

Bupivacaína Intraperitoneal para Analgesia Pós-Operatória em Colecistectomia Videolaparoscópica *

Wanderley Rodrigues Moreira¹, Paulo Emiliano Amatto², Roberto Cardoso Bessa Júnior², Joaquim Belchior Silva, TSA³

RESUMO

Moreira WR, Amatto PE, Bessa Jr RC, Silva JB - Bupivacaína Intraperitoneal para Analgesia Pós-Operatória em Colecistectomia Videolaparoscópica

Justificativa e Objetivos - A Colecistectomia Videolaparoscópica resulta em menor dor pós-operatória e menor necessidade de analgésicos quando comparada à cirurgia convencional. Contudo, a dor pós-operatória pode ser moderada ou até mesmo intensa. Com a técnica videolaparoscópica a queixa mais freqüente está relacionada a dor visceral e a dor no ombro decorrente da irritação diafragmática do pneumoperitônio pelo CO₂, chegando a acometer 35 a 60% dos pacientes. O presente estudo visa avaliar a eficácia da instilação intraperitoneal de bupivacaína na analgesia pós-operatória.

Método - O estudo foi aleatório e duplamente encoberto, com 40 pacientes estado físico ASA I e II, com idades entre 26 e 68 anos, divididos em Grupo I e Grupo II. No início e no final da cirurgia os pacientes receberam instilação intraperitoneal, de 20 ml de solução fisiológica (Grupo I) ou 20 ml de solução de bupivacaína 0,5% com adrenalina 1:200.000 (Grupo II) na superfície do fígado e leito da vesícula. Foi anotado o consumo per-operatório de isoflurano. A analgesia pós-operatória foi avaliada pela escala analógica visual, verbal estimulada e pelo consumo de meperidina nas primeiras 24 horas. Foi anotado o tempo entre o final da cirurgia e a primeira queixa de dor. A avaliação foi feita nos tempos: 1, 4, 8, 12 e 24 horas após o término da cirurgia.

Resultados - Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

Conclusões - Nas condições deste estudo, a bupivacaína intraperitoneal não diminuiu o consumo per-operatório de isoflurano nem proporcionou analgesia eficaz no pós-operatório de colecistectomia videolaparoscópica.

UNITERMOS - ANALGESIA: pós-operatória; ANESTÉSICOS, Local: bupivacaína; CIRURGIA, Abdominal: laparoscópica, colecistectomia

SUMMARY

Moreira WR, Amatto PE, Bessa Jr RC, Silva JB - Intraperitoneal Bupivacaine for Pain Relief after Laparoscopic Cholecystectomy

Background and Objectives - Laparoscopic cholecystectomies result in less postoperative pain as compared to conventional surgery. Such pain, however, may be moderate or even severe. The most common post-laparoscopic complaint is visceral and shoulder pain, the latter due to diaphragm irritation by CO₂ and affecting 35% to 60% of patients. This study aimed at evaluating the effectiveness of intraperitoneal bupivacaine for pain relief after laparoscopic cholecystectomy.

Methods - Participated in this randomized and double-blind study 40 patients of both genders, aged 26 to 68 years, physical status ASA I and II who were divided in two groups: Group I and Group II. At the beginning and at the end of the surgery patients received an intraperitoneal instillation on the liver and gall bladder surface of 20 ml saline (Group I) or 20 ml 0.5% bupivacaine plus epinephrine 1:200.000 (Group II). Perioperative isoflurane consumption was recorded. Postoperative analgesia was evaluated by visual analog scale, stimulated verbal scale and meperidine consumption during the first 24 postoperative hours. Time elapsed between end of surgery and first pain complaint was also recorded. Data were recorded at the following times: one, four, eight, twelve and twenty-four postoperative hours.

Results - There were no statistically significant differences between groups.

Conclusions - Under the conditions of this study, intraperitoneal bupivacaine has not decreased perioperative consumption of isoflurane nor provided effective postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy.

