

# Controle da Dor por Bloqueio Peridural e Incidência de Disritmias Cardíacas no Pós-Operatório de Procedimentos Cirúrgicos Torácicos e Abdominais Altos: Estudo Comparativo

Rohnelt Machado de Oliveira <sup>1</sup>, Sérgio Bernardo Tenório <sup>2</sup>, Pedro Paulo Tanaka <sup>3</sup>, Dalton Precoma <sup>4</sup>

**Resumo:** Oliveira RM, Tenório SB, Tanaka PP, Precoma D – Controle da Dor por Bloqueio Peridural e Incidência de Disritmias Cardíacas no Pós-Operatório de Procedimentos Cirúrgicos Torácicos e Abdominais Altos: Estudo Comparativo.

**Justificativa e objetivos:** Operações no abdome superior e tórax provocam intensa dor. Entre as principais complicações da dor pós-operatória estão as complicações cardiocirculatórias. O objetivo deste trabalho foi testar a hipótese de que a analgesia pós-operatória com o emprego de anestésicos locais mais opioides espinhais pode reduzir a incidência de complicações cardiovasculares no pós-operatório de pacientes nessas condições, comparando-se a métodos clássicos de analgesia pós-operatória, opioides e AINES, administrados segundo demanda do paciente.

**Método:** Oitenta pacientes adultos ASA I e II, sem alterações ECG, alocados em dois grupos de 40: Grupo A, sob anestesia geral com propofol, cisatracúrio e isoflurano, associado à anestesia peridural, com cateter e controle da analgesia pós-operatória com bupivacaína e morfina peridural; e Grupo B, sob anestesia geral com as mesmas drogas e doses que o Grupo A, mais analgesia pós-operatória realizada com AINES e morfina endovenosa no final da operação e em intervalos regulares. Em ambos foi aplicado Holter por 24 horas. A avaliação da dor foi realizada pela escala analógica visual.

**Resultados:** Na avaliação da dor observou-se no Grupo A evidente predomínio do escore 0 ( $p < 0,001$ ) e também houve redução dos níveis de pressão arterial no pós-operatório de forma mais acentuada. As disritmias ventriculares e supraventriculares foram cinco vezes mais frequentes no Grupo B ( $p = 0,00001$ ), em que também detectou-se tendência a maior frequência de extrassístoles ventriculares em idade  $> 50$  anos (22,2% versus 0,0%.  $p = 0,26$ ). Não se observou diferença significativa da frequência cardíaca entre os grupos ( $p > 0,05$ ).

**Conclusões:** A melhor qualidade da analgesia no pós-operatório, realizada nos pacientes do Grupo A, reduziu a incidência de complicações cardiovasculares.

**Unitermos:** ANALGESIA, Pós-operatório; COMPLICAÇÕES, Disritmia; DOR, pós-operatória; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Regional, peridural.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## INTRODUÇÃO

Operações de grande porte realizadas no abdome superior e tórax provocam intensa dor que, se não for tratada adequadamente, pode causar profundas alterações fisiológicas <sup>1,2</sup> e hormonais <sup>3</sup> no organismo. Entre as principais complicações da dor pós-operatória não tratada estão as complicações cardiocirculatórias como a taquicardia, a hipertensão arterial, o

aumento do débito cardíaco, o aumento do trabalho cardíaco e as disritmias <sup>4</sup>, aumentando o risco de isquemia ou infarto miocárdio no período pós-operatório <sup>5-7</sup>.

Desde a descoberta de um sistema inibidor da dor no organismo, modulado principalmente na medula espinhal por neurotransmissores como endorfinas, serotonina e outras, abriram-se perspectivas para o uso, no espaço peridural ou subaracnóideo, de substâncias <sup>8-10</sup> que mimetizam a ação destes neurotransmissores inibidores, melhorando o controle da dor pós-operatória. As disritmias atriais ou ventriculares são comumente observadas no período pós-operatório (PO) de operações de grande porte e se constituem em importante fonte de morbidade <sup>11,12</sup>. A dor é reconhecidamente um fator importante de estresse pós-operatório e pode estar associada ao aumento da frequência de disritmias.

