

# Efeito Analgésico Intra-Operatório da Cetamina, Clonidina ou Dexmedetomidina, Administradas por Via Peridural, em Cirurgia de Abdômen Superior \*

## Intraoperative Analgesic Effect of Epidural Ketamine, Clonidine or Dexmedetomidine for Upper Abdominal Surgery

Taylor Brandão Schnaider<sup>1</sup>; Antonio Mauro Vieira<sup>2</sup>; Antonio Carlos Aguiar Brandão<sup>3</sup>; Marcos Vinicius Tonante Lobo<sup>4</sup>

### RESUMO

Schnaider TB, Vieira AM, Brandão ACA e Lobo MVT - Efeito Analgésico Intra-Operatório da Cetamina, Clonidina ou Dexmedetomidina, Administradas por Via Peridural, em Cirurgia de Abdômen Superior

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A cetamina reduz a nocicepção, bloqueando os canais dos receptores NMDA, em doses sub-anestésicas. A ativação dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos induz intensa resposta analgésica. O objetivo desta pesquisa foi avaliar os efeitos da cetamina, clonidina e dexmedetomidina, por via peridural, em pacientes submetidos à cirurgia do abdômen superior.

**MÉTODO:** Participaram deste estudo aleatório e duplamente encoberto, 70 pacientes, de ambos os gêneros, com idade entre 18 e 50 anos, estado físico ASA I e II, submetidos a colecistectomia por via subcostal, sob anestesia geral associada à peridural lombar. Na anestesia peridural foram administrados, aleatoriamente, 20 mL de ropivacaína a 0,75% e 1 mL de cloreto de sódio a 0,9% no grupo Controle (n = 10); 20 mL de ropivacaína a 0,75% e 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> de cetamina no grupo Cetamina (n = 20); 20 mL de ropivacaína a 0,75% e 1 mL de clonidina (150 µg) no grupo Clonidina (n = 20) ou 20 mL de ropivacaína a 0,75% e 2 µg.kg<sup>-1</sup> de dexmedetomidina no grupo Dexmedetomidina (n = 20). A indução anestésica foi realizada com etomidato, alfentanil e rocurônio, sendo a manutenção obtida pela administração de isoflurano e alfentanil. A analgesia foi observada por meio dos sinais clínicos e a concentração inspirada do agente inalatório por meio do analisador de gases ins e expirados, durante o ato operatório.

**RESULTADOS:** Nos pacientes em que foi administrada cetamina, clonidina ou dexmedetomidina, ocorreu diminuição da frequência cardíaca e da pressão arterial sistêmica, e não houve necessidade de complementação analgésica peri-operatória. Com relação à concentração inspirada do isoflurano, as necessidades variaram entre 0,5vol% e 1vol%, não se observando sinais clínicos ou respostas que sugerissem níveis inadequados de anestesia.

**CONCLUSÕES:** A administração de cetamina, clonidina ou dexmedetomidina, por via peridural, reduz o consumo de alfentanil e a concentração inspirada de isoflurano, no intra-operatório de cirurgia de abdômen superior.

**Unitermos:** ANALGESIA, Intra-operatória; ANALGÉSICOS, Opióide: alfentanil,  $\alpha_2$ -agonistas: clonidina, dexmedetomidina; ANESTÉSICOS, Inalatório: isoflurano, Local: cetamina, ropivacaína

### SUMMARY

Schnaider TB, Vieira AM, Brandão ACA e Lobo MVT - Intraoperative Analgesic Effect of Epidural Ketamine, Clonidine or Dexmedetomidine for Upper Abdominal Surgery

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Low dose ketamine decreases nociception by blocking NMDA receptor channels. Alpha<sub>2</sub>-adrenergic receptor activation triggers intense analgesic response. This study aimed at evaluating the effects of epidural ketamine, clonidine and dexmedetomidine, in patients undergoing upper abdominal surgery.

**METHODS:** Participated in this randomized double-blind study 70 patients of both genders, aged 18 to 50 years, physical status ASA I or II, submitted to subcostal cholecystectomy under general anesthesia associated to lumbar epidural anesthesia. Lumbar epidural anesthesia was randomly induced as follows: Control group: 20 mL of 0.75% ropivacaine and 1 mL of 0.9% saline solution (n = 10); Ketamine group: 20 mL of 0.75% ropivacaine and 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> ketamine (n = 20); Clonidine group: 20 mL of 0.75% ropivacaine and 1 mL clonidine (150 µg) (n = 20); Dexmedetomidine group: 20 mL of 0.75% ropivacaine and 2 µg.kg<sup>-1</sup> dexmedetomidine (n = 20). Anesthesia was induced with etomidate, alfentanil and rocuronium and was maintained with isoflurane and alfentanil. Analgesia was evaluated by clinical signs and inhalational anesthetic inspired concentration was evaluated by anesthetic gases analysis during surgery.

