (NK₁) e neurocinina-2 (NK₂) respectivamente, os quais são acoplados à proteína G e localizados no corno dorsal da medula espinhal^{57,65-68}.

Como a duração dos potenciais lentos é longa, ocorre acúmulo durante estímulos repetitivos das fibras aferentes, produzindo despolarização pós-sináptica prolongada, que leva a aumento progressivo da frequência de disparo. Este é um fenômeno conhecido como *wind up*, e associa-se à ativação dos receptores NMDA. Para que esta ativação ocorra, deve haver ligação do glutamato a esses receptores e a ação moduladora de taquicininas, levando a um desbloqueio do canal por deslocamento do magnésio de seu interior (efeito voltagem-dependente) com conseqüente entrada de cálcio no neurônio. Com isso, o receptor NMDA fica ativado e o resultado é a amplificação e prolongamento das respostas, implicadas na hiperalgesia^{57,69,70}.

As taquicininas são importantes na potencialização das alterações mediadas através de receptores NMDA. A ligação das taquicininas aos receptores provoca aumento de diacilglicerol (DAG) e formação de inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃). Na presença de fosfatidilserina e de cálcio, o DAG causa ativação de proteinocinase C (PKC), com fosforilação de proteínas. A fosforilação de receptores NMDA provoca modificação da ligação do íon magnésio, facilitando a entrada de cálcio na célula. Ocorre ativação maior da proteinocinase-C

com aumento do cálcio intracelular. O IP_3 pode causar liberação de cálcio das vesículas intracelulares, com mais ativação de PKC. Esse aumento de cálcio dentro da célula através de um mecanismo voltagem-dependente e também relacionado a receptores de neurocininas^{70,71}, provoca ativação da enzima óxido nítrico-sintetase (NOS) e a estimulação da transcrição de protoncogenes (genes reguladores do processo transcricional de DNA). A NOS gera óxido nítrico (NO) que, agindo como segundo mensageiro via GMPc, ativa as proteinocinasas, que são responsáveis pela fosforilação e ativação de canais iônicos. O NO difunde-se de maneira retrógrada para o terminal pré-sináptico, onde estimula mais liberação de glutamato^{71,72}.

Os protoncogenes *c-fos* e *c-jun* são expressos no corno dorsal da medula espinhal após estímulos dolorosos conduzidos pelas fibras A δ e C, produzindo a proteína da transcrição (Fos). Esta atua sobre os genes pré-prodinorfina e pré-proencefalina, gerando dinorfina e encefalina. A encefalina produz efeitos antinociceptivos, reduzindo a neuroplasticidade e a hiperalgesia, enquanto a dinorfina produz excitação neuronal direta (causando hiperalgesia) e antinocicepção (por um mecanismo de retroalimentação negativa).

Os protoncogenes também ativam a transcrição de RNA mensageiro controlador da síntese de proteínas, como receptores do glutamato (aumentando sua densidade na membrana e tornando o neurônio mais sensível a esse neurotransmissor), canais iônicos (aumentando a sua excitabilidade) e enzimas como fosforilases e proteinocinasas. Essas mudanças são duradouras e eventualmente permanentes, tornando esses neurônios hipersensíveis por longos períodos^{70,73}. Desta forma, a cetamina pode ser importante na modulação da sensibilização central. Sua administração antes do estímulo doloroso teria, então, efeito preemptivo.^{63,69,73-76}

CETAMINA E DOR PÓS-OPERATÓRIA

Desde a descoberta da propriedade da cetamina em reduzir a sensibilização central através de seu efeito antagonista dos receptores NMDA, muitos trabalhos experimentais e clínicos com essa medicação para o alívio da dor pós-operatória têm sido realizados. É difícil a interpretação da maioria desses estudos devido a problemas no método ou na análise estatística das informações²⁸. Os estudos utilizaram diferentes vias de administração e a cetamina em baixa dose como agente único ou associado a outros analgésicos.

ESTUDOS EXPERIMENTAIS

A cetamina tem sido testada em animais e voluntários humanos através de diferentes métodos.

A mistura racêmica de cetamina por via venosa reduz a estimulação central provocada pela formalina em gatos com medula espinhal seccionada no tronco encefálico, obtendo-se melhores resultados quando administrada antes da injeção da formalina⁸¹. Usando estímulos viscerais em ratos, um estudo mostrou efeitos antinociceptivos da cetamina racêmica

em doses de 4 mg.kg⁻¹ por via peridural e 10 mg.kg⁻¹ por via venosa⁷⁷. Alguns autores^{78,79} verificaram que ocorre redução acentuada da intensidade da dor neuropática induzida em ratos com o uso de cetamina racêmica por via subaracnóidea. Também em ratos, a cetamina racêmica diminui a hiperalgesia periférica provocada por estímulo térmico⁸⁰. Em voluntários submetidos a queimaduras, a cetamina racêmica reduz a sensibilização central tanto pela via venosa^{82,83} como pela via subcutânea⁸⁴. Esse efeito não foi observado por via oral⁸⁵.

A cetamina venosa diminui a intensidade da dor aguda causada por estimulação elétrica experimental^{86,87}. Ocorreu elevação do limiar da dor de voluntários submetidos à estimulação de fibras nervosas A δ de polpa dental após uso venoso de cetamina, não sendo observada diferença analgésica entre os enantiômeros S(+) e R(-)⁸⁸.

Após injeção subaracnóidea de S(+) cetamina, foi observada atenuação de hiperalgesia provocada por injeção de caragenina na pata traseira de ratos⁸⁹. Com a mesma via de administração, a S(+) cetamina promoveu efeito analgésico em ratos submetidos a estímulos térmicos⁹⁰. A S(+) cetamina também potencializou o efeito analgésico da morfina e da dexmedetomidina⁹¹, bem como da endomorfina-1⁹² por via subaracnóidea em ratos submetidos a estímulos térmicos. Por via venosa, a S(+) cetamina promoveu inibição mais duradoura da hiperalgesia secundária em voluntários submetidos a estimulação elétrica⁹³. Também reverteu a hiperalgesia que ocorre após interrupção da infusão de remifentanil⁹⁴.

ESTUDOS CLÍNICOS

Diferentes vias de administração foram usadas para estudos clínicos realizados com a cetamina racêmica ou seu componente levogiro, em baixas doses, isolados ou associados com outras medicações analgésicas.

A eficácia analgésica da cetamina racêmica por via oral foi avaliada em crianças submetidas a cirurgia de laceração de lábio^{95,96}, porém não foi observado efeito analgésico adequado no pós-operatório.

Por via muscular, foram avaliadas doses de cetamina que variaram de 0,1 mg.kg⁻¹⁹⁷ a 1 mg.kg⁻¹⁹⁸. A cetamina tem sido usada em injeção única em *bolus*^{20,99-101} ou conforme a solicitação dos pacientes⁹⁸ submetidos a diversos procedimentos cirúrgicos. Os estudos realizados com a cetamina, tanto como agente único^{28,101} como em combinação com opióide¹⁰², demonstraram efeito analgésico. Os resultados indicaram que 0,5 a 1 mg.kg⁻¹ de cetamina racêmica, em *bolus* isolado, foi efetiva e com potência analgésica até duas vezes maior que a da meperidina, porém menor que a da morfina¹⁰¹. Ocorre alívio rápido da dor (cerca de 5 minutos) e a duração é de 30 minutos⁹⁹ a 2 horas¹⁰². Administrada antes de amigdalectomia em crianças, a cetamina promoveu aumento do efeito analgésico da associação de morfina e paracetamol, com redução do consumo de analgésico complementar e deglutição satisfatória no período pós-operatório⁹⁷. A cetamina associada a um opióide proporciona analgesia mais prolongada que com uso isolado de um dos medicamentos

¹⁰⁰. Em baixas doses, a cetamina não provoca efeitos hemodinâmicos ou depressores respiratórios, sendo também infreqüente ocorrer efeito psicomimético ou sedação.

A cetamina administrada por via subcutânea, em baixa dose (1,7 µg.kg⁻¹), após cirurgia abdominal, não provocou efeitos colaterais e promoveu analgesia pós-operatória equivalente à infusão de 2 mg.h⁻¹ de morfina¹⁰³. Contudo, a cetamina por essa via de administração, pode provocar importante reação inflamatória no local da injeção¹⁰⁴.

