

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CRAIOVA**  
**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**TEZĂ DE DOCTORAT**

**STUDIU PRIVIND TERAPIA DURERII**  
**POSTOPERATORII ÎN CHIRURGIA MAJORĂ**  
**ABDOMINALĂ**  
***REZUMAT***

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT**

**Prof. Univ. Dr. SIMONA GUSTI**

**STUDENT-DOCTORAND**

**Dr. LELIA ILIESCU**

**CRAIOVA**

**2016**

*Cuvinte cheie: pacienți supuși intervențiilor chirurgicale abdominale; durerea postoperatorie; analgezie intravenoasă; analgezie epidurală toracică; parametri hemodinamici, respiratori; reluarea mobilizării, a tranzitului intestinal; durata spitalizării.*

## **CUPRINS**

### **PARTEA GENERALĂ**

1. Durerea	1
1.1 Conceptul de durere	1
1.2 Sensibilitatea dureroasă somatică și viscerală (repere anatomice)	3
1.3. Sensibilitatea dureroasă somatică și viscerală (repere fiziologice)	13
2. Mediatori ai durerii	23
3. Date privind analgezia postoperatorie	35
3.1 Metode farmacologice	37
3.2 Metode non-farmacologice	48

### **PARTEA SPECIALĂ**

4. Scopul și obiectivele cercetării	49
5. Material și metoda de lucru	50
5.1 Lotul studiat	50
5.2 Metode de studiu	69
6. Rezultate	76
6.1 Rezultate privind evaluarea durerii pre și postoperatorii	76
6.2 Rezultate privind evaluarea parametrilor hemodinamici și respiratori	85
6.3 Rezultate privind tipul analgeziei administrate, a reacțiilor adverse induse de analgezie și a complicațiilor postoperatorii	104
6.4 Rezultate privind evaluarea refacerii postoperatorii	111
6.5 Rezultate privind analiza comparativă a analgeziei epidurale toracice și intravenoase	125
6.5.1 Rezultate privind modalitățile de analgezie practicate în lotul de studiu în funcție de sex și vârstă	126
6.5.2 Rezultate privind modalitățile de analgezie practicate în lotul de studiu în funcție de caracteristicile patologice	128
6.5.3 Rezultate privind modalitățile de analgezie practicate în lotul de studiu în funcție de evaluarea durerii postoperatorii, a incidenței reacțiilor adverse induse de analgezie și a complicațiilor survenite postoperator	154
6.5.4 Rezultate privind modalitățile de analgezie practicate în lotul de studiu în termenii refacerii postoperatorii	184
7. Discuții	195
8. Concluzii	203
9. Bibliografie	206

# 1. INTRODUCERE

Pornind de la principiul conform căruia terapia durerii este considerată de Organizația Mondială a Sănătății al 6-lea drept fundamental al omului, teza de față și-a propus un studiu axat pe evaluarea terapiei durerii acute postoperatorii asupra pacienților supuși intervențiilor chirurgicale majore abdominale, urmărind refacerea postoperatorie, incidența și severitatea reacțiilor adverse date de aceasta, dar și eficiența și complicațiile analgeziei epidurale în comparație cu analgezia intravenoasă.

## 2. PARTEA GENERALĂ

Durerea perioperatorie este un declanșator puternic al reacției de stres, activează sistemul autonom și este considerată a fi o cauză indirectă a efectelor adverse asupra diferitelor sisteme și organe.

Partea generală a tezei are 3 capitole:

1. *Durerea* (conceptul de durere, sensibilitatea dureroasă somatică și viscerală - repere anatomice și fiziologice).

2. *Mediatori implicați în transmiterea stimulilor dureroși*: oxidul nitric; purinele; colina; adrenalina și noradrenalina; dopamina; serotonina; aminoacizii excitatori și inhibitori (acidul gamma-aminobutiric, glicina); eicosanoidele; factorul activator plachetar; receptori vaniloizi; tahikininele; kininele tisulare; citokinele; colecistokinina).