KEY WORDS - ANALGESIA: postoperative; ANESTHETICS, Local: bupivacaine; SURGERY, Abdominal: laparoscopic, cholecystectomy

* Trabalho realizado no Hospital Governador Israel Pinheiro - IPSEMG - Belo Horizonte, MG

1. Anestesiologista do Hospital Governador Israel Pinheiro - IPSEMG de Belo Horizonte, da Casa de Saúde Santa Mônica e do Hospital Nossa Senhora das Graças de Sete Lagoas

2. ME₂ do CET/SBA do Hospital Governador Israel Pinheiro - Belo Horizonte

3. Anestesiologista do Hospital Governador Israel Pinheiro - IPSEMG e do Hospital Luxemburgo de Belo Horizonte

Apresentado em 21 de setembro de 1999

Aceito para publicação em 24 de janeiro de 2000

Correspondência para Dr. Wanderley Rodrigues Moreira
Rua Victor Marinho de Andrade, 156 - Jardim Arizona
35700-379 Sete Lagoas, MG

© 2000, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

A colecistectomia por videolaparoscopia é atualmente o método de escolha para colecistectomia¹⁻⁵, sendo um procedimento mais seguro e com menor trauma cirúrgico, se comparado à laparotomia⁶. A melhor compreensão das restrições, a utilização de agentes diferentes para a insuflação ou métodos mecânicos para substituí-la⁷⁻⁹ ampliaram as indicações, possibilitando sua realização em grupos de pacientes em que a técnica, até recentemente, era contra-indicada¹⁰⁻¹⁵.

A colecistectomia videolaparoscópica produz menos dor pós-operatória e reduz a necessidade de analgésicos quando comparada à cirurgia convencional. Contudo, a dor pós-operatória pode ser moderada ou até mesmo intensa com padrão diferente daquele apresentado nas laparotomias em sua duração, característica e intensidade.

Programas de reabilitação no pós-operatório, sob coordenação médica ou da enfermagem, foram desenvolvidos na década de 80 tendo como um dos objetivos o adequado controle da dor pós operatória. Apesar de toda conscientização, cerca de 75% dos pacientes apresentam dor intensa no pós-operatório imediato¹⁵.

Com os procedimentos laparoscópicos o controle da dor também não tem sido eficaz. Algumas características peculiares, como a ausência de incisões e a expectativa de alta precoce possibilitada pelo menor trauma operatório, diminuem a preocupação com a dor, ficando o paciente muitas vezes privado de uma analgesia adequada.

A analgesia pós-operatória tem sido feita com opióides e anti-inflamatórios não hormonais, com resultados diversos. Alguns estudos aleatórios, duplamente encobertos, controlados, mostram mínimos efeitos com os anti-inflamatórios, embora superiores ao placebo¹⁶⁻¹⁸.

Alternativas para o controle da dor cirúrgica como a utilização do anestésico local intraperitoneal¹⁹, intrapleural²⁰, infiltração da ferida cirúrgica²¹, bloqueio peridural²² e analgesia controlada pelo paciente (ACP)²³ têm sido aplicadas. A proposta deste trabalho foi avaliar o impacto do uso de bupivacaína intraperitoneal per-operatória na dor associada a colecistectomia videolaparoscópica.

MÉTODO

Após aprovação da Comissão de Ética do Hospital Governador Israel Pinheiro e consentimento formal esclarecido, participaram do estudo 40 pacientes estado físico ASA I e II, com idades entre 26 e 68 anos, distribuídos aleatoriamente em dois grupos de 20 (Grupos I e II). Todos os pacientes receberam medicação pré-anestésica com diazepam (10 mg), por via oral, às 22:00 horas da véspera e 2 horas antes da cirurgia. A monitorização per-operatória constou de cardioscopia, oximetria de pulso, capnografia e medida da pressão arterial com esfigmomanômetro.