Por via venosa, a cetamina tem sido usada através de injeção única em *bolus*^{37,105}, injeção em *bolus* seguida de infusão contínua^{39,62,106-108}, infusão contínua isolada ou associada a opióide ou benzodiazepínico^{62,109-112} e por analgesia controlada pelo paciente (ACP)¹¹³⁻¹¹⁷.

A eficácia analgésica da cetamina racêmica por via venosa depende da dose usada na infusão, da dose inicial e da associação a opióides. A cetamina produziu alívio efetivo da dor e de curta duração quando usada em *bolus* único em dose maior que 300 µg.kg^{-1.37}. Não teve efeito sobre a dor pós-operatória ou consumo de morfina quando administrada em doses menores que 4 µg.kg^{-1.min⁻¹}¹⁰⁹, observando-se efeito anti-hipertensivo com 1 a 6 µg.kg^{-1.min⁻¹}^{107,110}.

Vários trabalhos mostraram que a cetamina em baixas doses foi segura, sendo potente adjuvante dos opióides tanto na qualidade do alívio da dor quanto na redução da quantidade de opióide consumida no período pós-operatório^{39,62,100,113,118-120}. Após testar várias combinações de morfina e cetamina racêmica em analgesia controlada pelo paciente (ACP) venosa, um estudo verificou que a relação de 1:1 dessa solução promove melhor efeito analgésico e menos efeitos colaterais em pacientes submetidos a cirurgias espinhais ou de quadril¹¹⁷. Entretanto, outros estudos não conseguiram demonstrar esse benefício em outros tipos de procedimento cirúrgico¹²¹⁻¹²³, com uso de R(-) cetamina¹²⁴ ou outras doses de cetamina racêmica utilizadas^{112,114}.

Em crianças, não foi evidenciada potencialização do efeito de opióides com cetamina racêmica por via venosa em apendicectomias¹¹⁵, de maneira semelhante a outra pesquisa após amigdalectomia¹²⁵, contrapondo-se ao resultado positivo citado⁹⁷.

Devido ao baixo índice terapêutico da cetamina por via venosa, é interessante seu uso associado a outros agentes para tratamento da dor pós-cirúrgica, segundo alguns autores^{42,126}.

Por via espinhal, a cetamina racêmica pode ser usada isolada ou associada a anestésicos locais ou opióides. Após injeção, a cetamina é rapidamente absorvida do espaço peridural para a circulação sistêmica com biodisponibilidade de 77% ± 22%.

Por via peridural sacral, a cetamina racêmica promoveu analgesia pós-operatória adequada em crianças submetidas a orquipexia⁶⁰ ou herniorrafia inguinal¹²⁷. Quando administrada isolada por via peridural lombar em adultos, a cetamina não promoveu analgesia pós-operatória efetiva^{28,128}, a menos que usada em dose elevada¹²⁹. Por outro lado, produziu melhor alívio da dor quando administrada em baixa dose

juntamente com a morfina ou anestésico local por via peridural¹³⁰⁻¹³⁵. Sandler e col.¹³⁶, em editorial, chamaram atenção para o uso promissor da mistura racêmica de cetamina associada a outros agentes analgésicos por via peridural. O uso de cetamina em doses subanestésicas por via peridural promoveu efeito analgésico satisfatório em pacientes submetidos a artroplastias de quadril ou joelho^{130,131}. Esse efeito não foi observado em outro trabalho¹³⁷. Tan e col.¹³⁸ obtiveram analgesia pós-operatória efetiva em pacientes submetidos a cirurgias abdominais baixas, com uso de cetamina associada a morfina através de ACP por via peridural. Também em cirurgias abdominais altas, os resultados foram favoráveis com associação de cetamina e morfina por via peridural, havendo redução do consumo intra-operatório de opióides^{134,139,140}. Em histerectomias, ocorreu controle satisfatório da dor pós-operatória com cetamina por via peridural administrada antes da incisão¹³³.

A cetamina racêmica e seu derivado levogiro, mesmo sem conservante, podem estar associados a neurotoxicidade espinhal, portanto não devem ser injetados por via subaracnóidea, especialmente em grandes doses^{130,136,141-143}, apesar de o clorobutanol (conservante) ser considerado o grande responsável^{144,145}. Há evidências de que a infusão contínua de cetamina por via subaracnóidea está relacionada com achados histopatológicos de vacuolização da medula espinhal^{146,147}. Por outro lado, existem trabalhos que utilizaram a cetamina racêmica⁶⁰ ou a S(+)cetamina^{21,61,148,149} por via peridural sacral em crianças ou peridural lombar em adultos^{120,130} e não relataram neurotoxicidade, sendo especialmente recomendada a cetamina sem conservantes¹⁵⁰.

Recentemente têm sido publicados trabalhos clínicos com S(+) cetamina. Marhofer e col.⁶¹ relataram que 1 mg.kg⁻¹ de levocetamina promoveu analgesia intra e pós-operatória equivalente a bupivacaína a 0,25% com adrenalina, no mesmo volume e por via peridural sacral, em crianças submetidas a herniorrafia inguinal. Também estudando esse tipo de cirurgia em crianças, Koinig e col.²¹ observaram que a S(+) cetamina por via peridural sacral apresentou analgesia intra e pós-operatória mais efetiva que por via intramuscular, apesar dos níveis séricos de cetamina terem sido menores depois da administração sacral, o que sugeriu um efeito analgésico local.

A S(+)-cetamina por via peridural sacral prolonga a duração da analgesia da bupivacaína a 0,125%, em crianças submetidas a cirurgias de pequeno porte¹⁵¹. Para procedimentos cirúrgicos pediátricos semelhantes, a S(+)-cetamina proporcionou analgesia mais prolongada que associação de clonidina com ropivacaína em anestesia peridural sacral¹⁵², observando-se melhores resultados com a associação dos dois medicamentos ao anestésico local¹⁴⁸.

O uso de dose subanestésica de S(+)-cetamina antes da incisão juntamente com a ropivacaína por via peridural promoveu melhor efeito analgésico que com anestésico local isolado, em pacientes submetidos a artroplastia total de joelho¹⁵³. Por outro lado, não foi demonstrada analgesia duradoura ou potencialização do efeito de opióides no período pós-operatório quando foi usada levocetamina por via venosa antes da

incisão em pacientes submetidos a correção de lesão de ligamento cruzado anterior²², porém esses autores usaram remifentanil de maneira contínua no intra-operatório, o que poderia ter inibido a neuroplasticidade central em ambos os grupos estudados. Além disso, o remifentanil pode provocar hiperalgesia e tolerância aguda no período pós-operatório imediato, interferindo, assim, com o efeito preemptivo da S(+)-cetamina^{154,155}.

CONCLUSÃO

Devido a diferenças em conceitos utilizados de analgesia preemptiva, doses de cetamina utilizadas, tempos de administração em relação à incisão cirúrgica, tipos de procedimentos cirúrgicos e análise estatística, é difícil avaliar e comprovar a eficácia clínica da cetamina em reduzir a sensibilização central após estímulo cirúrgico. Apesar de a S(+)-cetamina ser mais potente que a racêmica, existem poucos trabalhos que fundamentam sua superioridade no bloqueio da sensibilização central. Desse modo, é necessário aguardar maior número de estudos para avaliar-se a importância da cetamina na analgesia preemptiva.

Ketamine and Preemptive Analgesia

Caio Márcio Barros de Oliveira, M.D.; Rioko Kimiko Sakata, TSA, M.D.; Adriana Machado Issy, M.D.; João Batista Santos Garcia, TSA, M.D.

INTRODUCTION

Central sensitization has been studied in several experimental animal models by Woolf¹. Wall², pioneer in using the term "preemptive analgesia", has observed decreased central changes when opioids and local anesthetics were administered alone or in association before surgical incision, with decreased postoperative pain.

Studies have shown that general anesthesia promotes decreased peripheral painful impulses transmission to central nervous system, however is unable to totally inhibit them³. So, nociceptive stimulations promote central sensitization, responsible for increased postoperative pain and analgesic consumption. Postoperative pain depends not only on surgical incision, but also on factors such as: surgery type and length, tissue injury extension and nature, drug's pharmacological activity, and additional intra and postoperative analgesia^{4,5}.

