



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Avaliação do Efeito da Cetamina Associada à Remifentanila na Dor Pós-Operatória

Plínio Cunha Leal ¹, Rioko Kimiko Sakata* ², Reinaldo Salomão ¹,
Eduardo Jun Sadatsune ¹, Adriana Machado Issy ¹

1. Universidade Federal de São Paulo, Brasil

2. TSA (Título Superior em Anestesiologia); Universidade Federal de São Paulo, Brasil
Recebido da Universidade Federal de São Paulo, Brasil. Auxílio da Fapesp (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), processo nº 2009/53335-4.

Submetido em 19 de dezembro de 2011. Aprovado para publicação em 27 de fevereiro de 2012.

Unitermos:

ANALGESIA,
Pós-operatório;
ANALGÉSICOS,
Cetamina,
Opioides,
remifentanil;
CIRURGIA,
Abdominal.

Resumo

Justificativa e objetivos: A associação de cetamina com remifentanila parece estar relacionada à analgesia de melhor qualidade e duração. O objetivo deste estudo foi avaliar se a cetamina associada à remifentanila promove melhora da analgesia pós-operatória.

Método: Estudo prospectivo, aleatório, duplo encoberto em 40 pacientes submetidos à colecistectomia videolaparoscópica. A anestesia foi feita com remifentanila, propofol, atracúrio, 50% de oxigênio. Os pacientes do G1 receberam remifentanila ($0,4 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) e cetamina ($5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$); os do G2, remifentanila ($0,4 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) e solução salina. Foi administrado $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ de morfina no final da operação e a dor pós-operatória foi tratada com morfina, através de analgesia controlada pelo paciente (PCA). A intensidade da dor pós-operatória foi avaliada pela escala numérica de 0 a 10, durante 24 horas. Foram anotados o tempo para primeira complementação analgésica, a quantidade de morfina usada durante 24 horas e os efeitos adversos.

Resultados: Ocorreu diminuição da intensidade da dor entre a desintubação e os outros momentos avaliados no G1 e no G2. Não foi observada diferença significativa na intensidade da dor entre os grupos. Não houve diferença entre G1 ($22 \pm 24,9 \text{ min}$) e G2 ($21,5 \pm 28,1 \text{ min}$) no tempo para a primeira dose de morfina e dose complementar de morfina consumida no G1 ($29 \pm 18,4 \text{ mg}$) e no G2 ($25,1 \pm 13,3 \text{ mg}$).

Conclusões: A associação de cetamina ($5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) a remifentanila ($0,4 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) para colecistectomia não alterou a intensidade da dor pós-operatória, o tempo para primeira complementação ou a dose de morfina em 24 horas.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado pela Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

*Correspondência para: Rua Três de Maio 61 apto 51, Vila Clementino, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04044-020

E-mail: riokoks.dcir@epm.br

Introdução

Apesar de terem ocorrido muitos progressos na fisiopatologia da dor pós-operatória e do surgimento de novos fármacos e novas técnicas analgésicas, o seu controle continua sendo inadequado^{1,2}. Cerca de metade dos pacientes submetidos a operações apresenta dor intensa durante a internação³.

A remifentanila é um opioide de ação muito curta⁴. É usada para analgesia quando é importante a recuperação rápida do efeito⁵. Devido à metabolização por esterases plasmáticas e teciduais inespecíficas, sua depuração não depende da função hepática⁴. Em indivíduos com insuficiência renal, não foi observado aumento de sensibilidade à remifentanila⁵. Apesar dessas vantagens, há também rápido término do efeito analgésico. Além disso, alguns autores relataram que um fator implicado na hiperalgesia é a curta duração de ação do opioide, como o remifentanil⁷⁻¹⁰.

O principal mecanismo da hiperalgesia induzida por opioides é a ativação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)¹¹⁻¹⁴.

A cetamina é um antagonista de receptores NMDA, que age por meio de bloqueio não competitivo, ao se ligar ao local fenciclidínico intracanal, alterando o tempo de abertura do canal. A afinidade da S(+)cetamina por esse local de ligação é três a quatro vezes maior em relação ao isômero R(-). A potência analgésica da S(+)cetamina é duas vezes maior do que da mistura racêmica¹⁵.

