

Analgesia Preemptiva *

Preemptive Analgesia

João Batista Santos Garcia, TSA¹, Adriana Machado Issy, TSA², Rioko Kimiko Sakata, TSA²

RESUMO

Garcia JBS, Issy AM, Sakata RK - Analgesia Preemptiva

Justificativa e Objetivos - O controle da dor pós-operatória tem sido muito investigado nas últimas décadas, quando se verificou que a analgesia pós-operatória era inadequada. O termo "preemptiva" implica em uma forma de analgesia que, iniciada antes do estímulo doloroso ser gerado, previne ou diminui a dor subsequente. Este estudo tem como objetivo uma atualização sobre analgesia preemptiva possibilitando novas alternativas para o tratamento da dor pós-operatória.

Conteúdo - A analgesia preemptiva foi recomendada para prevenir a dor causada por mudanças no sistema nervoso central durante o ato operatório, devido à não supressão da condução do estímulo doloroso para o encéfalo. Vários estudos tanto laboratoriais como clínicos têm sido realizados com o intuito de demonstrar efeito preemptivo de métodos de analgesia, porém os resultados ainda são discutíveis e conflitantes.

Conclusões - Apesar de existir algumas evidências clínicas do efeito da analgesia preemptiva, há necessidade de mais estudos para elucidar o real valor desse tipo de analgesia no controle da dor pós-operatória.

UNITERMOS - ANALGESIA, Preemptiva

SUMMARY

Garcia JBS, Issy AM, Sakata RK - Preemptive Analgesia

Background and Objectives - Postoperative pain control started to be more investigated in the last decade, when it has been observed that postoperative analgesia was inadequate. The word preemptive implies a type of analgesia which, induced before pain stimulation, prevents or minimizes subsequent pain. This study is an update on preemptive analgesia and provides new alternatives for postoperative pain relief.

Contents - Preemptive analgesia is recommended to prevent pain caused by central nervous system changes during surgery in consequence of the non-suppression of painful stimuli conduction to the brain. Many experimental studies in animals and humans have been performed to show a preemptive effect, but results are still unclear.

Conclusions - Although some clinical evidences of the effects of preemptive analgesia, more studies are needed to determine the real value of this type of analgesia in controlling postoperative pain.

KEY WORDS - ANALGESIA, Preemptive

INTRODUÇÃO

O controle da dor pós-operatória tem gerado muito interesse, especialmente nas últimas décadas, quando se verificou que a analgesia pós-operatória era feita de maneira inadequada, apesar dos avanços no entendimento da fisiologia da dor, do mecanismo de ação e do desenvolvimento de sistemas sofisticados de administração de medicamentos, constatando-se a necessidade de progresso nessa área¹⁻³.

Dentro desse contexto, algumas modalidades de tratamento têm sido discutidas, como a analgesia preemptiva. O termo "preemptiva" implica uma forma de analgesia que, iniciada

antes do estímulo doloroso ser gerado, previne ou diminui a dor subsequente.

O conceito de analgesia preemptiva foi formulado inicialmente na primeira década do século XX, quando foi recomendada a associação de anestesia regional à geral para prevenir a dor causada por mudanças no sistema nervoso central durante o ato operatório, devido à não supressão da condução do estímulo doloroso para o encéfalo⁴. Essa idéia foi reavivada por Woolf⁵ que, ao estudar animais submetidos a estímulos nociceptivos intensos, observou que eram geradas alterações sensoriais (dor contínua, aumento de sensibilidade dolorosa e dor em resposta a estímulos não dolorosos), posteriormente explicadas, não apenas por mudanças ocorridas através de mecanismos periféricos, mas também por mudanças (hiperexcitabilidade) na atividade da medula espinhal.

Wall⁶, em um editorial, divulga esse conceito ao discutir o bloqueio da aferência nociceptiva produzida pela manipulação cirúrgica e o tratamento analgésico iniciado antes do estímulo nocivo. Discute um estudo feito em pacientes submetidos a procedimentos ortopédicos sob diferentes formas de anestesia (geral, geral precedida pela administração de opióide, local, local precedida pela administração de opióide), em que se verificou que o tempo para necessidade de analgésicos no pós-operatório foi progressivamente maior com o uso de opióide, de anestesia local e da associação de ambos⁷. Com anestesia geral superficial, a medula espinhal receberia uma grande estimulação, o que não aconteceria com a anestesia regional. Este estudo mostra que há vanta-

* Recebido da (Received from) Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da Universidade Federal de São Paulo da Escola Paulista de Medicina (UNIFESP- EPM), São Paulo, SP

1. Professor Adjunto de Anestesiologia da Universidade Federal do Maranhão, São Luiz, MA

2. Professora Adjunta da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da UNIFESP- EPM

Apresentado (Submitted) em 06 de fevereiro de 2001

Aceito (Accepted) para publicação em 19 de março de 2001

Correspondência para (Mail to):

Dra. Rioko Kimiko Sakata
R. Três de Maio 61/51 - Vila Clementino
04044-020 São Paulo, SP

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2001

gem na prevenção do bombardeio de estímulos ao sistema nervoso central durante operações, que poderia ser obtida através do uso de bloqueios neurais ou da combinação destes com anestesia geral. O mesmo autor discute outro estudo feito em pacientes diabéticos com isquemia de membros inferiores, submetidos a amputação⁸. Um grupo recebeu bupivacaína associada à morfina por via peridural lombar, três dias antes da amputação, mantendo a analgesia até o ato operatório, enquanto o outro grupo permaneceu com dor pré-operatória. Nenhum paciente do grupo que recebeu bloqueio peridural prévio apresentou dor fantasma seis meses após a operação; ao contrário, 5 dos 13 pacientes do grupo controle apresentaram a síndrome. Diferenças semelhantes foram observadas também 12 meses depois da operação. Esses dados demonstraram que haveria a possibilidade do efeito analgésico pré-operatório se prolongar mesmo sem a manutenção da medicação.

Em estudo experimental, Woolf e col.⁹ descreveram que, uma vez estabelecida a hiperexcitabilidade dos neurônios medulares, doses muito altas de morfina são necessárias para bloquear esse estado, ao passo que, com pequenas doses administradas antes que os estímulos cheguem ao sistema nervoso central, obtém-se supressão da excitabilidade. Essas informações mostraram que o tratamento pré-operatório da dor poderia prevenir um estado de hiperexcitabilidade da medula espinhal¹⁰.

A proposta da analgesia preemptiva é prevenir ou diminuir o desenvolvimento de qualquer "memória" que a dor causaria no sistema nervoso central, resultando como consequência¹¹ menor necessidade de analgésico.

A partir da definição de que analgesia preemptiva é uma intervenção pré-operatória que previne ou diminui a dor pós-operatória, a diferença entre os resultados de analgesia feita antes e após o início de uma operação evidenciaria um efeito preemptivo. Entretanto, a maior ênfase não deve ser dada apenas ao momento do início do tratamento, mas ao fenômeno fisiopatológico que deve ser prevenido: a alteração do processamento sensorial¹².

Fica claro que resultados obtidos através de intervenções pré-operatórias ou pré-incisionais que não sejam capazes de prevenir as alterações centrais, não devem ser considerados preemptivos, pois preemptivo não quer dizer apenas "anterior"¹³.

SENSIBILIZAÇÃO PERIFÉRICA

A dor resulta da ativação de receptores periféricos (nociceptores) de limiar alto, por estímulos térmicos, químicos ou mecânicos, potencialmente lesivos. A informação dessa agressão é transmitida ao sistema nervoso central, através de fibras nervosas do tipo A δ e C que em seu maior contingente¹⁴⁻¹⁷ se dirigem para a medula espinhal, através da raiz dorsal.

Quando o estímulo é muito intenso e prolongado, ocorre lesão tecidual que causa liberação de substâncias responsáveis pela resposta inflamatória, podendo durar horas ou

dias. A persistência das lesões periféricas pode causar modificações, direta ou indiretamente, no sistema nervoso¹⁴.

A dor que se segue à manipulação cirúrgica normalmente provoca mudanças na sensibilidade das fibras nervosas, o que caracteriza o fenômeno de sensibilização periférica. Esse fenômeno se manifesta por aumento na atividade espontânea neuronal, diminuição do limiar necessário para ativação dos nociceptores e aumento da resposta a estímulos supraliminares. A sensibilização dos nociceptores aferentes primários provoca hiperalgesia, que é definida como uma resposta exagerada aos estímulos dolorosos. Há a hiperalgesia primária, que ocorre dentro dos limites da área de lesão tecidual e a hiperalgesia secundária, que ocorre nas circunvizinhanças da lesão. Uma proporção de aferentes primários não mielinizados normalmente não são sensíveis a estímulos térmicos e mecânicos intensos, entretanto em presença de sensibilização tornam-se responsivos. São os chamados nociceptores silentes, que passam a responder de maneira intensa, mesmo a estímulos não nociceptivos^{14-16,18}.

A resposta inflamatória que ocorre após a lesão do tecido levando à sensibilização periférica é caracterizada por liberação de substâncias tanto das células do tecido lesado como das células inflamatórias, como mastócitos, macrófagos e linfócitos. Ocorrem mudanças na permeabilidade vascular e no fluxo sangüíneo local, ativação e migração de células do sistema imunológico e mudanças na liberação de fatores tróficos e de crescimento pelos tecidos próximos. Há liberação de cininas (principalmente a bradicinina) e de ácido aracdônico que, sob ação da cicloxigenase e da lipoxigenase, origina prostaciclina, prostaglandinas, tromboxana e leucotrienos. A liberação de prostaglandinas, principalmente PGE₂ provoca diminuição do limiar de excitabilidade dos nociceptores. Há ainda liberação de mediadores como potássio, serotonina, substância P, histamina, e citocinas (IL-1, IL-6, IL-8 e TNF α). Embora alguns mediadores possam agir diretamente nos canais iônicos das membranas, alterando a permeabilidade e a excitabilidade celular, a grande maioria age indiretamente pela ativação de receptores de membrana que estão usualmente, mas não exclusivamente, acoplados a segundos-mensageiros, ativando cinases específicas com fosforilação de canais iônicos de membrana^{16,18}.

O processo inflamatório está relacionado a manifestações antinociceptivas de opióides na periferia, caracterizando um mecanismo de modulação inibitória. Estudos mostram que a ação do opióide é maior na presença de inflamação. Associado a esse fato, detectou-se concentração significativa de β -endorfinas e metencefalinas em células do sistema imunológico (linfócitos T e B, monócitos e macrófagos) que infiltram a região de inflamação, bem como peptídeos do tipo pró-dinorfina e pró-enkefalina em gânglios sensoriais e terminais nervosos periféricos. Adicionalmente, durante a resposta inflamatória, parece haver aumento da síntese de receptores opióides e estimulação do transporte axonal de receptores para a periferia^{18,19}.

SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL

Com a estimulação persistente dos nociceptores, observa-se redução do limiar de sensibilidade, fazendo com que estímulos normalmente não dolorosos resultem em dor (alodínia), além do aparecimento de dor espontânea, hiperalgesia primária e secundária, que podem persistir mesmo após a resolução da lesão tecidual. Isso sugere que a sensibilização periférica não é responsável por todas estas mudanças, devendo haver um envolvimento significativo do sistema nervoso central nesse processo, caracterizando o fenômeno de sensibilização central^{14,17,20}.