Os dois grupos foram submetidos à anestesia geral balanceada induzida com propofol (1,5 a 2,5 mg.kg⁻¹), fentanil (3 µg.kg⁻¹), vecurônio (0,1 mg.kg⁻¹) seguida de intubação traqueal e mantida com óxido nitroso e oxigênio (50%) e isoflurano em concentração suficiente para manter estáveis os dados hemodinâmicos. Foi empregada ventilação mecânica controlada em sistema valvular com reinalação com fluxo total de gases de 2 litros, independente do volume minuto do paciente.

No Grupo I o cirurgião instilou no início do ato cirúrgico, logo após a realização do pneumoperitônio, 20 ml de solução fisiológica acima da superfície do fígado e no espaço subdiafragmático direito - para permitir a difusão para o espaço hepatodiafragmático, perto e acima do ligamento hepatoduodenal - e, finalmente, acima da vesícula, aguardando-se 10 minutos para o início da cirurgia. Ao final, antes da desinsuflação do pneumoperitônio, foi feita nova instilação de 20 ml da mesma solução, nos mesmos locais.

No Grupo II o cirurgião instilou 20 ml de solução de bupivacaína 0,5%, com epinefrina 1:200.000 nos mesmos locais e tempos operatórios descritos para o Grupo I.

As seringas com as soluções foram preparadas por um anestesiológico que não participou do estudo.

Foi verificado o consumo de isoflurano no per-operatório. A avaliação da analgesia obtida foi feita mediante escala analógica visual e verbal estimulada nos intervalos 1, 4, 8, 12 e 24 horas após a extubação. Foram comparadas nos dois grupos a quantidade de analgésico utilizado (meperidina) e o tempo decorrido após a cirurgia até a primeira queixa de dor pós-operatória.

As comparações no que se refere às variáveis escala analógica visual e escala verbal estimulada, considerando-se os dois grupos de pacientes, foram realizadas utilizando o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis.

Foram também anotadas as intercorrências no per-operatório.

Para as comparações entre os dois grupos em relação às variáveis contínuas (tempo de anestesia, tempo até a primeira queixa de dor, consumo de isoflurano e dosagem de meperidina) foi utilizado o teste *t* de Student.

Todos os resultados foram considerados significativos para $p < 0,05$, tendo portanto 95% de confiança de que os resultados estejam corretos.

RESULTADOS

Não houve diferença entre os dois grupos no que se refere à idade, ao peso, ao sexo e ao estado físico (Tabela I).

Tabela I - Características dos Pacientes

	Grupo I (n = 20)	Grupo II (n = 20)
Idade (anos) *	54,1 ± 11,06	54,8 ± 12,0
Peso (kg) *	64 ± 11,5	66,6 ± 10,7
Sexo		
Masculino	2	3
Feminino	18	17
ASA		
I	11	10
II	9	10

* Valores expressos pela Média ± DP

O Grupo I apresentou tempo médio de anestesia de 155,8 minutos e o Grupo II de 122,2 minutos, sendo o valor de $p = 0,0391$. Portanto, no Grupo I (SF 0,9%) a média de tempo de anestesia foi maior que no grupo da bupivacaína. Em média o tempo transcorrido até a primeira queixa de dor não foi significativo ($p = 0,9724$) entre os dois grupos, com média de 157 minutos no Grupo I (SF 0,9%) e 159,8 minutos no Grupo II (bupivacaína). O consumo de meperidina no pós-operatório ($p = 0,6497$) e de isoflurano no per-operatório ($p = 0,9921$) não apresentou diferença significativa entre os dois grupos (Tabela II).

BUPIVACAÍNA INTRAPERITONEAL PARA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA EM
COLECISTECTOMIA VIDEOLAPAROSCÓPICA

Tabela II - Medidas Descritivas das Variáveis

Variável	Grupo	Medidas Descritivas		
		min	max	Média ± DP
Tempo de anestesia (min)	G I	80	320	155,8 ± 58,2
	G II	65	200	122,2 ± 39,2
Tempo até a primeira queixa de dor (min)	G I	0	810	157 ± 227,7
	G II	0	955	159,8 ± 269,4
Consumo de isoflurano (ml)	G I	7,5	55	23,4 ± 12,5
	G II	0	74	25,4 ± 18,6
Dose de meperidina (n°)	G I	0	3	1,1 ± 1,9
	G II	0	3	1 ± 1,1

