

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL FIZIOLOGIE**

**MECANISMELE DE TRANSMITERE A DURERII ȘI ANALGEZIA MULTIMODALĂ
PERIOPERATORIE**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. BĂDĂRĂU IOANA ANCA

Student-doctorand:

TUDOR ADRIANA ALEXANDRA (CĂS. BRĂDIȘ)

ANUL 2018

CUPRINS

Lista cu lucrările științifice elaborate

Lista cu abrevieri și simboluri

I. Partea generală.....	pg. 1
II. Cercetarea personală.....	pg. 5
Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	pg. 5
Metodologia generală a cercetării	pg. 6
Ipoteza de lucru și obiectivele specifice	pg. 7
Material și metodă.....	pg. 8
Rezultate și discuții.....	pg. 10
Concluzii.....	pg. 16
Contribuții originale.....	pg. 19
Bibliografie selectivă.....	pg. 20

Lista cu lucrările științifice publicate în cadrul cercetării doctorale

1. Durerea Acută Postoperatorie- autori Adriana Alexandra Brădiș, Adrian Daniel Tulin, Erick Neșțianu, Prof. Univ. Dr. Ioana Anca Bădăraș, articol publicat în Jurnalul Român de Practică Medicală. *RJMP*. 2016; 11:232-234. <http://rjmp.com.ro/durerea-acuta-postoperatorie/>
2. The Anatomical Approach of the Anaesthetic Nerve Blocks for the Abdominal Region- autori Adriana Alexandra Brădiș, Adrian Daniel Tulin, Raluca Tulin, Prof. Univ. Dr. Ioana Anca Bădăraș, Prof. Univ. Dr. Florin M. Filipoiu, articol publicat în Revista Română de Anatomie Funcțională și Clinică Macro- și Microscopică și de Antropologie. 2016; XV:384-386. http://revanatomie.ro/pdf/2016_4_4.pdf
3. Multimodal Analgesia for Laparoscopic Appendectomy- autori Adriana Alexandra Brădiș, Prof. Univ. Dr. Ioana Anca Bădăraș, poster prezentat la The First Edition of the International Conference "From Science to Guidance and Practice". 2015; 189.
4. The Role of Preemptive Analgesia Techniques for Laparoscopic Appendectomy- autori Adriana Alexandra Brădiș, Prof. Univ. Dr. Ioana Anca Bădăraș, poster prezentat la Cel de al-10 lea Congres Anual al Asociației Medicale Române, 2016.

Lista cu abrevieri și simboluri

ADN	acid dezoxiribonucleic
AHA	acid arahidonic
AINS	antiinflamatoare nonsteroidiene
AMPA	acid α Amino- 3hidroxi- 5metil -4isoxazolpropionic
AMPC	adenosin monofosfat ciclic
ASA	Riscul anestezic în clasificarea Societății Americane de Anestezie
ATI	anestezie și terapie intensivă
ATP	adenozin trifosfat
A α	fibra nervoasă mielinizată de tip alfa
A δ	fibra nervoasă mielinizată de tip gamma
A β	fibra nervoasă mielinizată de tip beta
CGRP	peptidul asociat genei calcitoninei
COX	ciclooxygenaza
COX1	ciclooxygenaza 1
COX2	ciclooxygenaza 2
COX3	ciclooxygenaza 3
DAG	diacilglicerol
DN4	Chestionar durere neuropată 4 întrebări
GABA	acid gama aminobutiric
IB4	izoleucina 4
IL1	interleukina 1
IL6	interleukina 6
IP3	inozitol trifosfat
IMC	indice de masă corporală
LT	leucotriene
NMDA	N metil D-aspartat
NO	oxid nitric
NRS	scala numerică de evaluare a durerii