O sistema nervoso central apresenta mudanças estruturais e funcionais, denominadas de plasticidade, com adaptações positivas (apropriadas às mudanças do meio) ou negativas (anormalidade de função)^{10,14,15,17,20,21}.

A sensibilização central é desencadeada por impulsos sensoriais transmitidos através de fibras amielínicas C, que terminam nas camadas mais superficiais do corno posterior da medula espinhal. Essa sensibilização se caracteriza por atividade espontânea aumentada, redução de limiar ou aumento na responsividade a impulsos aferentes, descargas prolongadas após estímulos repetidos e expansão dos campos receptivos periféricos de neurônios do corno dorsal. Cabe ressaltar que essas mudanças na medula espinhal resultam em hipersensibilidade de mecanorreceptores de baixo limiar (que normalmente não produzem dor), fazendo com que a sensação dolorosa possa ser conduzida através de fibras sensoriais A β . Além do componente medular, há evidências de que lesões periféricas também possam induzir plasticidade em estruturas supra-espinhais, afetando a resposta à dor^{17,20,22}.

Para que ocorram alterações no corno dorsal da medula, é necessário que a ativação dos aferentes primários de pequeno diâmetro resultem na liberação de neuropeptídeos (substância-P, neurocinina-A, somatostatina e peptídeo geneticamente relacionado à calcitonina) e de aminoácidos excitatórios (glutamato e aspartato). Essas substâncias estão relacionadas à geração de potenciais pós-sinápticos excitatórios, que podem ser lentos (produzidos pelas fibras amielínicas C, podendo durar até 20 segundos) e rápidos (produzidos pelas fibras A de baixo limiar de excitabilidade, durando milissegundos)²³.

Os potenciais pós-sinápticos excitatórios rápidos geram correntes iônicas de curta duração para dentro da célula e são mediados pela ação do glutamato via receptores AMPA (ácido alfa-amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxasolpropiónico), ligados a canal iônico de sódio e receptores metabotrópicos, ligados à proteína-G e fosfolipase-C da membrana, que são conhecidos como receptores não-NMDA (N-metil-D-aspartato). Os potenciais pós-sinápticos excitatórios lentos podem também ocorrer via receptores AMPA, mas seu mecanismo de geração mais consistente é através da ação do glutamato sobre receptores NMDA e da ação de taquicininas, como a substância-P e neurocinina-A. Há três tipos de receptores para as taquicininas: neurocinina-1 (NK₁), neurocinina-2 (NK₂) e neurocinina-3 (NK₃), sendo todos pós-sinápti-

cos, acoplados à proteína G e localizados nas lâminas I, II e X do corno dorsal medular. A substância-P age preferencialmente via NK₁ e a neurocinina-A, via NK₂^{14,15,17,23,24}.

A duração prolongada dos potenciais lentos permite que, durante estímulos repetitivos dos aferentes, esses potenciais possam ser somados temporalmente, produzindo um aumento cumulativo na despolarização pós-sináptica (poucos segundos de impulsos pelas fibras C resulta em vários minutos de despolarização). Esse aumento progressivo na descarga do potencial de ação às estimulações repetidas é conhecido como o fenômeno de *wind up*. Para que esse fenômeno ocorra é necessário que haja a ativação dos receptores NMDA. As condições necessárias para ativação desses receptores são complexas e envolvem além de sua ligação ao glutamato, a remoção do íon magnésio (que normalmente bloqueia o canal) e a ação moduladora de taquicininas. O deslocamento do magnésio acontece quando há despolarização prolongada e repetitiva da membrana (efeito voltagem-dependente), permitindo a passagem de cálcio para o interior da célula. Se os estímulos através das fibras C forem mantidos com frequência e intensidade adequadas, o receptor NMDA ficará ativado e o resultado disso será amplificação e prolongamento das respostas implicadas na hiperalgesia^{20,23,25}.

As taquicininas têm um papel proeminente na potencialização das respostas mediadas pelos receptores NMDA. A substância P e a neurocinina-A ativam seus receptores NK₁ e NK₂, havendo como consequência aumento de diacilglicerol (DAG) e formação de inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃). Na presença de fosfatidilserina e de cálcio (em concentrações intracelulares próximas às condições de repouso), o DAG causa ativação da proteína-quinase C (PKC). Esta é translocada do citoplasma para a membrana, fosforilando proteínas, inclusive os receptores NMDA. A fosforilação dos receptores NMDA muda a cinética de ligação do íon magnésio, deslocando-o e facilitando assim, a entrada de cálcio para dentro da célula. O aumento do cálcio intracelular tem um efeito adicional na ativação de PKC. A formação de IP₃ pode causar liberação de cálcio das vesículas intracelulares e induzir mais ativação de PKC, formando um ciclo de ativação do receptor NMDA (*feedback* positivo). Assim, grandes quantidades de cálcio no citoplasma podem ser geradas não somente através de um mecanismo voltagem-dependente, mas também de outro relacionado a receptores de neurocininas^{20,26}.

O aumento do cálcio tem outras consequências, como a ativação da enzima óxido nítrico-sintetase (NOS) e a estimulação da transcrição de protooncogenes (genes reguladores do processo transcricional de DNA). A NOS acarreta produção de óxido nítrico (NO), que agindo como segundo mensageiro, via GMPc, ativa proteinocinasas que, como descrito anteriormente, são responsáveis pela fosforilação e ativação de canais iônicos. Além disso, o NO difunde-se de maneira retrógrada para o terminal pré-sináptico onde estimula ainda mais a liberação de glutamato^{26,27}.

Os protooncogenes *c-fos* e *c-jun*, também chamados genes precoces, são originariamente descritos como uma classe de genes expressos nas células do sistema nervoso central

de forma rápida e transitória após várias formas de estimulação. Após o estímulo doloroso segue-se uma mudança na expressão de genes no corno dorsal da medula espinhal que pode durar várias horas; entretanto, após estímulos não dolorosos observa-se apenas um efeito limitado na transcrição de genes, sugerindo que são as fibras A δ e C responsáveis pela mediação dos efeitos centrais da transcrição genética. O produto protéico da transcrição (Fos) é encontrado em neurônios das lâminas I, II e V da medula espinhal (que são áreas sabidamente receptoras de fibras nervosas que conduzem a dor) e tem ação sobre a expressão de outros genes. Há fortes evidências sugerindo que os genes pré-prodinorfina e pré-proencefalina são alvos de ação de Fos, o que gera a síntese de dinorfina e encefalina. Encefalina produz tipicamente efeitos anti-nociceptivos e podem estar relacionados a mecanismos que minimizem neuroplasticidade e hiperalgesia. Por outro lado, dinorfina tem um efeito complexo, pois produz excitação direta neuronal (causando hiperalgesia) e antinocicepção (por um mecanismo de *feedback* negativo nos neurônios contendo dinorfina). Essas observações levam a crer que a ativação de Fos pode interagir diretamente com sistemas opióides endógenos na medula. Além disso, esses genes ativam a transcrição de ARN mensageiros controladores da síntese de proteínas fundamentais ao funcionamento do neurônio, como receptores do glutamato (aumentando sua densidade na membrana e tornando o neurônio mais sensível ao glutamato), canais iônicos (aumentando a sua excitabilidade) e enzimas como fosforilases e proteínocinasas. Como essas mudanças causam alteração da expressão fenotípica, elas são duradouras e eventualmente permanentes, tornando esses neurônios hipersensíveis por longos períodos^{20,27}.

A partir dos dados citados acima, é coerente pensar que antagonistas dos receptores NMDA, de neurocininas e da geração de Fos tenham um papel protetor, bloqueando o desenvolvimento e manutenção da sensibilização central. A administração dessas substâncias antes do estímulo doloroso, teria, então, efeito preemptivo. Antagonistas dos receptores NMDA como ácido aminofosfonoaléico (AP5), disocilpina (MK-801), cetamina, dextrometorfano e outros têm sido testados em modelos animais e em humanos, mostrando uma ação redutora nos fenômenos de sensibilização central e de *wind up*. Os opióides e os anestésicos locais também teriam uma ação semelhante, tendo sido inclusive demonstrada redução da geração de Fos com esses fármacos. Agonistas α_2 , como a medetomidina, também têm efeito supressor de Fos na medula espinhal quando usada de forma preemptiva. Com esses resultados promissores, há um redimensionamento de estratégias para um melhor controle da dor^{25,27-31}.

É importante explicitar que, apesar das semelhanças, *wind up* e sensibilização central são fenômenos diferentes. Uma grande diferença é que *wind up* não persiste após o estímulo que o condiciona, enquanto a sensibilização central é duradoura. Outro aspecto a ser considerado é que a sensibilização central está freqüentemente associada a um aumento das respostas evocadas pelas fibras A, o que não parece ocorrer durante *wind up*, sugerindo que este fenômeno por si

não é suficiente para produzir todas as características observadas na sensibilização como o aumento do impulso aferente pelas fibras C, expansão de campos receptivos e recrutamento de sinapses previamente não efetivas³².

A sensibilização central pode ocorrer na ausência de *wind up*, uma vez que haja elevação do cálcio intracelular, mesmo sem qualquer mudança no potencial de ação. *Wind up* ocorre em uma situação muito particular e artificial, em resposta a estímulos lentos e repetidos. Sensibilização central é mais abrangente, e pode ser produzida por ativação não sincronizada de aferentes da pele, articulações, músculos ou vísceras por irritantes químicos ou como conseqüência de processo inflamatório, sendo que nenhum destes produz um modelo de aumento progressivo de descarga de potencial de ação. *Wind up* é um fenômeno implicado nos mecanismos que produzem dor, e não deve ser considerado equivalente à sensibilização central³³.

ESTUDOS EXPERIMENTAIS

Vários estudos em animais têm sido realizados no intuito de demonstrar efeito preemptivo de métodos de analgesia. Os modelos experimentais mais freqüentemente utilizados (principalmente em ratos) usam o estímulo doloroso desencadeado pela injeção de formalina (na grande maioria), capsaicina ou carragenina e de lesões térmicas ou mecânicas.

O teste da formalina é extensivamente usado, sendo caracterizado por duas fases de dor. A fase inicial (fase 1) é imediata e dura em torno de cinco minutos; a fase seguinte (fase 2) começa aproximadamente 15 minutos depois da injeção e dura de 60 a 90 minutos. A fase 1 parece ser causada predominantemente pela ativação de fibras C, enquanto a fase 2 seria resultado de sensibilização central, mediada por aminoácidos excitatórios, como glutamato^{34,35}.

