

# Evaluación del Efecto de Prevención de la S(+)-Cetamina por Vía Epidural para Histerectomía: Concentraciones Plasmáticas de Interleucinas

Elismar Paulo Azevedo Silva <sup>1</sup>, Rioko Kimiko Sakata, TSA <sup>2</sup>, João Batista Santos Garcia, TSA <sup>3</sup>, Reinaldo Salomão <sup>4</sup>, Adriana Machado Issy, TSA <sup>5</sup>

**Resumen:** Silva EPA, Sakata RK, Garcia JBS, Salomão R, Issy AM – Evaluación del Efecto de Prevención de la S(+)-Cetamina por Vía Epidural para Histerectomía: Concentraciones Plasmáticas de Interleucinas.

**Justificativa y objetivos:** Algunos estudios han demostrado que la cetamina inhibe la producción de citocinas. El objetivo de este estudio, fue evaluar el efecto analgésico de prevención y citocinas plasmáticas (IL-6, TNF- $\alpha$  y IL-10) de S(+)-cetamina por vía epidural en la histerectomía.

**Método:** Fue realizado un estudio doble ciego en 29 pacientes. Pacientes del Grupo 1 recibieron 13 mL de bupivacaína al 0,25% con 25 mg de S(+)-cetamina 30 minutos antes de la incisión quirúrgica, y 15 mL de solución salina fisiológica 30 minutos después de la incisión por vía epidural. Pacientes del Grupo 2, recibieron 15 mL de salina 30 minutos antes de la incisión quirúrgica, seguido de 13 mL de bupivacaína al 0,25%, más 25 mg de S (+)-cetamina 30 minutos después. La analgesia postoperatoria se realizó con bupivacaína y fentanil por vía epidural. Cuando fue necesario, se usó 1 g de dipirona. Se evaluaron: la concentración de citocinas, la intensidad del dolor, el tiempo de la primera solicitud del analgésico, y la cantidad total de analgésico utilizado.

**Resultados:** El tiempo para la primera solicitud de analgésico fue de 61,5 minutos en el Grupo 1 y 69,0 en el Grupo 2, sin haber diferencias entre los grupos. No hubo diferencias entre los grupos para la dosis total de fentanil usada en el Grupo 1 (221,4  $\mu$ g) y en el Grupo 2 (223,3  $\mu$ g). Se obtuvo un efecto analgésico parecido en los grupos, con excepción en T12 (Grupo 1 = 2,4  $\pm$  3,2; Grupo 2 = 5,5  $\pm$  3,4). No fue observada diferencia entre los grupos en la concentración de citocinas.

**Conclusiones:** La inyección de 25 mg de S(+)-cetamina por vía epidural antes de la incisión, redujo la intensidad del dolor solamente 12 horas después de la incisión quirúrgica y no alteró la concentración de citocinas.

**Descriptor:** ANALGESIA, Preemptiva; ANALGÉSICOS, Ketamina; CIRUGÍA, Ginecológica; FARMACOLOGÍA, Citocinas; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Regional, epidural.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Reservados todos los derechos.

## INTRODUCCIÓN

El estímulo del trauma quirúrgico provoca la sensibilización periférica y central, con la modificación de las neuronas y resulta en una alodínea, hiperalgesia y en el aumento de la intensidad del dolor postoperatorio <sup>1</sup>. También causa el aumento de las concentraciones de citocinas <sup>2,3</sup>.

Las citocinas pro inflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8) modulan el dolor, indirectamente a través de la liberación de sustancias como el óxido nítrico, radicales libres de oxígeno, prostaglandinas y aminoácidos excitatorios de la microglía y astrocitos, induciendo a la sensibilización periférica y central y a la hiperalgesia <sup>4</sup>.

Los receptores NMDA poseen un importante papel en el procesamiento del dolor. La activación de esos receptores por los neurotransmisores excitatorios, en especial el glutamato, es esencial para el desarrollo de la sensibilización central y la amplificación de la respuesta dolorosa <sup>1</sup>.