3. *Date privind analgezia postoperatorie: metode farmacologice* (opioide, antiinflamatorii nesteroidiene, anticonvulsivante, antidepresive triciclice, alfa 2 agoniști, inhibitori de recaptare a noradrenalinei, antagoniști de receptori N-metil-D-aspartat, agenți anestezici locali, noi terapii, tehnici regionale sau locale); *metode non-farmacologice*: (psihosociale, stimularea nervoasă electrică transcutanată, acupunctura, reabilitarea fizică, frigul, căldura).

## 3. PARTEA SPECIALĂ

**Scopul studiului:** îmbunătățirea managementului durerii acute postoperatorii la pacienții care au suportat intervenții chirurgicale abdominale majore, în vederea obținerii unui confort cât mai bun pentru pacient, în scopul unei recuperări postintervenție rapide și eficiente, precum și evitarea apariției unor complicații aferente acestui tip de intervenție chirurgicală.

**Obiectivele studiului:** evaluarea terapiei durerii acute postoperatorii în chirurgia abdominală majoră (prin metode vizuale, numerice, ilustrate, multidimensionale) la pacienții internați în secția Anestezie Terapie Intensivă a Spitalului Clinic Colentina, București pe o perioadă de 3 ani (2011-2013) în funcție de o serie de caracteristici personale sau patologice, dar și în termenii refacerii postoperatorii, a incidenței și severității reacțiilor adverse induse de analgezie; monitorizarea parametrilor hemodinamici și respiratori la diverse momente postoperator; evaluarea necesarului de analgetice; monitorizarea evoluției postoperatorii a pacienților, durata șederii în spital; analiza comparativă a analgeziei epidurale toracice și analgezia intravenoasă în

cazul pacienților supuși intervențiilor chirurgicale abdominale majore sub anestezie generală optimă.

***Material și metoda de lucru:***

*Lotul studiat* a cuprins 113 pacienți supuși unor intervenții chirurgicale abdominale majore electivă cu laparotomie, predominând femeile (52,2%), vârsta medie fiind de 63,79 ani. Jumătate dintre pacienții lotului aveau pînă în 64 ani, fiind așadar persoane de vîrstă activă. Cele mai multe dintre pacientele în studiu au făcut parte din grupele de vîrstă 70-79 ani (33,9%), 60-69 (28,8%) și 50-59 ani (23,7%), majoritatea bărbaților avînd vîrste mai mici 50-59 (31,5%) și 60-69 de ani (27,8%). Cea mai mare parte dintre pacienți prezintă comorbidități, cel mai frecvent patologie cardiovasculară (54%). Au prezentat o formă a bolii neoplazice 94,7%, cele mai multe cazuri afectînd aparatul gastrointestinal și trei sferturi dintre pacienți (74,3%) au fost încadrați în categoria pacienților cu risc anestezic ridicat (clasele IV și III ASA).

*Metode de studiu:* pacienții au fost împărțiți în două grupe: cu analgezie intravenoasă 48,7% și cu analgezie epidurală toracică 51,3%. S-a urmărit: îngrijirea postoperatorie, metode de evaluare a calității analgeziei postoperatorii; evaluarea parametrilor hemodinamici și respiratori în diverse momente postoperator; evaluarea necesarului de substanțe analgezice folosite standard și suplimentar; monitorizarea evoluției postoperatorii a pacientului.

***Rezultate:***

*Rezultate privind evaluarea durerii pre și post operatorii:* preoperator 95,6% din pacienți nu prezentau durere, iar postoperator doar 59,3%. Cei mai mulți pacienți au resimțit durerea ca moderată (31%) sau ușoară (7,1%), dar 1,8% durere moderat-severă, situația ameliorîndu-se la 6 și 12 ore, iar după prima zi numai un sfert dintre subiecți mai percepea durerea, dar niciunul dintre ei nu a mai apreciat-o ca fiind moderat-severă sau severă. Majoritatea pacienților care au acuzat durere de intensitate diferită a fost a subiecților cu vîrsta sub 65 ani.