Dickenson e col.³⁶ administrando um agonista de receptores μ , Tyr-D-AlaGlyMetPheGly-ol (DAGO), via subaracnóidea, antes ou depois da injeção de formalina, observaram que o pré-tratamento leva à supressão das fases 1 e 2, sendo esse efeito revertido por naloxona. O tratamento depois da formalina não causou supressão da fase 2. Resultados semelhantes a este estudo foram obtidos por Yamamoto e col.³⁷, ao compararem os efeitos de morfina e de MK-801 (antagonista NMDA), também via subaracnóidea e administrados antes e depois de formalina. Entretanto, outros autores investigaram o mesmo modelo de teste, observaram que a administração de grandes doses de morfina subaracnóidea, imediatamente após a formalina, produz inibição da fase 2 idêntica à injeção de morfina subaracnóidea antes da formalina³⁸.

Abram e col.³⁹, estudaram o efeito de agentes inalatórios e de morfina subaracnóidea, usando o teste de formalina, confirmam estudos anteriores em relação ao pré-tratamento com o opióide, havendo redução da fase 2, que foi mais acentuada com a adição de isoflurano. O uso isolado deste produziu apenas discreta diminuição da sensibilização, mesmo com concentrações maiores. Com a adição de óxido nítrico ao isoflurano houve evidente diminuição da sensibilização.

Goto e col.⁴⁰ administraram óxido nítrico em concentrações de 30 a 75% antes da injeção de formalina, observando supressão dose-dependente da atividade da fase 2, revertida parcialmente pela naloxona. Nesse estudo, não foi possível demonstrar ação preemptiva com o uso de halotano, que ainda antagonizou os efeitos do óxido nítrico.

O'Connor e col.⁴¹ investigaram uma possível ação preemptiva de agentes venosos, como tiopental e propofol, sendo que o primeiro não teve efeito sobre a sensibilização central e o segundo demonstrou supressão significativa. Contrariamente, outros autores relataram analgesia preemptiva com pentobarbital, mas não observaram nenhum efeito analgésico com o propofol⁴². Mais conflitantes ainda são os dados de Gilron e col.⁴³ que demonstraram ação preemptiva com o uso de alfaxolona, mas não com propofol e pentobarbital. Yashpal e col.⁴⁴ obtiveram efeito preemptivo usando lidocaína espinhal antes da injeção de formalina 2,5% em ratos, o que não ocorreu nos animais que receberam concentrações maiores de formalina. Quando acrescentaram morfina e pentobarbital por via venosa, não observaram diferença significativa entre as administrações antes ou após a injeção de formalina 5%.

Brennan e col.⁴⁵ examinaram o efeito da administração espinhal de bupivacaína associada à morfina antes ou depois da incisão cirúrgica em ratos, não observando diferença significativa entre os grupos.

Por ser um antagonista não competitivo de receptores NMDA, a cetamina tem sido usada no intuito de verificar uma possível ação preemptiva. Hartrick e col.⁴⁷ verificaram que o uso subaracnóideo de cetamina em ratos, em um modelo de dor neuropática, retarda o desenvolvimento de hiperalgisia, mas não previne o seu aparecimento⁴⁶. No entanto, o uso venoso de 10 mg.kg⁻¹ de cetamina antes da injeção de formalina mostrou significativo efeito preemptivo.

Esses estudos experimentais têm apresentado informações importantes, servindo como apoio para a realização de estudos clínicos.

ESTUDOS CLÍNICOS

Vários pesquisadores têm realizado estudos clínicos sobre a possibilidade de prevenir a sensibilização, tentando, através da analgesia preemptiva, melhorar a qualidade da analgesia pós-operatória. Entretanto, o método e o desenho de muitos deles não seguem o modelo de uma intervenção que, feita antes do início do estímulo doloroso, tenha efeito significativamente maior quando comparada com a mesma intervenção feita após o início da dor, pela mesma via e com a mesma dose.

Alguns autores comparam um grupo que recebe um tratamento pré-operatório com outro grupo sem tratamento, enquanto outros comparam a administração prévia de um analgésico com a administração do mesmo antes e depois do estímulo, tornando impossível avaliar se uma conduta analgésica feita antes do início das operações é mais, menos ou tão efetiva quanto à mesma terapêutica realizada depois.

Os estudos incluídos nesta revisão são os que seguem o modelo descrito por McQuay, comparando grupos que receberam medicação e/ou técnicas feitas antes da incisão com outros que receberam os mesmos procedimentos após o início do trauma¹¹, conforme ilustra a figura 1.

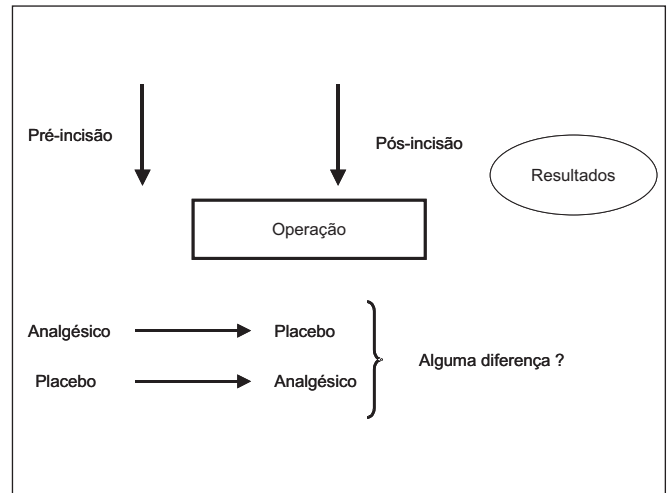


Figura 1 - Esquema de Administração de Analgésico Pré e Pós-Incisional

Os estudos abordam o uso de anestésicos locais, opióides, antagonistas do receptor NMDA e combinações destes (multimodal), além dos antiinflamatórios não hormonais (AINH).

ANESTÉSICOS LOCAIS

Os modelos clínicos que utilizam anestésicos locais podem ser divididos de acordo com a via de sua administração: peridural ou subaracnóidea, bloqueio de nervos periféricos ou infiltrações locais.

Peridural

Realizando bloqueios sacrais com bupivacaína a 0,25% (0,5 ml.kg⁻¹) antes do início ou no término da operação em 40 crianças submetidas a procedimentos ambulatoriais, Rice e col.⁴⁸ observaram que não houve diferença significativa na escala de avaliação de dor e na necessidade de complementação analgésica. Gunter e col.⁴⁹, usando um modelo semelhante em 24 crianças submetidas à correção de hipospádia e Ho e col.⁵⁰ em 60 crianças submetidas a operações ambulatoriais (herniorrafias, orquidopexia, etc) também não observaram efeito preemptivo quando compararam a injeção peridural sacral antes ou após a incisão.

Diferentemente dos estudos anteriores, Kundra e col.⁵¹ obtiveram efeito preemptivo em 60 crianças submetidas à herniorrafia com bupivacaína a 0,25% associada à morfina (0,02 mg.kg⁻¹), administrados por via peridural sacral antes da operação. Os escores de dor, o consumo e o tempo necessário para requisição de analgésicos foram menores.

Em pacientes submetidos à histerectomia abdominal ou mio-mectomia, Pryle e col.⁵² utilizaram 15 ml de bupivacaína a 0,5% com adrenalina, por via peridural antes do início das operações ou no final das mesmas, avaliando a dor pelo consumo de morfina, pela escala analógica visual (EAV) e pela escala verbal. Não houve diferença significativa entre os dois grupos na avaliação dos parâmetros citados. No mesmo tipo de operação, Dakin e col.⁵³ administraram 15 mg de bupivacaína hiperbárica a 0,5%, por via subaracnóidea antes ou depois do início do trauma operatório, com bloqueio sensorial de T₃ a S₅, não obtendo efeito preemptivo. No entanto, ao administrar 15 ml de bupivacaína a 0,5%, por via peridural em pacientes submetidos a operações abdominais, Katz e col.⁵⁴ verificaram que os escores de dor pelo Questionário de McGill e o consumo de morfina foram menores no grupo que recebeu a medicação antes do início da incisão cirúrgica. Aguilar e col.⁵⁵ utilizaram bupivacaína a 0,5% com adrenalina via peridural torácica em pacientes submetidos à ressecção pulmonar, não havendo diferença entre os grupos que receberam medicação antes ou após a incisão, quanto ao consumo de analgésico, à EAV ou à escala verbal, não sendo possível demonstrar o efeito preemptivo.

Bloqueio de Nervos Periféricos

Dierking e col.⁵⁶ compararam a eficácia do bloqueio do nervo ileoinguinal feito em 32 pacientes antes ou depois do início de herniorrafia inguinal, utilizando 50 ml de lidocaína a 0,5% com adrenalina. Avaliaram os pacientes durante 24 horas e no sétimo dia do pós-operatório e não observaram diferença significativa entre os grupos em relação ao tempo necessário para o início da solicitação de analgésicos, ao total de medicação consumida e nos escores de dor pela EAV. Campbell e col.⁵⁷ não observaram diferença na intensidade da dor (Questionário de McGill e EAV) no pós-operatório imediato ou tardio, com bloqueio associado à anestesia geral, quando a injeção do anestésico local era realizada antes ou após a extração do terceiro molar.

Infiltrações

Turner e col.⁵⁸ avaliaram 90 pacientes submetidos à apendicectomia sob anestesia geral. Dois grupos receberam infiltração do local da incisão cirúrgica e da camada muscular subjacente com lidocaína a 1,5% com adrenalina (antes ou depois da incisão) e outro grupo não recebeu infiltração. Não houve diferença significativa na dose total de meperidina para analgesia pós-operatória nem nos escores de dor (EAV) nos três grupos. Dahl e col.⁵⁹ também compararam a eficácia da infiltração do tecido celular subcutâneo usando bupivacaína a 0,25% (1 mg.kg⁻¹), antes ou depois do início de hernioplastia em crianças, não observando efeito preemptivo. De forma contrária, Ejlersen e col.⁶⁰ em estudo de pacientes submetidos à herniorrafia inguinal concluíram que a infiltração de lidocaína a 1% pré-incisional é mais efetiva em aliviar a dor pós-operatória que a pós-incisional. Ke e col.⁶¹ também observaram efeito preemptivo em estudo de mulheres sub-

metidas à laparoscopia diagnóstica que receberam infiltração do local da incisão com bupivacaína a 0,5% antes do estímulu cirúrgico.

Em 120 pacientes submetidos a colecistectomias laparoscópicas, Pasqualucci e col.⁶² utilizaram instilação peritoneal de bupivacaína a 0,5% com adrenalina antes do início da operação ou no final desta. O consumo de analgésicos e a intensidade da dor foram significativamente menores no grupo que recebeu anestésico local antes do início da operação; as dosagens de glicose e de cortisol plasmáticos também foram menores de forma significativa 3 horas após a operação. Contudo, Bouget e col.⁶³, usando um modelo similar, não obtiveram qualquer efeito preemptivo.

OPIÓIDES

Há estudos clínicos envolvendo o uso de opióides administrados através de vias peridural e sistêmica.

Peridural

Dahl e col.⁶⁴ analisaram 32 pacientes submetidas a operações de cólon e que receberam antes da incisão ou no fechamento da pele, igual esquema de *bolus* seguido de infusão de bupivacaína associada à morfina. Não houve diferença significativa na requisição total de analgésico nem nos escores de dor pela EAV e pela escala verbal durante a avaliação pós-operatória, não sendo possível evidenciar efeito preemptivo. Novamente estes autores, ao usarem um esquema semelhante de administração de anestésico local associado a opióide em pacientes submetidos à artroplastia total de joelho, obtiveram os mesmos resultados⁶⁵.