Preemptive analgesia aims at blocking or decreasing central sensitization and pathological pain, which is different from physiological pain for being excessively severe and induced by non-painful stimulations^{6,7}.

Kissin⁸ has recently reported that, for adequate preemptive analgesia approach, it is critical to evaluate analgesic efficacy of a treatment and its immediate postoperative duration.

For this reason, it is possible that several studies have failed in showing a preemptive effect.

Some preemptive analgesia definitions are used by different authors, making difficult the evaluation and comparison of results. Preemptive analgesia is defined in different ways: 1 - that induced before surgical stimulation; 2 - that preventing surgical incision-induced central sensitization; 3 - that preventing the establishment of central sensitization by surgical incision and postoperative inflammatory processes.

The first definition may lead to a false conclusion, because analgesia should be enough to block afferent impulses, and not be simply administered before incision.

The second concept expresses preemptive analgesia in a strict sense, considering only intraoperative nociceptive phenomena. The difference among study groups would be only with regard to agents' administration timing (before or after incision). Authors who do not believe in preemptive analgesia effectiveness in general adopt this concept in their studies, which is inadequate because it excludes central neuroplasticity induced by immediate postoperative period inflammatory reaction.

The third definition is more complete and encompasses central sensitization promoted both by surgical injury and inflammatory process, involving intra and immediate postoperative periods. According to surgical nature, there is predominance of surgical stimulation or of inflammatory stimulation on neuroplasticity.

A review of the literature about postoperative analgesia has shown that preventive approach, that is, applied to any surgical procedure moment, is more adequate than preemptive approach for decreasing postoperative pain and analgesic consumption⁴. For such, NMDA receptor antagonists have been considered the most effective drugs.

This study aimed at presenting pharmacological aspects of racemic ketamine and its levogyrous compound, in addition to its usefulness for preemptive analgesia.

KETAMINE - PHARMACOLOGICAL ASPECTS

Ketamine, 2-(o-chlorophenyl)-2-(methylamine)-cyclohexanone, was synthesized in 1963 by Stevens, and was used for the first time in humans in 1965, by Corssen and Domino. This liposoluble phencyclidine with molecular weight of 238 daltons and pKa of 7.5⁹⁻¹³ may be clinically used in the racemic form or as levogyrous isomer S (+) ketamine).

S (+) ketamine is considered 3 to 4 times more potent than the dextrogyrous isomer (R- ketamine) for pain relief and, in equianalgesic doses produces less psychic changes and agitation than racemic and dextrogyrous forms¹⁴⁻²¹. S(+)-ketamine is twice as potent as the racemic form to prevent spinal cord central sensitization²².

This agent has 93% bioavailability²³ and 186 minutes plasma half-life²⁴. For being highly liposoluble, it has a large distribution volume of approximately 3 L.kg⁻¹. Ketamine is metabolized by liver microsomal enzymes through N-demethylation, forming norketamine. This, in turn, is hydroxylated into hydroxynorketamine. These products are conjugated to

hydrosoluble glycuronide products excreted by the urine^{25,26}. Its plasma clearance is also relatively high, varying 890 to 1227 mL.min⁻¹, corresponding to a short excretion half-life of 2 to 3 hours^{24,27}.

Although being administered through different routes (intravenous, muscular, oral, rectal and nasal), intravenous and muscular routes are most commonly used in the clinical practice because therapeutic plasma concentration is more rapidly reached²⁸.

After intravenous administration, maximum ketamine effects are observed in 30 to 60 seconds, and distribution half-life is relatively short (11 to 16 minutes).

Ketamine is rapidly absorbed after muscular administration, with absorption half-life of 2 to 17 minutes²⁴.

Ketamine acts on several receptors, including nicotinic²⁹, muscarinic³⁰, μ , δ and κ opioids³⁰⁻³² and changes central and peripheral nervous system sodium channels²⁹, monoaminergic channels and frequency-dependent calcium channels³³. Ketamine also blocks, in a non-competitive manner, NMDA receptors and the highest its dose, the highest its affinity for such receptors³⁴⁻³⁹. S(+) ketamine has higher affinity for NMDA receptors as compared to the racemic form, in addition to being twice as potent in preventing spinal central sensitization²².

As to cardiovascular system, ketamine increases blood pressure, heart rate and cardiac output. Equipotent S(+) ketamine dose, although lower than the racemic mixture, leads to similar hemodynamic changes⁴⁰.

There is minor respiratory system effect, and apnea after anesthetic ketamine doses (intravenous 2 mg.kg⁻¹) is very uncommon⁴¹.

This drug has dissociative effect and patients seem cataleptic, remaining with eyes open and maintaining several reflexes although not safely protective⁴¹.

Ketamine-induced amnesia is less pronounced as compared to benzodiazepines. After its administration, pupils are moderately dilated and there is nystagmus. Tearing and salivation are common.

Ketamine increases brain metabolism and blood flow, as well as intracranial pressure. It produces undesirable psychological effects, especially in the postoperative period, called emergency reactions. Most common are: nightmares, extracorporeal experiences (sensation of leaving the body) and illusions. The incidence of these effects varies 5% to more than 30% after anesthetic induction doses. Age and gender are some of the factors associated to these changes. Individuals with history of psychiatric disease have more frequent episodes. High intravenous ketamine doses (> 2 mg.kg⁻¹), at high infusion rates (> 40 mg.min⁻¹), cause more psychomimetic effects²⁵.

Ketamine plays an important role in Anesthesiology for its bronchodilator and sympathomimetic properties. Currently, ketamine-induced psychic effects are still major obstacles for its comprehensive clinical use⁴².

This drug may be used in patients with respiratory or cardiovascular system disorders, except for ischemic cardiomyopathy. It may be used in patients with chronic ob-

structive pulmonary disease and bronchial hyper-reactivity⁴³. It depresses myocardium when there is catecholamine reserves depletion in hypovolemic patients⁴⁴.

Since ketamine preserves heart rate and right atrial pressure through its effects on sympathetic nervous system, it has been used for anesthetic induction in patients with cardiac tamponade, restrictive pericarditis and congenital heart disease with proneness for right to left blood flow bypass⁴⁵.

The association of ketamine and diazepam or midazolam is used in continuous infusion to induce anesthesia in patients with valve or ischemic myocardial disease⁴⁶.

Psychomimetic reactions in children are less intense and frequent as compared to adults⁴⁷ and ketamine has been used for radiotherapy, radiological evaluations, dental treatments⁴⁸ and heart catheterization. When there is high pulmonary vascular resistance, ketamine may worsen the situation⁴⁹. Recommended anesthetic induction doses are bolus 0.5 to 2 mg.kg⁻¹, and 30 to 90 μ g.kg⁻¹.min⁻¹ for maintenance. Muscular dose is 4 to 6 mg.kg⁻¹.

Oral 3 to 10 mg.kg⁻¹ ketamine induces sedation in 20 to 45 minutes. In comparing three different racemic ketamine doses as single oral agent, 8 mg.kg⁻¹ has been considered the most effective for children, however recovery has been delayed⁵⁰. The association of barbiturates or benzodiazepines and antisialogogues decreases ketamine dose²⁵. It seems to be no difference between racemic ketamine alone or associated with midazolam in post-anesthetic recovery time of children submitted to general anesthesia with sevoflurane⁵¹.

Rectal S(+) ketamine as preanesthetic medication in children has been less effective and has promoted higher incidence of side effects as compared to midazolam⁵².

Ketamine has been associated to regional anesthesia both in adults and children and intravenous 0.5 mg.kg⁻¹ ketamine with 0.15 mg.kg⁻¹ diazepam has not produced so many side effects⁵³.

KETAMINE AND CENTRAL SENSITIZATION

Although in clinical use for more than 30 years, ketamine's property of blocking nociceptive stimulation-induced central sensitization was only discovered in the 90s^{54,55}.

Initially, it was thought that ketamine analgesic effects were mediated by its interaction with opioid receptors, however, subanesthetic doses³⁸ and non-reversion of analgesia by naloxone, an opioid antagonist⁵⁶, made this hypothesis improbable.