Considerando-se a hipótese de que a dor pós-operatória é causa de disritmias nas pós-intervenções em abdome superior e tórax, este estudo foi elaborado para testar a hipótese de que a analgesia pós-operatória, com o emprego de anestésicos locais associados aos opioides espinhais, pode reduzir a incidência de disritmias cardíacas e alterações no segmento ST avaliadas pela utilização do Holter, comparan-

Recebido da Pós-Graduação em Princípios de Cirurgia da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Brasil.

1. Professor Assistente, Anestesiologia UFPR

2. Professor Adjunto de Anestesiologia da UFPR; Chefe do Serviço de Anestesiologia e Responsável pelo CET do Hospital de Clínicas da UFPR

3. Clinical Associate Professor Stanford University School of Medicine; Anestesiologista

4. Professor de Cardiologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR); Cardiologista do Hospital Nossa Senhora das Graças

Submetido em 9 de setembro de 2008.

Aprovado para publicação em 19 de maio de 2011.

Correspondência para:

Dr. Rohnelt Machado de Oliveira

Rua Campos Sales 220 Apartamento 1303

Alto da Glória

80030230 – Curitiba, PR, Brasil

E-mail: rohnelt\_oliveira@uol.com.br

do-se com os métodos clássicos de analgesia pós-operatória: opioides e AINES administrados endovenosamente segundo demanda do paciente.

## MÉTODO

Após o consentimento informado dos pacientes e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Nossa Senhora das Graças, foram estudados 80 pacientes de ambos os sexos, submetidos a operações de grande porte no tórax e abdome, com faixa etária acima de 21 anos, estado físico ASA I a ASA II, sem alterações eletrocardiográficas.

Foram critérios de exclusão: distúrbios de coagulação e/ou pacientes que receberam heparina ou heparina de baixo peso molecular via subcutânea ou endovenosa por um período inferior a 12 horas antes da operação; alterações anatômicas na coluna que impediram a realização da anestesia peridural; impossibilidade de introdução do cateter peridural; septicemia; operação de emergência; alteração mental; uso crônico de opioides; e alergia aos medicamentos utilizados.

Os pacientes foram aleatoriamente alocados, de forma alternada, a partir de um sorteio inicial, em dois grupos de 40. O Grupo A foi submetido à anestesia peridural e geral e o Grupo B somente anestesia geral.

Os pacientes receberam medicação pré-anestésica com midazolam na dose de 15 mg VO na noite anterior à operação e uma hora antes do procedimento, incluindo um tempo de 8 horas de jejum. Todos os pacientes foram monitorados com cardioscopia contínua nas derivações DIII e V5 e análise do segmento ST, oximetria de pulso e capnografia, e pressão arterial não invasiva.

A anestesia geral realizada em ambos os grupos consistiu em: indução com propofol ( $2,0 \text{ mg.kg}^{-1}$ ), alfentanil ( $25 \text{ a } 150 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) e cisatracúrio ( $0,2 \text{ a } 0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ ); manutenção com isoflurano e mistura de gases (oxigênio/óxido nítrico a 50%); e doses adicionais de opioides.