Ya han sido investigados algunos medicamentos para prevenir o modificar esas alteraciones en el sistema nervioso central. La cetamina es un antagonista de receptores NMDA, y el isómero S(+)-cetamina es más potente que el fármaco racémico y causa menos efectos adversos <sup>5-10</sup>. Aunque varios estudios ya hayan utilizado la cetamina, su efecto de prevención es controvertido <sup>11-13</sup>. La verdad, es que conocemos poco sobre la administración de la cetamina por vía epidural y sobre la atenuación de la respuesta inflamatoria. En un estudio realizado, la cetamina en bajas dosis por vía epidural, no generó la prevención del dolor crónico posteriormente a la toracotomía <sup>14</sup>.

Recibido de la Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Brasil.

1. Especialización en Anestesiología con habilitación en Dolor, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); Anestesiólogo

2. Doctora; Coordinadora del Sector de Dolor de la UNIFESP

3. Doctor; Profesor Adjunto de la Universidade Federal del Maranhão, Presidente de la SBED

4. Doctor; Profesor Titular de Infecciones de la UNIFESP

5. Doctora; Profesora Adjunta de la UNIFESP

Artículo sometido el 24 de marzo de 2011.

Aprobado para su publicación el 19 de mayo de 2011.

Dirección para correspondencia:

Dra. Rioko K Sakata

Rua Tres de Maio 61 apto 51

Vila Clementino

04044020 – São Paulo, SP, Brasil

E-mail: [riokoks.dcir@epm.br](mailto:riokoks.dcir@epm.br)

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto analgésico de prevención, y las repercusiones sobre las concentraciones plasmáticas de IL-6, IL-10 y TNF- $\alpha$ , de la S(+)-cetamina por vía epidural en pacientes sometidas a la histerectomía.

## MÉTODO

Fue realizado un estudio prospectivo encubierto, aleatorio, en 29 pacientes con edades entre los 18 y los 60 años, estado físico ASA I o II, sometidas a la histerectomía por vía abdominal, posterior a la aprobación del Comité de Ética en Investigación, y de la firma del Término de Consentimiento Informado. Los criterios de exclusión fueron: infección en la región de la punción, disturbios de la coagulación, hipertensión arterial, cáncer, enfermedad psiquiátrica, cardíaca o hepática, y tratamiento de analgésico durante la semana anterior a la operación.

Las pacientes se dividieron en dos grupos, por medio de un sorteo con números que fueron colocados dentro de un sobre sellado. El investigador responsable de la evaluación, no sabía si el paciente recibía asociación de bupivacaína y S(+)-cetamina 30 minutos antes o después de la incisión quirúrgica hasta que el estudio acabó. Un médico preparó la solución al mismo volumen y la entregó al anestésista, que tampoco sabía el contenido de las soluciones.

Fue administrado diazepam (10 mg) por vía oral una hora antes de la anestesia. El catéter epidural se mantuvo para el control del dolor postoperatorio. La anestesia general se indujo con propofol (2,5 mg.kg<sup>-1</sup>) y la intubación fue realizada con rocuronio (0,5 mg.kg<sup>-1</sup>). La anestesia se mantuvo con isoflurano/oxígeno. No fueron administrados óxido nitroso u opioides.

Las pacientes del Grupo 1 recibieron 13 mL de bupivacaína al 0,25% sin vasoconstrictor, asociados a 25 mg de S(+)-cetamina en 2 mL de solución fisiológica, 30 minutos antes de la incisión quirúrgica, seguidos de 15 mL de solución fisiológica 30 minutos después de la incisión quirúrgica por vía epidural. Las pacientes del Grupo 2 recibieron 15 mL de solución fisiológica 30 minutos antes de la incisión quirúrgica, seguido de 13 mL de bupivacaína al 0,25% sin vasoconstrictor, y 25 mg más de S(+)-cetamina en 2 mL de solución fisiológica 30 minutos después de la incisión.

Se recolectaron muestras de sangre para la medida de citocinas en los siguientes momentos: antes de la incisión quirúrgica (M0) y tres (M3), seis (M6), 12 (M12) y 24 horas (M24) después de la incisión quirúrgica. La sangre se recolectó en tubos de EDTA y fue centrifugada a 3.000 rpm por 15 minutos. El plasma se almacenó a -70°C hasta el momento del análisis. Los niveles de citocinas fueron determinados por ELISA (PharMingen, EUA). Todos los valores son relatados como picogramas por mililitro. Los coeficientes de variación de los kits de inmunoensayo variaron de un 5% a un 10%.