**RESULTS:** All patients receiving ketamine, clonidine or dexmedetomidine had heart rate and systemic blood pressure decrease and have not required perioperative analgesic complementation. For the same patients, isoflurane inspired concentration varied from 0.5vol% to 1vol% and there were no clinical signs or responses suggesting inadequate anesthetic levels.

**CONCLUSIONS:** Epidural ketamine, clonidine or dexmedetomidine decreases alfentanil consumption and isoflurane inspired concentration in the intraoperative period of upper abdominal surgery.

**Key Words:** ANALGESIA, Intraoperative; ANALGESICS, Opioid: alfentanil,  $\alpha_2$ -agonists: clonidine, dexmedetomidine; ANESTHETICS, Inhalational: isoflurane, Local: ketamine, ropivacaine

\* Recebido do (Received from) CET-SBA do Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas de Pouso Alegre, MG - UNIVAS

1. Professor Doutor Titular do Departamento de Clínica Cirúrgica. Responsável pelas Disciplinas de Anestesiologia e Metodologia Científica da FCM de Pouso Alegre, MG - UNIVAS
2. Professor Doutor Titular do Departamento de Fisiologia, Morfologia e Patologia. Responsável pela Disciplina de Farmacologia da FCM de Pouso Alegre, MG - UNIVAS. Co-Responsável pelo CET/SBA de Pouso Alegre - MG
3. Professor Doutor Titular do Departamento de Fisiologia, Morfologia e Patologia. Responsável pela Disciplina de Biofísica da FCM de Pouso Alegre, MG - UNIVAS. Responsável pelo CET/SBA de Pouso Alegre - MG
4. ME<sub>2</sub> do CET do Serviço de Anestesiologia do HC da FCM de Pouso Alegre, MG - UNIVAS

Apresentado (Submitted) em 12 de julho de 2004  
Aceito (Accepted) para publicação em 01 de junho de 2005

Endereço para correspondência (Correspondence to)  
Dr. Taylor Brandão Schnaider  
Av. Francisca R. Paula, 289  
37550-000 Pouso Alegre, MG  
E-mail: sormanti@uai.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2005

## INTRODUÇÃO

Os antagonistas dos receptores do ácido N-metil-D-aspartato (NMDA) têm o potencial de prevenir ou bloquear estados de hipersensibilidade no sistema nervoso central<sup>1</sup>. Os interesses têm sido centrados no envolvimento de aminoácidos excitatórios, especialmente em suas ações pós-sinápticas na medula espinhal, via receptores NMDA<sup>2</sup>. A cetamina reduz a nocicepção, bloqueando os canais desses receptores, em doses sub-anestésicas<sup>1,2</sup>.

A ativação dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos acarreta intensa resposta analgésica, pelo envolvimento dos receptores supra-espinhais e, principalmente, espinhais, incluindo a ativação dos receptores  $\alpha_2$  pós-sinápticos das vias descendentes noradrenérgicas, dos neurônios colinérgicos, da liberação de óxido nítrico e de encefalinas<sup>3</sup>.

Estudos recentes têm demonstrado que os agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos também apresentam importante papel na modulação da dor, inibindo a condução nervosa por meio das fibras A $\delta$  e C<sup>4</sup>.

Uma das propriedades dos agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos é a capacidade de reduzir a necessidade de anestésicos halogenados durante a anestesia. Com o advento dos fármacos superseletivos, como é o caso da dexmedetomidina, a redução chega a ser em torno de 95%, se o halogenado utilizado for o halotano<sup>5</sup>.

O objetivo desse estudo foi avaliar a analgesia intra-operatória, após a administração de cetamina, clonidina ou dexmedetomidina associadas à ropivacaína a 0,75%, por via peridural lombar, em cirurgia de abdômen superior.

## MÉTODO

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Vale do Sapucaí e os pacientes assinaram o termo de consentimento para participação, após receberem explicação detalhada do procedimento a que seriam submetidos. Participaram deste estudo experimental, prospectivo, aleatório e duplamente encoberto, 70 pacientes, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 50 anos, estado físico ASA I e II, submetidos à colecistectomia por via subcostal, sob anestesia geral associada à peridural lombar.

Todos os pacientes receberam diazepam (10 mg) na véspera e midazolam (15 mg) 40 minutos antes do ato operatório, ambos por via oral. Na sala de operação, foram monitorizados com eletrocardioscópio, pressão arterial não-invasiva, oxímetro de pulso e analisador de gases ins e expirados. Depois de realizada a punção venosa com cateter 18G, foram administradas soluções contendo midazolam (5 mg), fentanil (50  $\mu$ g) e metoclopramida (10 mg).