Foi observada ação analgésica preemptiva da S(+)cetamina e redução do fenômeno de hiperalgesia induzida pela remifentanila, com uso de infusão de baixas doses por via venosa^{7,16,17}. Quando administrada tanto no momento prévio à indução anestésica como durante todo o período transoperatório, a cetamina é capaz de promover acentuada redução no consumo de agentes anestésicos durante o procedimento anestésico cirúrgico, exercendo efeito “poupador de opioide”, além de promover adequada analgesia pós-operatória¹⁸.

Dessa maneira, a associação de cetamina com remifentanila parece estar relacionada à analgesia de melhor qualidade e duração. O objetivo deste estudo foi avaliar se a cetamina associada a remifentanila promove melhoria da analgesia pós-operatória.

Método

Após aprovação do Comitê de Ética e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foi feito estudo prospectivo, aleatório, duplo encoberto em 40 pacientes com mais de 18 anos, de ambos os sexos, estado físico ASA I ou II, submetidos à colecistectomia videolaparoscópica. Os pacientes foram alocados em dois grupos de igual tamanho. O sorteio para alocação nos grupos foi feito por meio de número colocado em envelope. Na manhã da operação e antes do início da anestesia, uma enfermeira ou anesthesiologista não envolvido com a evolução do paciente abriu o envelope referente a esse paciente e preparou as seringas com remifentanila e cetamina ou remifentanila e solução salina. Nenhum dos outros pesquisadores envolvidos no trabalho ou na coleta dos dados soube a qual grupo o paciente pertencia. Em caso de uma emergência, o anesthesiologista que estava atendendo o paciente poderia ver o grupo a que ele pertencia, quebrando

o protocolo. Foram excluídos pacientes com dor crônica, isquemia miocárdica, doença psiquiátrica, usuários de droga e os que receberam opioide na semana anterior.

Foi feita monitoração com cardioscópio, capnógrafo, oxímetro de pulso, aparelho de pressão arterial não invasiva e termômetro. Foram administrados 3 mg de midazolam 30 min., 1 mcg.kg⁻¹ de remifentanila, 2-4 mg.kg⁻¹ de propofol e 0,5 mg.kg⁻¹ de atracúrio. Os pacientes do G1 receberam remifentanila (0,4 mcg.kg⁻¹.min⁻¹) e cetamina (5 mcg.kg⁻¹.min⁻¹) e os do G2 remifentanila (0,4 mcg.kg⁻¹.min⁻¹) e solução salina a 0,9%. A remifentanila foi aumentada ou reduzida conforme a necessidade, baseada em dados hemodinâmicos (hipotensão, definida como pressão arterial sistólica menor do que 80 mm Hg ou pressão arterial média menor do que 60 mm Hg). A infusão das soluções foi feita até o fechamento da pele. Doses de atracúrio foram tituladas para manter o relaxamento muscular. A manutenção da anestesia foi com sevoflurano e 50% de oxigênio sem óxido nítrico. Antes da extubação foram administradas atropina (0,02 mg.kg⁻¹), neostigmine (0,04 mg.kg⁻¹), metoclopramida (20 mg) e ondansetrona (4 mg). Foi administrado 0,1 mg.kg⁻¹ de morfina no fim da operação.

A dor pós-operatória foi tratada com morfina, por meio de técnica analgesia controlada pelo paciente (PCA) por via venosa, com bolus de 2 mg em 3 mL, intervalo de segurança de 10 minutos (bloqueio de administração), limite de dose em 4 horas de 20 mg e sem infusão.

Foi anotada a dose total de remifentanila usada durante a operação. Para avaliar a intensidade da dor pós-operatória foi empregada a escala numérica de zero a 10 (em que zero significa ausência de dor e 10 a dor mais intensa possível; os escores entre um e quatro significam dor leve; cinco e seis, dor moderada e sete a 10, dor intensa). A avaliação foi feita a cada 30 minutos durante quatro horas e seis, 12, 18 e 24 horas após o despertar. Foram anotados: o tempo para necessidade de primeira complementação analgésica pós-operatória, a quantidade de analgésico usada durante 24 horas e os efeitos adversos..

O programa estatístico usado para cálculo do número de pacientes e para análise dos resultados foi o InStat Graph®. Uma diferença de 3 cm na intensidade da dor foi considerada clinicamente significativa. Com base em avaliação preliminar, foi estimado desvio padrão (DP) de escore de intensidade de dor dentro do grupo de 2,2⁷. Para poder de 80% e intervalo de confiança de 95%, o tamanho de amostra calculado para cada grupo foi de 15 pacientes. Os dados foram expressos como média ± desvio padrão. Os testes usados foram: Mann Whitney para dose de remifentanila, duração da anestesia e da operação, tempo para necessidade de complementação, dose total de morfina usada, intensidade da dor entre grupos, *t* de Student para peso, idade, estatura e índice de massa corpórea, ANOVA para intensidade da dor na evolução e exato de Fisher para sexo, ASA e efeitos adversos. Foram usadas mensurações de tendência central, médias e dispersão (desvio padrão). O nível de significância estatística foi fixado em 5%.

