

# Efeito Preemptivo da Morfina por Via Venosa na Analgesia Pós-Operatória e na Resposta ao Trauma Cirúrgico \*

## *The Effect of Preemptive Intravenous Morphine on Postoperative Analgesia and Surgical Stress Response*

Levent Kiliçkan<sup>1</sup>

### RESUMO

Kiliçkan L – Efeito Preemptivo da Morfina por Via Venosa na Analgesia Pós-Operatória e na Resposta ao Trauma Cirúrgico

**Justificativa e Objetivos** – Embora os primeiros estudos sobre analgesia preemptiva tenham demonstrado que o bloqueio pré-operatório com anestésicos locais ou a medicação pré-anestésica com opióides sistêmicos eram mais eficazes no alívio da dor pós-operatória do que qualquer outro tratamento, o resultado de outros estudos comparando os efeitos do tratamento pré-operatório ao mesmo tratamento iniciado após a cirurgia, produziram efeitos inconsistentes. As razões para essa falta de consistência não são claras. São poucos os estudos sobre a relação entre analgesia preemptiva e o consumo de analgésicos e a resposta ao trauma cirúrgico. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito preemptivo da morfina por via venosa preemptiva no consumo pós-operatório de analgésicos e na resposta ao trauma cirúrgico.

**Método** – Participaram deste estudo 60 pacientes, estado físico ASA I ou II, com idades entre 20 e 60 anos, escalados para histerectomia abdominal total e salpingo-ooforectomia bilateral, que foram aleatoriamente distribuídos em três grupos de 20 pacientes. Grupo I (n=20) – 0,15 mg.kg<sup>-1</sup> de morfina após a indução anestésica e soro fisiológico durante o fechamento do peritônio. Grupo II (n=20) – soro fisiológico após a indução e 0,15 mg.kg<sup>-1</sup> de morfina durante o fechamento do peritônio. Grupo III (n=20) soro fisiológico durante a indução e o fechamento do peritônio. Foram medidos os níveis sanguíneos de cortisol e de glicose e feita a contagem de leucócitos nos períodos pré e pós-operatórios.

**Resultados** – O consumo total de morfina pós-operatória foi significativamente mais baixo no grupo I comparado ao grupo III (p < 0,001). Os níveis de cortisol aumentaram significativamente em todos os grupos 4 horas após a cirurgia, quando comparados aos valores pré-operatórios (p < 0,001). Os níveis de glicose plasmática também aumentaram significativamente em todos os grupos 30 minutos e 8 horas após a cirurgia (p < 0,01). Todos os grupos apresentaram leucocitose pós-operatória e a contagem de leucócitos foi significativamente mais alta no período pós-operatório do que no pré-operatório (p < 0,01).

**Conclusões** – Morfina preemptiva por via venosa, na dose de 0,15 mg.kg<sup>-1</sup> diminuiu o consumo total de morfina mas não conseguiu suprimir a resposta ao trauma cirúrgico.

UNITERMOS - ANALGESIA, Preemptiva, Pós-operatória: analgesia controlada pelo paciente; ANALGÉSICOS, Opióides: morfina

### SUMMARY

Kiliçkan L – The Effect of Preemptive Intravenous Morphine on Postoperative Analgesia and Surgical Stress Response

**Backgrounds and Objectives** – Although initial studies of preemptive analgesia showed that preoperative blockade with local anaesthetics or pre-operative administration of systemic opioids was more effective in reducing postoperative pain than control conditions involving no treatment, the result of subsequent investigations comparing the effects of pre-operative treatment with the same treatment initiated after surgery have produced inconsistent results. The reasons for the lack of consistency are not clear. Studies about the relationship of preemptive analgesia and both analgesic consumption and surgical stress response are limited. The purpose of this study was to evaluate the effect of preemptive intravenous morphine on both postoperative analgesic consumption and surgical stress response.

**Methods** – Sixty patients, ASA I or II, aged 20-60, undergoing total abdominal hysterectomy plus bilateral salpingo-oophorectomy were randomly assigned to three groups of 20 patients. Group I (n = 20) received 0.15 mg.kg<sup>-1</sup> of morphine following induction and placebo saline during peritoneal closure. Group II (n = 20) received placebo saline following induction and 0.15 mg.kg<sup>-1</sup> of morphine during peritoneal closure. Group III (n = 20) received placebo saline, both during induction and peritoneal closure. Blood cortisol, glucose levels and leukocyte count were measured in the pre and postoperative period.

**Results** – Postoperative total morphine consumption was significantly lower in group I compared with group III (p < 0.001). In all groups, plasma cortisol levels increased significantly within 4 h of surgery as compared to pre-op values (p < 0.001). Plasma glucose levels also increased significantly in all groups of the postoperative at 30 minutes and 8 hours period (p < 0.001). Postoperative leukocytosis was observed in all groups and the leukocyte count was significantly greater during the postoperative period than preoperative values (p < 0.001).

**Conclusions** – Preemptive intravenous morphine 0.15 mg.kg<sup>-1</sup> has decreased total morphine consumption but has failed to suppress the surgical stress response.