Katz e col.⁶⁶ realizaram estudo em 30 pacientes submetidos à toracotomias administrando infusão de fentanil (4 µg.kg⁻¹) através de via peridural lombar antes da incisão cirúrgica ou depois do início da mesma. Os autores observaram diminuição significativa dos escores de dor e do consumo de morfina no pós-operatório, evidenciando analgesia preemptiva. Também em toracotomias, Gill e col.⁶⁷ conseguiram demonstrar analgesia preemptiva com o uso de morfina por via peridural lombar.

Em pacientes submetidos à laminectomia lombar, Kundra e col.⁶⁸ administraram 3 mg de morfina peridural antes do início da operação ou no final da mesma. Os escores de dor pela EAV, a necessidade de analgesia complementar e o consumo total de morfina no pós-operatório foram significativamente menores no grupo que recebeu a medicação antes da incisão. Além disso, nesse grupo o tempo para necessidade de analgesia pós-operatória foi maior.

Sistêmicos

Richmond e col.⁶⁹ observaram que a administração de 10 mg de morfina por via venosa antes do início de histerectomia reduz o consumo de opióide durante as primeiras 24 horas de pós-operatório, bem como a sensibilidade dolorosa em volta da cicatriz cirúrgica quando comparada à mesma dose administrada ao final da operação. Kiliçkan e col.⁷⁰, também em

pacientes submetidas à histerectomia obtiveram redução do consumo total de morfina, com o uso de $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$ de morfina venosa administrada antes da incisão cirúrgica.

Três estudos avaliando o uso de alfentanil venoso em pacientes submetidas à histerectomia apresentaram resultados diferentes. Tanto no estudo de Mansfield e col.⁷¹, usando $15 \mu\text{g.kg}^{-1}$ tanto no estudo de Wilson e col.⁷², cuja dose foi de $40 \mu\text{g.kg}^{-1}$, não foi possível evidenciar efeito preemptivo. Entretanto, com uma dose maior ($70 \mu\text{g.kg}^{-1}$) Griffin e col.⁷³ obtiveram uma pequena diminuição no consumo de morfina a partir de 48 horas no pós-operatório.

Fassoulaki e col.⁷⁴ utilizaram fentanila ($10 \mu\text{g.kg}^{-1}$) e sufentanil ($1 \mu\text{g.kg}^{-1}$) por via venosa em pacientes submetidas à histerectomia, não observaram efeito preemptivo com a administração destes opióides nas doses mencionadas. Sarantopoulos e col.⁷⁵ confirmam estes resultados estudando isoladamente sufentanil na mesma dose e no mesmo tipo de operação.

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES NMDA

A cetamina tem sido utilizada por vias peridural ou venosa, associada a opióides ou isoladamente. Choe e col.⁷⁶ investigaram 60 pacientes submetidos à gastrectomia sob anestesia geral e que receberam 60 mg de cetamina e 2 mg de morfina via peridural antes do início da operação ou após a retirada do órgão. O tempo necessário para requerer analgésico foi maior e o número de pacientes que necessitaram de complementação analgésica foi menor no grupo pré-cirúrgico. Resultado semelhante foi observado por Wong e col.⁷⁷ em pacientes submetidos à prótese total de joelho que receberam 20 mg de cetamina e 1,5 mg de morfina por via peridural antes ou após a incisão. Por outro lado, Kukuk e col.⁷⁸, ao administrarem 60 mg de cetamina isoladamente por via peridural antes da anestesia ou depois do fechamento do peritônio, em pacientes programados para operações de abdômen superior, não confirmaram efeito preemptivo do método.

Adam e col.⁷⁹ avaliaram 128 mulheres submetidas à mastectomia, sob anestesia geral, em que pequenas doses de cetamina ($0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$) via venosa foram administradas antes ou após o início do procedimento cirúrgico. Não houve diferença significativa para os escores de dor entre os dois grupos e o consumo de morfina foi menor nas duas primeiras horas de pós-operatório no grupo que recebeu a cetamina posteriormente.

O dextrometorfano tem também sido reconhecido como um antagonista de receptores NMDA e, em um estudo de pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica, esse fármaco foi administrado via muscular na dose de 40 mg antes da incisão operatória ou depois da retirada da vesícula, sendo observado um efeito preemptivo⁸⁰.

TÉCNICAS MULTIMODAIS

Rockeman e col.⁸¹ avaliaram o uso de mepivacaína e morfina por via peridural torácica, associados a diclofenaco por via muscular e metamizol por via venosa em 142 pacientes

submetidos a operações abdominais de grande porte. A analgesia pós-operatória consistiu de morfina venosa, com administração controlada pelos pacientes por cinco dias. Uma redução significativa do consumo de morfina foi observada no grupo que recebeu as medicações antes da incisão em relação ao que recebeu as mesmas no final do procedimento.

Espinnet e col.⁸² avaliaram 40 pacientes submetidas à histerectomia que receberam 20 ml de bupivacaína a 0,5% por via peridural torácica e 100 mg de diclofenaco por via retal antes ou depois da incisão. Ao comparar os dois grupos, os autores não evidenciaram efeito preemptivo com o uso da técnica antes da operação.

ANTIINFLAMATÓRIOS

Há vários estudos realizados com antiinflamatórios, como flurbiprofeno, diflunisal, naproxeno, diclofenaco, cetorolaco, piroxicam e tenoxicam, administrados por diferentes vias, em muitos tipos de operações e também em doses variadas. Apesar de ter sido evidenciado efeito preemptivo em alguns trabalhos com o uso desses fármacos, houve um predomínio de resultados negativos⁸³⁻⁹⁴.

Os resultados obtidos com o emprego das mais variadas medicações em relação à analgesia preemptiva são ainda confusos e não conclusivos.

Em um estudo recente, alguns autores verificaram que o tipo de operação pode ser um fator responsável pelos diferentes resultados obtidos com analgesia preemptiva. Administraram morfina peridural em operações de extremidades, mastectomias, gastrectomias, histerectomias, herniorrafias e apendicectomia. A analgesia preemptiva foi evidenciada apenas em operações de extremidades e mastectomias. Em todos os casos em que a analgesia preemptiva foi inefetiva, percebe-se o envolvimento visceral e/ou de peritônio. Esses resultados sugerem que a geração de impulsos nociceptivos provenientes das vísceras e/ou do peritônio seja um fator crítico para a efetividade da analgesia preemptiva. As vísceras abdominais e o peritônio são inervados de forma múltipla tanto por nervos segmentares como por heterossegmentares. Os nervos espinhais segmentares emergem de T₅₋₁₁ (nervos esplâncnicos, via gânglio celíaco), de T_{9-L2} (nervo esplâncnico lombar via gânglios mesentéricos superiores e inferiores) e de S₂₋₄ (nervos parassimpáticos sacrais), enquanto os heterossegmentares espinhais emergem de C₃₋₄ (nervo frênico) e das raízes cranianas (nervo vago). As extremidades e as mamas são inervadas apenas pelos nervos segmentares e os estímulos provenientes dessas áreas podem ser melhor bloqueados por morfina peridural, o que explica a analgesia preemptiva ser evidenciada nessas operações⁹⁵.

Esse estudo também contribuiu para o entendimento de diferenças entre estudos experimentais realizados em animais e estudos clínicos. Na maioria dos experimentos em animais a estimulação dolorosa é feita nas patas ou na cauda, que são áreas inervadas apenas por nervos espinhais segmentares, que podem ser facilmente bloqueados de forma completa.

Considere-se também que a duração da estimulação dolorosa nos estudos animais é de curta duração, pois geralmente é feita com formalina ou carragenina, podendo ser reduzida ou abolida por um único fármaco de maneira mais fácil.

Um outro aspecto a ser ressaltado é o da analgesia preventiva, ou seja, aquela que de forma diferente da preemptiva é feita em qualquer momento (antes, durante ou após a operação), tentando evitar o aparecimento ou diminuir a intensidade da dor. A partir de uma consideração conceitual, talvez o único meio de evitar qualquer indício de sensibilização central seja um bloqueio completo de qualquer dor originada do local da operação desde o início da incisão até a cicatrização final da ferida cirúrgica, pois o estímulo nociceptivo não é produzido apenas no momento da incisão (fase primária), mas também durante a liberação continuada de substâncias químicas e enzimas dos tecidos lesados (fase secundária que se estende até o pós-operatório). Essa abordagem parece impraticável na clínica^{12,96}.

Concluindo, apesar de existirem algumas evidências clínicas do efeito da analgesia preemptiva, há necessidade de mais estudos para elucidar o real valor desse tipo de analgesia no controle da dor pós-operatória.

Preemptive Analgesia

João Batista Santos Garcia, M.D., Adriana Machado Issy, M.D., Rioko Kimiko Sakata, M.D.

INTRODUCTION

The interest in postoperative pain control has increased in recent years, when it was observed that postoperative analgesia was inadequate despite of the advances in understanding pain physiology and action mechanism, and of the development of sophisticated systems for drug administration¹⁻³. For this reason, some treatment modalities, such as preemptive analgesia, are being discussed. The word preemptive implies an analgesia which, induced before the painful stimulus, prevents or minimizes subsequent pain.

The concept of preemptive analgesia was initially described in the first decade of the 20th century, when the association of regional and general anesthesia was recommended to prevent pain caused by central nervous system changes during surgery due to the non-suppression of painful stimuli conduction to the brain⁴. This idea was revived by Woolf⁵ who, after studying animals submitted to severe painful stimuli, observed that sensory changes were generated (continuous pain, pain sensitivity increase and pain in response to non-painful stimuli) and explained not only by changes in peripheral mechanisms, but also by changes (hypersensitivity) in spinal cord activity.

Wall⁶, in an editorial, widens such concept by discussing nociceptive afference blockade caused by surgical manipulation and the analgesic treatment started before the noxious sti-

mulus. He discusses a study in patients submitted to orthopedic procedures under different types of anesthesia (general, general preceded by opioids, local, local preceded by opioids) where it was observed that the time needed for postoperative analgesia was progressively longer with opioids, local anesthesia and the association of both⁷. With superficial general anesthesia the spinal cord received an intense stimulation, which did not happen with regional anesthesia. This study has shown the advantage of preventing stimuli to the central nervous system during surgery, which could be obtained by neural blockers or their association to general anesthesia. The same author discusses another study in diabetes patients with lower limb ischemia and submitted to amputation⁸. One group received lumbar epidural bupivacaine associated to morphine three days before amputation and were kept under analgesia until surgery, while the other group remained with preoperative pain. No patient receiving previous epidural block referred phantom pain six month after surgery; conversely, 5 of the 13 patients in the control group have referred the syndrome. Similar differences were observed 12 months after surgery. These data showed the possibility of prolonged preoperative analgesic effect even without medication.

In an experimental study, Woolf et al.⁹ have described that, once spinal cord neurones hyper-excitation is established, very high morphine doses are needed to block such state, while with low doses administered before the stimuli reaching the central nervous system would suppress excitation. This shows that treating preoperative pain could prevent spinal cord hypersensitivity¹⁰.