Tabela III - Análise Comparativa entre os Grupos com Relação à Escala Analógica Visual

Escala Analógica Visual	Grupo	Medidas Descritivas				
		P25	P75	Mediana	p	Análise
1ª Hora	G I	4,08	7,60	5,55	0,882	GI = GII
	G II	3,35	7,00	5,75		
4ª Hora	G I	1,28	5,00	2,80	0,105	GI = GII
	G II	2,30	7,08	3,98		
8ª Hora	G I	0,78	4,15	1,80	0,064	GI = GII
	G II	2,20	4,93	3,15		
12ª Hora	G I	0,58	5,00	1,50	0,255	GI = GII
	G II	1,53	3,38	2,55		
24ª Hora	G I	0,33	1,68	0,70	0,035	GI < GII
	G II	0,88	3,10	2,05		

Nota: Os valores de p referem-se ao teste de Kruskal-Wallis

Houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre os Grupos I (SF 0,9%) e II (Bupivacaína) somente na 24ª hora, na qual os pacientes do Grupo I apresentaram menor intensidade de dor pela escala analógica visual em relação aos do Grupo II (Tabela III).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos no que se refere a presença de intercorrências per-operatórias, sendo que estas estiveram presentes em 25% dos pacientes do grupo placebo e 20% no grupo tratado com bupivacaína (Tabela IV).

Tabela IV - Intercorrências Per-Operatórias

	Grupo I		Grupo II	
	n	%	n	%
Enfisema subcutâneo	1	5	0	0
Hipotensão	0	0	1	5
Bradycardia	3	15	2	10
Taquicardia	1	5	1	5

Em relação à escala verbal estimulada, não houve diferença entre os dois grupos, como mostra a tabela V.

DISCUSSÃO

Em procedimentos laparoscópicos, os objetivos do programa de reabilitação pós-operatório são quase todos atingidos, conseguindo-se bons resultados no que se refere a analgesia, a atenuação ou abolição do estresse cirúrgico-anestésico, a alimentação enteral e a mobilização precoce.

Embora a menor intensidade de dor no pós-operatório seja uma das vantagens geralmente associada à cirurgia videolaparoscópica, ela é variável em duração, característica e intensidade, sendo freqüentemente controlada de maneira insatisfatória.

Se por um lado a alta precoce do paciente é uma das vantagens da colecistectomia videolaparoscópica, por outro, impõe restrições ao uso de analgésicos potentes pelo risco de

Tabela V - Análise Comparativa entre os Grupos com Relação à Escala Verbal Estimulada

Verbal Estimulada	Grupo	Medidas Descritivas				
		P25	P75	Mediana	p*	Conclusão
1ª Hora	SF	3,00	3,00	3,00	0,270	GI = GII
	Bupivacaína	1,00	3,00	3,00		
4ª Hora	SF	2,00	2,00	2,00	0,085	GI = GII
	Bupivacaína	2,00	3,00	3,00		
8ª Hora	SF	1,00	2,00	2,00	0,094	GI = GII
	Bupivacaína	1,00	3,00	2,00		
12ª Hora	SF	1,00	2,00	2,00	0,724	GI = GII
	Bupivacaína	1,00	2,00	2,00		
24ª Hora	SF	1,00	2,00	1,00	0,492	GI < GII
	Bupivacaína	1,00	2,00	1,00		

* Teste de Kruskal-Wallis

seus efeitos colaterais como náuseas, vômitos, redução da consciência e retenção urinária prolongarem o tempo de internação^{38,37}. É interessante observar que as principais vantagens alcançadas pela cirurgia videolaparoscópica, como mobilidade e realimentação precoce, atenuação do estresse cirúrgico-anestésico com menor hospitalização, dificultam o tratamento ideal da dor e ao mesmo tempo impulsiona a procura de métodos para manter estas vantagens com o controle anestésico ideal^{10, 39-42}.