KEY WORDS – ANALGESIA, Preemptive, Postoperative: patient controlled analgesia; ANALGESICS, Opioids: morphine

\* Recebido do (Received from) Department of Anaesthesiology and Reanimation, Kocaeli University, Kocaeli, Türkiye

1. Professor de Anaesthesiology and Reanimation, Kocaeli University, Kocaeli, Türkiye

Apresentado (Submitted) em 13 de setembro de 2001  
Aceito (Accepted) para publicação em 04 de julho 2001

Correspondência para (Mail to):  
Levent Kiliçkan M.D.  
Dr. Kemal Akgüder CD Kurukaya Sok, nº 7  
Baris Apt° B, Block D:6 - Bostanci  
Istanbul/Türkiye 81110

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2001

### INTRODUÇÃO

Já foi demonstrado que a analgesia preemptiva com morfina venosa alivia a dor pós-operatória e reduz o consumo de analgésicos<sup>1-3</sup>. Existem, porém, alguns problemas

associados às medidas de resultados dos estudos sobre analgesia preemptiva. A intensidade da dor e o consumo de opióides são parâmetros rotineiros para avaliação dos resultados. No entanto, o consumo de opióides pode não ser um índice confiável para avaliar a analgesia preemptiva e o uso de analgesia controlada pelo paciente, porque não existem provas convincentes da relação entre a intensidade da dor pós-operatória e a necessidade de analgésicos. As curvas de resposta analgésica da concentração plasmática de opióides são surpreendentemente íngremes<sup>4</sup>. Como resultado, as diferenças num mesmo paciente entre a concentração de opióides ainda ineficaz e a concentração que oferece analgesia total são difíceis de detectar. A analgesia controlada pelo paciente (ACP) é atualmente muito usada em estudos sobre analgesia preemptiva. No entanto, a analgesia controlada pelo paciente para algesimetria apresenta muitos problemas que limitam sua utilização. A necessidade de analgésicos é significativamente influenciada por fatores como humor, ansiedade, expectativa de recuperação e conhecimento do tratamento<sup>5</sup>. Conseqüentemente, o consumo de analgésicos reflete não apenas a intensidade da dor mas também outros fatores de desconforto pós-operatório. A ACP para algesimetria apresenta vários problemas que limitam sua utilização. O consumo de opióides com ACP é profundamente influenciado por vários fatores psicológicos não necessariamente relacionados à dor. A co-administração de uma dose fixa de opióides com ACP não reduz proporcionalmente o número de solicitações feitas pelos pacientes. O consumo de opióides com ACP depende da intensidade da dose solicitada. A analgesia preemptiva foi tentada numa série de procedimentos cirúrgicos, porém com resultados conflitantes. Por que seu efeito não é sempre óbvio?

Isso não está claro<sup>6</sup>. São poucos os estudos sobre a relação entre analgesia preemptiva e o consumo de analgésicos e a resposta ao trauma cirúrgico<sup>7</sup>. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da morfina venosa preemptiva sobre o consumo pós-operatório de analgésicos e a resposta ao trauma cirúrgico.

## MÉTODOS

Após a aprovação da Comissão de Ética e o consentimento prévio de cada paciente, participaram deste estudo duplamente encoberto e aleatório, 50 pacientes do sexo feminino, estado físico ASA I ou II, com idades entre 20 e 60 anos, submetidas a histerectomia abdominal total com ou sem salpingo-ooforectomia. Os critérios de exclusão foram síndrome de dor crônica, consumo freqüente de analgésicos e falta de cooperação. Antes de iniciar o estudo, a farmácia de nosso hospital preparou 120 pares de ampolas, cada ampola contendo 10 ml de solução transparente. Cada par de ampolas foi embalado e numerado consecutivamente de 1 a 120 e continha uma ampola rotulada "indução" e outra rotulada "fechamento". Cada par de ampolas continha uma de três combinações possíveis: Grupo I – 1,5 mg.ml<sup>-1</sup> de morfina na am-

pola de indução e placebo na ampola fechada; Grupo II – placebo na ampola de indução e 1,5 mg.ml<sup>-1</sup> de morfina na ampola fechada; Grupo III – placebo nas ampolas de indução e fechamento. Os pesquisadores não conheciam o conteúdo dos pares de ampolas; só a farmácia conhecia os códigos de distribuição aleatória. As pacientes foram aleatoriamente alocadas para o próximo par de ampolas numeradas consecutivamente. O Grupo I (n=20) recebeu 0,15 mg.kg<sup>-1</sup> de morfina após a anestesia e placebo durante o fechamento do peritônio. O Grupo II (n=20) recebeu placebo após a anestesia e 0,15 mg.kg<sup>-1</sup> de morfina durante o fechamento do peritônio. O Grupo III (n=20) recebeu placebo durante a anestesia e o fechamento do peritônio. Soro fisiológico foi usado como placebo. Todas as pacientes receberam anestesia geral padronizada. A intubação traqueal foi facilitada com 0,1 mg.kg<sup>-1</sup> de vecurônio após a indução anestésica com 5 mg.kg<sup>-1</sup> de tiopental e manutenção com isoflurano e 66% de óxido nítrico em oxigênio. Foram monitorizados os seguintes parâmetros: pressão arterial invasiva, ECG, SpO<sub>2</sub>, temperatura esofágica e P<sub>ET</sub>-CO<sub>2</sub>. Amostras de sangue arterial foram colhidas à tarde e na manhã anterior à cirurgia para medidas de cortisol, porque suas variações diurnas são conhecidas; também foram colhidas amostras 4 horas após a admissão à sala de recuperação pós-anestésica e na primeira manhã após a cirurgia. O sangue arterial para medida do cortisol plasmático foi colhido em tubos EDTA de 10 ml, centrifugado imediatamente e o plasma foi armazenado a -200 °C. A concentração de glicose plasmática foi medida com um analisador Hitachi (método da glicose oxidase) e a concentração de cortisol plasmático por radioimunoensaio. Os níveis de leucócitos e glicose sanguínea foram medidos no pré-operatório e depois a 30 minutos, 4, 8 e 24 horas após a cirurgia. As pacientes foram examinadas imediatamente após a admissão na SRPA (sala de recuperação pós anestésica) e foram conectadas a um sistema ACP. A cada 10 minutos perguntava-se às pacientes se necessitavam de analgésicos. A resposta afirmativa era seguida de 2 mg de morfina em *bolus* venoso administrado por um enfermeiro que não sabia a que grupo a paciente havia sido alocada. O procedimento foi repetido até a paciente estar acordada o suficiente para começar a usar a bomba de ACP. A bomba de ACP foi ajustada para administrar 1 mg de morfina venosa em *bolus* com um intervalo de 5 minutos, a uma dose máxima de 20 mg a cada 4 horas e sem infusão contínua concomitante. Após 24 horas, a máquina de ACP era retirada e anotava-se a dose cumulativa de morfina administrada pela bomba. Os escores de dor foram registrados em repouso e em movimento, 3, 6, 12, 24 e 48 horas após a cirurgia através de uma escala analógica visual (EAV) onde 0 mm = ausência de dor e 100 mm = a pior dor imaginável. A dor causada por movimento foi avaliada pedindo-se à paciente que se sentasse na cama e respirasse duas vezes profundamente usando um espirômetro de incentivo antes de classificar a dor. A necessidade de sedação e náusea foi avaliada pelas pacientes através de um EAV para sedação (0 mm = totalmente acordada, 100 mm = extremamente sonolenta) e para náusea (0 mm = ausência de náusea,