Nos pacientes do Grupo A foi aplicada anestesia peridural. Estes pacientes foram submetidos à punção peridural entre T5-L3 e colocação de cateter, com injeção de 15 mL bupivacaína 0,25% associado à morfina (2 mg). Doses entre 5 e 8 mL foram administradas nos pacientes com dor pós-operatória de fraca intensidade, de acordo com a escala analógica visual (EAV). Nos pacientes com dor de intensidade moderada, se associava ao anestésico local  $\frac{1}{4}$  da dose inicial de morfina. Cetoprofeno (100 mg) e Dipirona (1.000 mg) foram administrados de 8 em 8 horas, sendo a primeira dose pelo menos 30 minutos antes do final da operação. Nos pacientes do Grupo B, o plano de analgesia incluía cetoprofeno (100 mg), dipirona (1.000 mg) e tramadol (100 mg), administrados de 8 em 8 horas, sendo a primeira dose administrada pelo menos 30 minutos antes do final da operação – associada à infiltração da ferida operatória com bupivacaína 0,5%, em torno de 8 a 10 mL. Todos os pacientes deste grupo que apresentaram dor pós-operatória de moderada para forte intensidade de acordo com a EAV receberam morfina EV. Os parâmetros ventilatórios foram ajustados em ambos os grupos para man-

ter uma  $\text{ETCO}_2$  entre 30 e 35 mmHg, e ao término da operação procedia-se a extubação traqueal.

Ao término da operação foi instalado um Holter em todos os pacientes estudados. Através do Holter foram avaliados durante as primeiras 24 horas do período pós-operatório: a) número total de complexos QRS; b) disritmias ventriculares, isoladas, em ciclos, pares, taquidisritmias; c) disritmias supraventriculares, isoladas, em ciclos, pares, taquidisritmias; d) frequência cardíaca mínima, média, máxima; e) alteração do segmento ST. A dor foi mensurada nos seguintes momentos: a) logo após a extubação; b) de 60 em 60 minutos nas primeiras 6 horas; c) de 120 em 120 minutos nas 6 horas seguintes; e) de 360 em 360 minutos nas últimas 12 horas. Avaliação da dor feita pelo próprio paciente, de acordo com a EAV, de zero a dez, em que zero corresponde à ausência de dor e dez à dor máxima já sentida pelo paciente.

A diferença entre as variáveis contínuas foi avaliada através dos testes *t* de Student, enquanto a diferença entre proporções nos dois grupos foi avaliada através da aplicação do teste de Fisher. O modelo de ANOVA para medidas repetidas (Análise da Variância) foi aplicado para avaliar o perfil de medidas contínuas registradas ao longo do período pós-operatório (PAS, PAD e FC). Para todos foram utilizados os testes bicaudais, considerando que as diferenças poderiam estar distribuídas para ambos os lados da curva, com nível de significância mínimo de 5%.

## RESULTADO

As características demográficas das populações foram semelhantes em ambos os grupos conforme Tabela I.

**Tabela I** – Características da População do Estudo

		Grupo A (n = 40)	Grupo B (n = 40)
Gênero	Feminino	60%	35%
	Masculino	40%	65%
Idade		49,50 ± 12,95	58,40 ± 14,62
Peso		72,26 ± 13,54	72,20 ± 12,73
Altura		1,61 ± 0,09	1,64 ± 0,12
ASA	I	65%	55%
	II	35%	45%

Ocorreu uma tendência de maior frequência de extrasístole nos pacientes do Grupo B (12,5% versus 2,5%,  $p = 0,10$ ). As disritmias ventriculares e supraventriculares foram cerca de cinco vezes mais frequentes neste grupo ( $p = 0,00001$ ) (Figura 1). Não se observa diferença estatisticamente significativa entre as frequências cardíacas mínima, média e máxima entre os grupos ( $p > 0,05$ ).

Em relação à EAV para avaliação da dor, observa-se no Grupo A evidente predomínio do escore zero ( $p < 0,001$ ) (Figura 2). Observa-se também que houve maior utilização de analgesia EV no período pós-operatório no Grupo B

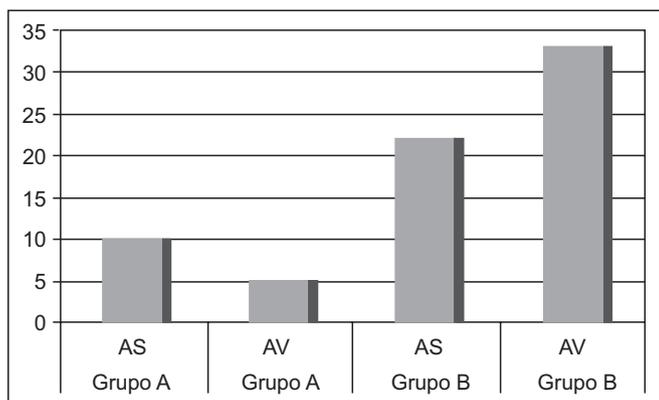


Figura 1 – Disritmias Ventriculares e Supraventriculares.