ORL1	receptorul 1 al ligandului pentru orfanină
PA	potențial de acțiune
PC	fosfatidil colină
PCA	analgezie controlată de pacient
PG	prostaglandine
PGE	prostaglandina E
PIP2	fosfatidilinozitol 4,5 bifosfat
PLA2	fosfolipaza A2
PLC	fosfolipaza C
PONV	greață și vărsături postoperatorii
SNC	sistemul nervos central
TAP	planul mușchiului transvers abdominal
TENS	stimulare electrică transcutanată
TNF α	factorul α de necroză tumorală
TNL	terminații nervoase libere
TRVP1	receptorul pentru capsaicină
WDR	răspunsul celulei nervoase la mai mulți stimuli
β ARK	kinaza receptorului β adrenergic

Mențiune

În perioada iulie 2015 - decembrie 2015 am participat la proiectul POSDRU/187/1.5/S/156069/

“This paper is supported by the Sectoral Operational Programme Human Resources Development (SOP HRD), financed from the European Social Fund and by the Romanian Government under the contract number POSDRU/187/1.5/S/156069/.”

I. PARTEA GENERALĂ

Cercetarea noastră se adresează pacienților cu apendicită acută, supuși procedurii chirurgicale laparoscopice. Am selectat pacienții cu apendicită acută, deoarece aceasta este cea mai frecventă urgență abdominală, iar procedura chirurgicală laparoscopică reprezintă tehnica modernă de tratament al acestei afecțiuni.[1]

Consultul preanestezic este un prilej de a informa pacientul despre planul de anestezie, despre gradul intensității durerii postoperatorii, despre diferitele metode de evaluare și tratament al durerii, despre scopul tratamentului analgezic (ameliorarea durerii și nu absența durerii) și despre participarea pacientului la tratament.[2]

Durerea este o experiență individuală și subiectivă considerată la fel de veche ca și omnia, utilizată în trecut ca metodă de pedeapsă și sacrificiu.[Biblia, 3]

Durerea reprezintă unul dintre semnele cardinale de boală: rubor (eritem), calor (cald), tumor (tumefacție) și dolor (durere).

În prezent evaluarea, înregistrarea și tratamentul durerii sunt mandatorii și reprezintă un act umanitar. În practica medicală, durerea este monitorizată alături de celelalte semne vitale (tensiunea arterială, alura ventriculară, temperatură, diureză).[4]

Definiția actuală a durerii a fost stabilită de către Asociația Internațională pentru Studiul Durerii (IASP) și este o experiență personală neplăcută, senzorială și emoțională asociată cu o leziune tisulară acută sau potențială, sau descrisă în acești termeni.[5,6]

Definiția s-a dezvoltat în baza "Teoriei Controlului Porții" elaborată de către cercetătorii Ronald Melzack și Patrick Wall (1965).[7]

Receptorii pentru durere nu se adaptează ci dimpotrivă, pot deveni mai activi în timp, ceea ce subliniază importanța prevenirii transmiterii informației nociceptive și necesitatea tratamentului adecvat al durerii.[8,9]

Datorită modului de proiecție corticală al fasciculelor nervoase ce transmit durerea, acest fenomen senzorial se însoțește de manifestări emoționale și frică.[10,11] Lipsa adaptării la durere reprezintă un factor de alarmă și de protecție împotriva altor evenimente ce se însoțesc de durere.[8]

Durerea apare în circumstanțe variate, cum ar fi în cadrul unei agresiuni mecanice, termice, chimice, în cadrul unui proces inflamator, secundar unei intervenții chirurgicale, în cadrul unor afecțiuni cronice sau în cadrul sindroamelor neoplazice.[12,13]

Durerea se poate clasifica din punct de vedere al etiologiei, al mecanismului de apariție (nociceptivă, neuropată) sau al persistenței în timp.[9]

Durerea acută apare secundar unei leziuni, a unui traumatism, prin disfuncția unui mușchi sau a unui organ visceral și este frecvent de tip nociceptiv. Durerea nociceptivă este transmisă de către receptori specializați, numiți nociceptori, aceștia fiind situați la diferite niveluri (țesut cutanat, articulații, viscere, perete vascular). [14,15]

Durerea cronică este durerea care se menține o perioadă mai lungă decât timpul necesar pentru vindecare (3-6 luni) și este de tip nociceptiv, neuropat sau mixt.[6,9]