100 mm = vômitos violentos). Os dados estão apresentados em médias e desvio padrão (DP). Os níveis de significância foram verificados pelo teste *t* de Student para variáveis não pareadas e pelo teste U de Mann Whitney e análise de variância (ANOVA), quando adequado. O nível de significância foi estabelecido em  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Não houve diferença nos dados demográficos, tipo e duração da cirurgia entre os grupos (Tabela I). A diferença do consumo total de morfina pós-operatória entre os Grupos I e II não foi estatisticamente significativa. O consumo total de morfina pós-operatória foi significativamente menor no Grupo I do que no Grupo III ( $p < 0,001$ ). O consumo total de morfina foi 32% menor no Grupo I do que no Grupo III (Tabela I). Os

escores de sedação e náusea foram semelhantes para os três grupos e não foram significativamente diferentes entre os grupos (Tabela II). Em todos os grupos, os níveis de cortisol plasmático aumentaram significativamente 4 horas após a cirurgia quando comparados aos valores pré operatórios ( $p < 0,001$ ), mas não houve diferença significativa entre os grupos (Figura 1). Os níveis de glicose plasmática também aumentaram significativamente em todos os grupos 30 minutos e 8 horas após a cirurgia ( $p < 0,001$ ), mas também não houve diferença significativa entre os grupos (Figura 2). Foi observada leucocitose pós-operatória em todos os grupos e a contagem de leucócitos foi significativamente mais alta no pós-operatório do que no pré operatório ( $p < 0,001$ ), porém sem diferença significativa entre os grupos (Figura 3). Os escores de dor (EAV) em repouso e movimento 3, 6, 12, 24 e 48 horas após a cirurgia não foram significativamente diferentes entre os grupos (Figura 4).

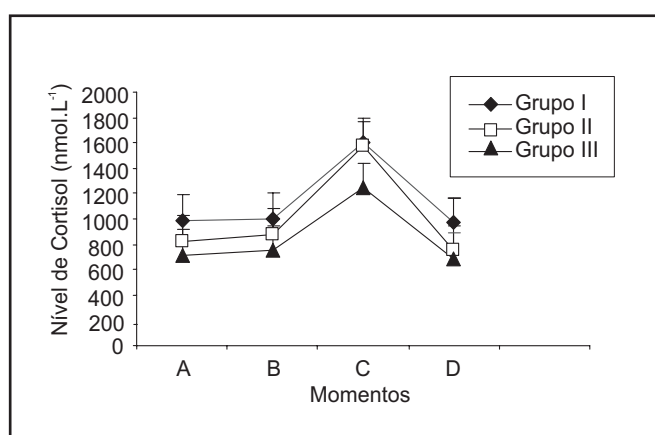


Figura 1 - Em todos os Grupos, os Níveis de Cortisol Plasmático Aumentaram Significativamente 4 horas após a Cirurgia quando Comparados a Valores Pré Operatórios ( $p < 0,001$ )  
A. Pré-operatório (tarde); B. Pré-operatório (manhã);  
C. Pós-operatório (4 horas); D. 1<sup>o</sup> Pós-operatório (manhã)

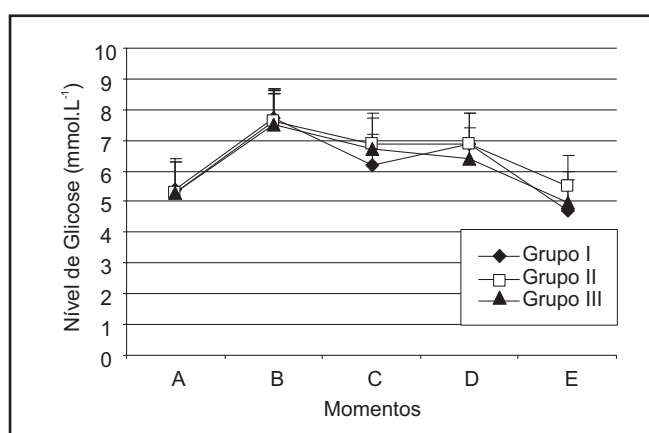


Figura 2 - A Glicose Plasmática atingiu Níveis Significativamente Altos em Todos os Grupos 30 minutos e 8 horas após a cirurgia quando comparados a Valores Pré Operatórios ( $p < 0,001$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos.  
A. Pré-operatório; Pós-operatório: B. (30 minutos); C. (4 horas); D. (8 horas); E. 24 horas)

Tabela I - Características das Pacientes, Duração Média da Cirurgia e Consumo de Morfina (Média  $\pm$  DP)

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Idade (anos)	43,6 (33-57)	45,5 (21-60)	42,6 (33-57)
Peso (kg)	73,4 (54-85)	71,5 (50-96)	68,8 (49-84)
Duração da cirurgia (min)	66 (46-83)	60 (49-67)	55 (51-78)
Morfina pós-operatória total (mg)	43,0 $\pm$ 6,45*	54,3 $\pm$ 8,44	63,7 $\pm$ 6,45

\* O consumo total de morfina pós-operatória foi significativamente menor no grupo I se comparado com o grupo III ( $p < 0,001$ )