The aim of preemptive analgesia is to prevent or minimize any "memory" of pain in the central nervous system, thus resulting in lower analgesic consumption¹¹.

Since preemptive analgesia is a preoperative intervention which prevents or minimizes postoperative pain, the difference in results of analgesia induced before and after the beginning of a surgery would evidence a preemptive effect. However, emphasis should not be placed only on the time when the treatment is started, but also on the pathophysiological phenomenon to be prevented: sensory processing changes¹².

It is clear that results obtained by preoperative or pre-incisional interventions unable to prevent central changes should not be considered preemptive because preemptive doesn't mean simply "previous"¹³.

PERIPHERAL SENSITIZATION

Pain is a consequence of high threshold peripheral receptors activation (nociceptors) by potentially noxious thermal, chemical or mechanical stimuli. This information is transmitted to the central nervous system by A δ and C fibers which, in their vast majority¹⁴⁻¹⁷, enter into the spinal cord through the dorsal root.

When the stimulus is very severe or prolonged there is tissue injury which releases substances responsible for the inflammatory response that may last for hours or days. Peripheral

injury persistence may cause direct or indirect nervous system changes¹⁴.

Postsurgical pain changes nervous fibers sensitivity, characterizing the peripheral sensitization phenomenon, manifested by spontaneous neuronal activity increase, nociceptors activation threshold decrease and increase in supraliminal stimuli response. Primary afferent nociceptors sensitization causes hyperalgesia, which is defined as an exaggerated response to painful stimuli. There is the primary hyperalgesia, occurring within tissue injury limits and the secondary hyperalgesia, occurring around the injury. A number of non-myelinated primary afferents are in general insensitive to intense thermal and mechanical stimuli, but become responsive in the presence of sensitization. They are called silent nociceptors and intensively respond even to non-nociceptive stimuli^{14-16,18}.

The inflammatory response after tissue injury leading to peripheral sensitization is characterized by the release of substances both by injured tissue cells and inflammatory cells, such as mastocytes, macrophages and lymphocytes. There are changes in vascular permeability and local blood flow, activation and migration of immune system cells and changes in trophic and growth factors release by adjacent tissues. There is the release of kinins (especially bradykinin) and arachidonic acid which, under the action of cyclooxygenase and lipoxygenase, give origin to prostacyclins, prostaglandins, thromboxane and leucotriens. Prostaglandins release, especially PGE₂, decreases nociceptors excitation thresholds. There is also the release of mediators, such as potassium, serotonin, P substance, histamine and cytokines (IL-1, IL-6, IL-8 and TNF α). Although some mediators may directly act on membrane ion channels changing cell permeability and excitability, the vast majority has an indirect action by activating membrane receptors which are usually, but not exclusively, coupled to second-messengers, activating specific kinases with membrane ion channels phosphorylation^{16,18}.

The inflammatory process is related to peripheral opioid antinociceptive actions, characterizing an inhibition modulation mechanism. Studies have shown that the action of opioids is more intense in the presence of inflammation. Associated to this fact, significant β -endorphins and met-enkephalins concentrations were detected in immune system cells (T and B lymphocytes and macrophages) infiltrating the inflammation site, as well as pro-dorphin and pro-enkephalin peptides in sensory ganglia and peripheral nervous terminals. Moreover, it seems to be an increase in opioid receptors synthesis and stimulation of their axonal transport to the periphery during the inflammatory response^{18,19}.

CENTRAL SENSITIZATION

Persistent nociceptors stimulation decreases sensitivity thresholds and normally non-painful stimuli end up resulting in pain (alodinia), in addition to spontaneous pain, primary and secondary hyperalgesia which may persist even after tissue healing. This suggests that peripheral sensitization is not responsible for all those changes and that there must be a

significant central nervous system involvement in this process, characterizing central sensitization^{14,17,20}. The central nervous system presents structural and functional changes, called plasticity, with positive (adequate to changes in the environment) or negative (function abnormality) adaptations^{10,14,15,17,20,21}.

Central sensitization is triggered by sensory impulses transmitted by C amyelinic fibers that ending in the spinal cord most superficial layers. This sensitization is characterized by increased spontaneous activity, threshold decrease or responsiveness increase to afferent impulses, prolonged discharges after repeated stimuli and peripheral expansion of spinal cord dorsal horn neurons receptive fields. It is worth stressing that those spinal cord changes result in hypersensitivity of low threshold mechano-receptors (which normally do not cause pain) allowing pain to be conducted through sensory A β fibers. In addition to the spinal cord component, there are evidences that peripheral injuries may also induce plasticity in supra-spinal structures affecting response to pain^{17,20-22}.

To produce dorsal horn changes, it is necessary that the activation of small primary afferents result in the release of neuropeptides (substance P, neurokinin-A, somatostatin and peptides genetically related to calcitonin) and excitatory aminoacids (glutamate and aspartate). Such substances are responsible for the generation of post-synaptic excitatory potentials which may be slow (produced by amyelinic C fibers and lasting up to 20 seconds) or fast (produced by low excitability threshold A fibers and lasting for milliseconds)²³.

Fast post-synaptic excitatory potentials generate short duration ion currents inside the cells and are mediated by glutamate action via AMPA (alpha-amino-3-hydroxi-5- methyl-4-isoxasolpropionic acid) receptors, bound to a sodium ion channel, and metabotropic receptors, bound to membrane G protein and C phospholypase, known as non-NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptors. Slow post-synaptic excitatory potentials may also be caused by AMPA receptors but their most consistent generation mechanism is through the action of glutamate on NMDA receptors and the action of tachykinins such as substance P and neurokinin-A. There are three types of tachykinin receptors: neurokinin-1 (NK₁), neurokinin-2 (NK₂) and neurokinin-3 (NK₃), being all post-synaptic, coupled to G protein and located in dorsal horn layers I, II and X. Substance P acts preferably via NK₁ and neurokinin-A via NK₂^{14,15,17,23,24}.

The prolonged action of slow potentials allow that, during repeated afferent stimuli, such potentials be temporarily added, producing a cumulative increase in post-synaptic depolarization (few seconds of C fiber impulses result in several depolarization minutes). This progressive increase in action potential discharge caused by repeated stimulations is known as the wind up phenomenon. For this phenomenon to occur it is necessary that NMDA receptors be activated. Conditions for activating such receptors are complex and involve their binding to glutamate in addition to magnesium ion removal (which normally blocks the channel) and tachykinin modulation action. Magnesium is displaced when there is pro-

longed and repeated membrane depolarization (frequency-dependent effect), allowing calcium to enter the cell. If C fibers stimuli are maintained with adequate frequency and intensity, NMDA receptor will remain activated resulting in exacerbation and longer hyperalgesia responses^{20,23,25}. Tachykinins are especially important in exacerbating NMDA receptors-mediated responses. Substance P and neurokinin-A activate their NK₁ and NK₂ receptors and, as a consequence, increase diacylglycerol (DAG) and form inositol 1,4,5-triphosphate (IP₃). In the presence of phosphatidylserine and calcium (in intracellular concentrations close to resting conditions), DAG activates protein-kinase C (PKC) which is translocated from the cytoplasm to the membrane and phosphorylates proteins, including NMDA receptors. NMDA receptors phosphorylation changes magnesium ion binding kinetics displacing it and making easier the entrance of calcium in the cells. The increase in intracellular calcium has an additional effect in activating PKC. IP₃ formation may release calcium from intracellular vesicles and induce more PKC activation creating an NMDA receptor activation cycle (positive feedback). So, large amounts of calcium may be generated in the cytoplasm not only through a voltage-dependent mechanism, but also through a different mechanism related to neurokinin receptors^{20,26}.

Increased calcium has other consequences, such as nitric oxide-synthetase (NOS) enzyme activation and protoncogenesis transcription stimulation (DNA transcriptional process regulators). NOS causes nitric oxide (NO) production which, acting as a second messenger via GMPc activates proteinokinases which, as previously described, are responsible for ion channels phosphorylation and activation. In addition, NO is backwards spread to the pre-synaptic terminal where it stimulates more glutamate release^{26,27}.

C-fos and I α -jun protoncogenes, also called early genes, are originally described as a class of genes rapidly and transiently expressed in central nervous system cells after several types of stimulations. After a painful stimulus, there is a change in spinal cord dorsal horn genes expression which may last for several hours; however, after non-painful stimuli, there is only a limited effect in genes transcription, suggesting that A δ and C fibers are responsible for central genetic transcription effects mediation. Transcription proteins product (Fos) are found in spinal cord layers I, II and V neurons (known receptor areas of pain-conducting nervous fibers) and act on the expression of other genes. There are strong evidences suggesting that pre-prodinorphin and pre-proenkephalin genes are Fos targets which generates dinorphin and enkephalin synthesis. Enkephalin has typically antinociceptive effects which may be related to mechanisms minimizing neuroplasticity and hyperalgesia. On the other hand, dinorphin has a complex effect because it causes direct neuronal excitation (causing hyperalgesia) and antinociception (by a negative feedback mechanism of dinorphin-containing neurons). These observations led to the possibility of Fos activation direct interaction with endogenous opioid systems in spinal cord. In addition, such genes activate the transcription of RNA messengers controlling synthesis of proteins funda-

mental for neuron functioning, such as glutamate receptors (increasing their density on the membrane and making the neuron more sensitive to glutamate), ion channels (increasing their excitability) and enzymes, such as phosphorilases and proteinokinases. Since those changes alter phenotype expression, they are long lasting and sometimes permanent, leaving such neurons hypersensitive for a long period^{20,27}.

For what has been described, it is consistent to believe that NMDA, neurokinins and Fos generation receptors antagonists have a protecting role by blocking central sensitization development and maintenance. The administration of such substances before a painful stimulus would then have a preemptive effect. NMDA receptors antagonists, such as aminophosphovaleric acid (AP-5), disocilpine (MK-801), ketamine, dextromethorphan and others have been tested in animals and humans and have shown a decrease in central sensitization and wind up phenomena. Opioids and local anesthetics would have a similar action and a decreased Fos generation was shown with such drugs. α_2 -agonists, such as medetomidine, also have a Fos suppressing effect on the spinal cord when preemptively used. With such promising results, strategies for a better pain control are being rethought^{25,27-31}.

It is important to stress that, although their similarities, wind up and central sensitization are different phenomena. A major difference is that wind up does not persist after its conditioning stimulus while central sensitization is long lasting. Another aspect to be considered is that central sensitization is often associated to an increase in A fibers evoked responses, which does not seem to occur during wind up, suggesting that such phenomenon by itself is not sufficient to produce all characteristics observed in sensitization, such the increase in C fibers afferent impulse, expansion of receptive fields and recruiting of previously non-effective synapses³².

Central sensitization may occur in the absence of wind up, when there is an increase in intracellular calcium, even without changes in the action potential. Wind up occurs in a very special and artificial situation, in response to slow and repeated stimuli. Central sensitization is more comprehensive and may be produced by the non-synchronized activation of skin, muscle or organs afferents by chemicals or as a consequence of an inflammatory process, but none of them produces a progressive increase in action potential discharge model. Wind up is a phenomenon implied in pain-producing mechanisms and should not be considered equivalent to central sensitization³³.