Durerea neuropată este rezultatul anomaliilor dobândite sau al leziunilor de la nivelul componentelor periferice sau centrale ale sistemului nervos. [16,17]

Durerea neuropată are caracter de "înțepătură, arsură", persistă și după încetarea activității stimulului și este dificil de localizat cu exactitate. În situațiile de durere cronică, răspunsul neuroendocrin este diminuat, apar tulburări ale somnului și tulburări de comportament. [18]

Tratamentul durerii acute postoperatorii începe în etapa de preanestezie și constă în tehnici de anestezie loco-regională, nevraxială și/sau administrarea sistemică de agenți farmacologici.

Recuperarea postoperatorie este influențată de către mai mulți factori, dintre care menționăm: disfuncția de organ secundară stresului chirurgical, durerea acută postoperatorie, hipotermia, greața și vărsăturile postoperatorii, hipovolemia, hiperhidratarea, imobilizarea prelungită, repausul alimentar prelungit, fatigabilitatea. [19]

Aceste probleme solicită intens activitatea personalului medical ce lucrează în salonul de îngrijiri postoperatorii, cu creșterea volumului de muncă, ce atrage creșterea costurilor asociate îngrijirilor de sănătate. [20]

Durerea este unul dintre factorii care întârzie recuperarea postoperatorie și este adesea subestimat de către echipa medicală.

Conceptul de "fast track surgery" reprezintă abordarea multidisciplinară a unui pacient, după o intervenție chirurgicală minoră sau majoră, cu scopul de a îmbunătăți recuperarea postoperatorie.[21]

Succesul terapiei acute a durerii și a recuperării rapide postoperatorii depinde și de gradul de informare a pacientului, care trebuie să fie instruit în acest sens.

Cooperarea și respectarea de către pacient a planului de terapie este esențială pentru a atinge scopurile propuse.

Intensitatea crescută a durerii postoperatorii scade nivelul de satisfacție al pacientului, iar durerea severă postoperatorie se corelează cu creșterea duratei spitalizării și cu creșterea reinternărilor neplanificate în spital.[22]

Controlul adecvat al durerii postoperatorii este unul dintre cei mai importanți factori ce stabilește momentul când un pacient poate fi externat în condiții de siguranță din spital și influențează capacitatea pacientului de a-și relua activitatea normală zilnică.

Tratamentul inadecvat al durerii acute crește riscul apariției durerii cronice postoperatorii.[23]

Deoarece mecanismele de transmitere a durerii implică numeroși neurotransmițători și multiple căi de propagare a impulsului nervos, tratamentul eficient al durerii presupune acționarea asupra a cât mai multor mecanisme implicate în apariția durerii.

Ipoteza de cercetare a pornit de la faptul că intervenția chirurgicală se asociază cu grade diferite ale intensității durerii și analgezia multimodală asigură un control mai bun al durerii decât administrarea unui singur analgezic.

Obiectivele generale ale lucrării noastre vizează identificarea metodei de analgezie preoperatorie eficientă în managementul durerii acute postoperatorii la pacienții cu apendicectomie laparoscopică, precum și stabilirea unui protocol de analgezie multimodală eficient pentru tratamentul durerii acute și identificarea factorilor de risc pentru durerea cronică la pacienții cu apendicectomie laparoscopică.

Metodologia cercetării științifice a cuprins formarea unui lot de pacienți cu apendicită acută supuși intervenției chirurgicale de apendicectomie laparoscopică la care în perioada preoperatorie s-a administrat un procedeu de analgezie preoperatorie.

Caracterul interdisciplinar al lucrării: în procesul de monitorizare și îngrijire a pacienților, în perioada perioperatorie, s-a format o echipă interdisciplinară formată din medicii ATI, personalul medical mediu ATI precum și medicii de chirurgie generală, cu scopul de a monitoriza durerea postoperatorie.