In low doses, ketamine inhibits, in competitive and non-competitive manner, NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptors ion channels of the postsynaptic membrane of neurons of spinal dorsal horn. At this site, there are two binding points for ketamine: one within the receptor channel (which will decrease channel opening time) and the other in the receptor's hydrophobic portion (which will decrease channel opening frequency)^{28,42,57,58}.

Ketamine dose is considered low when below 2 mg.kg⁻¹ in muscular bolus, below 1 mg.kg⁻¹ in intravenous or epidural

bolus, and $\leq 20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ in continuous infusion^{22,28,39,59-62}.

Repetitive amyelic C fibers activity triggers central sensitization, characterized by increased spontaneous neuronal activation, decreased threshold or increased responsiveness to afferent impulses, prolonged discharges after repeated stimulations and peripheral receptive fields expansion of dorsal horn neurons^{63,64}.

With afferent impulses in enough frequencies or intensities, there is neuropeptides release (P substance, neurokinin A, somatostatin and peptide genetically related to calcitonin) and of excitatory aminoacids (glutamate and aspartate). These substances generate slow (produced by amyelic C fibers) and fast (produced by A δ fibers of low excitability threshold) excitatory pre-synaptic potentials⁵⁷.

Rapid excitatory postsynaptic potentials generate short lasting ion currents to inside the cell and are mediated by glutamate action via AMPA receptors (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxasolpropionic), bound to sodium ion channel and metabotropic receptors, bound to membrane G protein and C phospholipase, which are known as non-NMDA receptors (N-methyl-D-aspartate).

Slow excitatory postsynaptic potentials are mostly generated by the action of glutamate on NMDA receptors and substance P and neurokinin A (tachykinins) action on neurokinin-1 (NK₁) and neurokinin-2 (NK₂) receptors, respectively, which are coupled to G protein and located in spinal dorsal horn^{57,65-68}.

Since slow potentials duration is long, there is build up during repetitive afferent fibers stimulation, producing prolonged postsynaptic depolarization and leading to progressive increase in discharging frequency. This phenomenon is known as wind up and is associated to NMDA receptors activation. For this activation to occur, there must be glutamate binding to these receptors and tachykinins modulating action, leading to channel unblocking by magnesium shift inside it (frequency-dependent effect) with consequent entrance of calcium in the neuron. With this, NMDA receptor is activated and the result is amplification and prolongation of responses implied in hyperalgesia^{57,69,70}.

Tachykinins play a major role in potentiating NMDA receptors-mediated changes. Tachykinins binding to receptors promotes diacylglycerol (DAG) increase and inositol 1,4,5-triphosphate (IP₃) formation. In the presence of phosphatidylserine and calcium, DAG activates protein kinase C (PKC) with proteins phosphorylation.

NMDA receptors phosphorylation promotes changes in magnesium ion binding, helping calcium entrance in the cell. There is higher protein kinase C activation with increased intracellular calcium. IP₃ may promote intracellular vesicles calcium release with further PKC activation. This calcium increase inside the cell through a frequency-dependent mechanism is also related to neurokinin receptors^{70,71}, promotes nitric oxide synthetase (NOS) and protooncogenes transcription (genes regulating DNA transcriptional process). NOS generates nitric oxide (NO) which, acting as a second messenger via cGMP, activates protein kinases responsible for ion channels phosphorylation and activation. NO spreads in

retrograde manner to the presynaptic terminal where it stimulates further glutamate release^{71,72}.

C-fos and *c-jun* protooncogenes are expressed in spinal dorsal horn after painful stimulations conducted by A δ and C fibers, producing transcription protein (Fos). This acts on pre-prodinorphan and pre-proencephalin genes generating dinorphan and enkephalin. Enkephalin has antinociceptive effects decreasing neuroplasticity and hyperalgesia, while dinorphan promotes direct neuronal excitation (causing hyperalgesia) and antinociception (by a negative feedback mechanism).

Protooncogenes also activate transcription of Messenger RNA controller of protein synthesis, such as glutamate receptors (increasing their density in the membrane and making neuron more sensitive to this neurotransmitter), ion channels (increasing their excitability) and enzymes such as phosphorilases and protein kinases. These changes are long-lasting and possibly permanent, making such neurons hypersensitive for long periods^{70,73}.

This way, ketamine may be important in central sensitization modulation. Its administration before painful stimulation would then have a preemptive effect^{63,69,73-76}.

KETAMINE AND POSTOPERATIVE PAIN

Since the finding that ketamine could decrease central sensitivity through its NMDA receptor antagonist effect, several experimental and clinical studies have been performed with this drug for postoperative pain relief. Most studies are difficult to interpret due to problems with the method or the statistical analysis of data²⁸. Studies have used different administration routes and low dose ketamine as single agent or associated to other analgesics.

EXPERIMENTAL STUDIES

Ketamine has been tested in animals and human volunteers through different methods. Intravenous racemic ketamine decreases formalin-induced central stimulation in cats with spinal cord sectioned at the encephalic trunk, with best results when administered before formalin injection⁸¹. Using visceral stimulation in rats, a study has shown antinociceptive effects of $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ epidural or $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ intravenous racemic ketamine doses⁷⁷. Some authors^{78,79} have observed marked decrease in neuropathic pain induced in rats with epidural racemic ketamine. Also in rats, racemic ketamine has decreased peripheral hyperalgesia triggered by thermal stimulation⁸⁰.

In volunteers submitted to burns, racemic ketamine decreases central sensitization both by intravenous^{82,83} and subcutaneous⁸⁴ routes. This effect has not been observed with oral administration⁸⁵.

Intravenous ketamine decreases acute pain intensity caused by experimental electric stimulation^{86,87}. There has been increased pain threshold in volunteers submitted to dental pulp A δ nervous fibers stimulation after intravenous ketamine,

without analgesic difference between S(+) and R(-) enantiomers⁸⁸.

Attenuation of hyperalgesia triggered by carrageenan injection in rear paws of rats has been observed after epidural S(+) ketamine⁸⁹. Through the same administration route, S(+) ketamine has promoted analgesic effects in rats submitted to thermal stimulations⁹⁰. S(+) ketamine has also potentiated morphine and dexmedetomidine analgesic effects⁹¹, as well as of epidural endomorphine-1⁹² in rats submitted to thermal stimulations.

Intravenously, S(+) ketamine has promoted more prolonged secondary hyperalgesia inhibition in volunteers submitted to electric stimulation⁹³. It has also reversed hyperalgesia after remifentanyl infusion withdrawal⁹⁴.

CLINICAL TRIALS

Different administration routes have been used for clinical trials with racemic ketamine or its levogyrous component, in low doses, alone or associated to other analgesic drugs.

Oral racemic ketamine analgesic efficacy has been evaluated in children submitted to lip laceration repair^{95,96}, but there has been inadequate postoperative analgesic effect.

Muscular ketamine doses varying 0.1 mg.kg⁻¹ to 1 mg.kg⁻¹ have been evaluated⁹⁸. Ketamine has been used in bolus injection^{20,99-101} or according to request of patients submitted to different surgical procedures⁹⁸. Studies with ketamine, both as single agent^{28,101} or in association with opioids¹⁰², have shown analgesic effects.

Results have indicated that 0.5 to 1 mg.kg⁻¹ bolus racemic ketamine, have been effective and with twice the analgesic potency as compared to meperidine, however less potent than morphine¹⁰². Administered before tonsillectomy in children, ketamine has promoted increased analgesic effect of the association of morphine and paracetamol, with decreased additional analgesic consumption and satisfactory swallowing in the postoperative period⁹⁷.

Ketamine associated to opioids provides more prolonged analgesia as compared to the single use of one of the drugs¹⁰⁰. In low doses, ketamine does not promote hemodynamic or respiratory depressing effects, being psychomimetic effects or sedation also uncommon. Low dose subcutaneous ketamine (1.7 µg.kg⁻¹) after abdominal surgery has not triggered side effects and has promoted postoperative analgesia equivalent to 2 mg.h⁻¹ morphine infusion¹⁰³. Subcutaneous ketamine, however, may cause significant inflammatory reaction at injection site¹⁰⁴.