EXPERIMENTAL STUDIES

Several animal studies have been performed to show the preemptive effect of analgesia. Most frequent experimental models (especially in rats) use a painful stimulus triggered by formalin (vast majority), capsaicin or carrageenan injections and thermal or mechanical injuries.

The formalin test is widely used and is characterized by two stages of pain. The initial stage (stage 1) is immediate and lasts for approximately five minutes; the next stage (stage 2) starts approximately 15 minutes after injection and lasts for

60 to 90 minutes. Stage 1 seems to be predominantly caused by C fibers activation while stage 2 would be the result of central sensitization mediated by excitatory aminoacids such as glutamate^{34,35}.

Dickenson et al.³⁶ after spinal administration of a μ receptor agonist - Tyr-D-AlaGlyMetPheGlyol (DAGO) - before or after formalin, observed that the pretreatment suppresses stages 1 and 2 and this effect is reverted with naloxone. Treatment after formalin did not suppress stage 2. Similar results were obtained by Yamamoto et al.³⁷ in comparing spinal morphine and MK-801 (NMDA antagonist) effects when administered before or after formalin. Other authors, however, investigated the same test model and observed that high spinal morphine doses immediately after formalin would inhibit stage 2 similarly to spinal morphine injected before formalin³⁸.

Abram et al.³⁹ have studied the effects of inhalational agents and spinal morphine using the formalin test and confirmed previous studies on the pretreatment with opioids with a decrease in stage 2 which was better with the addition of isoflurane. Its isolated use produced just a mild decrease in sensitization, even in higher concentrations. The addition of nitrous oxide to isoflurane produced a major sensitization decrease. Goto et al.⁴⁰ have administered 30% to 75% nitrous oxide before formalin injection and have observed a dose-dependent suppression of stage 2 activity, partially reverted by naloxone. In this study it was not possible to show a preemptive action with halothane which has also antagonized nitrous oxide effects.

O'Connor et al.⁴¹ studied a possible preemptive action of intravenous agents, such as thiopental and propofol. The first had no effect on central sensitization and the latter presented a significant suppression. Conversely, other authors reported preemptive analgesia with pentobarbital but have not observed any analgesic effect with propofol⁴². Even more conflicting are Gilron et al's data⁴³, showing a preemptive action with alphaxolone but not with propofol and pentobarbital.

Yashpal et al.⁴⁴ obtained preemptive effects with spinal lidocaine before 2.5% formalin injection in rats, which was not true for animals receiving higher concentrations. When they added intravenous morphine and pentobarbital, there were no significant differences between administrations pre and post 5% formalin injection.

Brennan et al.⁴⁵ have examined the effects of spinal bupivacaine associated to morphine before or after surgical incision in rats and have not seen significant differences between groups.

For being a non-competitive antagonist of NMDA receptors, ketamine has been used to check a possible preemptive action. Hartrick et al.⁴⁷ observed that spinal ketamine in rats in a neuropathic pain model, delayed hyperalgesia but did not prevent it⁴⁶. However, 10 mg.kg⁻¹ intravenous ketamine before formalin injection had a significant preemptive effect.

Those experimental studies brought about important information and are a support for clinical trials.

CLINICAL TRIALS

Several clinical trials have been performed on the possibility of preventing sensitization, in an attempt to improve postoperative analgesia through preemptive analgesia. However, method and design of many of them do not follow the model of an intervention which, when performed before the painful stimulus, has a significantly better effect as compared to the same intervention performed by the same route and with the same dose after pain.

Some authors have compared one group receiving preoperative treatment to another group without treatment, while others compared previous analgesic administration to its administration before and after the stimulus, making impossible to conclude whether an analgesic approach before surgery would be more, less or as effective as the same therapy adopted afterwards.

Trials included in this review follow the model described by McQuay and compare groups receiving medication and/or techniques before incision to others receiving the same procedures after trauma induction¹¹, according to figure 1.

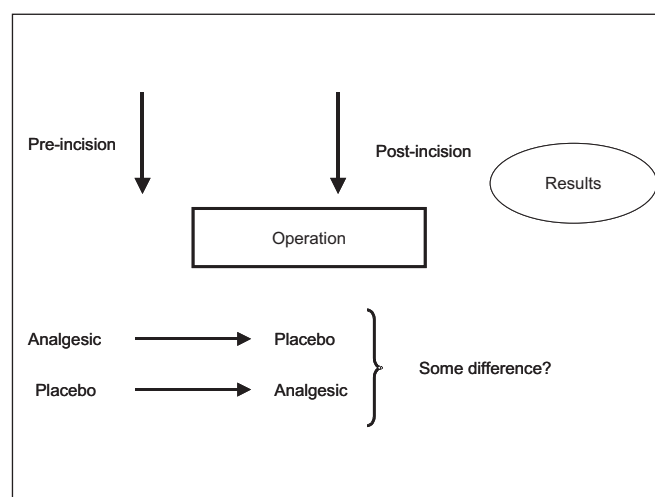


Figure 1 - Pre and post incisional analgesia regimen

Trials studied local anesthetics, opioids, NMDA receptor antagonists and their combination (multimodal), in addition to non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

LOCAL ANESTHETICS

Clinical trials with local anesthetics may be divided according to the administration route: epidural or spinal, peripheral nerve block or local infiltrations.

Epidural

By performing sacral blocks with 0.25% bupivacaine (0.5 ml.kg⁻¹) before or after surgery in 40 children submitted to

outpatient procedures, Rice et al.⁴⁸ observed no significant differences in pain evaluation scales and in the need for additional analgesia. Gunter et al.⁴⁹, using a similar model in children submitted to hypospadias correction and Ho et al.⁵⁰ in 60 children submitted to outpatient procedures (herniorrhaphies, orchidopexia, etc.) have also not observed preemptive effects when comparing pre and post incision sacral epidural injection.

Differently from previous studies, Kundra et al.⁵¹ attained a preemptive effect in 60 children submitted to herniorrhaphy with sacral epidural 0.25% bupivacaine associated to morphine (0.02 mg.kg⁻¹) before surgery. Pain scores and analgesic consumption were lower and children remained for a longer period with no need for analgesia.

In patients submitted to abdominal hysterectomy or myomectomy, Pryle et al.⁵² administered 15 ml of 0.5% epidural bupivacaine with epinephrine before or after surgery and evaluated pain by morphine consumption, visual analog scale and verbal scale and found no significant differences between groups. For the same type of surgery, Dakin et al.⁵³ administered 15 mg of 0.5% spinal hyperbaric bupivacaine before or after surgery with a sensory block from T₃ to S₅ without preemptive effects. However, when administering 15 ml of epidural 0.5% bupivacaine in patients submitted to abdominal surgeries, Katz et al.⁵⁴ observed that pain scores using McGill's questionnaire and morphine consumption were lower for the group medicated before surgical incision.

Aguilar et al.⁵⁵ administered 0.5% thoracic epidural bupivacaine with epinephrine in patients submitted to pulmonary resection without differences between groups receiving medication before or after incision as to analgesic consumption, VAS and verbal scale and the preemptive effect could not be demonstrated.

Peripheral Nerve Block

Dierking et al.⁵⁶ compared ileo-inguinal nerve block efficacy in 32 patients before and after the beginning of inguinal herniorrhaphy using 50 ml of 0.5% lidocaine with epinephrine. Patients were evaluated for 24 hours and on the 7th postoperative day and no significant differences were observed between groups with regards to time elapsed for analgesics request, drug consumption and pain score.

Campbell et al.⁵⁷ have not observed differences in pain intensity (McGill's Questionnaire and VAS) in the immediate or late postoperative period with blockade associated to general anesthesia when local anesthetic injection was performed before or after third molar extraction.

Infiltration

Turner et al.⁵⁸ evaluated 90 patients submitted to appendectomy under general anesthesia. Two groups received infiltration at surgical incision site and subjacent muscular layer with 1.5% lidocaine with epinephrine (before or after incision) and a third group did not receive infiltration. There were no significant differences in total meperidine dose for post-

operative analgesia and in pain scores (VAS) among groups. Dahl et al.⁵⁹ have also compared subcutaneous cell tissue infiltration with 0.25% bupivacaine (1 mg.kg⁻¹) before or after herniorrhaphy in children and have not observed a preemptive effect. Conversely, Ejlersen et al.⁶⁰ studying patients submitted to inguinal herniorrhaphy concluded that pre-incisional 1% lidocaine infiltration was more effective in relieving postoperative pain than post-incisional infiltration. Ke et al.⁶¹ also observed preemptive effects in women submitted to diagnostic laparoscopy who received infiltration of 0.5% bupivacaine at incision site before surgical stimulation.

In 120 patients submitted to laparoscopic cholecystectomies, Pasqualucci et al.⁶² used peritoneal instillation of 0.5% bupivacaine with epinephrine before or after surgery. Analgesic consumption and pain intensity were significantly lower for the group receiving local anesthetics before surgery; plasma glucose and cortisol levels were also significantly lower 3 hours after surgery. However, Bouget et al.⁶³, using a similar model were unable to obtain any preemptive effect.

OPIOIDS

There are clinical trials involving epidural and systemic opioids.

Epidural

Dahl et al.⁶⁴ studied 32 patients submitted to colon surgeries receiving an equal bolus scheme followed by bupivacaine infusion associated to morphine before skin incision or at closure. There were no significant differences in total analgesic consumption or pain scores by VAS and verbal scale during postoperative evaluation without evidences of preemptive effects. These same authors used a similar scheme of local anesthetics associated to opioids in patients submitted to total knee replacement and obtained the same results⁶⁵.

Katz et al.⁶⁶ studied 30 patients submitted to thoracotomies with lumbar epidural fentanyl (4 µg.kg⁻¹) before or after incision and observed a significant decrease in postoperative pain and drug consumption, thus evidencing preemptive analgesia. Also in thoracotomies, Gill et al.⁶⁷ were able to show preemptive analgesia with lumbar epidural morphine.

In patients submitted to lumbar laminectomy, Kundra et al.⁶⁸ administered 3 mg epidural morphine before or after surgery. Postoperative pain scores by VAS, the need for additional analgesia and total morphine consumption were significantly lower for the group receiving pre-incisional medication. In addition, time elapsed for postoperative analgesia was longer.

Systemic

Richmond et al.⁶⁹ observed that the administration of 10 mg intravenous morphine before hysterectomy reduces opioid consumption during the first 24 postoperative hours, as well as painful sensitivity around the surgical incision as compared to the same dose administered at the end of the surgery. Kiliçkan et al.⁷⁰, also in patients submitted to hysterectomy,

obtained total morphine consumption reduction with 0.15 mg.kg⁻¹ intravenous morphine before surgical incision. Three studies evaluating intravenous alfentanil in patients submitted to hysterectomy had different results. Both in the study by Mansfield et al.⁷¹, with 15 µg.kg⁻¹ and in the study by Wilson et al.⁷² with 40 µg.kg⁻¹, it was impossible to evidence a preemptive effect. However, with a higher dose (70 µg.kg⁻¹), Griffin et al.⁷³ obtained a mild decrease in morphine consumption as from 48 postoperative hours. Fassoulaki et al.⁷⁴ using intravenous fentanyl (10 µg.kg⁻¹) and sufentanil (1 µg.kg⁻¹) in patients submitted to hysterectomy have not observed a preemptive effect. Sarantopoulos et al.⁷⁵ confirmed such results by isolatedly studying sufentanil in the same dose and in the same type of surgery.