A anestesia peridural lombar foi realizada com o paciente na posição sentada, no espaço L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>, com agulha Tuohy 15G, sendo administrados, aleatoriamente, 20 mL de ropivacaína a 0,75% associados a 1 mL de cloreto de sódio a 0,9% no grupo Controle (n = 10); 20 mL de ropivacaína a 0,75% associados a 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> de cetamina no grupo Cetamina (n = 20); 20

mL de ropivacaína a 0,75% associados a 1 mL de clonidina contendo 150  $\mu$ g no grupo Clonidina (n = 20) ou 20 mL de ropivacaína a 0,75% associados a 2  $\mu$ g.kg<sup>-1</sup> de dexmedetomidina no grupo Dexmedetomidina (n = 20). Todos os pacientes receberam o mesmo volume das combinações de fármacos no espaço peridural, na velocidade de 1 mL.sec<sup>-1</sup>. Realizada a punção, os pacientes retornaram à posição de decúbito dorsal horizontal.

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

A ventilação controlada foi feita em sistema de anestesia com baixo fluxo, possibilitando umidificação e aquecimento dos gases inspirados. O volume corrente foi de 8 a 10 mL.kg<sup>-1</sup> e a frequência respiratória suficiente para manter a pressão expirada de dióxido de carbono (P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>) entre 30 e 35 mmHg.

Os dados da pressão arterial, frequência cardíaca, saturação periférica da hemoglobina pelo oxigênio (SpO<sub>2</sub>), gás carbônico expirado (P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>) e concentração inspirada de isoflurano foram registrados após a monitorização, a realização da anestesia peridural, a intubação orotraqueal e, a seguir, a cada 15 minutos até o término do ato operatório. Terminado o procedimento, os pacientes foram encaminhados à Sala de Recuperação Pós-Anestésica (SRPA).

A analgesia foi observada por meio dos sinais clínicos e a concentração inspirada do agente inalatório por meio do analisador de gases ins e expirados, durante o ato operatório. Aumentos na frequência cardíaca e/ou pressão sistólica sistêmica acima dos níveis pré-bloqueio foram tratados com elevação da concentração inspirada de isoflurano (até 3 vol%) e, quando os parâmetros analisados não atingiram os níveis desejados, foi injetado alfentanil (500  $\mu$ g), por via venosa, em *bolus* e repetido, quantas vezes se fizeram necessárias; diminuição da pressão sistólica sistêmica abaixo de 30% dos níveis pré-bloqueio ou inferior a 90 mmHg foi corrigida com administração de amina simpaticomimética de ação indireta (efedrina), por via venosa; diminuição acentuada na frequência cardíaca, menor que 50 bat.min<sup>-1</sup>, ocasionando baixo débito, foi tratada com administração de antagonista muscarínico (atropina), por via venosa.

A análise estatística relativa aos dados antropométricos dos pacientes foi efetuada utilizando-se a Análise de Variância com a prova de Scheffé; a análise estatística do tempo de duração do ato operatório foi feita por meio do teste *t* de Student; a análise estatística das variações da pressão sistólica sistêmica e da frequência cardíaca foram realizadas usando-se o teste Exato de Fisher; a análise das concentrações inspiradas de isoflurano nos grupos Cetamina, Clonidina e Dexmedetomidina foi executada aplicando-se a Análise de Variância com o método de Tukey. Valores de p < 0,05 foram considerados significativos.

## RESULTADOS

No que se refere ao peso e à idade dos pacientes incluídos no estudo, utilizando-se a Análise de Variância com a prova de Scheffé, não foram encontradas diferenças estatísticas significativas entre os grupos (Tabela I).

Tabela I - Dados Antropométricos (Média ± DP)

Grupos / Número de Pacientes	Idade (anos)	Peso (kg)
Controle (n = 10)	41,1 ± 5,2	66,8 ± 8,5
Cetamina (n = 20)	38,9 ± 10,9	66,1 ± 8,9
Clonidina (n = 20)	37,1 ± 9,2	64,1 ± 11,5
Dexmedetomidina (n = 20)	40,8 ± 8,2	69,3 ± 10,2

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

Quanto ao tempo de duração do ato operatório, utilizando-se o teste *t* de Student, não foram encontradas diferenças estatísticas significativas entre os grupos (Tabela II).

Tabela II - Tempo de Duração do Ato Operatório (Média ± DP)

Grupos / Número de Pacientes	Duração (minutos)
Controle (n = 10)	132 ± 35
Cetamina (n = 20)	117 ± 33
Clonidina (n = 20)	119 ± 52
Dexmedetomidina (n = 20)	132 ± 50

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

No que se refere à analgesia, em todos os pacientes em que foi administrada cetamina, clonidina ou dexmedetomidina houve diminuição da frequência cardíaca e da pressão arterial sistêmica, conseqüentes ao bloqueio dos receptores NMDA pela cetamina ou por meio de mecanismo de retro-alimentação auto-inibitório pré-sináptico dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos pela clonidina e dexmedetomidina e bloqueio peridural pela ropivacaína, os quais não necessitaram de complementação analgésica intra-operatória. As doses de alfentanil foram as utilizadas na indução anestésica, variando entre 1500  $\mu\text{g}$  e 2700  $\mu\text{g}$ .