Resultados

Os dados demográficos dos pacientes foram semelhantes e estão apresentados na Tabela 1. A duração da operação foi de 131,2 ± 39,5 min no G1 e de 128 ± 57,5 min no G2, não havendo diferença estatística significativa entre os grupos

Tabela 1 Dados demográficos dos pacientes.

	G1 (n = 20)	G2 (n = 20)	p
Idade (anos)	46,0 ± 12,5	45,5 ± 16,1	0,9221*
Peso (kg)	76,2 ± 15,3	75,5 ± 15,3	0,8943*
Estatura (cm)	165,7 ± 9,8	163,3 ± 11,6	0,3247*
IMC (kg.m ⁻²)	26,9 ± 4,9	28,1 ± 6,2	0,5241*
Sexo (M/F)	4 / 16	3 / 17	1,0000#
ASA (I/II)	8 / 12	11 / 9	0,5272#

G1: Cetamina + Remifentanila; G2: Remifentanila; IMC: índice de massa corpórea; #: teste Fisher; *: teste t de Student.

Tabela 2 Intensidade da dor após despertar.

Momentos (h)	G1 (n= 20)	G2 (n= 20)	p ¹
1/2	6,1 ± 3,2	6,0 ± 2,3	0,6449
1	4,6 ± 2,8	4,4 ± 2,2	0,8602
1 ½	3,3 ± 2,3	2,7 ± 2,1	0,4004
2	2,0 ± 2,2	1,4 ± 1,5	0,4878
2 ½	1,3 ± 1,7	1,2 ± 1,7	0,7535
3	1,1 ± 1,5	1,1 ± 1,6	0,8161
3 ½	1,1 ± 1,7	1,1 ± 1,4	0,7015
4	1,2 ± 1,9	1,0 ± 1,3	0,8261
6	0,9 ± 1,2	0,5 ± 0,9	0,2224
12	1,7 ± 1,9	1,1 ± 1,2	0,3682
18	1,8 ± 1,9	1,1 ± 1,3	0,3829
24	1,5 ± 1,3	0,5 ± 0,7	0,0510
p ²	0,0001	0,0001	

G1: Cetamina + Remifentanila; G2: Remifentanila; ¹: teste de Mann-Whitney; ²: teste Anova.

(p = 0,279, teste de Mann-Whitney). A duração da anestesia foi 173,2 ± 39,9 min para o G1 e 175,1 ± 63,8 min para o G2, não havendo diferença estatística significativa entre os grupos (p = 0,250, teste de Mann-Whitney). A dose de remifentanila usada foi 0,35 ± 0,10 mcg.kg⁻¹.min⁻¹ no G1 e 0,38 ± 0,10 mcg.kg⁻¹.min⁻¹ no G2, sem haver diferença estatística significativa entre os grupos (p = 0,310, teste de Mann-Whitney).

Ocorreu diminuição significativa da intensidade da dor pela escala verbal numérica entre o momento após despertar e os outros tempos avaliados no G1. Não foi observada diferença estatística significativa na intensidade da dor entre os grupos em cada momento avaliado (Tabela 2).

Não houve diferença entre G1 (22 ± 24,9 min) e G2 (21,5 ± 28,1 min) no tempo para requerer a primeira dose de morfina para analgesia pós-operatória (p = 0,516; teste de Mann-Whitney). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à dose complementar de morfina consumida no G1 (29 ± 18,4 mg) e no G2 (25,1 ± 13,3 mg) (p = 0,598; teste de Mann-Whitney).

Os efeitos adversos foram: agitação (G1: 3 e G2: 1; p = 0,605); alucinação (G1: 3; p = 0,231); vertigem (G1: 6 e G2: 12; p = 0,111); desconforto (G1: 10 e G2: 5; p = 0,191);

diplopia (G1: 1; p = 1,00); nistagmo (G1: 2; p = 0,487); perda da realidade (G1: 1; p = 1,00); alteração da audição (G1: 1; p = 1,00); redução da acuidade visual (G1: 1; p = 1,00); mal-estar (G1: 11 e G2: 7; p = 0,341); náusea (G1: 18 e G2: 15; p = 0,407); vômito (G1: 12 e G2: 4; p = 0,022) e prurido (G1: 2, G2: 1; p = 1,00).