Tabela II - Sedação, Náusea e Vômitos (Escala Analógica Visual, Média  $\pm$  DP) 4, 24 e 48 Horas Após a Cirurgia

	Sedação			Nausea e Vômito		
	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo I	Grupo II	Grupo III
4 h	77 (4,6)	76,4 (4,5)	79 (4,7)	9,3 (4)	10,2 (4,1)	10,5 (4,2)
24 h	28,4 (7,5)	27 (7,3)	30 (8)	15 (5)	14,5 (4,8)	15,7 (5,2)
48 h	13,5 (5,5)	12 (5,1)	14 (5,8)	9,5 (3,4)	8,7 (3)	9 (3,3)

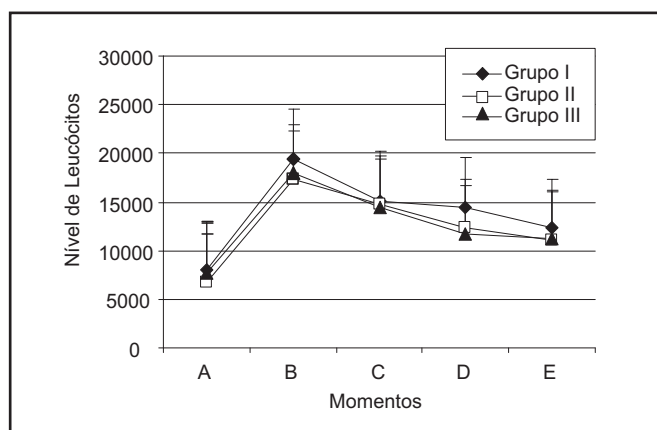


Figura 3 - Todos os grupos apresentaram leucocitose pós-operatória e a contagem de leucócitos foi significativamente mais alta no pós-operatório quando comparado a valores pré-operatórios ( $p < 0,001$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos.

A. Pré-operatório; Pós-operatório: B. (30 minutos); C. (4 horas); D. (8 horas); E. 24 horas

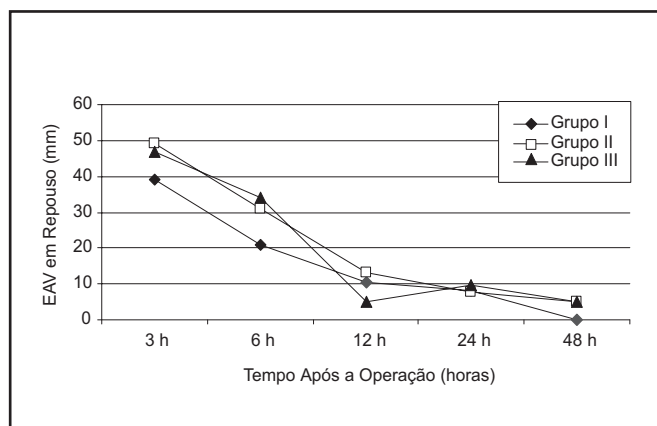


Figura 4 - EAV – Escores da Dor em Repouso

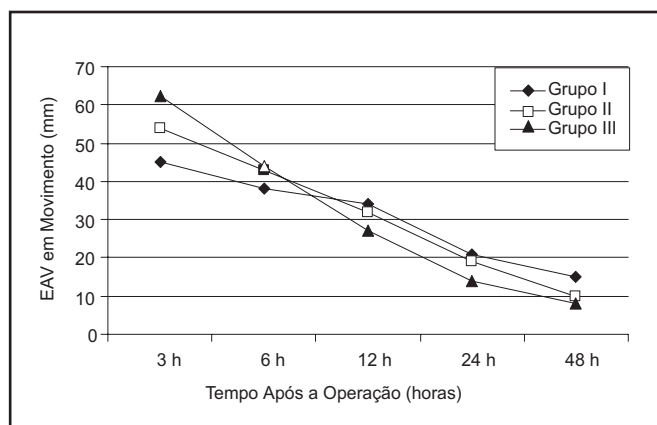


Figura 5 - EAV – Escores da Dor em Movimento

## DISCUSSÃO

O controle da dor pós-operatória é geralmente adequado, mas o alívio ideal da dor é importante porque pode reduzir complicações pós-operatórias, acelerar a recuperação e a alta dos pacientes. O objetivo da analgesia preemptiva é prevenir a hiperexcitabilidade neural central reflexa que ocorre na medula espinhal em resposta à barreira aferente de nociceptores periféricos após um estímulo doloroso. Mas essa sensibilização central é difícil de suprimir. Em nosso estudo, o baixo consumo pós-operatório de morfina foi semelhante ao descrito na literatura para morfina venosa preemptiva<sup>1-3</sup>. Com relação ao consumo de morfina com ACP, encontramos valores significativamente mais baixos das doses cumulativas 24 horas após a cirurgia no Grupo I quando comparado aos Grupos II e III. Em todos os grupos, os níveis de glicose e cortisol plasmáticos e a contagem de leucócitos aumentaram significativamente se comparados aos valores pré-operatórios, mas não houve diferença significativa entre os grupos.