Ocorreu diminuição das concentrações inspiradas de isoflurano, sendo em média 0,65vol% no grupo Cetamina, 0,87vol% no grupo Clonidina e 0,84vol% no grupo Dexmedetomidina. Empregando-se a Análise de Variância com o método de Tukey para comparar as concentrações inspiradas do agente inalatório utilizadas nos grupos Cetamina, Clonidina e Dexmedetomidina, observou-se diferença estatística significativa do grupo Cetamina em relação aos grupos Clonidina e Dexmedetomidina (Tabela III).

No grupo Controle, em que foi administrada apenas ropivacaína a 0,75%, todos os pacientes necessitaram de concentração inspirada de isoflurano entre 1vol% e 3vol% (Tabela III), assim como quatro pacientes exigiram ainda complementação analgésica com alfentanil em doses intermitentes, que variaram entre 500  $\mu\text{g}$  e 1500  $\mu\text{g}$ .

Tabela III - Concentração Inspirada de Isoflurano (Média ± DP)

	Grupos			
	Controle (n = 10)	Cetamina (n = 20)	Clonidina (n = 20)	Dexmedetomidina (n = 20)
Concentração Inspirada (vol%)	$>1 \text{ e } \leq 3$	$0,65 \pm 0,1^* \dagger$	$0,87 \pm 0,11^*$	$0,84 \pm 0,12 \dagger$

\*com significância estatística, teste de Tukey,  $p < 0,05$ , entre os grupos Cetamina e Clonidina

† com significância estatística, teste de Tukey,  $p < 0,05$ , entre os grupos Cetamina e Dexmedetomidina

Foi verificada diminuição da pressão sistólica sistêmica abaixo de 30% dos níveis pré-bloqueio ou inferior a 90 mmHg em 12 pacientes do grupo Cetamina, cinco pacientes do grupo Clonidina e seis pacientes do grupo Dexmedetomidina. Utilizando-se o teste Exato de Fisher, foi observada diferença estatística significativa do grupo Cetamina em relação aos grupos Controle e Clonidina (Tabela IV).

Tabela IV - Efeitos dos Fármacos na Pressão Sistólica Sistêmica (PSS) e Frequência Cardíaca (FC)

Efeitos	Grupos			
	Controle (n = 10)	Cetamina (n = 20)	Clonidina (n = 20)	Dexmedetomidina (n = 20)
↓ PSS	1*	12* †	5 †	6
↓ FC	0	3	0	2

\*com significância estatística, teste Exato de Fisher,  $p < 0,05$ , entre os grupos Controle e Cetamina

† com significância estatística, teste Exato de Fisher,  $p < 0,05$ , entre os grupos Cetamina e Clonidina

A diminuição acentuada da frequência cardíaca, menor que 50  $\text{bat} \cdot \text{min}^{-1}$ , ocasionou baixo débito, sendo observada em três pacientes do grupo Cetamina (40  $\text{bat} \cdot \text{min}^{-1}$ ) e dois pacientes do grupo Dexmedetomidina (30  $\text{bat} \cdot \text{min}^{-1}$ ). Utilizando-se o teste Exato de Fisher, não foi observada diferença estatística significativa entre os grupos (Tabela IV).

## DISCUSSÃO

Em pacientes submetidos a cirurgias abdominais, sob anestesia geral, em que foram utilizados remifentanil e desflurano em concentração alveolar mínima constante de 0,5%, associados ou não à cetamina, foi observado que quando foram administradas pequenas doses de cetamina, ocorreu diminuição do consumo intra-operatório do opióide. Os autores apenas relataram o uso de desflurano em concentração alveolar mínima constante de 0,5vol%, muito aquém da concentração de 2,4vol%, quando há retorno das respostas voluntárias a comandos em 50% dos pacientes <sup>6</sup>.

Estudo realizado em seres humanos, utilizando clonidina como agente analgésico único, em cirurgias abdominais, com doses iniciais de 2  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  (Grupo 1), 4  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  (Grupo 2) e 8  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  (Grupo 3), por via peridural, seguidas de infusão contínua de 0,5  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  (Grupo 1), 1  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  (Grupo 2), 2  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  (Grupo 3), até 12 horas após o término do ato operatório, constatou que a analgesia intra e pós-operatória proporcionadas por essa droga foram dose-dependente <sup>7</sup>.

Estudo prospectivo, aleatório, duplamente encoberto, utilizando cetamina S(+) associada à clonidina, por via caudal, combinada à anestesia geral com sevoflurano, para herniorrafia inguinal em pediatria, constatou excelente analgesia intra-operatória, com o mínimo de efeitos colaterais<sup>8</sup>.

Estudo realizado em seres humanos, utilizando cetamina por via peridural, em toracotomias, constatou que ocorreu diminuição significativa da necessidade de fentanil no intra-operatório, quando comparada ao grupo em que foi injetado cloreto de sódio a 0,9%<sup>9</sup>.