*Rezultate privind evaluarea parametrilor hemodinamici și respiratori* au arătat că 35,4% din lot au avut hipertensiune preoperator, 0,9% hipotensiune, 13,3% bradicardie și 1,8% tahicardie iar imediat postoperator 42,5% au avut hipertensiune și 3,5% hipotensiune, 4,4% bradicardie, 2,7% tahicardie, situația ameliorîndu-se treptat cu mici fluctuații, astfel la 48 ore ponderea hipertensivilor devine mai scăzută decît cea înregistrată preoperator (28,4%), 3,5% hipotensiune 8% au avut bradicardie și nici un pacient tahicardie. Postoperator, la trezire 21,2% au avut tahipnee, reducîndu-se la 48 ore la 8%. Între durerea resimțită postoperator și valorile crescute ale presiunii arteriale sistolice în același moment de timp s-a găsit o corelație semnificativ statistic (coeficient Spearman 0,404), precum și între presiunea arterială diastolică, frecvența cardiacă, frecvența respiratorie și scorul durerii - corelații semnificative statistic de intensitate mai mică.

*Rezultate privind tipul analgeziei administrate:* au necesitat suplimentare analgezică 53,6% dintre pacienți, cel mai frecvent utizîndu-se Morfina în bolus (19,6%) și Acetaminofen (17,8%). 68,9% din pacienți nu au prezentat reacții adverse, restul de o treime dintre pacienți (31,1%) au prezentat simptome precum: greață 8%, sedare 8%, hipotensiune arterială 5,3%, delir 4,4%,

vărsătură sau amețeală, câte 2,7%. Din punct de vedere al complicațiilor postoperatorii (15%) cele mai frecvente (10,8%) au fost cele chirurgicale.

*Rezultate privind evaluarea refacerii postoperatorii:* numai 3,6% din pacienți au avut nevoie de suport ventilator. Mobilizarea activă s-a realizat în medie la 2,4 zile. Tranzitul intestinal s-a reluat în medie după 3,12 zile. Durata spitalizării a fost de 10,51 zile, cei mai mulți externându-se după 8-14 zile (73,4% din totalul lotului), cele mai multe dintre femei (38,1%) au fost spitalizate între 8-14 zile, iar dintre bărbați (36,3%). Cei mai mulți pacienți din toate grupele vârstă au fost spitalizați între 8 și 14 zile: 50-59 ani (22,1%), 60-69 și 70-79 ani (câte 21,2%). Peste 3 săptămâni au fost internați în special bărbații (3,5% față de 0,9 % femei) și pacienți între 70-79 ani (1,8%) și câte un pacient din grupele 50-59 ani, 60-69 ani și peste 80 ani. Reacții adverse au prezentat cei cu o durată de spitalizare de până în 2 săptămâni. Pacienții care au prezentat complicații postoperatorii chirurgicale au avut cele mai mari durate de spitalizare (peste 21 de zile). Dintre pacienții cu o durată de spitalizare peste 2 săptămâni, cei mai mulți erau în clasa de risc anestezic ASA III (9,7% din lot).