A compreensão da incidência e do mecanismo da dor após laparoscopia diagnóstica ou cirúrgica nos permite tratá-la de forma adequada. Habitualmente ela ocorre no andar superior ou inferior do abdome, região dorsal ou escapular, sendo transitória ou persistente por até três dias⁴³. A dor nos ombros incide de 35-63%⁴³, sendo a maior incidência no andar superior do abdome⁴⁴. Ela é maior nas primeiras 24 horas e apresenta picos no segundo e às vezes no terceiro dia^{10,18,45-47}.

O componente visceral da dor na colecistectomia videolaparoscópica, causado pelo manuseio cirúrgico e principalmente pela irritação diafragmática pelo CO₂ dissolvido^{48,49}, é profundo, surdo, de difícil localização e sua intensidade diminui nas primeiras 24 horas.

A dor parietal, causada pela perfuração dos trocartes, é menos importante ao contrário do que ocorre na colecistectomia clássica onde a dor da incisão é a mais intensa. A dor referida no ombro ocorre em um terço dos pacientes, sendo mais comum após a 24ª hora⁵⁰.

A distensão rápida do peritônio pode causar laceração de vasos, tração de nervos e liberação de mediadores inflamatórios. A dor escapular indica estimulação frênica, provavelmente devido a reação inflamatória das reflexões peritoneais, podendo teoricamente ser atenuada pelos anti-inflamatórios.

A presença de pneumoperitônio residual, por até três dias, está associada com persistência da dor visceral e tamanho da bolha de ar, tem relação direta com a intensidade do sintoma⁴⁸⁻⁵⁰, reduzindo de intensidade pela aspiração ativa, dre-

nagem, manipulação ou introdução de solução anestésica sob visão direta ou por cateter⁵¹.

A liberação de mediadores e a resposta inflamatória induzida pelo pneumoperitônio persiste por até três dias e a utilização de óxido nítrico para insuflação não modifica a incidência de náuseas, vômitos ou dor^{52,53}.

A complacência da cavidade abdominal quando da realização do pneumoperitônio está correlacionada à intensidade da dor pós-operatória. O paciente obeso apresenta menos dor no pós-operatório^{53,54}.

Embora a utilização da succinilcolina esteja correlacionada com dor, não se documentou vantagem em evitá-la⁵⁵.

Alguns autores conseguiram demonstrar eficiência do anestésico local intraperitoneal^{19,20,24}. Entretanto outros comprovaram a ineficiência, tanto para o controle da dor visceral quanto na região escapular^{10,25-27}.

Os resultados de nosso estudo não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle e o grupo em que foi utilizado o anestésico local, com exceção da presença de dor pela escala analógica visual na 24 hora, que apresentou valores mais baixos (menos dor) no grupo controle.

Alguns autores¹⁰ administraram a solução de anestésico local em forma de *spray*, enquanto nós utilizamos através do cateter.

Na literatura consultada, não há registro se foi feito céfalo-declive quando da injeção intraperitoneal do anestésico local, para otimizar a irrigação dos tecidos supridos pelo nervo frênico. Nós não utilizamos esta posição com esta finalidade.

No nosso estudo as cirurgias foram realizadas por equipes diversas, enquanto em outros apenas uma equipe cirúrgica realizou todos os casos^{19,24}, o que poderia levar a uma melhor padronização da técnica de instilação com resultados menos dispersos.

O maior tempo cirúrgico no grupo controle poderia dessensibilizar os receptores nociceptivos pelo maior tempo de exposição ao isoflurano, o que justificaria menor dor no pós-operatório no grupo controle na 24ª hora³⁰⁻³⁴.

A colecistectomia videolaparoscópica apresenta-se como um interessante modelo para investigar a dor visceral e avaliação dos mais diferentes métodos de analgesia e técnicas em humanos. A utilização do anestésico local intraperitoneal mostrou-se segura e nenhum dos pacientes apresentou efeito colateral. No entanto, como ficou demonstrado, o uso deste método de analgesia, neste estudo não apresentou vantagens em relação ao grupo controle.