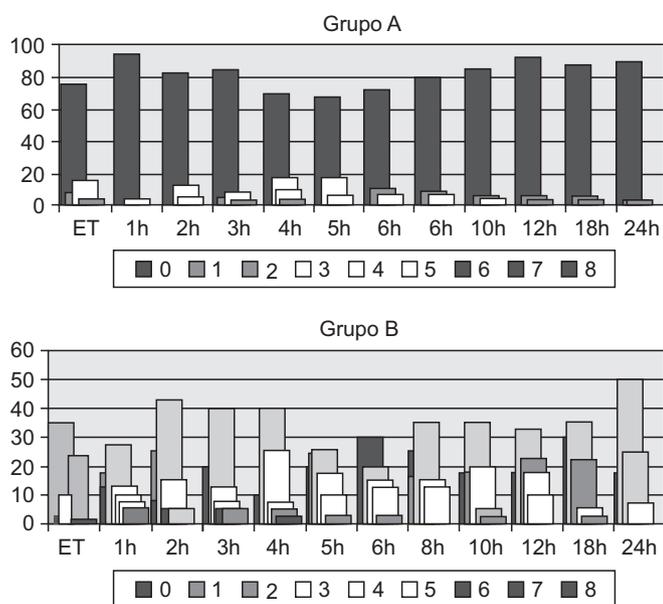


Figura 2 – Avaliação de Dor com Escala Analógica Visual.

( $p < 0,001$ ). Porém os pacientes do Grupo A utilizaram proporcionalmente mais analgesia, pois utilizaram a analgesia EP adicionado a analgesia EV.

Houve redução significativa e progressiva dos níveis de PAS no período pós-operatório, de forma semelhante nos dois grupos, sendo mais acentuada, entretanto, no Grupo A. A variação da PAD é semelhante entre os grupos com exceção somente das primeiras horas de pós-operatório. Em relação à FC, observa-se decréscimo progressivo de seus níveis no período pós-operatório em ambos os grupos, sendo mais acentuada nas primeiras horas de pós-operatório no Grupo A.

Ao se comparar os pacientes do Grupo A e B, não se observa diferença estatisticamente significativa entre os tipos

de operações realizadas nos dois grupos, nem no tempo médio de operação ou estado físico nas diferentes idades ( $p > 0,05$ ). As disritmias ventriculares foram registradas em 27 casos (55,0%), e as supraventriculares ocorreram em 19 pacientes (47,50%). Houve uma tendência de maior frequência de extrassístoles nos pacientes do Grupo B (12,5% versus 2,5%,  $p = 0,10$ ). As disritmias ventriculares e supraventriculares foram cerca de 5 vezes mais frequentes neste grupo ( $p = 0,00001$ ).

Quando se dividem os grupos de acordo com a faixa etária abaixo de 40 anos, entre 40 e 50 anos e acima de 50 anos, algumas diferenças foram encontradas. Houve uma tendência de maior frequência de extrassístoles nos pacientes do Grupo B com idade superior a 50 anos (22,2% versus 0%,  $p = 0,26$ ). Quatro pacientes com idade inferior a 40 anos apresentaram disritmias ventriculares, três deles pertencentes ao Grupo A ( $p = 1,00$ ). Entre os pacientes com idade entre 40 e 50 anos, sete apresentaram disritmias ventriculares, sendo seis pertencentes do Grupo B ( $p = 0,08$ ). Quinze pacientes do Grupo B, com idade superior a 50 anos, apresentavam disritmias ventriculares ( $p = 0,0001$ ). Não se observou diferença estatisticamente significativa entre as frequências cardíacas, mínima e média, entre os grupos nas diferentes idades, porém em relação à frequência cardíaca máxima a diferença é estatisticamente significativa nos pacientes com idade superior a 50 anos nos dois grupos ( $111,87 \pm 5,05$  bpm no Grupo A versus  $128,62 \pm 14,24$  bpm no Grupo B;  $p = 0,004$ ).