*Rezultate privind analiza comparativă a analgeziei epidurale și intravenoase:* analgezia epidurală a fost administrată ambelor sexe în procente egale (25,7% din lot). Analgezia intravenoasă a fost administrată la 26,5% femei și 22,1% bărbați din lot. Analgezia epidurală a fost administrată în lot cu o frecvență mai mare decât cea standard intravenoasă la grupele de varstă 60-69 ani (15,9% din totalul pacienților incluși în această grupă de varstă, față de 12,4% pacienți cu analgezie intravenoasă) și la grupa 50-59 ani (14,2% față de 13,3% cu analgezie intravenoasă). Din punct de vedere al riscului anestezic ASA, cei din clasa III au primit analgezie epidurală în procent de 34,5% față de 29,2% cu analgezie intravenoasă. Studiind parametri hemodinamici și respiratori postoperator la cele două tipuri de analgezie a reeșit că indiferent de tipul de analgezie, majoritatea pacienților (54% din lot) au fost normotensivi; 22,1% din pacienții cu analgezie epidurală și 20,4% cu analgezie intravenoasă au avut hipertensiune arterială la trezire. Urmărind în timp evoluția, situația hipertensiunii arteriale la cele două tipuri de analgezie este ușor fluctuantă, iar la 48 de ore postoperator este prezentă la 15% la cei cu analgezie epidurală și la 13,3% pacienți cu analgezie intravenoasă. Tahicardia este prezentă într-un procent redus 1,8% la analgezia epidurală și 0,9% la cea intravenoasă imediat la trezire, situația revenind la normal la 36 ore la ambele tipuri de analgezii. În ceea ce privește frecvența respiratorie, la 78,8% din pacienți a fost normală imediat la trezire și au prezentat tahipnee 21,2% (din care 8% cu analgezie epidurală și 13,3% cu analgezie intravenoasă). Cea mai mare diferență se constată la 48 ore când la pacienții cu analgezie intravenoasă s-a înregistrat tahipnee de 7 ori mai mult ca la pacienții cu analgezie epidurală (la aceștia procentul a fost foarte scăzut-0,9%). Evaluând durerea postoperatorie la cele două tipuri de analgezie, am remarcat că la trezire, durerea este resimțită la 23% din lot cu analgezie epidurală și la 17,7% din cei cu analgezie intravenoasă. Durerea maximă a fost la 30 minute postoperator la 39,8% atât la cei cu analgezie epidurală cât și la cei cu analgezie intravenoasă. După 6 ore durerea începe să scadă, la ambele tipuri de analgezie, astfel, la 48 ore este prezentă la 6,2% la cei cu analgezie epidurală și la 18,6% din cei cu analgezie intravenoasă. Analgezia suplimentară s-a administrat pacienților care au avut un

scor apreciat pe scala vizuală analogă la cel puțin 4. Astfel 53,5% din pacienți au necesitat suplimentarea medicației contra durerii postoperatorii, cei mai mulți, 19,6% din lot au necesitat Morfină și 17,8% Acetaminofen. La pacienții cu analgezie epidurală suplimentarea s-a realizat cu Ketoprofen (30,1%), Parecoxib (6%) sau Acetaminofen (2,4%), pe când la cei cu analgezie intravenoasă cu Morfină (29,5%), Acetaminofen (25,3%) și Clorhidrat de nefopam (6,6%). Suplimentarea cu opioide (Morfină) 16,4% s-a realizat la pacienții cu analgezie exclusiv intravenoasă, iar cu analgezice nonopioide (Acetaminofen, Clorhidrat de nefopam, Ketoprofen sau Parecoxib) mai ales la cei cu analgezie epidurală (27,6% din lot, dublu față de cei cu analgezie intravenoasă de 14,5%). Necesitatea suplimentării analgeziei în funcție de intensitatea durerii resimțită la diferite momente postoperator (de la trezire până la 6 ore) este confirmată de existența unor corelații directe, pozitive între scorurile durerii și administrarea Morfinei și Acetaminofen-ului. Bărbații au avut nevoie mai mult de suplimentarea analgeziei comparativ cu femeile (31% față de 23%), sexul masculin reprezentând „un factor de risc” care să necesite suplimentarea analgeziei (confirmat statistic). Pacienții cu vârsta sub 65 ani au necesitat în procent mai mare suplimentarea analgeziei, comparativ cu cei peste 65 ani (29,2% față de 23,9%). În funcție de riscul anestezic ASA, pacienților cu risc ASA III și IV li s-a suplimentat preponderent cu Morfină (13,3% din lot) și Acetaminofen (11,5%). În privința reacțiilor adverse induse, ponderea celor care nu au prezentat reacții adverse este ceva mai mare la cei cu analgezie epidurală față de cei cu analgezie intravenoasă (43,4% față de 30,1%), analgezia intravenoasă putând reprezenta un “risc” pentru asocierea mai frecvent cu reacții adverse. Complicațiile postoperatorii au fost la 11 pacienți cu analgezie epidurală comparativ cu 6 pacienți cu analgezie intravenoasă, predominând complicațiile chirurgicale la ambele tipuri de analgezie. În ceea ce privește refacerea postoperatorie în funcție de tipul de analgezie practicat, mobilizarea activă se produce în primele 3 zile pentru cea mai mare parte a pacienților cu ambele tipuri de analgezie; din analiza datelor a reieșit că mobilizarea activă a fost mai precoce la pacienții care au suportat analgezie epidurală comparativ cu cei cu analgezie intravenoasă. Durata medie de reluare a tranzitului intestinal pentru gaze a fost de 3,12 zile (predomină pacienții cu analgezie epidurală 41,6% față de analgezia intravenoasă la 29,2% pacienți), demonstrat statistic că tipul de analgezie poate influența semnificativ durata reluării tranzitului pentru gaze. Reluarea tranzitului pentru materii solide a fost în medie de 4,8 zile. Durata spitalizării a fost între 8 și 14 zile la 74,3% din pacienți; cea mai redusă durată, de până la 7 zile au avut pacienții cu analgezie epidurală 9,7% din lot, față de 4,4% pacienți cu analgezie intravenoasă.