RESUMEN

Moreira WR, Amatto PE, Bessa Jr RC, Silva JB - Bupivacaína Intraperitoneal para Analgesia Pós-Operatória en la Colecistectomia Videolaparoscópica

Justificativa y Objetivos - La Colecistectomia Videolaparoscópica resulta en menor dolor pós-operatoria y menor necesidad de analgésicos cuando comparada a la cirugía convencional. Con todo, el dolor pós-operatoria puede ser moderado o hasta mismo intenso. Con la técnica videolaparoscópica la queja más frecuente está relacionada al dolor visceral y al dolor en el hombro resultante de la irritación diafragmática del pneumoperitonio por CO₂, llegando a acometer 35 a 60% de los pacientes. El presente estudio visa evaluar la eficacia de la instilación intraperitoneal de bupivacaína en la analgesia pós-operatoria.

Método - El estudio fue aleatorio y duplo-encubierto, con 40 pacientes estado físico ASA I y II, con edades entre 26 y 68 años divididos en Grupos I y II. En el inicio y en el final de la cirugía los pacientes recibieron instilación intraperitoneal, en la superficie del hígado y lecho de la vesícula, de 20 ml de solución fisiológica (Grupo I) o 20 ml de solución de bupivacaína 0,5% con adrenalina 1:200.000 (Grupo II). Fue anotado el consumo per-operatorio de isoflurano. La analgesia pós-operatoria fue evaluada por la escala analógica visual, verbal estimulada y por el consumo de meperidina en las primeras 24 horas. Fue anotado el tiempo entre el final de la cirugía y la primera queja de dolor. La evaluación fue hecha en los tiempos: 1, 4, 8, 12 y 24 horas después del término de la cirugía.

Resultados - No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos, en relación a todos los parámetros estudiados.

Conclusiones - En las condiciones de este estudio, la bupivacaína intraperitoneal no disminuyó el consumo per-operatorio de isoflurano ni proporcionó analgesia eficaz en el pós-operatorio de colecistectomia videolaparoscópica.