Discussão

Foi escolhida a colecistectomia por ser um procedimento que provoca estímulo nociceptivo suficiente para causar liberação de substâncias algôgenicas e com isso pode ser avaliado o efeito analgésico dos medicamentos. O estudo foi feito somente em pacientes submetidos ao procedimento por videolaparoscopia, para que a intensidade do estímulo fosse semelhante. A idade dos pacientes foi da quarta e quinta décadas de vida e o sexo mais acometido foi o feminino, como na maioria dos estudos em pacientes submetidos à colecistectomia^{19,20}. A frequência de cálculo na vesícula aumenta com a idade, de forma mais significativa após 40 anos²¹. No sexo feminino há maior propensão à formação de cálculo por causa de fatores hormonais^{21,22}. Os pacientes deste estudo apresentaram sobrepeso, que é fator de risco para cálculo de vesícula biliar^{21,23}.

A dose de remifentanila usada foi baseada no peso ideal dos pacientes, como preconizado por estudo na literatura²⁴. Isso se deve ao fato de que o volume de distribuição da remifentanila é pequeno, limitando-se basicamente ao compartimento central. Os autores de um estudo recomendam uso de remifentanila em bolus de 1 mcg.kg^{-1} , seguido de infusão de $0,5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ titulada segundo o estímulo cirúrgico²⁵.

Os fatores que parecem estar mais associados a maior dor pós-operatória após uso de remifentanila são: idade < 16 anos, duração da operação > 2 horas e grande dose de remifentanila usada^{26,27}. Neste estudo, a duração da operação foi maior do que duas horas em ambos os grupos e a dose de remifentanila usada foi elevada e semelhante entre os grupos (> $0,3 \text{ mcg.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), fato que pode ser associado a dor pós-operatória mais intensa.

Cetamina foi associada a remifentanila pelo efeito analgésico observado em estudo de literatura¹⁸. Diversos estudos foram feitos em outros procedimentos cirúrgicos, usando cetamina associada à remifentanila^{7,28-30}. Por causa do efeito em receptores NMDA, a cetamina pode reduzir a sensibilização central e a intensidade da dor pós-operatória. A associação de cetamina com remifentanila pode promover analgesia mais duradoura, pois a grande desvantagem deste opioide é ausência de efeito analgésico após suspensão da infusão. Em um estudo, a administração de cetamina tanto antes da indução anestésica como durante o período operatório promoveu acentuada redução na necessidade de opioide, além de adequada analgesia pós-operatória¹⁸.

Em alguns estudos, que não avaliaram associação com remifentanila, a cetamina por via venosa intraoperatória promoveu redução da intensidade da dor e do consumo de opioide pós-operatório³¹⁻³⁴. A partir de tais evidências, foram desenvolvidos protocolos para avaliação da associação de cetamina a remifentanila.

Neste estudo foram usados $5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, sem dose inicial em bolus. Essa dose, considerada baixa, foi usada também em outro estudo¹⁰. A dose é considerada baixa se < 1 mg.kg^{-1} por via venosa em bolus ou infusão $\leq 20 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ³⁴. As doses usadas na indução foram: $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$ ³⁰, $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ¹⁷ e $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ^{7,29}. Para infusão os autores empregaram $0,3 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ¹⁷, $2 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ³⁰, $4 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ²⁹ e $5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ⁷. Além disso, em um estudo foi mantida infusão de $2 \text{ mcg.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ nas primeiras 48 horas pós-operatórias⁷. As diferenças nas doses de infusão e o uso de bolus na indução e a manutenção pós-operatória podem modificar os resultados dos estudos.

Há necessidade de uso de outros analgésicos antes de se interromper a infusão da remifentanila por causa do rápido término de ação. Para garantir despertar sem dor em operações abdominais torna-se necessária a administração conjunta de opioide de ação mais prolongada, como a morfina (até $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$), antes do término da operação^{35,36}. Em um estudo, a morfina usada para colecistectomia foi mais eficaz quando feita na indução, junto com o início da infusão de remifentanila, por causa do seu prolongado tempo de latência, porém a duração da operação foi de cerca de uma hora³⁷. Entretanto, a duração da operação deste estudo foi relativamente longa por ter sido feita em centro de ensino, o que levaria ao término do efeito da morfina no fim da

operação. Além disso, teríamos mais um analgésico antes da incisão cirúrgica, o que dificultaria a análise do efeito da cetamina.