La analgesia postoperatoria fue realizada con 4 mL de bupivacaína al 0,25% asociada a 1 mL de fentanil (50  $\mu$ g) por vía epidural en bolos conforme a la solicitud del paciente, con un intervalo mínimo de cuatro horas. Para los pacientes que mantuvieron la puntuación de dolor  $\geq 3$ , fue utilizado 1 g de dipirona por vía venosa para la complementación de la analgesia. Los parámetros evaluados fueron: intensidad del dolor, tiempo para solicitar analgésicos por primera vez, cantidad total de analgésico utilizado durante un período de 24h, y las concentraciones plasmáticas de citocinas. La intensidad del dolor fue evaluada por la escala numérica (de cero a diez) en estos momentos: al despertar (M0), y seis (M6), 12 (M12), 18 (M18) y 24 horas (M24) después. Los efectos colaterales se registraron.

El número de pacientes fue calculado en base a la hipótesis de que la diferencia de alivio del dolor en el grupo que recibió la cetamina antes de la incisión, sería de por lo menos un 20%. Para un chance de 95% de detectar esa diferencia a un nivel de significancia ( $p < 0,05$ ), el número de pacientes calculado por grupo fue de 14 y los datos fueron analizados por el test *t* de Student (edad, peso, estatura, IMC), y test de Mann-Whitney (duración de la operación, intensidad del dolor, concentración plasmática de IL6, IL10 y TNF- $\alpha$ ). El valor de  $p \leq 0,05$  fue considerado significativo. Los resultados quedaron expresados como promedio  $\pm$  DE, e IC 95%.

## RESULTADOS

No se observó ninguna diferencia en la edad, peso, altura, índice de masa corporal, y duración de la operación entre los dos grupos (Tabla I).

El tiempo para la primera solicitud de complementación analgésica varió de cero a 150 minutos (promedio:  $61,5 \pm 14,2$ ) en el Grupo 1 y de cero a 210 minutos (promedio:  $69,0 \pm 19,4$ ) en el Grupo 2, sin diferencia significativa entre los grupos ( $p = 1$ ; test de Mann-Whitney). No hubo diferencia en la dosis total de fentanil por vía epidural para la analgesia postoperatoria entre el Grupo 1 ( $221,4 \pm 67,1 \mu$ g) y el Grupo 2 ( $223,3 \pm 49,5 \mu$ g) ( $p = 0,89$ ; test de Mann-Whitney).

No hubo diferencia en la intensidad del dolor, con excepción de M12, cuando la puntuación de dolor fue menor en el Grupo 1 que en el Grupo 2 (Tabla II).

No fue observada ninguna diferencia significativa entre los dos grupos en las concentraciones de IL-6, IL-10 y TNF- $\alpha$  en los momentos investigados (Tabla III).

Los efectos colaterales observados durante el estudio fueron: vómito (Grupo 1 = 21% y Grupo 2 = 6,6%), e hipotensión arterial (Grupo 1 = 14% y Grupo 2 = 20%). Una agitación se observó durante el período postoperatorio inmediato en un paciente del Grupo 1.

**Tabla I – Datos Demográficos y Duración de la Operación**

| Parámetros                                   | Grupo 1 (n = 14) | Grupo 2 (n = 15) |
|--|------------------|------------------|
| Edad (años) <sup>a</sup>                     | 43,4 ± 1,1       | 42,9 ± 1,1       |
| Peso (kg) <sup>a</sup>                       | 62,1 ± 2,3       | 65,1 ± 3,0       |
| Estatura (cm) <sup>a</sup>                   | 158,7 ± 1,5      | 159,5 ± 1,0      |
| IMC (kg.m <sup>-2</sup> ) <sup>a</sup>       | 24,7 ± 1,0       | 25,5 ± 1,0       |
| Duración de la operación (min) <sup>ca</sup> | 164,6 ± 18,3     | 179,3 ± 21,7     |

GRUPO 1: preincisión; GRUPO 2: post-incisión; IMC: índice de masa corporal; <sup>a</sup>: test *t* de Student, <sup>b</sup>: test de Mann-Whitney.