Intravenous ketamine has been used in bolus^{37,105}, bolus followed by continuous infusion^{39,62,106-108}, continuous infusion alone or associated to opioid or benzodiazepine^{62,109-112} and in patient-controlled analgesia PCA)¹¹³⁻¹¹⁷.

Intravenous racemic ketamine analgesic efficacy depends on infusion dose, on initial dose and on the association of opioids. Bolus ketamine doses above 300 µg.kg⁻¹ promote effective and short duration pain relief³⁷. In doses below 4 µg.kg⁻¹.min⁻¹, there has been no effect on postoperative pain

or morphine consumption³⁷, with anti-hyperalgesic effects with 1 to 6 µg.kg⁻¹.min⁻¹^{107,110}.

Several studies have shown that low dose ketamine was safe, being potent opioid adjuvant both in pain relief quality and decreased postoperative opioid consumption^{39,62,100,113,118-120}.

After testing different combinations of morphine and racemic ketamine in patient-controlled intravenous analgesia (PCA), a study has observed that 1:1 ratio of this solution promotes the best analgesic effect with less side effects in patients submitted to hip or spinal surgeries¹¹⁷. However, other studies were unable to show this benefit in other surgical procedures¹²¹⁻¹²³ with R(-) ketamine¹²⁴ or other racemic ketamine doses^{112,114}.

Potential of opioid effects with intravenous racemic ketamine has not been observed in children during appendectomy¹¹⁵, similar to other study after tonsillectomy¹²⁵, in disagreement with the positive result mentioned⁹⁷.

Due to low intravenous ketamine therapeutic index, it is interesting to associate it to other agents for postoperative pain relief, according to some authors^{42,126}.

Spinally, racemic ketamine may be used alone or associated to local anesthetic or opioids. After injection, ketamine is rapidly absorbed from the epidural space to systemic circulation with 77% ± 22% bioavailability.

Sacral epidural racemic ketamine has promoted adequate postoperative analgesia in children submitted to orchipexy⁶⁰ or inguinal herniorrhaphy¹²⁷. When administered alone by lumbar epidural route in adults, ketamine has not promoted effective postoperative analgesia^{28,128}, unless if used in high doses¹²⁹. On the other hand, it has promoted better pain relief when epidurally injected in low dose associated to morphine or local anesthetics¹³⁰⁻¹³⁵. Sandler et al.¹³⁶, in editorial, have called the attention for the promising use of epidural racemic ketamine associated to other analgesic agents.

Sub-anesthetic epidural ketamine doses have promoted satisfactory analgesic effects in patients submitted to hip or knee arthroplasty^{130,131}. This effect has not been observed in a different study¹³⁷. Tan et al.¹³⁸ have obtained effective postoperative analgesia in patients submitted to lower abdominal surgeries with ketamine associated to morphine in epidural PCA. Results were also favorable in upper abdominal surgeries with the association of epidural ketamine and morphine, with decreased intraoperative opioid consumption^{134,139,140}. Epidural ketamine administered before incision has promoted satisfactory post-hysterectomy pain control¹³³.

Racemic ketamine and its levogyrous compound, even without preservatives, may be associated to spinal neurotoxicity and should not be spinally injected, especially in high doses^{130,136,141-143}, although chlorobutanol (preservative) is considered the major culprit^{144,145}. There are evidences that spinal ketamine continuous infusion is related to histopathologic findings of spinal cord vacuolization^{146,147}.

On the other hand, there are studies with sacral epidural racemic ketamine⁶⁰ or S(+) ketamine^{21,61,148,149} in children, or lumbar epidural in adults^{120,130} which have not reported neurotoxicity, being especially recommended preservative-free ketamine¹⁵⁰.

Clinical trials with S(+) ketamine have been recently published. Marhofer et al.⁶¹ have reported that 1 mg.kg⁻¹ sacral epidural levoketamine has promoted intra and postoperative analgesia equivalent to 0.25% bupivacaine with epinephrine in the same volume in children submitted to inguinal herniorrhaphy. Also studying this surgery in children, Koinig et al.²¹ have observed that sacral epidural S(+) ketamine has induced more effective intra and postoperative analgesia as compared to muscular ketamine, in spite of lower serum ketamine levels after sacral administration, suggesting local analgesic effect.

Sacral epidural S(+) ketamine prolongs 0.125% bupivacaine analgesia in children submitted to brief surgeries¹⁵¹. For similar pediatric procedures, S(+) ketamine has induced more prolonged analgesia as compared to the association of clonidine and bupivacaine in sacral epidural anesthesia¹⁵², observing better results with the association of both drugs to local anesthetics¹⁴⁸.

Sub-anesthetic S(+) ketamine doses with epidural ropivacaine before incision have promoted better analgesic effect as compared to local anesthetics alone, in patients submitted to total knee replacement¹⁵³.

On the other hand, no long lasting analgesia or opioid effects potentiation has been shown with intravenous levoketamine before induction in patients submitted to anterior cruciate ligament injury repair²², but these authors have used continuous intraoperative remifentanyl, which could have inhibited central neuroplasticity in both studied groups. In addition, remifentanyl may promote hyperalgesia and acute tolerance in the immediate postoperative period, thus interfering with S(+) ketamine preemptive effect^{154,155}.

CONCLUSION

Due to differences in preemptive analgesia concepts, ketamine doses, administration timing with regard to surgical incision, surgery types and statistical analysis, it is difficult to evaluate and confirm the clinical efficacy of ketamine in decreasing post-surgical stimulation central sensitization. Although S(+) ketamine being more potent than racemic ketamine, there are few studies justifying its superiority in central sensitization blockade. So, further studies are necessary to evaluate the importance of ketamine in preemptive analgesia.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Woolf CJ - Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*, 1983;306:686-688.
02. Wall PD - The prevention of postoperative pain. *Pain*, 1988;33:289-290.
03. Katz J - Pre-emptive analgesia: importance of timing. *Can J Anaesth*, 2001;48:105-114.
04. Katz J, McCartney CJL - Current status of pre-emptive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2002;15:435-441.
05. 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.
06. McQuay HJ - Preemptive analgesia. *Br J Anaesth*, 1992;69:1-3.
07. Kissin I - Preemptive analgesia. *Anesthesiology*, 2000;93:1138-1143.
08. Kissin I - Study design to demonstrate clinical value of preemptive analgesia: is the commonly used approach valid? *Reg Anesth Pain Med*, 2002;27:242-244.
09. Stevens CL - Belgium Pat 634,208, Merck Index, 1963;903.
10. Corssen G, Domino EF - Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. *Anesth Analg*, 1966;45:29-40.
11. Cohen ML, Trevor AJ - On the cerebral accumulation of ketamine and the relationship between metabolism of the drug and its pharmacological effects. *J Pharmacol Exp Ther*, 1974;189:351-358.
12. Silvey G - Ketamine. *Mt Sinai J Med*, 1983;50:300-304.
13. Reich DL, Silvey G - Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth*, 1989;36:186-197.
14. Marietta MP, Way WL, Castagnole Jr N et al - On the pharmacology of the ketamine enantiomorphs in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 1977;202:157-165.
15. Ryder S, Way WL, Trevor AJ - Comparative pharmacology of the optical isomers of ketamine in mice. *Eur J Pharmacol*, 1978;49:15-23.
16. White PF, Ham J, Way WL et al - Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology*, 1980;52:231-239.
17. White PF, Schuttler J, Shafer A et al - Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Studies in volunteers. *Br J Anaesth*, 1985;57:197-203.
18. Oye I, Paulsen O, Maurset A - Effects of ketamine on sensory perception: evidence for a role of N-methyl-D-aspartate receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992;260:1209-1213.
19. Schuttler J - S(+)-ketamine. The beginning of a new ketamine era? *Anaesthesist*, 1992;41:585-587.
20. 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.
21. Koinig H, Marhofer P, Krenn CG et al - Analgesic effects of caudal and intramuscular S(+)-ketamine in children. *Anesthesiology*, 2000;93:976-980.
22. Jaksch W, Lang S, Reichhalter R et al - Perioperative small-dose S(+)-ketamine has no incremental beneficial effects on postoperative pain when standard-practice opioid infusions are used. *Anesth Analg*, 2002;94:981-986.
23. Grant IS, Nimmo WS, Clements JA - Lack of effect of ketamine analgesia on gastric emptying in man. *Br J Anaesth*, 1981;53:1321-1323.
24. Clements JA, Nimmo WS - Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. *Br J Anaesth*, 1981;53:27-30.
25. White PF, Way WL, Trevor AJ - Ketamine - its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology*, 1982;56:119-136.
26. Corssen G, Reves JG, Stanley TH - Dissociative Anesthesia, em: Corssen G - Intravenous Anesthesia and Analgesia. Philadelphia: Lea and Febiger, 1988;99.
27. Idvall J, Ahlgren I, Aronsen KR - Ketamine infusions: pharmacokinetics and clinical effects. *Br J Anaesth*, 1979;51:1167-1173.
28. Schmid RL, Sandler AN, Katz J - Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain*, 1999;82:111-125.
29. Scheller M, Bufler J, Hertle I et al - Ketamine blocks currents through mammalian nicotinic acetylcholine receptor channels by interaction with both the open and the closed state. *Anesth Analg*, 1996;83:830-836.