Toate persoanele implicate în terapia durerii acute au fost informate asupra necesităților pacientului, asupra variabilității tratamentelor și a tehnicilor de analgezie disponibile, atitudinea personalului medical față de tratamentul durerii având un rol important asupra eficienței terapiei.[24]

Teza este alcătuită din două părți: partea generală care prezintă stadiul actual al cunoașterii asupra mecanismelor de transmitere a durerii, mecanismelor de modulare a durerii și asupra tehnicilor de analgezie multimodală și partea specială care constă într-un studiu clinic observațional prospectiv, cu prezentarea ipotezei și obiectivelor specifice ale cercetării, metodologiei de lucru, rezultatelor, discuțiilor, concluziilor și contribuțiilor originale.

Studiul nostru a cuprins un număr de 100 de pacienți cu apendicită acută, supuși unei intervenții chirurgicale de apendicectomie laparoscopică, în perioada noiembrie 2015-iulie 2017, care au fost distribuiți aleator în două grupe în funcție de procedeul de analgezie preoperatorie aplicat : ketamină în doză subanestezică, respectiv bloc de mușchi transvers abdominal bilateral.

II. CERCETAREA PERSONALĂ

IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE

Pacienții cu apendicită acută ce sunt supuși unei intervenții chirurgicale laparoscopice necesită asistență medicală perioperatorie, o componentă importantă a îngrijirilor medicale fiind reprezentată de tratamentul durerii postoperatorii. Tratamentul durerii postoperatorii începe din perioada preoperatorie și se continuă pe tot parcursul internării, fiind permanent adaptat necesităților pacientului.

Cercetarea noastră a pornit de la următoarele ipoteze:

- intervențiile chirurgicale se asociază cu grade diferite ale intensității durerii postoperatorii.
- analgezia multimodală asigură un control mai bun al durerii acute decât administrarea unui singur agent analgetic.
- tehnicile de analgezie preoperatorie pot diminua fenomenul de sensibilizare la durere.
- tratamentul durerii acute postoperatorii permite mobilizarea precoce a pacienților.
- intensitatea durerii acute postoperatorii este factor de risc pentru durerea cronică.

Obiectivele generale ale studiului vizează :

1. Identificarea factorilor de risc ai durerii acute postoperatorii la pacienții cu apendicectomie laparoscopică.
2. Identificarea metodei de analgezie preoperatorie eficientă în managementul durerii acute postoperatorii la pacienții cu apendicectomie laparoscopică.
3. Stabilirea unui protocol de analgezie multimodală perioperatorie eficient pentru tratamentul durerii acute.
4. Identificarea factorilor de risc pentru durerea cronică la pacienții cu apendicectomie laparoscopică.

METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

La baza cercetării noastre se află studiul observațional prospectiv pentru evaluarea intensității durerii acute postoperatorii folosind instrumente numerice de evaluare a durerii.

Cercetarea s-a desfășurat în cadrul Spitalului Clinic de Urgență "Prof. Dr. Agrippa Ionescu" București, Secția de Anestezie și Terapie Intensivă în perioada noiembrie 2015 și iulie 2017.

Subiecții incluși în studiu au fost recrutați în conformitate cu principiile de bună practică clinică cuprinse în Declarația de la Helsinki.

S-a obținut consimțământul informat al tuturor subiecților și toate procedurile au fost efectuate după semnarea consimțământului informat, în care aceștia au fost informați despre obiectivele și protocolul de cercetare al studiului nostru.

Studiul a fost aprobat de către Consiliul de Etică al Universității de Medicină și Farmacie "Carol Davila" din București.

Protocol general

Studiul a inclus un număr total de 100 de subiecți, cu apendicită acută, supuși unei intervenții chirurgicale de apendicectomie laparoscopică, în perioada noiembrie 2015-iulie 2017.

Pe parcursul studiului am evaluat:

1. intensitatea durerii acute postoperatorii, folosind instrumente numerice de evaluare a durerii în momente de timp bine stabilite: la trezire, la 30 minute, la 1 oră, la 4 ore, la 8 ore și la 12 ore postoperator.
2. percepția durerii la 6 luni de la intervenția chirurgicală.