REFERÊNCIAS

01. Wahba RW, Beique F, Kleiman SJ - Cardiopulmonary function and laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anesth*, 1995;42: 51-63.
02. Jatzko GR, Lisborg PH, Perti AM et al - Multivariate comparison or complications after laparoscopic cholecystectomy and open cholecystectomy. *Ann Surg*, 1995;221:381-386.
03. Glaser F, Sannwald GA, Buhr JH et al - General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg*, 1995;221:372-380.
04. Glerup H, Heindorff H, Flyvberg A et al - Elective laparoscopic cholecystectomy nearly abolishes the postoperative hepatic catabolic stress response. *Ann Surg*, 1995;221:214-219.
05. Sawyers JL - Current status of conventional (open) cholecystectomy versus laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg*, 1996;223:1-3.
06. Shea JA, Berlin JA, Bachwisch DR et al - Indications for and outcomes of cholecystectomy: a comparison of the pre and postlaparoscopic eras. *Ann Surg*, 1998;227:343-350.
07. Lindgren L, Koivusalo AM, Kellokumpu I - Conventional pneumoperitoneum compared with abdominal wall lift for laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth*, 1995;75:567-572.
08. Koivusalo AM, Kellokumpu I, Sheinin M et al - A comparison of gasless mechanical and conventional carbon dioxide pneumoperitoneum methods for laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*, 1998;86:153-158.
09. Moreira WR, Andrade CA, Silva GAV - Colecistectomia videolaparoscópica em paciente portador de anemia falciforme complicada pela elevação da P_{ET}CO₂ e queda da SpO₂. *Rev Bras Anesthesiol*, 1996;46:26-34.
10. Joris J, Cigarini I, Legrand M et al - Metabolic and respiratory changes after cholecystectomy performed via laparotomy or laparoscopy. *Br J Anaesth*, 1992;69:341-345.
11. Koivusalo AM, Kellokumpu I, Scheinin M et al - Randomized comparison of the neuroendocrine response to laparoscopic cholecystectomy using either conventional or abdominal wall lift techniques. *Br J Anaesth*, 1996;83:1532-1536.
12. Steinbrook RA, Brooks DC, Datta S - Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy: review of anesthetic management, surgical consideration. *Surg Endosc*, 1996;10:511-515.
13. Cruz AM, Southerland KC, Duke T et al - Intraabdominal carbon dioxide insufflation in the pregnant ewe. *Anesthesiology*, 1996; 85:1395-1402.
14. Katayama M, Vieira JL, Campos JL et al - Óxido nitroso: uma boa opção como gás para pneumoperitônio nas colecistectomias por videolaparoscopia por anestesia geral. *Rev Bras Anesthesiol*, 1996;46:78-87.
15. Warfield CA, Kahn CH - Acute pain management. Programs in U. S. hospitals and experiences and attitudes among U. S. adults. *Anesthesiology*, 1995;83:1090-1094.
16. Buggy DJ, Wall C, Carton EG - Preoperative or postoperative diclofenac for laparoscopic tubal ligation. *Br J Anaesth*, 1994;73:767-770.
17. Code W - NSAIDs and balanced analgesia. *Can J Anaesth*, 1993;40:401-405.
18. Dunn TJ, Clark VA, Jones G - Preoperative oral naproxen for pain relief after day case laparoscopic sterilization. *Br J Anaesth*, 1995;75:12-14.
19. Pasqualucci A, Verena DA - Preemptive analgesia: intraperitoneal local anesthetic in laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesiology*, 1996;85:11-20.
20. Stromskag KE, Minor BG - Comparison of 40 milliliters of 0.25% intrapleural bupivacaine with 20% milliliters of 0.5% intrapleural bupivacaine with epinephrine after cholecystectomy. *Anesth Analg*, 1991;73:397-400.
21. Gibbs P, Purushotham A - Continuous wound perfusion with bupivacaine for postoperative wound pain. *Br J Surg*, 1998;75: 923-924.
22. Dahl JB, Hansen BL, Hjortso NC et al - Influence of timing on the effect of continuous extradural analgesia with bupivacaine and morphine after major abdominal surgery. *Br J Anaesth*, 1992;69:4-8.
23. Cataldo PA, Senagore AJ, Kilbride MJ - Ketorolac and patient controlled analgesia in the treatment of postoperative pain. *Surg Gynecol and Obst*, 1993;176:435-438.