30. 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.
31. Smith DJ, Pekoe GM, Martin LL et al - The interaction of ketamine with the opiate receptor. *Life Sci*, 1980;26:789-795.
32. Finck AD, Ngai SH - Opiate receptor mediation of ketamine analgesia. *Anesthesiology*, 1982;56:291-297.
33. Hirota K, Lambert DG - Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *Br J Anaesth*, 1996;77:441-444.
34. Smith DJ, Azzaro AJ, Saldivar SB - Properties of the optical isomers and metabolites of ketamine on the high affinity transport and catabolism of monoamines. *Neuropharmacology*, 1981;20:391-396.
35. Pekoe GM, Smith DJ - The involvement of opiate and monoaminergic neuronal systems in the analgesic effects of ketamine. *Pain*, 1982;12:57-73.
36. Howe JR, Wang JY, Yaksh TL - Selective antagonism of the antinociceptive effect of intrathecally applied alpha adrenergic agonists by intrathecal prazosin and intrathecal yohimbine. *J Pharmacol Exp Ther*, 1983;224:552-558.
37. Maurset A, Skoglund LA, Hustveit O et al - Comparison of ketamine and pethidine in experimental and postoperative pain. *Pain*, 1989;36:37-41.
38. Eide PK, Stubhaug A, Breivik H et al - Ketamine: relief from chronic pain through actions at the NMDA receptor. *Pain*, 1998;72:289-291.
39. Suzuki M, Tsueda K, Lansing PS et al - Small-dose ketamine enhances Morphine-induced analgesia after outpatient surgery. *Anesth Analg*, 1999;89:98-103.
40. Doenicke A, Kugler J, Mayer M et al - Ketamine racemate or S(+)-ketamine and midazolam. The effect on vigilance, efficacy and subjective findings. *Anaesthesist*, 1992;41:610-618.
41. Raeder JC, Stenseth LB - Ketamine: a new look at an old drug. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2000;13:463-468.
42. Fisher K, Coderre TJ, Hagen NA - Targeting the N-methyl-D-aspartate receptor for chronic pain management. Preclinical animal studies, recent clinical experience and future research directions. *J Pain Symptom Manage*, 2000;20:358-373.
43. Corssen G, Reves JG, Carter JR - Neuroleptanesthesia, dissociative anesthesia and hemorrhage. *Int Anesthesiol Clin*, 1974;12:145-161.
44. Van der Linden P, Gilbert E, Engelman E - Comparison of halothane, isoflurane, alfentanil, and ketamine in experimental septic shock. *Anesth Analg*, 1990;70:608-617.
45. Kingston HG, Bretherton KW, Holloway AM - A comparison between ketamine and diazepam as induction agents for pericardectomy. *Anesth Intensive Care*, 1978;6:66-70.
46. Hatano S, Keane DM, Boggs RE et al - Diazepam-ketamine anaesthesia for open heart surgery a "micro-mini" drip administration technique. *Can J Anesth*, 1976;23:648-656.
47. Sussman DR - A comparative evaluation of ketamine anaesthesia in children and adults. *Anesthesiology*, 1974;40:459-464.
48. Okamoto GU, Duperon DF, Jedrychowski JR - Clinical evaluation of the effects of ketamine sedation on pediatric dental patients. *J Clin Pediatr Dent*, 1992;16:253-257.
49. Wolfe RR, Loehr JP, Schaffer MS - Hemodynamic effects of ketamine, hypoxia and hyperoxia in children with surgically treated congenital heart disease residing greater than or equal to 1,200 meters above sea level. *Am J Cardiol*, 1991;67:84-87.
50. Turhanoglu S, Karamaz A, Özyilmaz MA et al - Effects of different doses of oral ketamine for premedication of children. *Eur J Anaesthesiol*, 2003;20:56-60.
51. Trabold B, Rzepecki A, Sauer K et al - A comparison of two different doses of ketamine with midazolam and midazolam alone as oral preanaesthetic medication on recovery after sevoflurane anaesthesia in children. *Paediatr Anaesth*, 2002;12:690-693.
52. Koinig H, Marhofer P - S(+)-ketamine in paediatric anaesthesia. *Paediatr Anaesth*, 2003;13:185-187.
53. Korttila K, Levanen J - Untoward effects of ketamine combined with diazepam for supplementing conduction anaesthesia in young and middle-aged adults. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1978;22:640-648.
54. Mao J, Price DD, Hayes RL - Differential role of NMDA and non-NMDA receptor activation in induction and maintenance of thermal hyperalgesia in rats with painful peripheral mononeuropathy. *Brain Res*, 1992;598:271-278.
55. Qian J, Brown SD, Carlton SM - Systemic ketamine attenuates nociceptive behaviors in a rat model of peripheral neuropathy. *Brain Res*, 1996;715:51-62.
56. Mikkelsen S, Ilkjaer S, Brennum J - The effect of naloxone on ketamine-induced effects on hyperalgesia and ketamine-induced side effects in humans. *Anesthesiology*, 1999;90:1539-1545.
57. Dickenson AH - Spinal cord pharmacology of pain. *Br J Anaesth*, 1995;75:193-200.
58. Orser BA, Pennefather PS, MacDonald JF - Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. *Anesthesiology*, 1997;86:903-917.
59. Naguib M, Adu-Gyamfi Y, Absood GH et al - Epidural ketamine for postoperative analgesia. *Can Anaesth Soc J*, 1986;33:16-21.
60. Semple D, Findlow D, Aldridge LM et al - The optimal dose of ketamine for caudal epidural blockade in children. *Anaesthesia*, 1996;51:1170-1172.
61. Marhofer P, Krenn CG, Plochl W et al - S(+)-ketamine for caudal block in paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2000;84:341-345.
62. Aida S, Yamakura T, Baba H et al - Preemptive analgesia by intravenous low-dose ketamine and epidural morphine in gastrectomy: a randomized double-blind study. *Anesthesiology*, 2000;92:1624-1630.
63. Dickenson AH, Sullivan AF - Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following C fibre stimulation. *Neuropharmacology*, 1987;26:1235-1238.
64. Cohen RH, Perl ER - Contributions of arachidonic acid derivatives and substance P to the sensitization of cutaneous nociceptors. *J Neurophysiol*, 1990;64:457-464.
65. Woolf CJ - Recent advance in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth*, 1989;63:139-146.
66. Woolf CJ - Somatic pain - pathogenesis and prevention. *Br J Anaesth*, 1995;75:169-176.
67. Woolf CJ, Chong MS - Preemptive analgesia - treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg*, 1993;77:362-379.
68. Gozzani JL - Analgesia Pós-Operatória, em: Manica J - Anestesiologia - Princípios e Técnicas. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997;763-769.
69. Woolf CJ, Thompson SW - 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;44:293-299.
70. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL et al - Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*, 1993;52:259-285.