Para avaliar o efeito da cetamina foram medidas intensidade da dor, primeira complementação e quantidade de morfina usada. Neste estudo não houve diferença nos parâmetros avaliados, porém ambos os grupos obtiveram analgesia eficaz, que pode ser explicada pela morfina usada através de PCA. Porém também não houve diferença na quantidade total de morfina usada em 24 horas, o que mostra mais uma vez a ausência de efeito da cetamina.

Os efeitos adversos causados pela remifentanila são maiores à medida que a dose aumenta. Em um estudo multicêntrico, durante o período da indução ou manutenção com remifentanila, efeitos adversos ocorreram em cerca de 2% dos pacientes. Os mais comuns foram hipotensão e hipertensão arterial e bradicardia³⁸. Esses efeitos não foram observados neste estudo. Neste estudo, os efeitos adversos mais prevalentes em ambos os grupos foram náusea e vômito, apesar do uso de metoclopramida e ondansetrona, administrados antes da extubação dos pacientes. Vários fatores podem ter contribuído para isso, tais como o uso de anestésico inalatório, o procedimento por via laparoscópica, o sobrepeso dos pacientes, o sexo feminino ter sido mais prevalente e a analgesia pós-operatória com uso de PCA com morfina³⁹⁻⁴¹. Outros efeitos (alucinação, diplopia, nistagmo, perda da realidade) estão relacionados à cetamina. Além da ausência de efeito analgésico, houve acréscimo de efeitos adversos relacionados à cetamina no G1.

Pode ser concluído que a associação de cetamina ($5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) a remifentanila ($0,4 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) para colecistectomia videolaparoscópica não alterou a intensidade da dor pós-operatória, o tempo para primeira complementação ou a dose de morfina em 24 horas.

As diferenças nos resultados podem relacionar a intensidade do estímulo cirúrgico, a quantidade de remifentanila usada durante a operação, assim como a dose de cetamina usada, além do método do estudo, que podem modificar a resposta da associação de cetamina à remifentanila.

Referências

1. Coluzzi F, Savoia G, Paoletti F et al. - Postoperative pain survey in Italy (POPSI): a snapshot of current national practices. *Min Anesthesiol*, 2009;75(11):622-631.
2. Vickers A, Bali S, Baxter A et al. - Consensus statement on the anticipation and prevention of acute postoperative pain: multidisciplinary RADAR approach. *Curr Med Res Opin*, 2009;25(10):2557-2569.
3. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS et al. - Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg*, 2003;97(2):534-540.
4. Davis PJ, Stiller RL, Wilson AS et al. - In vitro remifentanil metabolism: the effects of whole blood constituents and plasma butyrylcholinesterase. *Anesth Analg*, 2002;95(5):1305-1307.
5. Battershill AJ, Keating GM - Spotlight on remifentanil: its analgesic and sedative use in the intensive care unit. *CNS Drugs*, 2006;20(6):519-522.
6. Beers R, Camporesi E - Remifentanil update: clinical science and utility. *CNS Drugs*, 2004;18(15):1085-1104.