**Tabla II – Intensidad del Dolor (IC 95%)**

|                 | Grupo 1 (n = 14)        | Grupo 2 (n = 15)      | p       |
|-----------------|-------------------------|-----------------------|---------|
| M <sub>0</sub>  | 2,3 ± 3,6 (0,2 – 4,4)   | 3,0 ± 4,5 (0,7 – 5,2) | 0,7723  |
| M <sub>6</sub>  | 1,4 ± 2,2 (0,06 – 2,6)  | 2,7 ± 3,2 (0,9 – 4,5) | 0,2617  |
| M <sub>12</sub> | 2,4 ± 3,2 (0,5 – 4,2)   | 5,5 ± 3,4 (3,6 – 7,4) | 0,0418* |
| M <sub>18</sub> | 1,9 ± 1,9 (0,8 – 3,0)   | 3,1 ± 3,4 (1,2 – 4,9) | 0,4676  |
| M <sub>24</sub> | 1,4 ± 2,5 (-0,06 – 2,8) | 2,0 ± 3,1 (0,3 – 3,7) | 0,5198  |

GRUPO 1: preincisión; GRUPO 2: post-incisión; M<sub>0</sub>: despertar, M<sub>6</sub>, M<sub>12</sub>, M<sub>18</sub>, M<sub>24</sub>: 6, 12, 18, y 24 h después del despertar; test de Mann-Whitney.

**Tabla III – Concentraciones de IL6, IL10 y TNF-α (IC 95%)**

|                 | IL-6(pg.mL-1)                |                               | IL-10 (pg.mL-1)               |                                | TNF-α (pg.mL-1)                |                                  |
|-----------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
|                 | Grupo 1 (n = 14)             | Grupo 2 (n = 15)              | Grupo 1 (n = 14)              | Grupo 2 (n = 15)               | Grupo 1 (n = 14)               | Grupo 2 (n = 15)                 |
| M <sub>0</sub>  | 6,6 ± 12,9<br>(-0,9 – 14,0)  | 7,2 ± 11,2<br>(0,8 – 13,7)    | 32,4 ± 58,6<br>(-1,5 – 66,2)  | 85,5 ± 150,4<br>(2,2 -169,0)   | 106,0 ± 94,8<br>(51,3 – 160,8) | 198,7 ± 388,2<br>(-16,5 – 414,0) |
| M <sub>3</sub>  | 36,7 ± 50,0<br>(7,7 – 65,5)  | 48,0 ± 57,3<br>(17,3 – 80,7)  | 45,0 ± 41,0<br>(21,2 – 68,6)  | 93,0 ± 152,6<br>(8,4 – 177,5)  | 121,1 ± 67,7<br>(82,0 – 110,2) | 244,2 ± 606,1<br>(-91,5 – 580,0) |
| M <sub>6</sub>  | 53,3 ± 26,2<br>(28,4 – 56,7) | 86,4 ± 64,7<br>(50,6 – 122,2) | 41,1 ± 50,0<br>(12,2 – 70,0)  | 90,0 ± 144,7<br>(10,0 -170,2)  | 69,6 ± 73,7<br>(27,0 – 112,1)  | 187,2 ± 434,4<br>(-53,4 – 427,8) |
| M <sub>12</sub> | 36,1 ± 28,1<br>(19,9 – 52,4) | 48,5 ± 34,3<br>(29,6 – 67,5)  | 90,0 ± 144,7<br>(10,0 -170,2) | 77,4 ± 140,4<br>(-0,36 – 55,2) | 93,4 ± 87,7 (42,7 – 1440)      | 150,3 ± 366,2<br>(-52,5 – 353,1) |
| M <sub>24</sub> | 30,9 ± 27,2<br>(15,2 – 46,6) | 33,2 ± 18,0<br>(12,3 – 43,1)  | 34,5 ± 47,4<br>(7,2 – 62,0)   | 73,9 ± 144,5<br>(-6,1 – 154,0) | 75,0 ± 73,4<br>(32,6 – 117,4)  | 154,7 ± 378,8<br>(-55,0 – 364,5) |

Grupo 1: preincisión; Grupo 2: post-incisión, M<sub>0</sub>: antes de la incisión, M<sub>3</sub>, M<sub>6</sub>, M<sub>12</sub>, M<sub>24</sub>: 3, 6, 12, y 24 h después de la incisión quirúrgica. Sin diferencia estadística entre los grupos, test de Mann-Whitney.