Em relação à EAV para avaliação da dor, observou-se no Grupo A evidente predomínio do escore zero, especialmente entre os pacientes com idade inferior a 40 anos ( $p < 0,01$ ). Para as outras duas faixas de idade o predomínio acontece, mas as diferenças estão próximas do limite de significância (grupo com idade entre 40 e 50 anos,  $p = 0,13$ ; com idade superior a 50 anos,  $p = 0,15$ ).

Quando os pacientes são divididos de acordo com a idade, não se observa diferença estatisticamente significativa na variação da PAS e PAD, sendo sempre menor no Grupo A, independente da idade. Entretanto, no grupo de pacientes com idade superior a 50 anos, a frequência cardíaca foi menor no Grupo A nas primeiras 6 horas de pós-operatório.

## DISCUSSÃO

O presente estudo objetivou comparar dois métodos para o tratamento da dor pós-operatória, sendo que a principal variável avaliada foi a presença de complicações cardiovasculares, como disritmias cardíacas e alterações no segmento ST, analisados por Holter nas primeiras 24 horas. Selecionaram-se para o estudo as operações em abdome superior e tórax, por se tratar de procedimentos com grande estímulo algíco, em que se evidencia, de modo mais fácil, possíveis diferenças entre as duas técnicas de analgesia estudada. A avaliação clínica da dor foi feita pela EAV<sup>13,14</sup>. Este, como os demais métodos de avaliação, tem limitações devido à própria natureza subjetiva da dor. Observou-se significativa diferença na qualidade de analgesia entre os grupos estudados.

Os pacientes que receberam analgesia peridural com anestésico local e opioides (Grupo A) apresentaram, nas primeiras 24 horas do pós-operatório, menos queixa de dor do que os pacientes do Grupo B tratados com analgésicos venosos administrados sob demanda.

Pesquisas demonstraram que os opioides prescritos para serem administrados após queixa de dor pelo paciente raramente são feitos na quantidade necessária para o adequado alívio da dor por receio dos efeitos colaterais, como a depressão respiratória, a drogadição e outras complicações, conforme demonstrado em meta-análise com 18 pesquisas<sup>15,16</sup>. Observa-se no presente estudo que no Grupo B, dos 40 pacientes estudados, 33 receberam apenas uma dose de morfina e sete não receberam dose alguma.

Embora os pacientes do Grupo B tenham apresentado maior escore de dor no pós-operatório, não foram detectadas diferenças nas variáveis hemodinâmicas entre os dois grupos. Uma diferença, no entanto, foi evidente entre os grupos: a incidência de disritmias ventriculares e supraventriculares foi significativamente maior no Grupo B. A observação contínua do ECG por 24 horas mostrou que 55% dos pacientes do Grupo B e 10% do Grupo A apresentaram disritmias ventriculares. As disritmias são complicações comuns no período pós-operatório imediato<sup>17,18</sup>, ainda mais comum após operações sobre o tórax. Um estudo registrou disritmias no pós-operatório de 20% de 185 pacientes submetidos a toracotomias<sup>19</sup>. As disritmias podem estar associadas ao tratamento inadequado da dor<sup>20</sup>, e terem como mecanismo fisiopatológico mais importante o excesso de catecolaminas circulantes, produzindo um desequilíbrio entre a oferta e consumo de oxigênio ao miocárdio<sup>21</sup>.