No presente estudo observou-se que tanto a administração da cetamina (0,5 mg.kg<sup>-1</sup>), antagonista dos receptores NMDA, quanto a injeção da clonidina (150 µg) ou da dexmedetomidina (2 µg.kg<sup>-1</sup>), agonistas α<sub>2</sub>-adrenérgicos, por via peridural, em dose única, acarretou redução no consumo de opióide no intra-operatório, pois nenhum paciente desses grupos necessitou de suplementação analgésica com alfentanil.

Com relação à concentração inspirada do agente inalatório isoflurano, as necessidades variaram entre 0,5vol% e 1vol%, não se observando sinais clínicos ou respostas que sugerissem níveis inadequados de anestesia (sudorese, lacrimejamento, hipertensão arterial e taquicardia) durante o ato operatório, em todos os pacientes em que foi injetada cetamina, clonidina ou dexmedetomidina.

Pesquisa em seres humanos, prospectiva, aleatória, duplamente encoberta, utilizando cetamina ou fentanil associados à bupivacaína, por via peridural, combinada à anestesia geral, estudou os efeitos cardiovasculares no intra-operatório de pacientes submetidos à gastrectomia total. Tanto o fentanil como a cetamina adicionados à bupivacaína causaram boa analgesia intra-operatória; contudo o fentanil causou maior incidência de diminuição da pressão sistólica sistêmica. Com relação à frequência cardíaca, não foi observada diferença estatística entre os grupos Fentanil e Cetamina<sup>10</sup>.

Estudo multicêntrico em seres humanos demonstrou que a associação da anestesia peridural com a anestesia geral acarretou diminuição da pressão sistólica sistêmica em 31% dos pacientes e diminuição da frequência cardíaca em 12,7% dos pacientes; os pacientes que receberam clonidina peridural apresentaram maior incidência de diminuição da frequência cardíaca<sup>11</sup>.

Nesta pesquisa, no que se refere aos efeitos dos fármacos no aparelho cardiovascular, foi observada diminuição da pressão sistólica sistêmica em 10% dos pacientes do grupo Controle, 60% dos pacientes do grupo Cetamina, 25% dos pacientes do grupo Clonidina e 30% dos pacientes do grupo Dexmedetomidina; diminuição da frequência cardíaca em 15% dos pacientes do grupo Cetamina e 10% dos pacientes do grupo Dexmedetomidina.

Os resultados permitem concluir que a administração de cetamina, clonidina ou dexmedetomidina, por via peridural, reduz o consumo de alfentanil e a concentração inspirada de isoflurano no intra-operatório de cirurgia de abdômen superior.

## ***Intraoperative Analgesic Effect of Epidural Ketamine, Clonidine or Dexmedetomidine for Upper Abdominal Surgery***

Taylor Brandão Schnaider, M.D.; Antonio Mauro Vieira, M.D.; Antonio Carlos Aguiar Brandão, M.D.; Marcos Vinicius Tonante Lobo, M.D.

### **INTRODUCTION**

N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists may prevent or block Central Nervous System hypersensitivity<sup>1</sup>. Interests have been focused on the involvement of excitatory aminoacids, especially on their post-synaptic actions on spinal cord via NMDA receptors<sup>2</sup>. In low doses, ketamine decreases nociception by blocking these receptors' channels<sup>1,2</sup>.

Alpha<sub>2</sub>-adrenergic receptors activation triggers intense analgesic response by involving supra-spinal and especially spinal receptors, including the activation of post-synaptic noradrenergic descending pathways α<sub>2</sub> receptors, of cholinergic neurons, of nitric oxide and enkephalin release<sup>3</sup>.

Recent studies have shown that α<sub>2</sub>-adrenergic agonists also play an important role in pain modulation by inhibiting nervous conduction of Aδ and C fibers<sup>4</sup>. Alpha<sub>2</sub>-adrenergic agonists decrease the need for halogenate anesthetics during anesthesia. With the development of super-selective drugs, such as dexmedetomidine, this decrease may be approximately 95% when the halogenate is halothane<sup>5</sup>.

This study aimed at evaluating intraoperative analgesia after lumbar epidural ketamine, clonidine or dexmedetomidine associated to 0.75% ropivacaine for upper abdominal surgery.

### **METHODS**

This study was approved by the Research Ethics Committee, Universidade do Vale do Sapucaí and all patients gave their written consent after being thoroughly explained about the procedure they would be submitted to. Participated in this experimental, prospective, randomized and double-blind study 70 patients of both genders, aged 18 to 50 years, physical status ASA I and II, submitted to subcostal cholecystectomy under general anesthesia associated to lumbar epidural anesthesia.

All patients were premedicated with oral diazepam (10 mg) the day before and with oral midazolam (15 mg) 40 minutes before surgery. In the operating room patients were monitored with ECG, noninvasive blood pressure, pulse oximetry and inspired and expired gases analyzer. After venous puncture with 18G catheter patients were given solutions with midazolam (5 mg), fentanyl (50 µg) and metoclopramide (10 mg).