Analgesia preemptiva é um termo dúbio porque a alta intensidade do estímulo doloroso é gerada não apenas pelas incisões (fase primária da lesão), mas também pela liberação de produtos químicos e enzimas pelos tecidos danificados (fase secundária da lesão que se estende para o período pós-operatório). A semelhança de resultados entre grupos com intervenções antinociceptivas pré ou pós-incisionais não é um argumento confiável contra a existência de um efeito preemptivo porque estímulos dolorosos podem iniciar um processamento central alterado após a cirurgia durante a segunda fase inflamatória. A definição correta de analgesia preemptiva deve enfatizar a importância do tratamento que previne o desenvolvimento de hiperexcitabilidade central, mesmo após a cirurgia. O estudo mais importante sobre esse assunto foi realizado por Shir e col. que compararam três grupos de pacientes submetidos a prostatectomia radical sob anestesia geral, peridural e combinada<sup>8</sup>. Só foi observada analgesia preemptiva com anestesia peridural porque esse tipo de anestesia permite que até um mínimo desconforto seja notado e tratado durante a cirurgia. Os autores concluíram que o bloqueio perioperatório total não podia ser controlado. Estudos do grupo de Kehlet demonstraram claramente as dificuldades de se conseguir um bloqueio completo dos estímulos dolorosos durante a cirurgia, através do aumento nas concentrações de cortisol plasmático e de outras respostas metabólicas<sup>9-11</sup>. O objetivo deste estudo foi determinar o relacionamento da analgesia preemptiva com o consumo de analgésicos e a resposta ao trauma cirúrgico. A prevenção da dor pós-operatória se baseia em dois fenômenos:

1. O bloqueio eficaz de estímulos dolorosos gerados durante a cirurgia e durante o pós-operatório imediato (fenômeno da fase inflamatória da analgesia preemptiva em seu sentido mais amplo);
2. O tratamento antinociceptivo iniciado antes da cirurgia é mais eficaz no alívio da dor pós-operatória do que o tratamento durante a recuperação anestésica (fenômeno da analgesia preemptiva em sentido restrito).

Os dois fenômenos podem ser induzidos por bloqueio neural com anestésicos locais e por opióides sistêmicos ou peridurais. Efeitos clinicamente importantes são observados quando o bloqueio dos estímulos dolorosos é completo. Em conclusão,  $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$  de morfina preemptiva por via venosa reduziu o consumo total de morfina mas, não suprimiu a resposta ao trauma cirúrgico.

## ***The Effect of Preemptive Intravenous Morphine on Postoperative Analgesia and Surgical Stress Response***

Levent Kiliçkan M.D.

### **INTRODUCTION**

It has been shown that preemptive analgesia with intravenous morphine reduced postoperative pain and analgesic consumption<sup>1-3</sup>. But there are some problems associated with outcome measures used in studies on preemptive analgesia. Pain intensity and opioid consumption are routine measures of outcome. However, opioid consumption probably is not a reliable index for assessing preemptive analgesia and the use of patient controlled analgesia (PCA) because no convincing evidence exists for proportionality between postoperative pain intensity and analgesic requirements. Opioid plasma concentration analgesic response curves are surprisingly steep<sup>4</sup>. As a result, the within-patient difference between opioid concentration that is still ineffective, and the concentration that provides complete analgesia is difficult to detect. Currently patient-controlled analgesia is commonly used in studies on preemptive analgesia. However, the use of patient-controlled analgesia for pain evaluation has several problems that undermine its usefulness. Analgesic requirement is significantly influenced by such factors as mood, anxiety, expectations of recovery and perception of support<sup>5</sup>. As a result, analgesic consumption reflects not only pain intensity but also other postoperative distress factors. PCA for pain evaluation has several problems that undermine its usefulness. Opioid consumption with PCA is profoundly influenced by various psychological factors not necessarily related to pain. Co-administration of the fixed rate opioid infusion with PCA does not proportionally reduce the number of demands made by patients. Opioid consumption with PCA depends on the size of the demand dose. Preemptive analgesia has been tried in a variety of surgical procedures but with conflicting results. Why its effect is not always obvious? This is not clear<sup>6</sup>. Studies about the relationship of preemptive analgesia and both analgesic consumption and surgical stress response are limited<sup>7</sup>. The purpose of this study was to evaluate the effect of preemptive intravenous morphine on both postoperative analgesic consumption and surgical stress response.

### **METHODS**

After obtaining the Ethics Committee approval and informed patient consent, we studied in a double-blind, randomized study, sixty female patients, physical status ASA I or II, aged 20-60 yr, undergoing total abdominal hysterectomy, with or without salpingoopherectomy. Those with chronic pain syndromes, frequent analgesic consumers and uncooperative patients were excluded from participating in the study. Before starting the study our hospital pharmacy prepared 120 pairs of ampoules, each ampoule containing 10 ml of colourless solution. Each pair of ampoules was boxed and numbered consecutively, 1 to 120, and comprised one ampoule labelled "induction" and one labelled "closure". Each pair of ampoules contained one of three possible combination. Group I: morphine  $1.5 \text{ mg.ml}^{-1}$  in the induction ampoule, placebo in the closure ampoule. Group II: placebo in the induction ampoule, morphine  $1.5 \text{ mg.ml}^{-1}$  in the closure ampoule. Group III: placebo in the induction and closure ampoule. Investigators were blinded as to the contents of the pairs of ampoules; codes of randomization were held only in the pharmacy. Each patient was randomly allocated to the next pair of consecutively numbered ampoules. Group I ( $n = 20$ ) received  $0.15 \text{ mg.kg}^{-1}$  of morphine following induction and placebo saline during peritoneal closure. Group II received ( $n = 20$ ) placebo saline following induction and  $0.15 \text{ mg.kg}^{-1}$  of morphine during peritoneal closure. Group III ( $n = 20$ ) received placebo saline both during induction and peritoneal closure. Saline was used as placebo. In all patients, standardized general anaesthesia was performed. Tracheal intubation was facilitated with vecuronium  $0.1 \text{ mg.kg}^{-1}$  following anaesthesia induction with thiopental  $5 \text{ mg.kg}^{-1}$  and anaesthesia was maintained with isoflurane and 66% nitrous oxide in oxygen. Invasive blood pressure, ECG,  $\text{SpO}_2$ , esophageal temperature and  $\text{P}_{\text{ETCO}_2}$  were monitored during the operation. Arterial blood samples for cortisol were taken on the afternoon and on the morning before surgery because of their known diurnal variation and also 4 h after arrival in the intensive care unit and on the postoperative morning. Arterial blood for plasma cortisol was collected into 10 ml EDTA tubes and centrifuged immediately, and the plasma was stored at  $-200^\circ \text{C}$  until assayed. Plasma glucose concentration was measured by a Hitachi analyser (glucose oxydase method) and plasma cortisol concentration by radioimmunoassay. Leukocyte and blood glucose levels were measured in the preoperative period and at 30 min, 4, 8, 24 hours after the operation. Patients were assessed immediately upon arrival in the PACU (post-anaesthetic care unit) and were connected to a PCA pump system (Abbott Life Care Infuser). Every 10 min, patients were asked whether they were in need of pain relief. An affirmative response was followed by a  $2 \text{ mg i. v. bolus}$  of morphine administered by a nurse observer who was unaware of the group to which the patients had been assigned. This procedure was repeated until the patients were alert enough to begin using the PCA pump. The PCA pump was set to deliver a  $1 \text{ mg i. v. bolus}$  dose of morphine with a lockout time of 5 min, a maximum dose of  $20 \text{ mg}$  in any 4 h period, and no continuous back-