Pode-se especular que o melhor controle da dor no período pós-operatório seja o fator principal das diferenças na incidência de disritmias entre os dois grupos deste estudo. Outros autores observaram que em pacientes de alto risco submetidos à analgesia pela via peridural é menor a incidência de complicações cardiovasculares no período pós-operatório quando comparados a pacientes tratados com métodos tradicionais de analgesia<sup>22</sup>. O uso de anestésicos locais pela via peridural, em nível suficiente para bloquear o sistema nervoso simpático, melhora o suprimento de oxigênio ao miocárdio pela redução da frequência cardíaca, sem alterar o fluxo coronariano<sup>23</sup>. Embora as disritmias sejam, na maioria das vezes, benignas, podem ter grande impacto fisiológico no organismo na dependência de sua duração, da resposta ventricular e da função cardíaca, podendo cursar com aumento do consumo e redução da oferta de oxigênio ao miocárdio, além da possibilidade de parada cardíaca e óbito<sup>24</sup>.

Neste estudo não se observou alterações no segmento ST nas primeiras 24 horas de pós-operatório entre os dois grupos. Estudos demonstraram que o estímulo do sistema nervoso autônomo simpático é o maior responsável pela isquemia miocárdica<sup>25</sup>. A ocorrência de isquemia do miocárdio é uma complicação possível no paciente com intenso estímulo simpático, no entanto, é mais frequente ainda nos pacientes com alterações prévias no eletrocardiograma<sup>26</sup>.

A analgesia pós-operatória obtida com a anestesia peridural foi superior ao Grupo B. Os anestésicos locais são atualmente os mais potentes inibidores da dor, capazes de atenuar a resposta neuroendócrina, melhorar a função diafragmática e a respiratória. A injeção do anestésico local entre T5 e L3, tal como utilizado neste estudo, bloqueia as fibras simpáticas podendo produzir como efeitos colaterais a hipotensão arterial pela vasodilatação em membros inferiores e região esplâncnica e bradicardia se o bloqueio atingir o segmento entre T1 e T4<sup>27,28</sup>.

No presente estudo observou-se uma redução mais acentuada na pressão arterial do Grupo A, porém sem que as diferenças com o Grupo B atingissem significância estatística, sugerindo que os mecanismos de compensação, especialmente os barorreceptores e as catecolaminas circulantes, foram suficientes para a manutenção da pressão arterial. A duração da analgesia de uma única dose de bupivacaína é, para a maioria dos pacientes submetidos a operações de grande porte, insuficiente para bloquear a dor durante o período de maior estímulo algico no pós-operatório. A injeção intermitente do anestésico local pelo cateter peridural pode prolongar indefinidamente a duração da analgesia e não exige equipamentos como bombas infusoras. Sugere-se que o anestésico local deva ser repetido sempre que houver regressão de dois segmentos no bloqueio sensitivo, utilizando-se metade da dose inicial<sup>29</sup>.

Neste estudo, o anestésico local foi repetido sempre que o paciente apresentou queixa de dor utilizando-se a bupivacaína 0,125% em volumes entre 5 e 8 mL. Estas concentrações e volumes mostraram-se adequadas para o alívio da dor e não produziram nenhuma alteração hemodinâmica, embora esta seja uma complicação possível porque os neurônios do sistema nervoso simpático são bloqueados mesmo com baixas concentrações de anestésico local<sup>30</sup>.