71. Urban L, Thompson SW, Dray A - Modulation of spinal excitability: co-operation between neurokinin and excitatory amino acid neurotransmitters. *Trends Neurosci*, 1994;17:432-438.
72. Schuman EM, Madison DV - Nitric oxide and synaptic function. *Annu Rev Neurosci*, 1994;17:153-183.
73. Munglani R, Hunt SP - Molecular biology of pain. *Br J Anaesth*, 1995;75:186-192.
74. Gogas KR, Presley RW, Levine JD et al - The antinociceptive action of supraspinal opioids results from an increase in descending inhibitory control: correlation of nociceptive behavior and C-fos expression. *Neuroscience*, 1991;42:617-628.
75. Ren K - Wind-up and the NMDA receptor: from animal studies to humans. *Pain*, 1994;59:157-158.
76. Yashpal K, Mason P, McKenna JE et al - Comparison of the effect of treatment with intrathecal lidocaine given before and after formalin on both nociception and Fos expression in the spinal cord dorsal horn. *Anesthesiology*, 1998;88:157-164.
77. Alam S, Saito Y, Kosaka Y - Antinociceptive effects of epidural and intravenous ketamine to somatic and visceral stimuli in rats. *Can J Anaesth*, 1996;43:408-413.
78. Hartrick CT, Wise JJ, Patterson JS - Preemptive intrathecal ketamine delays mechanical hyperalgesia in the neuropathic rat. *Anesth Analg*, 1998;86:557-560.
79. Burton AW, Lee DH, Saab C et al - Preemptive intrathecal ketamine injection produces a long-lasting decrease in neuropathic pain behaviors in a rat model. *Reg Anesth Pain Med*, 1999;24:208-213.
80. Oatway M, Reid A, Sawynok J - Peripheral antihyperalgesic and analgesic actions of ketamine and amitriptyline in a model of mild thermal injury in the rat. *Anesth Analg*, 2003;97:168-173.
81. Nagasaka H, Nakamura S, Mizumoto Y et al - Effects of ketamine on formalin-induced activity in the spinal dorsal horn of spinal cord-transected cats: differences in response to intravenous ketamine administered before and after formalin. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000;44:953-958.
82. Ilkjaer S, Petersen KL, Brennum J et al - Effect of systemic N-methyl-D aspartate receptor antagonist (ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth*, 1996;76:829-834.
83. Warncke T, Stubhaug A, Jorum E - Preinjury treatment with morphine or ketamine inhibits the development of experimentally induced secondary hyperalgesia in man. *Pain*, 2000;86:293-303.
84. Pedersen JL, Galle TS, Kehlet H - Peripheral analgesic effects of ketamine in acute inflammatory pain. *Anesthesiology*, 1998;89:58-66.
85. Mikkelsen S, Jorgensen H, Larsen PS et al - Effect of oral ketamine on secondary hyperalgesia, thermal and mechanical pain thresholds, and sedation in humans. *Reg Anesth Pain Med*, 2000;25:452-458.
86. Smith DC, Mader TJ, Smithline HA - Low dose intravenous ketamine as an analgesic: a pilot study using an experimental model of acute pain. *Am J Emerg Med*, 2001;19:531-532.
87. Bossard AE, Guirimand F, Fletcher D et al - Interaction of a combination of morphine and ketamine on the nociceptive flexion reflex in human volunteers. *Pain*, 2002;98:47-57.
88. Rabben T - Effects of the NMDA receptor antagonist ketamine in electrically induced A δ -fiber pain. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2000;22:185-189.
89. Klimscha W, Horvath G, Szikszay M et al - Antinociceptive effect of the S(+)-enantiomer of ketamine on carrageenan hyperalgesia after intrathecal administration in rats. *Anesth Analg*, 1998;86:561-565.
90. Horvath G, Joo G, Klimscha W et al - The interaction of S(+)-ketamine with dexmedetomidine after intrathecal administration in rats. *Eur J Anaesthesiol*, 2000;17:176-177.
91. Joo G, Horvath G, Klimscha W et al - The effects of ketamine and its enantiomers on the morphine- or dexmedetomidine-induced antinociception after intrathecal administration in rats. *Anesthesiology*, 2000;93:231-241.
92. Horvath G, Joo G, Dobos I et al - The synergistic antinociceptive interactions of endomorphin-1 with dexmedetomidine and/or S(+)-ketamine in rats. *Anesth Analg*, 2001;93:1018-1024.
93. Koppert W, Dern S, Sittl R et al - A new model of electrically evoked pain and hyperalgesia in human skin: the effects of intravenous alfentanil, S(+)-ketamine and lidocaine. *Anesthesiology*, 2001;95:395-402.
94. Koppert W, Sittl R, Scheuber K et al - Differential modulation of remifentanil-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans. *Anesthesiology*, 2003;99:152-159.
95. Abrams R, Morrison JE, Villasenor A et al - Safety and effectiveness of intranasal administration of sedative medications (ketamine, midazolam, or sufentanil) for urgent brief pediatric dental procedures. *Anesth Prog*, 1993;40:63-66.
96. Hollman GA, Perloff WH - Efficacy of oral ketamine for providing sedation and analgesia to children requiring laceration repair. *Pediatr Emerg Care*, 1995;11:399.
97. Elhakim M, Khalafallah Z, El-Fattah HA et al - Ketamine reduces swallowing-evoked pain after paediatric tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003;47:604-609.
98. Dich-Nielsen JO, Svendsen LB, Berthelsen P - Intramuscular low-dose ketamine versus pethidine for postoperative pain treatment after thoracic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1992;36:583-587.
99. Sadove MS, Shulman M, Hatano S et al - Analgesic effects of ketamine administered in subdissociative doses. *Anesth Analg*, 1971;50:452-457.
100. Parkhouse J, Marriott G - Postoperative analgesia with ketamine and pethidine. *Anaesthesia*, 1977;32:285-289.
101. Marcus RJ, Victoria BA, Rushman SC et al - Comparison of ketamine and morphine for analgesia after tonsillectomy in children. *Br J Anaesth*, 2000;84:739-742.
102. Hagelin A, Lundberg D - Ketamine for postoperative analgesia after upper abdominal surgery. *Clin Ther*, 1981;4:229-233.
103. Bhattacharya A, Gurnani A, Sharma PK et al - Subcutaneous infusion of ketamine and morphine for relief of postoperative pain: a double-blind comparative study. *Ann Acad Med Singapore*, 1994;23:456-459.
104. Eide K, Stubhaug A, Oye I et al - Continuous subcutaneous administration of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist ketamine in the treatment of post-herpetic neuralgia. *Pain*, 1995;61:221-228.
105. Kee WD, Khaw KS, Ma ML et al - Postoperative analgesic requirement after cesarean section: a comparison of anesthetic induction with ketamine or thiopental. *Anesth Analg*, 1997;85:1294-1298.
106. Owen H, Reekie RM, Clements JA et al - Analgesia from morphine and ketamine. A comparison of infusions of morphine and ketamine for postoperative analgesia. *Anaesthesia*, 1987;42:1051-1056.
107. Jahangir SM, Islam F, Aziz L - Ketamine infusion for postoperative analgesia in asthmatics: a comparison with intermittent meperidine. *Anesth Analg*, 1993;76:45-49.
108. Fu ES, Miguel R, Scharf JE - Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg*, 1997;84:1086-1090.
109. Edwards ND, Fletcher A, Cole JR et al - Combined infusions of morphine and ketamine for postoperative pain in elderly patients. *Anaesthesia*, 1993;48:124-127.

110. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK et al - Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1997;41:1124-1132.
111. Wilder-Smith OH, Arendt-Nielsen L, Gaumann D et al - Sensory changes and pain after abdominal hysterectomy: a comparison of anesthetic supplementation with fentanyl versus magnesium or ketamine. *Anesth Analg*, 1998;86:95-101.
112. Holthusen H, Backhaus P, Boeminghaus F et al - Preemptive analgesia: no relevant advantage of preoperative compared with postoperative intravenous administration of morphine, ketamine and clonidine in patients undergoing transperitoneal tumor nephrectomy. *Reg Anesth Pain Med*, 2002;27:249-253.
113. Javery KB, Ussery TW, Steger H et al - Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth*, 1996;43:212-215.
114. Reeves M, Lindholm DE, Myles PS et al - Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after major abdominal surgery: a double-blinded, randomized controlled trial. *Anesth Analg*, 2001;93:116-120.
115. Dix P, Martindale S, Stoddart PA - Double-blind randomized placebo-controlled trial of the effect of ketamine on postoperative morphine consumption in children following appendicectomy. *Paediatr Anaesth*, 2003;13:422-426.
116. Unlugenç H, Ozalevli M, Guler T et al - Postoperative pain management with intravenous patient-controlled morphine: comparison of the effect of adding magnesium or ketamine. *Eur J Anaesthesiol*, 2003;20:416-421.
117. Svetcic G, Gentilini A, Eichenberger U et al - Combinations of morphine with ketamine for patient-controlled analgesia: a new optimization method. *Anesthesiology*, 2003;98:1195-1205.
118. Menigaux C, Fletcher D, Dupont X et al - The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth Analg*, 2000;90:129-135.
119. Menigaux C, Guignard B, Fletcher D et al - Intraoperative small-dose ketamine enhances analgesia after outpatient knee arthroscopy. *Anesth Analg*, 2001;93:606-612.
120. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H - "Balanced analgesia" in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain*, 2001;92:373-380.
121. Adam F, Libier M, Oszustowicz T et al - Preoperative small-dose ketamine has no preemptive analgesic effect in patients undergoing total mastectomy. *Anesth Analg*, 1999;89:444-447.
122. Heinke W, Grimm D - Preemptive effects caused by co-analgesia with ketamine in gynecological laparotomies? *Anaesthesiol Reanim*, 1999;24:60-64.
123. Dahl V, Ernoe PE, Steen T et al - Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures? *Anesth Analg*, 2000;90:1419-1422.
124. Mathisen LC, Aasbo V, Raeder J - Lack of pre-emptive analgesic effect of (R)-ketamine in laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999;43:220-224.
125. O'Flaherty J, Lin C - Does ketamine or magnesium affect posttonsillectomy pain in children? *Paediatr Anaesth*, 2003;13:413-421.
126. Sang CN - NMDA-receptor antagonists in neuropathic pain: experimental methods to clinical trials. *J Pain Symptom Manage*, 2000;19:(Suppl1):S21-S25.
127. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB - A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology*, 2002;96:725-741.
128. Peat SJ, Bras P, Hanna MH - A double-blind comparison of epidural ketamine and diamorphine for postoperative analgesia. *Anaesthesia*, 1989;44:555-558.
129. Gebhardt B - Epidural and intrathecal administration of ketamine - pharmacology and clinical results. *Anaesthesist*, 1994;43:S34-S40.
130. Wong CS, Liaw WJ, Tung CS et al - Ketamine potentiates analgesic effect of morphine in postoperative epidural pain control. *Reg Anesth*, 1996;21:534-541.
131. Wong CS, Lu CC, Cherng CH et al - Pre-emptive analgesia with ketamine, morphine and epidural lidocaine prior to total knee replacement. *Can J Anaesth*, 1997;44:31-37.
132. Chia YY, Liu K, Liu YC et al - Adding ketamine in a multimodal patient-controlled epidural regimen reduces postoperative pain and analgesic consumption. *Anesth Analg*, 1998;86:1245-1249.
133. Abdel-Ghaffar ME, Abdulatif M, Al-Ghamdi A et al - Epidural ketamine reduces post-operative epidural PCA consumption of fentanyl/bupivacaine. *Can J Anaesth*, 1998;45:103-109.
134. Wu CT, Yeh CC, Yu JC et al - Pre-incisional epidural ketamine, morphine and bupivacaine combined with epidural and general anaesthesia provides pre-emptive analgesia for upper abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000;44:63-68.
135. Taura P, Fuster J, Blasi A et al - Postoperative pain relief after hepatic resection in cirrhotic patients: the efficacy of a single small dose of ketamine plus morphine epidurally. *Anesth Analg*, 2003;96:475-480.
136. Sandler AN, Schmid R, Katz J - Epidural ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth*, 1998;45:99-102.
137. Weir PS, Fee JPH - Double-blind comparison of extradural block with three bupivacaine-ketamine mixtures in knee arthroplasty. *Br J Anaesth*, 1998;80:299-301.
138. Tan PH, Kuo MC, Kao PF et al - Patient-controlled epidural analgesia with morphine plus ketamine for post-operative pain relief. *Eur J Anaesthesiol*, 1999;16:820-825.
139. Subramaniam B, Subramaniam K, Pawar DK et al - Preoperative epidural ketamine in combination with morphine does not have a clinically relevant intra and postoperative opioid-sparing effect. *Anesth Analg*, 2001;93:1321-1326.
140. Subramaniam K, Subramaniam B, Pawar DK et al - Evaluation of the safety and efficacy of epidural ketamine combined with morphine for postoperative analgesia after major upper abdominal surgery. *J Clin Anesth*, 2001;13:339-344.
141. Rawal N - Spinal antinociception: clinical aspects. *Ann Med*, 1995;27:263-268.
142. Yaksh TL - Epidural ketamine: a useful, mechanistically novel adjuvant for epidural morphine? *Reg Anesth*, 1996;21:508-513.
143. Eisenach JC, Yaksh TL - Epidural ketamine in healthy children - what's the point? *Anesth Analg*, 2003;96:626-627.
144. Malinovsky JM, Lepage JY, Cozian A et al - Is ketamine or its preservative responsible for neurotoxicity in the rabbit? *Anesthesiology*, 1993;78:109-115.
145. Borgbjerg FM, Svensson BA, Frigast C et al - Histopathology after repeated intrathecal injections of preservative-free ketamine in the rabbit: a light and electron microscopic examination. *Anesth Analg*, 1994;79:105-111.
146. Karpinski N, Dunn J, Hansen L et al - Subpial vacuolar myelopathy after intrathecal ketamine: report of a case. *Pain*, 1997;73:103-105.
147. Stotz M, Oehen HP, Gerber H - Histological findings after long-term infusion of intrathecal ketamine for chronic pain: a case report. *J Pain Symptom Manage*, 1999;18:223-228.
148. Hager H, Marhofer P, Sitzwohl C et al - Caudal clonidine prolongs analgesia from caudal S(+)-ketamine in children. *Anesth Analg*, 2002;94:1169-1172.

149. Marhofer P, Semsroth M - Epidural ketamine in healthy children - what's the point? *Anesth Analg*, 2003;96:626-627.
150. Lima J, Beggs S, Howard R - Neural toxicity of ketamine and other NMDA antagonists. *Pain*, 2000;88:311-312.
151. Weber F, Wulf H - Caudal bupivacaine and S(+)-ketamine for postoperative analgesia in children. *Paediatr Anaesth*, 2003;13:244-248.
152. De Negri P, Ivani G, Visconti C et al - How to prolong postoperative analgesia after caudal anaesthesia with ropivacaine in children: S-ketamine versus clonidine. *Paediatr Anaesth*, 2001;11:679-683.
153. Himmelseher S, Ziegler-Pithamitsis D, Argiriadou H et al - Small-dose S(+)-ketamine reduces postoperative pain when applied with ropivacaine in epidural anesthesia for total knee arthroplasty. *Anesth Analg*, 2001;92:1290-1295.
154. Guignard B, Bossard AE, Coste C et al - Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*, 2000;93:409-417.
155. Luginbuhl M, Gerber A, Schnider T et al - Modulation of remifentanyl-induced analgesia, hyperalgesia, and tolerance by small-dose ketamine in humans. *Anesth Analg*, 2003;96:726-732.

RESUMEN

Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM, Garcia JBS - Cetamina y Analgesia Preemptiva

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: Desde la descubierta de que la cetamina bloquea los receptores NMDA en los neuronios del cuerno dorsal de la médula, ella ha sido usada para inhibir o reducir la sensibilización central provocada por estímulos nociceptivos. Así, este trabajo tiene por finalidad mostrar aspectos farmacológicos de la cetamina racemica y de su compuesto levogiro y su empleo en la analgesia preemptiva.

CONTENIDO: Se presentan conceptos actuales sobre analgesia preemptiva, aspectos farmacológicos de la cetamina y su derivado levogiro, bien como estudios experimentales y clínicos sobre la cetamina y su uso en analgesia preemptiva.

CONCLUSIONES: Aun no está totalmente comprobada la eficacia de la cetamina en inhibir o reducir la sensibilización central provocada por estímulos nociceptivos. Probablemente eso se deba al uso de diferentes métodos de estudio y de análisis estadística.