7. Joly V, Richebe P, Guignard B et al. - Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*, 2005;103(1):147-155.
8. Koppert W, Schmelz M - The impact of opioid-induced hyperalgesia for postoperative pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2007;21:65-83.
9. Crawford MW, Hickey C, Zaarour C et al. - Development of acute opioid tolerance during infusion of remifentanil for pediatric scoliosis surgery. *Anesth Analg*, 2006;102:1662-1667.
10. Koppert W, Sittl R, Scheuber K, Alsheimer M, Schmelz M, Schüttler J - Differential modulation of remifentanil-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans. *Anesthesiology*, 2003;99(1):152-159.
11. Angst MS, Clark JD - Opioid-induced hyperalgesia: a quantitative systematic review. *Anesthesiol*, 2006;104(3):570-587.
12. Dupen A, Sben D, Ersek M - Mechanisms of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Pain Manage Nurs*, 2007;8(3):113-121.
13. Mao J - Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy. *Pain*, 2002;100:213-217.
14. Leal PC, Clivatti J, Garcia JBS et al. - Hiperalgesia induzida por opioides. *Rev Bras Anesthesiol*, 2010;60;6:639-747.
15. 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(4):981-986.
16. Guignard B, Menigaux C, Dupont X et al. - The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg*, 2000;90(1):161-167.
17. Hong BH, Lee WY, Kim YH, Yoon SH, Lee WH - Effects of intraoperative low dose ketamine on remifentanil-induced hyperalgesia in gynecologic surgery with sevoflurane anesthesia. *Korean J Anesthesiol*, 2011;61(3):238-243.
18. Himmelseher S, Durieux ME - Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology*, 2005;102(1):211-220.
19. Estivalet FF, Bagatini A, Gomes CR - Remifentanil associado ao propofol ou sevoflurano para colecistectomia videolaparoscópica. Estudo comparativo. *Rev Bras Anesthesiol*, 2002;52(4):385-393.
20. Imbelloni LE, Fornasani M, Fialho JC et al. - Anestesia geral versus raquianestesia para colecistectomia videolaparoscópica. *Rev Bras Anesthesiol*, 2010; 60(3):217-227.
21. Shaffer EA - Gallstone disease: epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2006;20(6):981-996.
22. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ et al. - Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA*, 2005;293(3):330-339.
23. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willet WC et al. - Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in us men. *Am J Clin Nutr*, 2004;80(1):38-44.
24. Egan TD, Huizinga B, Gupta SK et al. - Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology*, 1998;89(3):562-573.
25. Camu F, Royston D - Inpatient experience with remifentanil. *Anesth Analg*, 1999;89:(45):15-21.
26. Ma JF, Huang ZL, Li J et al. - Cohort study of remifentanil-induced hyperalgesia in postoperative patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2011;91(14):977-979.
27. Jo HR, Chae YK, Kim YH et al. - Remifentanil-induced pronociceptive effect and its prevention with pregabalin. *Korean J Anesthesiol*, 2011;60(3):198-204.
28. Guignard B, Coste C, Costes H et al. - Supplementing desflurane-remifentanil anesthesia with small dose ketamine reduce perioperative opioid analgesia requirements. *Anesth Analg*, 2002;95(1):103-108.
29. Engelhardt T, Zaarour C, Naser B et al. - Intraoperative low-dose ketamine does not prevent a remifentanil-induced increase in morphine requirement after pediatric scoliosis surgery. *Anesth Analg* 2008;107(4):1170-1175.
30. Ganne O, Abisseror M, Menault P et al. - Low-dose ketamine failed to spare morphine after a remifentanil-based anesthesia for ear, nose and throat surgery. *Eur J Anesthesiol*, 2005;22:426-430.
31. De Kock MF, Lavand'homme PM - The clinical role of NMDA receptor antagonist for the treatment of postoperative pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2007;21(1):85-98.
32. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA - Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg*, 2004;99(2):482-495.
33. Aveline C, Gautier JF, Vautier P et al. - Postoperative analgesia and early rehabilitation after total knee replacement: a comparison of continuous low-dose intravenous ketamine versus nefopam. *Eur J Pain*, 2009;13(6):613-619.
34. Parikh B, Maliwad J, Shah VR - Preventive analgesia: effect of small dose of ketamine on morphine requirement after renal surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2011;27(4):485-488.
35. Albrecht S, Fechner J, Geisslinger G et al. - Postoperative pain control following remifentanil-based anaesthesia for major abdominal surgery. *Anaesthesia*, 2000;55(4):315-322.
36. Kochs E, Cote D, Deruyck L et al. - Postoperative pain management and recovery after remifentanil-based anaesthesia with isoflurane or propofol for major abdominal surgery. *Br J Anaesth*, 2000;84(2):169-173.
37. Munoz HR, Guerrero ME, Brandes V et al. - Effect of timing of morphine administration during remifentanil-based anaesthesia on early recovery from anaesthesia and postoperative pain. *Br J Anaesth*, 2002;88(6):814-818.
38. Joshi GP, Warner DS, Twersky RS et al. - A comparison of the remifentanil and fentanyl adverse effect profile in a multicenter phase IV study. *J Clin Anesth*, 2002;14(7):494-499.
39. Fujii Y - Management of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*, 2011;25(3):691-695.
40. Rüsçh D, Eberhart LH, Wallenborn J et al. - Nausea and vomiting after surgery under general anesthesia: an evidence-based review concerning risk assessment, prevention, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 2010;107(42):733-741.
41. Rüsçh D, Becke K, Eberhart LH et al. - Postoperative nausea and vomiting (PONV) - Recommendations for risk assessment, prophylaxis and therapy - Results of an expert panel meeting. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2011;46(3):158-170.