NMDA RECEPTORS ANTAGONISTS

Epidural or intravenous ketamine has been used alone or associated to opioids.

Choe et al.⁷⁶ have studied 60 patients submitted to gastrectomy under general anesthesia receiving 60 mg epidural ketamine and 2 mg morphine before surgery or after organ resection. Time elapsed for analgesia was longer and the number of patients requiring analgesic supplementation was lower in the presurgical group. Similar results were observed by Wong et al.⁷⁷, in patients submitted to total knee replacement receiving epidural 20 mg ketamine and 1.5 mg morphine before or after incision. On the other hand, Kukuk et al.⁷⁸ have administered 60 mg epidural ketamine alone before anesthesia and after peritoneal closing in patients submitted to upper abdominal surgeries and could not confirm the preemptive effect of the method.

Adam et al.⁷⁹ evaluated 128 women submitted to mastectomy under general anesthesia in whom low intravenous ketamine doses (0.15 mg.kg⁻¹) were administered before or after surgery. There were no significant differences in pain scores and morphine consumption was lower during the first 2 postoperative hours for the group receiving ketamine after surgery.

Dextromethorphan is also recognized as an NMDA receptor antagonist and, in a study with patients submitted to laparoscopic cholecystectomy a preemptive effect was observed in patients receiving intramuscular 40 mg before incision and after gall bladder resection⁸⁰.

MULTIMODAL TECHNIQUES

Rockeman et al.⁸¹ evaluated thoracic epidural mepivacaine and morphine associated to intramuscular diclofenac and intravenous metamizole in 142 patients submitted to major abdominal surgeries. Postoperative analgesia consisted of patient-controlled intravenous morphine for five days. A significant decrease in morphine consumption was observed in the group receiving pre-surgical medication.

Espinet et al.⁸² evaluated 40 patients submitted to hysterectomy and receiving 20 ml thoracic epidural 0.5% bupivacaine and 100 mg rectal diclofenac before or after incision. When

comparing both groups, the authors could not evidence a preemptive effect with the use of the technique before surgery.

ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

There are several trials with anti-inflammatory drugs, such as flurbiprofen, diflunisal, naproxen, diclofenac, ketorolac, piroxicam and tenoxicam, administered by different routes in several types of surgeries and different doses. Although a preemptive effect evidenced by some trials, there was a predominance of negative results⁸³⁻⁹⁴.

Results obtained with different drugs for preemptive analgesia are still confusing and inconclusive.

In a recent study, some authors have observed that the type of surgery could be a factor responsible for different preemptive analgesia results. Epidural morphine was administered in extremity surgeries, mastectomies, gastrectomies, hysterectomies, herniorrhaphies and appendectomy. Preemptive analgesia was evidenced only in extremity surgeries and mastectomies. In all cases where preemptive analgesia was ineffective there was organ or peritoneal involvement. Such results suggest that nociceptive impulses from organs and/or peritoneum would be a critical factor for preemptive analgesia effectiveness. Abdominal organs and peritoneum are innervated both by segmental and heterosegmental nerves. Segmental spinal nerves emerge from T₅₋₁₁ (splanchnic nerves via celiac ganglia), from T_{9-L2} (lumbar splanchnic nerve via upper and lower mesenteric ganglia) and from S₂₋₄ (sacral parasympathetic nerves), while heterosegmental spinal nerves emerge from C₃₋₄ (phrenic nerve) and cranial roots (vagus nerve). Extremities and breasts are innervated only by segmental nerves and stimuli in those areas may be better blocked with epidural morphine, thus explaining preemptive analgesia in such surgeries⁹⁵.

This study has also contributed for the understanding of differences among experimental and clinical trials. In most animal experiments, pain is stimulated on paws or tail which are areas innervated only by segmental spinal nerves which may be easily blocked. One must also take into consideration that painful stimulation in animal trials are short in duration because they are generally performed with formalin or carrageenan and may be relieved or abolished by a single drug in an easier way.

Another aspect is preventive analgesia which, as opposed to preemptive analgesia, is induced at any time (before, during or after surgery), in an attempt to prevent or relieve pain. As a concept, it is possible that the only way to avoid any central sensitization would be a total block of any surgery-induced pain, from the incision until total wound healing, because the nociceptive stimulus is not produced only at incision (primary stage), but also during continuous release by injured tissues of chemical substances and enzymes (secondary stage extending to the postoperative period). This approach seems to be clinically unfeasible^{12,96}.

As a conclusion, although several clinical evidences of preemptive analgesia more studies are needed to clarify the real value of this type of analgesia to control postoperative pain.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Armitage EN - Postoperative pain-prevention or relief? Br J Anaesth, 1989;63:136-138.
02. Mitchell RWD, Smith G - The control of acute postoperative pain. Br J Anaesth, 1989;63:147-158.
03. Wildsmith FAW - Aspects of pain. Br J Anaesth, 1989;63:135.
04. Crile GW - The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association (shockless operation). Lancet, 1919;185:7-16.
05. Woolf CJ - Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. Nature, 1983;306:686-688.
06. Wall PD - The prevention of postoperative pain. Pain, 1988;33:289-290.
07. McQuay HJ, Carrol D, Moore RA - Postoperative orthopedic pain - the effect of opiate premedication and local anaesthetic blocks. Pain, 1988;33:291-295.
08. Bach S, Noreng MF, Tjélden NU - Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. Pain, 1988;33:297-301.
09. Woolf CJ, Wall PD - Morphine sensitive and morphine insensitive actions of C-fibre input on the rat spinal cord. Neurosci Lett, 1986;64:221-225.
10. McQuay HJ, Dickenson AH - Implications of nervous system plasticity for pain management. Anaesthesia, 1990;45:101-102.
11. McQuay HJ - Preemptive analgesia. Br J Anaesth, 1992;69:1-3.
12. Kissin I - Preemptive analgesia - why its effect is not always obvious. Anesthesiology, 1996;84:1015-1019.
13. Carr DB - Preemptive analgesia implies prevention. Anesthesiology, 1996;85:1498.
14. Woolf CJ - Recent advances in the pathophysiology of acute pain. Br J Anaesth, 1989;63:139-146.
15. Woolf CJ, Chong MS - Preemptive analgesia - treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth Analg, 1993;77:362-379.
16. Dray A - Inflammatory mediators of pain. Br J Anaesth, 1995;75:125-131.
17. Woolf CJ - Somatic pain - pathogenesis and prevention. Br J Anaesth, 1995;75:169-176.
18. Levine JD, Fields HL, Basbaum AI - Peptides and the primary afferent nociceptor. J Neurosci, 1993;13:2273-2286.
19. Stein C - Peripheral mechanisms of opioid analgesia. Anesth Analg, 1993;76:182-191.
- 20.Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL et al - Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. Pain, 1993;52:259-285.
21. Katz J, Melzack R - Measurement of pain. Surg Clin N Am, 1999;79:231-252.
22. Vaccarino AL, Melzack R - Temporal process of formalin pain: differential role of the cingulum bundle, fornix pathway and medial bulboreticular formation. Pain, 1992;44:257-271.
23. Dickenson AH - Spinal cord pharmacology of pain. Br J Anaesth, 1995;75:193-200.
24. Gozzani JL - Analgesia Pós-Operatória, em: Manica J - Anestesiologia - Princípios e Técnicas. Porto Alegre, Artes Médicas, 1997;763-769.
25. Woolf CJ, Thompson SWN - The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. Pain, 1991;44:293-299.
26. Urban L, Thompson SWN, Dray A - Modulation of spinal excitability: co-operation between neurokinin and excitatory amino acid neurotransmitters. Trends Neurosci, 1994;17:432-438.
27. Schuman EM, Madison DV - Nitric oxide and synaptic function. Annu. Rev Neurosci, 1994;17:153-183.
28. Dickenson AH, Sullivan AF - Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following C fibre stimulation. Neuropharmacology, 1987;26:1235-1238.
29. Gogas KR, Presley RW, Levine JD et al - The antinociceptive action of supraspinal opioids results from an increase in descending inhibitory control: correlation of nociceptive behavior and C-fos expression. Neurosci Lett, 1991;42:617-628.
30. Ren K - Wind-up and the NMDA receptor: from animal studies to humans. Pain, 1994;59:157-158.
31. Yashpal K, Mason P, McKenna JE et al - Comparison of the effects of treatment with intrathecal lidocaine given before and after formalin on both nociception and Fos expression in the spinal cord dorsal horn. Anesthesiology, 1998;88:157-164.
32. Li J, Simone DA, Larson AA - Wind-up leads to characteristics of central sensitization. Pain, 1999;79:75-82.
33. Woolf CJ - Wind-up and central sensitization are not equivalent. Pain, 1996;66:105-108.
34. Dickenson AH, Sullivan AF - Peripheral origins and central modulation of subcutaneous formalin-induced activity of rats dorsal horn neurones. Neurosci Lett, 1987;83:207-211.
35. Tjolsen A, Berge O, Hunskaar S et al - The formalin test: an evaluation of the method. Pain, 1992;51:5-8.
36. Dickenson AH, Sullivan AF - Subcutaneous formalin-induced activity of dorsal horn neurones in the rat: differential response to an intrathecal opiate administered pre or post formalin. Pain, 1987;30:349-353.
37. Yamamoto T, Yaksh TL - Comparison of the antinociceptive effects of pre- and post-treatment with intrathecal morphine and mk801, an NMDA antagonist, on the formalin test in the rat. Anesthesiology, 1992;77:757-761.
38. Chapman V, Haley JE, Dickenson AH - Electrophysiologic analysis of preemptive effects of spinal opioids on N-methyl D-aspartate receptor-mediated events. Anesthesiology, 1994;81:1429-1435.
39. Abram SE, Yaksh TL - Morphine, but not inhalation anesthesia, blocks post-injury facilitation. Anesthesiology, 1993;78:713-721.
40. Goto T, Marota JJA, Crosby G - Nitrous oxide induces preemptive analgesia in the rat that is antagonized by halothane. Anesthesiology, 1994;80:409-416.
41. O'Connor TC, Abram SE - Inhibition of nociception-induced spinal sensitization by anesthetic agents. Anesthesiology, 1995;82:259-266.
42. Goto T, Marota JJA, Crosby G - Pentobarbitone, but not propofol, produces preemptive analgesia in the rat formalin model. Br J Anaesth, 1994;72:662-667.
43. Gilron I, Coderre TJ - Preemptive analgesic effects of steroid anesthesia with alphaxalone in the rat formalin test: evidence for differential GABA_A receptor modulation in persistent nociception. Anesthesiology, 1996;84:572-579.
44. Yashpal K, Katz J, Coderre TJ - Effects of preemptive or postinjury intrathecal local anesthesia on persistent nociceptive responses in rats. Anesthesiology, 1996;84:1119-1128.
45. Brennan TJ, Umali EF, Zahn PK - Comparison of pre- versus post-incision administration of intrathecal bupivacaine and intrathecal morphine in a rat model of postoperative pain. Anesthesiology, 1997;87:1517-1528.
46. Hartrick CT, Wise JJ, Patterson JS - Preemptive intrathecal ketamine delays mechanical hyperalgesia in the neurophatic rat. Anesth Analg, 1998;86:557-560.