ground infusion. After 24 hours, the PCA machine was removed and the cumulative dose of morphine administered by the pump was recorded. Pain scores were recorded using a visual analogue score (VAS) (0 mm = no pain, 100 mm = worst imaginable pain) at rest and on movement at 3, 6, 12, 24 and 48 after operation. Pain induced by movement was assessed by asking patients to sit up from lying position and perform two maximal inspirations using an incentive spirometer before rating their pain. Sedation and nausea were rated by the patients using a VAS for sedation (0 mm = wide awake, 100 mm = extremely sleepy) and nausea (0 = no nausea, 100 = terrible vomiting). Data are presented as the mean and standard error of the mean (SEM). Significance was tested by unpaired two-tailed Student's *t* test or Mann-Whitney U test and parametric one way analysis of variance (ANOVA) when appropriate. Results were considered significant when  $p < 0.05$ .

## RESULTS

Demographic data, type and duration of surgery were similar within the three groups (Table I). The apparent difference in total postoperative morphine consumption between group I and group II was not statistically significant. Postoperative total morphine consumption was significantly lower in group I compared with group III ( $p < 0.001$ ). Total morphine consumption was 32% lower in group I compared with group III (Table I). Sedation and nausea scores were similar in the three groups and were not significantly different among the three groups (Table II). In all groups, plasma cortisol levels increased significantly within 4 h of surgery as compared to pre-operative values ( $p < 0.001$ ) but there was no significant difference among groups (Figure 1). Plasma glucose levels also increased significantly in all groups at 30 minutes and 8 h of the postoperative period ( $p < 0.001$ ) but there was no significantly different among groups (Figure 2). Postoperative leukocytosis was observed in all groups and the leukocyte

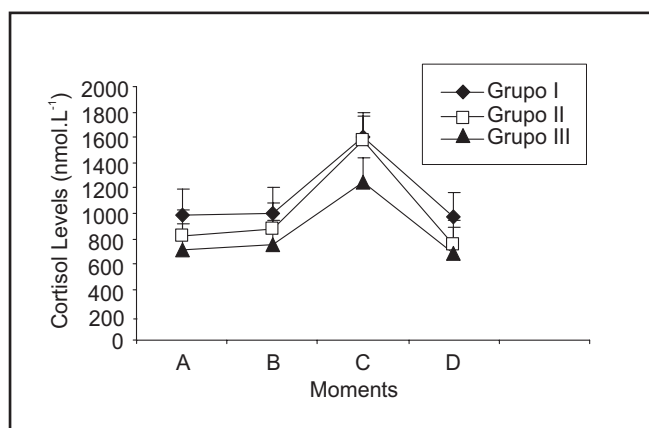


Figure 1 - In all Groups, Plasma Cortisol Levels Increased Significantly within 4 h of Surgery as Compared to preoperative values ( $p < 0.001$ )  
A Preoperative (afternoon); B. Preoperative (morning); C. Postoperative (4 hours); D. 1° Postoperative (morning)

count was significantly greater during the postoperative period than preoperative values ( $p < 0.001$ ) but there was no significantly different among groups (Figure 3). VAS pain scores at rest and on movement at 3, 6, 12, 24 and 48 h were not significantly different among the groups (Figure 4).

## DISCUSSION

Management of pain after surgery is often adequate but optimal pain relief is important as it may reduce postoperative complications, speed recovery and discharge of patients from hospital. The objective of preemptive analgesia is to prevent reflex central neural hyperexcitability which occurs in the spinal cord in the response to the afferent barrage from peripheral nociceptors after a noxious stimulus. But this central sensitization is difficult to suppress. In our study, postoper-

Table I - Patient Characteristics, Median Duration of Surgery and Morphine Consumption (Mean  $\pm$  SD)

	Group I	Group II	Group III
Age (year)	43.6 (33-57)	45.5 (21-60)	42.6 (33-57)
Weight (kg)	73.4 (54-85)	71.5 (50-96)	68.8 (49-84)
Duration of operation (min)	66 (46-83)	60 (49-67)	55 (51-78)
Total postoperative morphine use (mg)	43.0 $\pm$ 6.45*	54.3 $\pm$ 8.44	63.7 $\pm$ 6.45

\* Total postoperative morphine consumption was significantly lower in group I compared with group III ( $p < 0.001$ )

Table II - Sedation, Nausea and Vomiting (Visual Analogue Scores, Mean $\pm$ SD) at 4, 24, 48 hours After Operation

	Sedation			Nausea and Vomiting		
	Group I	Group II	Group III	Group I	Group II	Group III
4 h	77 (4.6)	76.4 (4.5)	79 (4.7)	9.3 (4)	10.2 (4.1)	10.5 (4.2)
24 h	28.4 (7.5)	27 (7.3)	30 (8)	15 (5)	14.5 (4.8)	15.7 (5.2)
48 h	13.5 (5.5)	12 (5.1)	14 (5.8)	9.5 (3.4)	8.7 (3)	9 (3.3)