#### 4. DISCUȚII

Rezultatele prezentului studiu sunt reprezentate de faptul că analgezia epidurală este mai eficientă în controlul durerii postoperatorii, așa cum este arătat în toate studiile citate și este asociată cu o rată mai scăzută a reacțiilor adverse caracteristice opioidelor. Referitor la recuperarea postoperatorie, nu s-a constatat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între analgezia epidurală și cea realizată cu morfină, probabil și din cauza unui lot prea mic de pacienți pentru a putea studia impactul asupra duratei de spitalizare.

## 5. CONCLUZII

1. Cercetarea de față a luat în studiu un lot de 113 pacienți supuși unor intervenții chirurgicale abdominale majore electivă cu laparotomie, predominant de sex feminin (52,2%), cu vârste cuprinse între 30 și 80 de ani, cei mai numeroși fiind din grupa de vârstă 70-79 ani (29,2%) și 60-69 ani (28,3%), vârsta medie fiind de 63,79 ani. Cele mai multe femei (33,9%) provin din grupa de vârstă 70-79 ani, iar bărbații cei mai numeroși provin din grupa de vârstă 50-59 ani (31,5%). Cercetarea s-a efectuat pe o perioadă de 3 ani (2011-2013), luând în considerație toate cazurile internate în secția ATI a Spitalului Clinic Colentina București.
2. Aproape toți pacienții (94,7%) au prezentat o formă a bolii neoplazice (cele mai multe cazuri de neoplazii au localizare colonică). Din punct de vedere al riscului anestezic, trei sferturi dintre pacienți (74,3%) au fost încadrați în categoria pacienților cu risc anestezic ridicat (ASA III și IV), la ambele categorii predominând femeile (51,4% și 58,3%) din grupa de vârstă 60-69 ani și 70-79 ani.
3. Imediat postoperator 59,3% din pacienți nu au acuzat durere, restul, au apreciat durerea ca moderată (31%) sau ușoară (7,1%), situația ameliorându-se în prima jumătate de oră. Cei mai mulți bolnavi care acuzau durere s-au înregistrat la 30 minute postoperator (79,6% din lot), cei mai mulți (45,1%) cu vârsta sub 65 ani. Cazurile de durere severă și moderat severă apar în prima parte a intervalului de monitorizare, până la momentul 12 ore postoperator. Diferența între cele două categorii de vârstă în ceea ce privește percepția durerii este semnificativă statistic, vârsta putând prezenta un “factor” care să influențeze durerea resimțită postoperator.
4. Am remarcat o corelație semnificativ statistică între scorurile durerii și valorile modificate ale unor parametri fiziologici precum presiunea arterială sistolică sau diastolică, frecvența cardiacă și respiratorie.
5. Analiza parametrilor hemodinamici în lotul studiat pre și post operator a arătat că o treime din total (36,3%) era hipertensivă, la trezire procentul crește la 42,5%, ulterior ponderea celor hipertensivi reducându-se treptat, cel mai drastic la 6 și 12 ore, după 48 de ore ponderea devine mai scăzută decât cea înregistrată preoperator. Nu s-au remarcat modificări ale activității electrice a cordului și nici ale enzimelor cardiace.
6. Majorității pacienților (51,3%) le-a fost administrată analgezie standard epidurală toracică, restul primind analgezie standard intravenoasă (48,7%). Cazurile cu hipertensiune arterială (o cincime) predomină în rândul celor cu analgezie epidurală, la fel și hipotensiunea arterială. Număr foarte mic de bolnavi afectați de hipoxemie, predominant în rândul celor cu analgezie intravenoasă. La majoritatea pacienților frecvența respiratorie a fost normală; un sfert din pacienți a prezentat tahipnee, în special cei cu analgezie intravenoasă.
7. Durerea este percepută postoperator de către 6,2-39,8% dintre pacienți, în funcție de momentul la care s-a făcut evaluarea, cu cele mai mari ponderi, în primele 6 ore postoperator, în favoarea durerii moderate și în favoarea analgeziei intravenoase (cu excepția momentului trezire și 15 minute).