Lumbar epidural anesthesia was induced with patients in the sitting position in L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub> interspace with 15G Tuohy needle and the following solutions were randomly administered: Control group: 20 mL of 0.75% ropivacaine associated to 1 mL of 0.9% saline solution (n = 10); Ketamine group: 20 mL of

0.75% ropivacaine associated to 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> ketamine (n = 20); Clonidine group: 20 mL of 0.75% ropivacaine associated to 1 mL clonidine with 150 µg (n = 20); Dexmedetomidine group: 20 mL of 0.75% ropivacaine associated to 2 µg.kg<sup>-1</sup> dexmedetomidine (n = 20). All patients received the same volume of drug combinations in the epidural space at the rate of 1 mL.sec<sup>-1</sup>. After puncture patients were returned to the supine position.

Anesthesia was induced with etomidate (0.2 mg.kg<sup>-1</sup>), alfentanil (30 µg.kg<sup>-1</sup>) and rocuronium (0.6 mg.kg<sup>-1</sup>), and was maintained with isoflurane (0.5vol% to 3vol%). When clinical signs or hemodynamic responses suggested inadequate anesthesia (sweating, tearing, hypertension and tachycardia), intermittent intravenous alfentanil (500 µg) was administered.

Controlled ventilation was achieved with low flow anesthesia system to allow inspired gases humidification and warming. Tidal volume was 8 to 10 mL.kg<sup>-1</sup> and respiratory rate was enough to maintain P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> between 30 and 35 mmHg.

Blood pressure, heart rate, peripheral hemoglobin saturation (SpO<sub>2</sub>), expired CO<sub>2</sub> (P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>) and inspired isoflurane concentration were recorded after monitoring, epidural anesthesia and tracheal intubation, and then every 15 minutes until the end of surgery when patients were referred to the Post-Anesthetic Recovery Unit (PACU).

Analgesia was evaluated by clinical signs and inhalational agent inspired concentration was evaluated by inspired and expired gas analysis. Increases in heart rate and/or systemic systolic pressure above pre-blockade levels were treated by increasing isoflurane inspired concentration (until 3vol%) and when analyzed parameters did not reach desirable levels, bolus intravenous alfentanil (500 µg) was administered and repeated as needed; systemic systolic pressure decrease below 30% of pre-blockade levels or below 90 mmHg was corrected with intravenous sympathomimetic amine primarily indirect-acting (ephedrine); marked decrease in heart rate below 50 beat.min<sup>-1</sup> promoting low output was treated with intravenous muscarinic antagonist (atropine).

Analysis of Variance with Scheffé's proof was used for demographics data; Student's *t* test was used for statistical analysis of surgery duration; Fisher Exact test was used for systemic systolic pressure and heart rate variations; Analysis of Variance with Tukey's method was used for isoflurane inspired concentrations in ketamine, clonidine and dexmedetomidine groups; p < 0.05 was considered significant.

## RESULTS

There were no statistically significant differences in patients weight and age according to Analysis of Variance with Scheffé's proof (Table I).

There were also no statistically significant differences in surgery duration among groups according to Student's *t* test (Table II).

Table I - Demographics Data (Mean ± SD)

Groups/ Number of Patients	Age (years)	Weight (kg)
Control (n = 10)	41.1 ± 5.2	66.8 ± 8.5
Ketamine (n = 20)	38.9 ± 10.9	66.1 ± 8.9
Clonidine (n = 20)	37.1 ± 9.2	64.1 ± 11.5
Dexmedetomidine (n = 20)	40.8 ± 8.2	69.3 ± 10.2

Without statistical significance, Scheffé's proof, p > 0.05

Table II - Surgery Duration (Mean ± SD)

Groups / Number of Patients	Duration (minutes)
Control (n = 10)	132 ± 35
Ketamine (n = 20)	117 ± 33
Clonidine (n = 20)	119 ± 52
Dexmedetomidine (n = 20)	132 ± 50

Without statistical significance, Student's *t* test, p > 0.05

All patients receiving ketamine, clonidine or dexmedetomidine had decreased heart rate and systemic blood pressure as a consequence of NMDA receptors block by ketamine, or of pre-synaptic self-inhibitory feedback mechanism of α<sub>2</sub>-adrenergic receptors by clonidine and dexmedetomidine, and of epidural block by ropivacaine and had no need for intraoperative analgesic complementation. Alfentanil doses were those used during anesthetic induction and varied from 1500 µg to 2700 µg.

There has been mean isoflurane inspired concentration decrease of 0.65vol% in the Ketamine group, 0.87vol% in the Clonidine group and of 0.84vol% in the Dexmedetomidine group. According to ANOVA with Tukey's method, there has been statistically significant difference in inhalational agent inspired concentrations for the Ketamine group as compared to Clonidine and Dexmedetomidine groups (Table III).