THE EFFECT OF PREEMPTIVE INTRAVENOUS MORPHINE ON POSTOPERATIVE ANALGESIA AND SURGICAL STRESS RESPONSE

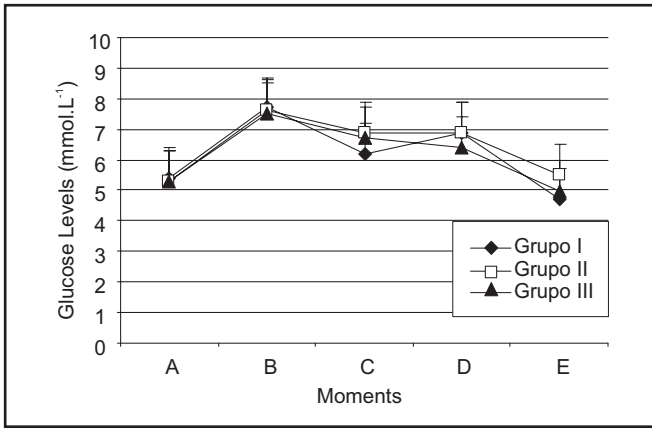


Figure 2 - Plasma Glucose Increased significantly higher levels, in all groups in the postoperative period at 30 min. And 8 h when compared to preoperative values ( $p < 0.001$ ). No significant difference among groups was observed  
A. Preoperative; Postoperative: B. (30 minutes); C. (4 hours); D. (8 hours); E. 24 hours

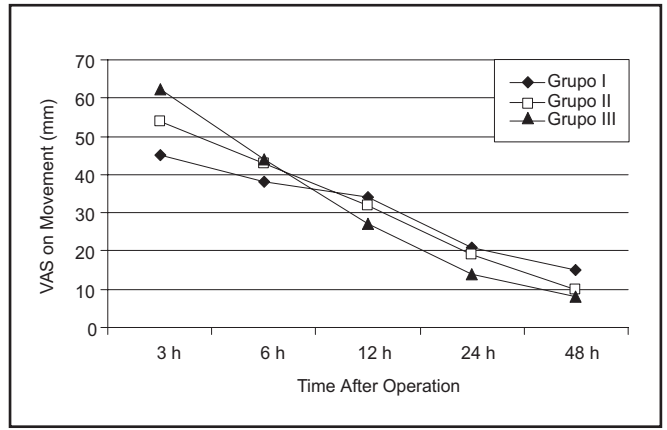


Figure 5 - VAS Pain Scores on Movement

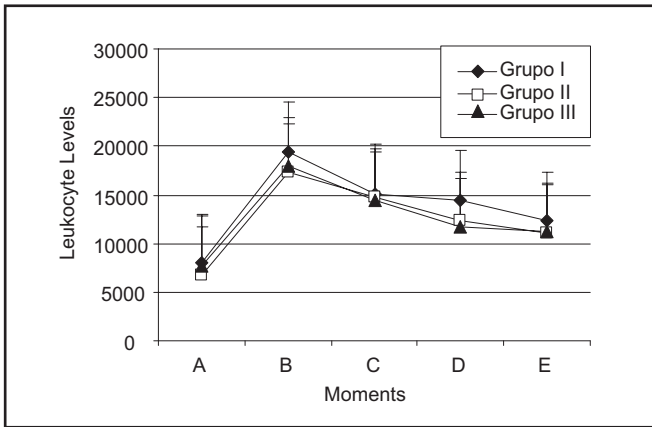


Figure 3 - Postoperative leukocytosis was observed in all groups and the leukocyte count was significantly greater during the postoperative period when compared to preoperative values ( $p < 0.001$ ). No significant difference among groups was observed  
A. Preoperative; Postoperative: B. (30 minutes); C. (4 hours); D. (8 hours); E. 24 hours

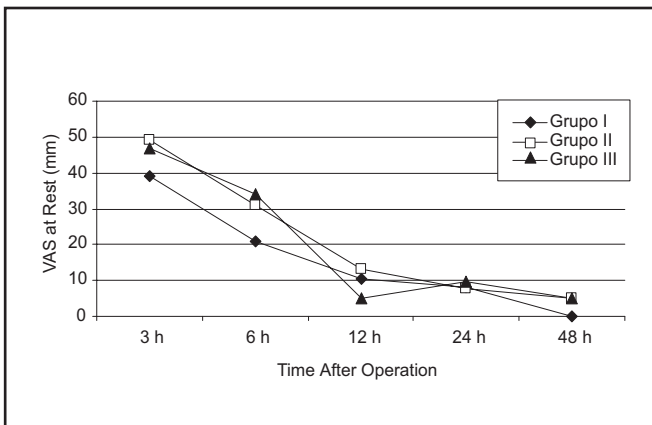


Figure 4 - VAS Pain Scores at Rest

ative low morphine consumption was similar to that described in the literature for pre-emptive intravenous morphine<sup>1-3</sup>. In relation to morphine consumption with PCA, we found a significantly lower value of cumulative doses at 24 h after surgery in group I as compared to group II and III. In all groups, plasma cortisol glucose levels and leukocyte count increased significantly as compared to preoperative values but there was no significant difference within three groups. Preemptive analgesia is a misleading term. Because high intensity noxious stimulation is generated not only by incisions (primary phase of injury) but also by the release of chemicals and enzymes from damaged tissues (secondary phase of injury extended well into the postoperative period). The absence of difference in outcome measures between groups with preincisional and postincisional antinociceptive interventions can not be a reliable argument against the existence of a preemptive effect because noxious stimuli can initiate altered central processing after surgery, during the secondary inflammatory phase. A correct definition of preemptive analgesia should emphasize the importance of treatment that prevents the development of central hyperexcitability, even if it occurs after surgery. The most important study on this subject was conducted by Shir et al who compared three groups of patients undergoing radical prostatectomy with general, epidural and combined epidural and general anaesthesia<sup>8</sup>. Preemptive analgesia was observed only with epidural anaesthesia because this type of anaesthesia allows for even minor discomfort to be noticed and treated during surgery. The authors concluded that complete intraoperative blockade was not controlled. Studies by Kehlet's group have clearly demonstrated difficulties in providing complete blockade of noxious stimuli during surgery indicated by an increase in plasma cortisol concentration and other metabolic response<sup>9-11</sup>. So in this study we aimed to determine the relationship of preemptive analgesia to both analgesic consumption and surgical stress response. The prevention of postoperative pain is based on two phenomena:

1. The effective blockade of noxious stimuli generated during surgery and during the initial postoperative period (inflammatory phase-phenomenon of preemptive analgesia in the broad sense).
2. An antinociceptive treatment started before surgery is more effective in the reduction of postoperative pain than the treatment given on recovery from general anesthesia (phenomenon of preemptive analgesia in a narrow sense).

Both phenomena can be induced by neural blockades with local anaesthetics and by systemic or epidural opioids. Clinically impressive effects are observed when the blockade of noxious stimuli is complete.

In conclusion, preemptive intravenous morphine  $0.15 \text{ mg.kg}^{-1}$  has decreased total morphine consumption but has failed to suppress the surgical stress response.

#### REFERENCES - REFERENCIAS

01. Mansfield MD, James KS, Kinsella J - Influence of dose and timing of administration of morphine on postoperative pain and analgesic requirements. *Br J Anaesth*, 1996;76:358-361.
02. Richmond CE, Bromley LM, Woolf CJ - Preoperative morphine pre-empts postoperative pain. *Lancet*, 1993;342:73-75.
03. Collis R, Brandner B, Bromley LM et al - Is there any clinical advantage of increasing the preemptive dose of morphine or combining pre-incisional with postoperative morphine administration? *Br J Anaesth*, 1995;74:396-399.
04. Austin KL, Stapleton JV, Mather LE - Relationship between blood meperidine concentrations and analgesic response: a preliminary report. *Anesthesiology*, 1980;53:460-466.
05. Jamison RN, Taft K, O'Hara JP et al - Psychosocial and pharmacologic predictors of satisfaction with intravenous patient-controlled analgesia. *Anesth Analg*, 1993;77:121-125.
06. Kissin I - Preemptive analgesia. Why its effect is not always obvious. *Anesthesiology*, 1996;84:1015-1019.
07. Katz J, Clairoux M, Kavanagh BP et al - Preemptive lumbar epidural anaesthesia reduces postoperative pain and patient-controlled morphine consumption after lower abdominal surgery. *Pain*, 1994;59:395-403.
08. Shir Y, Raja SN, Frank SM - The effect of epidural versus general anaesthesia on postoperative pain and analgesic requirements in patients undergoing radical prostatectomy. *Anesthesiology*, 1994;80:49-54.
09. Kehlet H - The stress response to surgery: release mechanism and the role of pain relief. *Acta Chirurgica Scandinavica*, 1988; (Suppl550):22-28.
10. Kehlet H - Surgical stress: The role of pain and analgesia. *Br J Anaesth*, 1989;63:189-195.
11. Dahl JB, Kehlet H - The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesth*, 1993;70: 434-439.

#### RESUMEN

Kiliçkan L - Efecto Preemptivo de la Morfina por Vía Venosa en la Analgesia Pós-Operatoria y en la Respuesta al Trauma Quirúrgico

**Justificativa y Objetivos** – No obstante los primeros estudios sobre analgesia preemptiva hayan demostrado que el bloqueo pré-operatorio con anestésicos locales o la medicación pré-anestésica con opioides sistémicos eran más eficaces en el alivio del dolor pós-operatorio de que cualquier otro tratamiento, el resultado de otros estudios comparando los efectos del tratamiento pré-operatorio al mismo tratamiento iniciado después de la cirugía, produjeron efectos inconsistentes. Las razones para esa falta de consistencia no son claras. Son pocos los estudios sobre la relación entre analgesia preemptiva y el consumo de analgésicos y la respuesta al trauma quirúrgico. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto preemptivo de la morfina por vía venosa preemptiva en el consumo pós-operatorio de analgésicos y en la respuesta al trauma quirúrgico.

**Método** – Participaron de este estudio 60 pacientes, estado físico ASA I ó II, con edades entre 20 y 60 años, escaladas para histerectomía abdominal total y salpingo-ooforectomía bilateral, que fueron aleatoriamente distribuidos en tres grupos de 20 pacientes. Grupo I (n=20) –  $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$  de morfina después de la inducción anestésica y suero fisiológico durante el cerramiento del peritoneo Grupo II (n=20) – suero fisiológico después de la inducción y  $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$  de morfina durante el cerramiento del peritoneo. Grupo III (n=20) suero fisiológico durante la inducción y el cerramiento del peritoneo. Fueron medidos los niveles sanguíneos de cortisol y de glucosa y hecho el conteo de leucocitos en los períodos pré y pós-operatorios.

**Resultados** – El consumo total de morfina pós-operatoria fue significativamente más bajo en el grupo I comparado al grupo III ( $p < 0,001$ ). Los niveles de cortisol aumentaron significativamente en todos los grupos 4 horas después de la cirugía, cuando comparados a los valores pré-operatorios ( $p < 0,001$ ). Los niveles de glucosa plasmática también aumentaron significativamente en todos los grupos 30 minutos y 8 horas después de la cirugía ( $p < 0,01$ ). Todos los grupos presentaron leucocitosis pós-operatoria y el conteo de leucócitos fue significativamente más alto en el período pós-operatorio de que en el pré-operatorio ( $p < 0,01$ ).

**Conclusiones** – Morfina preemptiva por vía venosa, en la dosis de  $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$  disminuyó el consumo total de morfina mas no consiguió suprimir la respuesta al trauma quirúrgico.