8. Am remarcat o corelație semnificativ statistică între scorurile durerii și administrarea suplimentară a analgezicelor, pacienții cu analgezie peridurală necesitând mai rar suplimentarea comparativ cu cei care au primit analgezie intravenoasă.

9. Analizând necesitatea administrării analgeziei suplimentare, am remarcat (confirmat statistic) că sexul masculin poate reprezenta un „factor de risc” care să necesite suplimentarea analgeziei (31% față de 23% la femei). Deasemenea, pacienții cu vârsta sub 65 ani au necesitat un procent mai mare de analgezie suplimentară, comparativ cu cei cu vârsta peste 65 ani (29,2% față de 23,9%).

10. Pacienții din lotul cu analgezie epidurală au prezentat mai puține reacții adverse (43% față de 30%) comparativ cu analgezia intravenoasă. Diferența între cele două categorii este semnificativă statistic, analgezia intravenoasă putând reprezenta un “factor de risc” pentru asocierea mai frecvent cu reacții adverse la analgezice. Hipotensiunea a apărut numai în cazul analgeziei epidurale și greața și vărsăturile au apărut mai frecvent la analgezia intravenoasă.

11. În acest studiu doar 15% din pacienți au avut complicații postoperatorii și acestea de tipul complicațiilor chirurgicale (10,8%), restul datorate tehnicii analgezice, acestea fiind atribuite în totalitate grupului cu epidurala toracică.

12. Cea mai mare parte a lotului se mobilizează în primele 3 zile, media lotului fiind 2,41 zile, față de 2,49 în sublotul cu intravenoasă și 2,33 în cel cu epidurală, mobilizare tardivă (după 4 zile), predominant la pacienții cu analgezie intravenoasă.

13. Cei mai mulți își restabilesc tranzitul intestinal pentru gaze în primele 4 zile durată medie în lot fiind de 3,12 zile, față de 2,93 media în sublotul cu analgezie epidurală și 3,33 în sublotul cu analgezie intravenoasă, cu reluare tardivă dublă la cei cu analgezie intravenoasă, așadar o diferență semnificativă statistic, ceea ce indică faptul că tipul de analgezie administrată poate influența semnificativ durata de timp în care s-a produs reluarea tranzitului intestinal pentru gaze, o analgezie intravenoasă reprezentând un "factor" care ar putea conduce la un tranzit pentru gaze întârziat.