Dois miligramas de morfina foram adicionados ao anestésico local no Grupo A. A morfina foi o agente escolhido pela longa duração de ação devida, principalmente, a elevada hidrossolubilidade. A análise de uma grande série de pacientes que receberam morfina pela via peridural sugere que, atendidas algumas condições como o não emprego de opioides concomitantemente por outra via e a exclusão de paciente em mal estado geral, os riscos de depressão respiratória são pequenos<sup>31</sup>. A náusea não tem o potencial de letalidade da depressão respiratória, mas causa muito desconforto ao paciente e pode interferir com o resultado cirúrgico pelo risco de deiscência de sutura, depleção do espaço extracelular entre outros. A incidência de náuseas pós-morfina peridural pode chegar a 29%<sup>32</sup>. No entanto, a incidência de náusea foi baixa e não diferiu entre os grupos estudados. A associação da morfina com o anestésico local no espaço peridural tem ação sinérgica<sup>33</sup>, permitindo redução na concentração da bupivacaína e da morfina, sem prejuízo dos efeitos obtidos<sup>34</sup>. No Grupo A, os pacientes referiram dor, na média, 4,95 horas após o bloqueio peridural, variando de uma a 23 horas. Esta duração de ação, menor que em outros estudos, possivelmente, deve-se às pequenas doses de morfina utilizadas.

A literatura sugere, para uso no espaço peridural, 4 a 6 mg de morfina seguido de infusão contínua de 0,5 a 0,8 mg.h<sup>-1</sup> 35.

Os dois grupos receberam como analgesia de base o cetoprofeno e a dipirona. Os pacientes do Grupo B receberam, além do cetoprofeno e da dipirona, uma única dose de 100 mg de tramadol. A dose de 100 mg de tramadol, considerada baixa, foi utilizada no presente estudo com a finalidade de reduzir os efeitos colaterais, especialmente as náuseas e vômitos 36.

## CONCLUSÃO

A melhor qualidade da analgesia no período pós-operatório no Grupo A reduziu a incidência de disritmias. A técnica de analgesia utilizada não interferiu na ocorrência de fenômenos isquêmicos do miocárdio, pois não foram observadas alterações no segmento ST nos dois grupos estudados.

## REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Ogilvy AJ, Smith G – The gastrointestinal tract after anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*, 1995;12(Suppl.10):35-42.
- Ng A, Smith G – Anaesthesia and the gastrointestinal tract. *J Anesth*, 2002;16(1):51-64.
- Hendolin H, Lahtinen J, Lansimies E et al. – The effect of thoracic epidural analgesia on postoperative stress and morbidity. *Annals Chirurg Gynaecol*, 1987;76(4):234-240.
- Raj PP – The problem of postoperative pain: an epidemiologic perspective. In: Ferrante M, Vadeboncouer – *Postoperative Pain Management*. New York, Churchill Livingstone, 1993; 1-17.
- Pedersen T, Eliassen K, Henriksen E – A prospective study of risk factors and cardiopulmonary complications associated with anaesthesia and surgery: risk indicators of cardiopulmonary morbidity. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1990;34(2):144-155.
- Davis D – Diagnosis and management of cardiac arrhythmias in the postoperative period. *Surg Clin North Am*, 1983;63(5):1091-1102.
- Asamura H, Naruke T, Tsuchiya R et al. – What are the risk factors for arrhythmias after thoracic operations? A retrospective multivariate analysis of 267 consecutive thoracic operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993;106(6):1104-1110.
- Rodgers A, Walker N, Schug S et al. – Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomized trials. *BMJ*, 2000; 321:1493-1497.
- Burstal R, Wegener F, Hayes C et al. – Epidural analgesia: prospective audit of 1062 patients. *Anaesth Int Care*, 1998;26(2):165-172.
- Ready LB, Loper KA, Nessly M et al. – Postoperative epidural morphine is safe on surgical wards. *Anesthesiol*, 1991;75(3):452-456.
- Hollenberg MS, Dellinger PR – Noncardiac surgery: Postoperative arrhythmias. *Crit Care Med*, 2000;28:146-150.
- Borgeat A, Biollaz J, Kappenberger L et al. – Prevention of arrhythmias by flecainide after noncardiac thoracic surgery. *Annals Thorac Surg*, 1989;48(2):232-234.
- Melzack R – The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*, 1975;1(3):277-299.
- Jensen MP, Karoly P, Braver S – The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain*, 1986;27(1):117-126.
- Smith G – Management of post-operative pain. *Can J Anaesth*, 1989;36:1-4.
- Rawal N – Postoperative pain and its management. In: Rawal N – *Practical management of pain*. New York, 2ª ed, Mosby Year Book, Malvern, 1992; 367.
- Heller PH, Pery F, Naifeh K et al. – Cardiovascular autonomic response during preoperative stress and postoperative pain. *Pain*, 1984;18(1):33-40.
- Moltner A, Holz R, Strian F – Heart rate changes as an autonomic component of the pain response. *Pain*, 1990;43(1):81-89.
- Giroban L, Dolinski SY, Zvara DA et al. – Thoracic epidural analgesia: its role in postthoracotomy atrial arrhythmias. *J Cardoth Vasc Anest*, 2000;14:662-665.
- Borgeat A, Biollaz J, Bayer-berger M et al. – Prevention of arrhythmias by flecainide after noncardiac thoracic surgery. *Ann Thorac Surg*, 1989;48(2):232-234.
- Hollenberg MS, Dellinger PR – Noncardiac surgery: postoperative arrhythmias. *Crit Care Med*, 2000;28:146-150.
- Yeager MP, Glass DD, Neff RK et al. – Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiol*, 1987;66:729-736.
- Blomberg S, Emanuelsson H, Kvist H et al. – Effects of thoracic epidural anesthesia on coronary arteries and arterioles in patients with coronary artery disease. *Anesthesiol*, 1990;73(5):840-847.
- Kastor J – *Arrhythmias*. Philadelphia, WB Saunders, 1994;20-59.
- Mangano DT – Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology*, 1990;(72):153-184.
- Raby KE, Goldman L, Creager MA et al. – Correlation between preoperative ischemia and major cardiac events after peripheral vascular surgery. *N Eng J Med*, 1989;321(19):1296-1300.
- Takehisa R, Dohi S – Circulatory responses to baroreflexes, vasa maneuver, coughing, swallowing and nasal stimulation during acute cardiac sympathectomy by epidural blockade in awake humans. *Anesthesiol*, 1985;63:500-508.
- Hopf HB, Shyschally A, Heusch G et al. – Low-frequency spectral power of heart rate variability is not a specific marker of cardiac sympathetic modulation. *Anesthesiol*, 1995;82:609-619.
- Bromage PR – Continuous epidural analgesia. In: Bromage PR – *Epidural analgesia*, Philadelphia, WB Saunders, 1978;215.
- Liu SS, Carpenter RL, Mackey DC et al. – Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiol*, 1995;83:757-765.
- Ready LB, Loper KA, Nessly M et al. – Postoperative epidural morphine is safe on surgical wards. *Anesthesiol*, 1991; 75(3):452-6.
- Yukioka H, Bogod DG, Rosen M – Recovery of bowel motility after surgery. Detection of time of first flatus from carbon dioxide concentration and patient estimate after nalbuphine and placebo. *Br J Anaesth*, 1987;59(5):581-584.
- Ferrante M, Timothy R, Vadeboncouer R – Epidural analgesia with combination of local anesthetics and opioid. In: Ferrante M, Vadeboncouer R – *Postoperative Pain Management*, New York, Churchill Livingstone 1993;306.
- Dahl JB, Rosenberg J, Hansen BD et al. – Differential analgesic effects of low-dose epidural morphine and morphine-bupivacaine at rest and during mobilization after major abdominal surgery. *Anesth Analg*, 1992;74:362-365.
- De Leon-Casasola AO, Lema MJ – Postoperative epidural opioid analgesia: the choices?: *Anesth Analg*, 1996;83:867-875.
- Jeffrey HM, Charlton P, Mellor DJ et al. – Analgesia after intracranial surgery: a double-blind, prospective comparison of codeine and tramadol. *Br J Anaesth*, 1999;83:245-249.