24. Chundrigar T, Morris R, Hedges AR et al - Intraperitoneal bupivacaine for effective pain relief after laparoscopic cholecystectomy. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 1993; 75:437-439.
25. Rademaker BMP, Kalkman CJ, Odoom JA et al - Intraperitoneal local anaesthetics after laparoscopic cholecystectomy: effects on postoperative pain, metabolic responses and lung function. *Br J Anaesth*, 1994;72:263-266.
26. Scheinin B, Kellokumpu I, Lindgren L et al - Effect of intraperitoneal bupivacaine on pain after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1995;39:195-198.
27. Narchi P, Benhamou D, Fernandez H - Intraperitoneal local anaesthetics for shoulder pain after day-case laparoscopy. *Lancet*, 1991;338:1569-1570.
28. Ziniser HH, Prude AW - Experimental study of physical factors, including the fibrin formation, influencing the spread of fluids and small particles within and from the peritoneal cavity of the dog. *Ann Surg*, 1952;136:818-827.
29. Autio V - La apropagation de L'infection intrapertoneale. *Etude radiologique*. *Acta Chir Scand*, 1964;321:1-31.
30. Woolf CJ - Recent advances in the in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth*, 1989;63:139-146.
31. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN et al - Preemptive analgesia: clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology*, 1992;77:439-446.
32. Dahl JB, Kehlet H - The value of preemptive analgesia in the treatment of postoperative pain - review article. *Br J Anaesth*, 1993;70:434-439.
33. Kissin I - Preemptive analgesia: why its effects is not always obvious? *Anesthesiology*, 1996;84:1015-1019.
34. Kehlet H - Postoperative pain relief.. what is the issue? *Br J Anaesth*, 1994;72:375-378.
35. Vittimberga Jr FJ, Foley DP, Meyers WC et al - Laparoscopic surgery and the systemic immune response. *Ann Surg*, 1998;227:326-334.
36. O'Leary E, Hubbard K, Tormey WW et al - Laparoscopic cholecystectomy: hemodynamic and neuroendocrine responses after pneumoperitoneum and changes in position. *Br J Anaesth*, 1996; 76:640-644.
37. Fullarton GM, Darling K, Williams J et al - Evaluation of the cost of laparoscopic and open cholecystectomy. *Br J Surg*, 1994;81:124-126.
38. Joshi GP - Postoperative pain management. *Int Anesthesiol Clin*, 1994;32:113-126.
39. Barkum JS, Barkum AN, Sampalis JS et al - Randomised controlled trial of laparoscopic versus mini cholecystectomy. *Lancet*, 1992;340:1116-1119.
40. Kum CK, Wong CW, Goh PM et al - Comparative study of pain level and analgesic requirement after laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc*, 1994;4:139-141.
41. McMahon AJ, Russell IT, Ramsay G et al - Laparoscopic and minilaparotomy cholecystectomy: a randomized trial comparing postoperative pain and pulmonary function. *Surgery*, 1994;115:533-539.
42. Stiff G, Rhodes M, Kelly A et al - Long-term pain: less common after laparoscopic than open cholecystectomy. *Br J Surg*, 1994;81:1368-1370.
43. Dobbs Y - Pain after laparoscopy related to posture and ring versus clip sterilization. *Br J Obst Gyn*, 1987;94:262-266.
44. Dunn GL, Morison DH, Fargas-Babjak AM et al - Comparison of zomepirac and codeine as analgesic premedicants in short-day surgery. *Anesthesiology*, 1983;58:265-269.
45. Ding Y, White PF - Comparative effects of ketorolac, dezocine and fentanyl as adjuvants during outpatient anesthesia. *Anesth Analg*, 1992;75:566-571.
46. DeLucia JA, White PF - Effects of intraoperative ketorolac on recovery after outpatient laparoscopy. *Anesthesiology*, 1991; 75:A3.
47. Davis A, Millar JM - Postoperative pain: a comparison of laparoscopic sterilization and diagnostic laparoscopy. *Anaesthesia*, 1988;43:796-797.
48. Alexander JI, Hull MG - Abdominal pain after laparoscopy: the value of a gas drain. *Br J Obstet Gynaecol*, 1987;94:267-269.
49. Fredman B, Jedeikin R, Olsfanger D et al - Residual pneumoperitoneum: a cause of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*, 1994;79:152-154.
50. Joris J, Thiry E, Paris P et al - Pain after laparoscopic cholecystectomy: characteristics and effect of intraperitoneal bupivacaine. *Anesth Analg*, 1995;81:379-384.
51. Jackson SA, Laurence AS, Hill JC - Does post-laparoscopy pain related to residual carbon dioxide? *Anaesthesia*, 1996;51:485-487.
52. Hunter JG, Staheli J, Oddsdottir M et al - Nitrous oxide pneumoperitoneum revisited. Is there a risk of combustion? *Surg Endosc*, 1995;9:501-504.
53. Lipscomb GH - The effect of nitrous oxide and carbon dioxide pneumoperitoneum on postlaparoscopy tubal ligation pain. *Journal of Gynecology Surgery*, 1993;9:175-178.
54. Comyn DJ - Minimising pain after laparoscopy. *Abstracts of the 9th World Congress of Anaesthesiologists*, 1988;A0004.
55. Zahl K, Apfelbaum JL - Muscle pain occurs after outpatient laparoscopy despite the substitution of vecuronium for succinylcholine. *Anesthesiology*, 1989;70:408-411.