14. Cei mai mulți pacienți și-au reluat tranzitul intestinal pentru materii solide în primele 5 zile, durată medie fiind de 4,8 zile, comparativ cu o medie de 4,66 pentru bolnavii cu epidurală toracică și 5,07 pentru cei cu intravenoasă, reluarea tardivă a defecației, după cea de a 6-a zi, apare mai ales în sublotul cu analgezie intravenoasă

15. Cei mai mulți pacienți (74%) au avut o spitalizare cuprinsă între 8 și 14 zile, durată medie fiind de 10,51 zile, față de o medie de 10,4 zile în sublotul cu analgezie epidurală și 10,64 zile în sublotul cu intravenoasă, tipul analgeziei neinfluențând durata spitalizării.

#### ***Concluzia finală. Originalitatea studiului.***

***Această cercetare amplă, complexă, referitoare la eficacitatea analgeziei postoperatorii în scopul refacerii rapide, fără complicații a pacienților cu risc, este mai puțin menționată în literatură.***

***Studiul comparativ vizând analgezia epidurală toracică și intravenoasă a evidențiat superioritatea analgeziei epidurale datorită calității superioare a analgeziei, a reluării mobilizării și tranzitului intestinal mai precoce.***



## 6. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Ballantyne JC, Carr DB, de Ferranti S, et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 1998; 86: 598-612.
2. Beattie WS, Badner NH, Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2001 Oct;93(4):853-8.
3. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA Jr, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA*. 2003 Nov 12;290(18):2455-63.
4. Carli F, Mayo N, Klubien K, Schricker T, Trudel J, Belliveau P: Epidural analgesia enhances functional exercise capacity and health-related quality of life after colonic surgery: results of a randomized trial. *Anesthesiology*. 2002;97:540-549.
5. Craig AD. Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annu Rev Neurosci*. 2003;26:1-30.
6. Gendall KA, Kennedy RR, Watson AJ, Frizelle FA. The effect of epidural analgesia on postoperative outcome after colorectal surgery. *Colorectal Dis*. 2007 Sep;9(7):584-98; discussion 598-600.
7. Golster M. Seven years of patient-controlled epidural analgesia in a Swedish hospital: a prospective survey. *EJA*. 2014 Nov 31;(11):589-596.
8. Gramigni E, Bracco D, Carli F. Epidural analgesia and postoperative orthostatic haemodynamic changes. *Eur J Anaesthesiol*. 2013 Jul;30(7):398-404.
9. Iliescu L. Prospective study comparing locoregional epidural analgesia with intravenous analgesia after major abdominal surgery. *Arch of the Balk Med Un*. 2011;46(4):274-279.
10. Kehlet H, Dahl JB. The Value of "Multimodal" or "Balanced Analgesia" in Postoperative Pain Treatment. *Anesth Analg*. 1993 Nov;77(5):1048-56.
11. Kirchhoff P, Clavien P A, Hahnloser D. Complications in colorectal surgery: risk factors and preventive strategies. *Patient Safety in Surgery*. 2010;4:5doi:10.1186/1754-9493-4-5.
12. Marret E, Remy C, Bonnet F, Postoperative Pain Forum Group. Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery. *The British Journal of Surgery*. 2007;94(6):665-73.
13. Paul JE, Bucklez N, McLean RF et al. Hamilton Acute Pain Service safety study. Using root cause analysis to reduce incidence of adverse events. *Anesthesiology* 2014; 120:97-109.
14. Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS, Silbert BS, Peyton PJ, Parsons RW, Collins KS; MASTER. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet*. 2002 Apr 13;359(9314):1276-82.
15. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T and MacMahon S. Reduction Of Postoperative Mortality And Morbidity With Epidural Or Spinal Anaesthesia: Results From Overview Of Randomised Trials. *BMJ*. 2000 Dec 16;321(7275):1493-1497.