## DISCUSIÓN

Se eligió la histerectomía porque ese procedimiento provoca estímulos dolorosos intensos durante el período postoperatorio, y el estímulo aferente puede ser bloqueado con medicamentos por vía epidural. La duración de la operación fue similar en los dos grupos y por tanto, el tiempo para la evaluación del paciente también fue similar. La anestesia general se mantuvo con los agentes que no ejercen un efecto analgésico de prevención. Un paciente se excluyó del Grupo 1 porque recibió un fármaco no permitido en este protocolo.

En este estudio no se comprobó la reducción de la intensidad del dolor postoperatorio con la administración epidural de S(+)-cetamina y bupivacaína antes de la operación cuando se comparó con la misma inyección administrada después del inicio del estímulo quirúrgico. A pesar de que no se hayan observado diferencias significativas en las puntuaciones de dolor y que el número de pacientes fuese reducido, la puntuación fue menor en el Grupo 1 en todos los momentos analizados. Esos datos nos permiten citar una tendencia a una mejor analgesia cuando la solución fue administrada antes de la incisión quirúrgica. En M12, la intensidad del dolor fue menor en el Grupo 1 que en el Grupo 2, lo que confirma esa tendencia, pero no es suficiente para sustentar un efecto preventivo.

No se pudo obtener un efecto analgésico a pesar de que la administración de medicamentos por vía epidural sea con-

siderada eficiente en la disminución de la intensidad del dolor agudo postoperatorio <sup>14</sup>. La solución epidural consistió en una combinación de un anestésico local y S(+)-cetamina, porque esos fármacos actúan a través de mecanismos diferentes con un efecto analgésico más intenso. El volumen de la solución anestésica puede haber sido insuficiente para impedir las alteraciones en el sistema nervioso central resultante de los estímulos nocivos generados por la operación.

La anestesia general se mantuvo con los agentes que no ejercen el efecto analgésico preventivo. A pesar de que existen varios estudios que investigan la analgesia preventiva, los métodos usados por la mayoría de los investigadores son considerados inadecuados. Muchos de esos estudios no fueron doble ciegos, o los pacientes no fueron randomizados. En otros estudios, los pacientes no recibieron la misma analgesia, antes y después de la incisión quirúrgica <sup>15,16</sup>, o el analgésico fue comparado con la solución salina administrada antes de la incisión quirúrgica <sup>15</sup>, haciendo con que el análisis fuese impreciso. Además, los investigadores no consideraron la sensibilización inducida por la respuesta inflamatoria en el período postoperatorio inmediato <sup>16,17</sup>.

En este estudio fue utilizado el protocolo de analgesia de prevención propuesto por McQuay, en el cual el efecto sobre el dolor postoperatorio es observado con el fármaco administrado antes y después de la incisión quirúrgica en la misma dosis y por la misma vía <sup>18</sup>.

Una revisión sistemática concluyó que el efecto analgésico de prevención depende de la técnica analgésica seleccionada. Los autores de un estudio obtuvieron un efecto de prevención evidente con la analgesia epidural, reduciendo la intensidad del dolor y el consumo de analgésico complementario, y aumentando el tiempo para solicitar la primera complementación<sup>19</sup>. Otros autores también llegaron a la reducción de la intensidad del dolor postoperatorio con la administración de cetamina, antes y durante la operación<sup>20,21</sup>. Sin embargo, no obtuvieron un mejor efecto analgésico con la cetamina cuando fue administrada antes de la incisión o después de la operación<sup>22,23</sup>.

Los antagonistas de receptores NMDA como la cetamina, pueden reducir la sensibilización central y la hiperalgesia<sup>3,7-10,24</sup>. La cetamina podría ser eficaz en el sentido de atenuar las citocinas durante la operación y mejorar la recuperación<sup>15,25</sup>.

Este estudio ha investigado las citocinas pro-inflamatorias (IL-6, TNF- $\alpha$ ) y antiinflamatorias (IL-10), para verificar sus concentraciones con el trauma y medicamentos por vía epidural. Las concentraciones de interleucinas se analizaron tres horas después de la incisión quirúrgica, porque la producción de citocinas se observa entre dos a cuatro horas después de la lesión tisular<sup>26</sup>. La S(+)-cetamina por vía epidural antes o después de la incisión quirúrgica, no generó concentraciones plasmáticas diferentes de IL-6, TNF- $\alpha$  o IL-10. Sin embargo, la IL-6 y IL-10 fueron significativamente menores en el Grupo 1 en casi todos los momentos.