Table III - Inspired Isoflurane Concentration (Mean ± SD)

	Groups			
	Control (n = 10)	Ketamine (n = 20)	Clonidine (n = 20)	Dexmedetomidine (n = 20)
Inspired Concentration (vol%)	>1 and ≤ 3	0.65 ± 0.1*†	0.87 ± 0.11*	0.84 ± 0.12 †

\*statistically significant, Tukey test, p < 0.05, between Ketamine and Clonidine groups

† statistically significant, Tukey test, p < 0.05, between Ketamine and Dexmedetomidine groups

All Control group patients receiving 0.75% ropivacaine plain needed isoflurane inspired concentration of 1vol% to 3vol% (Table III) and four Control group patients needed analgesic complementation with intermittent alfentanil doses varying from 500 µg to 1500 µg.

There has been systemic systolic blood pressure decrease below 30% of pre-blockade levels or below 90 mmHg in 12 Ketamine group, 5 Clonidine group and 6 Dexmedetomidine group patients. According to Fisher Exact test, there has

been statistically significant difference in the Ketamine group as compared to Control and Clonidine groups (Table IV).

Table IV - Drug Effects on Systemic Systolic Pressure (SSP) and Heart Rate (HR)

Effects	Groups			
	Control (n = 10)	Ketamine (n = 20)	Clonidine (n = 20)	Dexmedetomidine (n = 20)
↓ SSP	1*	12* †	5 †	6
↓ HR	0	3	0	2

\*statistically significant, Fisher Exact test,  $p < 0.05$ , between Control and Ketamine groups.

† statistically significant, Fisher Exact test,  $p < 0.05$ , between Ketamine and Clonidine groups

Marked heart rate decrease below  $50 \text{ beat} \cdot \text{min}^{-1}$ , has promoted low output in three ketamine ( $40 \text{ beat} \cdot \text{min}^{-1}$ ) and two Dexmedetomidine group patients ( $30 \text{ beat} \cdot \text{min}^{-1}$ ). There were no statistically significant differences among groups according to Fisher Exact test (Table IV).

## DISCUSSION

In patients submitted to abdominal procedures under general anesthesia and receiving remifentanyl and desflurane in constant minimum alveolar concentration of 0.5% associated or not to ketamine, low ketamine doses have promoted decreased intraoperative opioid consumption. Authors have just reported constant minimum desflurane alveolar concentration of 0.5vol%, below 2.4vol%, when there is return of voluntary response to command in 50% of patients<sup>6</sup>.

A human trial with clonidine as sole analgesic agent in abdominal surgeries with initial  $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  (Group 1),  $4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  (Group 2) and  $8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  (Group 3) epidural doses, followed by  $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  (Group 1),  $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  (Group 2) and  $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  (Group 3) continuous infusion until 12 postoperative hours has observed that intra and postoperative analgesia have been dose-dependent<sup>7</sup>.

A prospective, randomized and double-blind study with caudal S(+) ketamine associated to clonidine and combined with general anesthesia with sevoflurane for pediatric inguinal hernia correction has observed excellent intraoperative analgesia with minor side effects<sup>8</sup>.

A human study with epidural ketamine for thoracotomies has observed significant decrease in the need for intraoperative fentanyl as compared to the group receiving saline<sup>9</sup>.

Our study has observed that both epidural ketamine ( $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), NMDA receptors antagonist, and epidural clonidine ( $150 \mu\text{g}$ ) or dexmedetomidine ( $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),  $\alpha_2$ -adrenergic agonists, in single dose, have promoted decreased intraoperative opioid consumption since no patient in these groups needed analgesic complementation with alfentanil. As to isoflurane inspired concentration, needs have varied between 0.5vol% to 1vol%, without clinical signs or responses suggesting inadequate anesthesia (sweating, tear-

ing, hypertension and tachycardia) in all patients receiving ketamine, clonidine or dexmedetomidine.

A prospective, randomized, double-blind human study using epidural ketamine or fentanyl associated to bupivacaine and combined to general anesthesia has evaluated intraoperative cardiovascular effects on patients submitted to total gastrectomy. Both fentanyl and ketamine associated to bupivacaine have promoted satisfactory intraoperative analgesia, however fentanyl has increased the incidence of systemic systolic pressure decrease. There were no statistical differences in heart rate between fentanyl and Ketamine groups<sup>10</sup>.

A multicenter human study has shown that the association of epidural and general anesthesia has decreased systemic systolic response in 31% of patients and has decreased heart rate in 12.7% of patients; patients receiving epidural clonidine had a higher incidence of heart rate decrease<sup>11</sup>. Our study has observed decreased systemic systolic pressure in 10% of Control, 60% of Ketamine, 25% of Clonidine and 30% of Dexmedetomidine group patients; heart rate was decreased in 15% of Ketamine and 10% of Dexmedetomidine group patients.