47. Gilron I, Quirion R, Coderre TJ - Pre-versus postformalin effects of ketamin or large-dose alfentanil in the rat: discordance between pain behavior and spinal Fos-like immunoreactivity. *Anesth Analg*, 1999;89:128-135.
48. Rice LJ, Pudimat MA, Hannallah RS - Timing of caudal block placement in relation to surgery does not affect duration of postoperative analgesia in paediatric ambulatory patients. *Can J Anaesth*, 1990;37:429-433.
49. Gunter JB, Forestner JE, Manley CB - Caudal epidural anaesthesia reduces blood loss during hypospadias repair. *J Urol*, 1990;144:517-519.
50. Ho JSW, Khambatta HJ, Pang LM et al - Preemptive analgesia in children. Does it exist? *Reg Anesth*, 1997;22:125-130.
51. Kundra P, Deepalakshmi K, Ravishankar M - Preemptive caudal bupivacaine and morphine for postoperative analgesia in children. *Anesth Analg*, 1998;87:52-56.
52. Pryle BJ, Vanner RG, Enriquez N et al - Can pre-emptive lumbar epidural blockade reduce postoperative pain following lower abdominal surgery? *Anesthesia*, 1993;48:120-123.
53. Dakin MJ, Osinubi OYO, Carli F - Preoperative spinal anaesthesia does not reduce postoperative morphine requirements in women undergoing total abdominal hysterectomy. *Reg Anesth*, 1996;21:99-102.
54. Katz J, Clairoux M, Kavanagh BP et al - Pre-emptive lumbar epidural anaesthesia reduces postoperative pain and patient-controlled morphine consumption after lower abdominal surgery. *Pain*, 1994;59:395-403.
55. Aguilar JL, Rincón R, Domingo V et al - Absence of an early pre-emptive effect after thoracic extradural bupivacaine in thoracic surgery. *Br J Anaesth*, 1996;76:72-76.
56. Dierking GW, Dahl JB, Kanstrup J et al - Effect of pre vs postoperative inguinal field block on postoperative pain after herniorrhaphy. *Br J Anaesth*, 1992;68:344-348.
57. Campbell WI, Kendrick RW - Pre-emptive analgesia using local anaesthesia: a study in bilaterally symmetrical surgery. *Br J Anaesth*, 1997;79:657-659.
58. Turner GA, Chalkiadis G - Comparison of preoperative with postoperative lignocaine infiltration on postoperative analgesic requirements. *Br J Anaesth*, 1994;72:541-543.
59. Dahl V, Raeder JC, Erno PE et al - Pre-emptive effect of pre-incisional versus post-incisional infiltration of local anaesthesia on children undergoing hernioplasty. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1996;40:847-851.
60. Ejlersen E, Andersen HB, Eliassen K et al - A comparison between preincisional and postincisional lidocaine infiltration and postoperative pain. *Anesth Analg*, 1992;74:495-498.
61. Ke RW, Portera SG, Bagous W et al - A randomized, double-blind trial of preemptive analgesia in laparoscopy. *Obstet Gynecol*, 1998;92:972-975.
62. Pasqualucci A, De Angelis V, Contardo R et al - Preemptive analgesia: intraperitoneal local anesthetic in laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesiology*, 1996;85:11-20.
63. Bourget JL, Clark J, Joy N - Comparing preincisional with postincisional bupivacaine infiltration in the management of postoperative pain. *Arch Surg*, 1997;132:766-769.
64. 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.
65. Dahl JB, Daugaard JJ, Rasmussen B et al - Immediate and prolonged effects of pre versus postoperative epidural analgesia with bupivacaine and morphine on pain at rest and during mobilisation after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1994;38:557-561.
66. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN et al - Preemptive analgesia - clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology*, 1992;77:439-446.
67. Gill MG, Aguado RG, Rosso MT et al - Estudio comparativo entre morfina epidural lumbar preventiva o postincisional en cirugía resectiva pulmonar. Informe preliminar. *Rev Esp Anestesiol Reanim*, 1998;45:384-388.
68. Kundra P, Gurnani A, Bhattacharya A - Preemptive epidural morphine for postoperative pain relief after lumbar laminectomy. *Anesth Analg*, 1997;85:135-138.
69. Richmond CE, Bromley LM, Woolf CJ - Preoperative morphine pre-empted postoperative pain. *Lancet*, 1993;342:73-75.
70. Kiliçkan L, Toker K - The effects of pre-emptive intravenous (IV) morphine on postoperative analgesia and surgical stress response. *IMRA*, 1998;10:18.
71. Mansfield M, Meikle R, Miller C - A trial of pre-emptive analgesia - influence of timing of preoperative alfentanil on postoperative pain and analgesic requirements. *Anaesthesia*, 1994;49:1091-1093.
72. Wilson RJT, Leith S, Jackson IJB et al - Pre-emptive analgesia from intravenous administration of opioids. No effect with alfentanil. *Anaesthesia*, 1994;49:591-593.
73. Griffin MJ, Hughes D, Knaggs A et al - Late-onset preemptive analgesia associated with preincisional large-dose alfentanil. *Anesth Analg*, 1997;85:1317-1321.
74. Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Zotou M et al - Preemptive opioid analgesia does not influence pain after hysterectomy. *Can J Anaesth*, 1995;42:109-113.
75. Sarantopoulos C, Fassoulaki A - Sufentanil does not preempt pain after abdominal hysterectomy. *Pain*, 1996;65:273-276.
76. Choe H, Choi Y, Kim Y et al - Epidural morphine plus ketamine for upper abdominal surgery: improved analgesia from preincisional versus postincisional administration. *Anesth Analg*, 1997;84:560-563.
77. Wong C, Lu C, Chern G C et al - Pre-emptive analgesia with ketamine, morphine and epidural lidocaine prior to total knee replacement. *Can J Anaesth*, 1997;44:31-37.
78. Kucuk N, Kizilkaya M, Tokdemir M - Preoperative epidural ketamine does not have a postoperative opioid sparing effect. *Anesth Analg*, 1998;87:103-106.
79. Adam F, Libier M, Oszustowicz T et al - Preoperative small - dose ketamine has no preemptive analgesic effect in patients undergoing total mastectomy. *Anesth Analg*, 1999;89:444-447.
80. Wu C, Yu J, Yeh C et al - Preincisional dextromethorphan treatment decreases postoperative pain and opioid requirement after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*, 1999;88:1331-1334.
81. Rockemann MG, Seeling W, Bischof C et al - Prophylactic use of epidural mepivacaine/morphine, systemic diclofenac, and metamizole reduces postoperative morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesthesiology*, 1996;84:1027-1034.
82. Espinet A, Henderson DJ, Faccenda KA et al - Does preincisional thoracic extradural block combined with diclofenac reduce postoperative pain after abdominal hysterectomy? *Br J Anaesth*, 1996;76:209-213.
83. Flath RK, Hicks ML, Dionne RA et al - Pain suppression after pulpectomy with preoperative flurbiprofen. *J Endod*, 1987;13:339-347.
84. Sisk AL, Mosley RO, Martin RP - Comparison of preoperative and postoperative diflunisal for suppression of postoperative pain. *J Oral Maxillofac Surg*, 1989;47:464-468.
85. Sisk AL, Grover BJ - A comparison of preoperative and postoperative naproxen sodium for suppression of postoperative pain. *J Oral Maxillofac Surg*, 1990;48:674-678.

86. Coli A, Lari S, Viganò E et al - Valutazione dell'efficacia dei FANS nella prevenzione del dolore postoperatorio. Confronto tra somministrazione pre e postoperatoria di naprossene sodico in chirurgia ortopedica. *Minerva Anesthesiol*, 1993;59:531-535.
87. Sandin R, Sternlo J, Stam H et al - Diclofenac for pain relief after arthroscopy: a comparison of early and delayed treatment. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1993;37:747-750.
88. Bünemann L, Thorshauge H, Herlevsen P et al - Analgesia for outpatient surgery: placebo versus naproxen sodium (a non-steroidal anti-inflammatory drug) given before or after surgery. *Eur J Anaesth*, 1994;11:461-464.
89. Rogers JEG, Fleming BG, Macintosh KC et al - Effect of timing of ketorolac administration on patient-controlled opioid use. *Br J Anaesth*, 1995;75:15-18.
90. Fletcher D, Zetlaoui P, Monin S et al - Influence of timing on the analgesic effect of intravenous ketorolac after orthopedic surgery. *Pain*, 1995;61:291-297.
91. Bridgman JB, Gillgrass TG, Zacharias M - The absence of any pre-emptive analgesic effect for non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 1996;34:428-431.
92. O'Hanlon JJ, Muldoon T, Lowry D - Improved postoperative analgesia with preoperative piroxicam. *Can J Anaesth*, 1996;43:102-105.
93. Vanlersberghe C, Lauwers MH, Camu F - Preoperative ketorolac administration has no preemptive analgesic effect for minor orthopaedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1996;40:948-952.
94. Módolo NSP, Gurgel S, Neves LB et al - Avaliação da analgesia com tenoxicam na sala de recuperação pós-anestésica. *Rev Bras Anesthesiol*, 1998;48:(Supl.23):S37.
95. Aida S, Baba H, Yamakura T et al - The effectiveness of preemptive analgesia varies according to the type of surgery: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg*, 1999;89:711-718.
96. Niv D, Lang E, Devor M - The effect of preemptive analgesia on subacute postoperative pain. *Minerva Anesthesiol*, 1999;65:127-141.

RESUMEN

Garcia JBS, Issy AM, Sakata RK - Analgesia Preemptiva

Justificativa y Objetivos - El control del dolor pós-operatorio ha sido muy investigado en las últimas décadas, cuando se verificó que la analgesia pós-operatoria era inadecuada. El término "preemptiva" implica en una forma de analgesia que, iniciada antes del estímulo doloroso ser generado, previene o disminuye el dolor subsecuente. Este estudio tiene como objetivo una actualización sobre analgesia preemptiva posibilitando nuevas alternativas para el tratamiento del dolor pós-operatorio.

Contenido - La analgesia preemptiva fue recomendada para prevenir el dolor causado por cambios en el sistema nervioso central durante el acto operatorio, debido a la no supresión de la conducción del estímulo doloroso para el encéfalo. Varios estudios tanto laboratoriales como clínicos han sido realizados con el intento de demostrar efecto preemptivo de métodos de analgesia, sin embargo los resultados aun son discutibles y conflictantes.

Conclusiones - A pesar de existir algunas evidencias clínicas del efecto de la analgesia preemptiva, hay necesidad de más estudios para elucidar el real valor de ese tipo de analgesia en el control del dolor pós-operatorio.