Como colofón, podemos decir, que la inyección de 25 mg de S(+)-cetamina por vía epidural antes de la incisión, redujo la intensidad del dolor solamente 12 horas después de la operación y no alteró la producción de citocinas. El mantenimiento de la S(+)-cetamina durante el período del postoperatorio, parece ser una propuesta interesante que debe ser comprobada.

## REFERENCIAS

- Rocha APC, Kraychete DC, Lemonica L et al. – Dor: aspectos atuais da sensibilização periférica e central. *Rev Bras Anesthesiol*, 2007;57(1):94-105.
- Watkins LR, Maier SF, Goehler LE – Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain*, 1995;63:289-302.
- Wang SZ, Chen Y, Lin HY et al. – Comparison of surgical stress response to laparoscopic and open radical cystectomy. *World J Urol*, 2010;28(4):451-455.
- Watkins LR, Milligan ED, Maier SF – Glial proinflammatory cytokines mediate exaggerated pain states: implications for clinical pain. *Adv Exp Med Biol*, 2003;521:1-21.
- Celerier E, Rivat C, Jun Y et al. – Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology*, 2000;92(2):465-472.
- Warncke T, Stubhaug A, Jørum E – Preinjury treatment with morphine or ketamine inhibits the development of experimentally induced secondary hyperalgesia in man. *Pain*, 2000;86:293-303.
- Kissin I, Bright CA, Bradley EL Jr. – The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations? *Anesth Analg*, 2000;91:1483-1488.
- Laulin JP, Maurette P, Corcuff JB et al. – The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth Analg*, 2002;94(5):1263-1269.
- Joly V, Richebe P, Guignard B et al. – Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*, 2005;103(1):147-155.
- Yamakura T, Sakimura K, Shimoji K – The stereoselective effects of ketamine isomers on heteromeric N-methyl-D-aspartate receptor channel. *Anesth Analg*, 2000;91:225-229.
- Lahtinen P, Kokki H, Hakala T et al. – S(+)-ketamine as an analgesic adjunct reduces opioid consumption after cardiac surgery. *Anesth Analg*, 2004;99(5):1295-1301.
- Almenrader N, Passariello M, D'Amico G et al. – Caudal additives for postoperative pain management in children: S(+)-ketamine and neostigmine. *Paediatr Anaesth*, 2005;15(2):143-147.
- Kuiken SD, van den Berg SJ, Tytgat GN et al. – Oral S(+)-ketamine does not change visceral perception in health. *Dig Dis Sci*, 2004;49(11-12):1745-1751.
- Ryu HG, Lee CJ, Kim YT et al. – Preemptive low-dose epidural ketamine for preventing chronic postthoracotomy pain: a prospective, double-blinded, randomized, clinical trial. *Clin J Pain*, 2011;27(4):304-308.
- Bong CL, Samuel M, Ng JM et al. – Effects of preemptive epidural analgesia on post-thoracotomy pain. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2005;19(6):786-793.
- Lavandhomme P, De Kock M, Waterloos H – Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology*, 2005;103(4):681-683.
- Möiniche S, Kehlet H, Dahl JB – A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. *Anesthesiology*, 2002;96:725-741.
- Katz J – Pre-emptive analgesia: importance of timing. *Can J Anaesth*, 2001;48:105-114.
- 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.
- Ong KSO, Lirk P, Seymour RA et al. – The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg*, 2005;100:757-773.
- Lahtinen P, Kokki H, Hakala T et al. – S(+)-ketamine as an analgesic adjunct reduces opioid consumption after cardiac surgery. *Anesth Analg*, 2004;99(5):1295-1301.
- 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.
- Castro FE, Garcia JBS – Analgesia preemptiva com S (+)cetamina e bupivacaína peridural em histerectomia abdominal. *Rev Bras Anesthesiol*, 2005;55(1):28-39.
- Lin E, Calvano SE, Lowry SF – Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000;127(2):117-126.
- Kawasaki C, Kawasaki T, Ogata M et al. – Ketamine isomers suppress superantigen-induced proinflammatory cytokine in human whole blood. *Can J Anaesth*, 2001;48:819-823.
- Naito Y, Tamai S, Shingu K et al. – Responses of plasma adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and cytokines during and after upper abdominal surgery. *Anesthesiology*, 1992;77:426-431.