Results allow us to conclude that epidural ketamine, clonidine or dexmedetomidine decreases alfentanil consumption and isoflurane inspired concentration in the intraoperative period of upper abdominal surgeries.

## REFERÊNCIAS - REFERENCES

- Choe H, Choi YS, Kim YH et al - Epidural morphine plus ketamine for upper abdominal surgery: improved analgesia from preincisional versus postincisional administration. *Anesth Analg*, 1997;84:560-563.
- Dickenson AH - Spinal cord pharmacology of pain. *Br J Anaesth*, 1995;75:193-200.
- Bagatini A, Gomes CR, Masella MZ et al - Dexmedetomidina: farmacologia e uso clínico. *Rev Bras Anesthesiol*, 2002;52:606-617.
- Alves TCA, Braz JRC, Vianna PTG - Alfa<sub>2</sub>-agonistas em Anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. *Rev Bras Anesthesiol*, 2000;50:396-404.
- Hayashi Y, Maze M - Alpha-2 adrenoreceptor agonist and anesthesia. *Br J Anaesth*, 1993;71:108-118.
- Guignard B, Coste C, Costes H et al - Supplementing desflurane-remifentanyl anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth Analg*, 2002;95:103-108.
- De Kock M, Wiederkher P, Laghmiche A et al - Epidural clonidine used as the sole analgesic agent during and after abdominal surgery. A dose response study. *Anesthesiology*, 1997;86:285-292.
- Hager H, Marhofer P, Sitzwohl C et al - Caudal clonidine prolongs analgesia from caudal S(+)ketamine in children. *Anesth Analg*, 2002;94:1169-1172.
- Ozyalcin NS, Yucel A, Camlica H et al - Effect of pré-emptive ketamine on sensory changes and postoperative pain after thoracotomy: comparison of epidural and intramuscular routes. *Br J Anaesth*, 2004;93:356-361.

10. Jankovic Z, Stamenkovic D, Milosavljevic S et al - Epidural analgesia in total gastrectomy - combination of bupivacaine with ketamine or fentanyl. Acta Chir Jugosl, 1999;46:47-52.
11. Fanelli G, Casati A, Berti M et al - Incidence of hypotension and bradycardia during integrated epidural/general anaesthesia. An epidemiologic observational study on 1200 consecutive patients. Italian Study Group on Integrated Anaesthesia. Minerva Anesthesiol, 1998;64:313-319.

## RESUMEN

Schnaider TB, Vieira AM, Brandão ACA y Lobo MVT. Efecto Analgésico Intra-Operatorio de la Cetamina, Clonidina o Dexmedetomidina, Administradas por Vía Peridural, en Cirugía de Abdomen Superior

**JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS:** La cetamina reduce la nocicepción, bloqueando los canales de los receptores NMDA, en dosis sub-anestésicas. La activación de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos causa intensa respuesta analgésica. El objetivo de esta pesquisa fue evaluar los efectos de la cetamina, clonidina y dexmedetomidina, por vía peridural, en pacientes sometidos a cirugía del abdomen superior.

**MÉTODO:** Participaron de este estudio aleatorio y doblemente encubierto, 70 pacientes, de ambos sexos, con edad entre 18 y 50 años, estado físico ASA I y II, sometidos a colecistectomía

por vía subcostal, bajo anestesia general asociada a la peridural lumbar. En la anestesia peridural fueron administrados, aleatoriamente, 20 mL de ropivacaína a 0,75% e a 1 mL de cloruro de sodio a 0,9% en el Grupo Control (n = 10); 20 mL de ropivacaína a 0,75% e a 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> de cetamina en el Grupo Cetamina (n = 20); 20 mL de ropivacaína a 0,75% e a 1 mL de clonidina (150 µg) en el Grupo Clonidina (n = 20) ó 20 mL de ropivacaína a 0,75% e a 2 µg.kg<sup>-1</sup> de dexmedetomidina en el Grupo Dexmedetomidina (n = 20). La inducción anestésica fue realizada con etomidato, alfentanil y rocuronio, siendo el mantenimiento logrado por la administración de isoflurano y alfentanil. La analgesia fue observada por medio de los señales clínicos y la concentración inspirada del agente inhalatorio por medio del analizador de gases ins y expirados, durante el acto operatorio.

**RESULTADOS:** En todos los pacientes en que fue administrada cetamina, clonidina o dexmedetomidina, ocurrió disminución de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial sistémica, quienes no necesitaron complementación analgésica peri-operatoria. Con relación a la concentración inspirada del isoflurano, las necesidades variaron entre 0,5vol% y 1vol%, no se observando señales clínicas o respuestas que sugiriesen niveles inadecuados de anestesia.

**CONCLUSIONES:** La administración de cetamina, clonidina o dexmedetomidina, por vía peridural, reduce el consumo de alfentanil y la concentración inspirada de isoflurano, en el intra-operatorio de cirugía de abdomen superior.