Pacienții cu apendicită acută supuși unei intervenții chirurgicale de apendicectomie laparoscopică incluși în studiul nostru, au fost distribuiți în mod aleatoriu în 2 grupe:

- 50 de pacienți au fost incluși în **lotul I** al pacienților care au primit **analgezie preoperatorie cu ketamină**
- 50 de pacienți au fost incluși în **lotul II** al pacienților care au primit **analgezie preoperatorie cu bloc de mușchi transvers abdominal (TAP)**.

Prelucrarea statistică a datelor colectate

Datele colectate au fost analizate astfel: variabilele cantitative au fost analizate în funcție de distribuție (test Kolmogorov Smirnov), indicatori de tendință centrală (medie, mediană) și de dispersie (deviație standard, valoare minimă și maximă), variabilele calitative au fost analizate ca frecvențe absolute și relative.

S-au realizat comparații în funcție de tipul analgeziei preoperatorii, de tipul apendicitei și de existența peritonitei pentru variabilele calitative utilizând testul chi square sau Fisher în funcție de situație. Pentru aceleași comparații, în cazul variabilelor cantitative de tip continuu a fost utilizat testul t (pentru tipul analgeziei preoperatorii și existența peritonitei) și testul Anova (în cazul tipului apendicitei).

Datele au fost colectate cu ajutorul programului Microsoft Office Excel. Aceste date au fost recodificate în format SPSS. Analiza statistică a datelor s-a realizat cu ajutorul programului SPSS 23.0.

IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE SPECIFICE

Obiectivele specifice ale cercetării vizează:

1. Pot fi identificate caracteristici socio-demografice la pacienții cu apendicită acută supuși intervenției chirurgicale laparoscopice?
2. Evaluarea clinică a pacienților cu apendicită acută poate evidenția particularități care pot influența scorul durerii acute postoperatorii?
3. Procedul de analgezie preoperatorie (ketamină în doză subanestezică, respectiv bloc TAP bilateral) poate influența scorul durerii acute și mobilizarea precoce postoperatorie?
4. Procedul de analgezie preoperatorie poate influența necesarul de opioizi postoperator în cele 2 grupe de pacienți și implicit incidența reacțiilor adverse asociate administrării opioizilor?
5. Poate fi evaluată percepția pacienților cu apendicectomie laparoscopică privind durerea cronică la 6 luni postoperator?

MATERIAL ȘI METODĂ

Populația de studiu

Lotul studiat a cuprins 100 pacienți cu apendicită acută, internați în Spitalul Clinic de Urgență "Prof. Dr. Agrippa Ionescu", care au fost supuși unei intervenții chirurgicale de apendicectomie laparoscopică în perioada noiembrie 2015-iulie 2017.

Stabilirea loturilor de pacienți

Pe baza criteriilor de includere și a criteriilor de excludere în studiu a fost realizată selectarea loturilor de pacienți incluși în cercetarea noastră.

Criterii de includere în studiu: vârsta >18 ani și <70 ani, capacitatea de a-și da acordul informat, dorința de a participa la studiu, apendicita acută, tratament chirurgical prin metoda laparoscopică, riscul anestezic (ASA I-II), IMC (indice de masă corporală) < 40 .

Criterii de excludere din studiu: refuzul pacientului, sarcina, tulburări de coagulare, inflamație sau infecție la locul de abord abdominal al blocului TAP, afecțiuni hepatice sau renale cronice, durere cronică preexistentă, consum de opioide cronic anterior intervenției chirurgicale.

Pacienții incluși în studiu au fost distribuiți aleatoriu în două loturi:

- **Lotul I a cuprins un număr de 50 de pacienți care au primit analgezie preoperatorie cu Ketamină**
- **Lotul II a cuprins un număr de 50 de pacienți care au primit analgezie preoperatorie prin administrarea de bloc de mușchi transvers abdominal (TAP).**

Parametrii analizați

1. Indicatori antropometrici și clinici: date demografice, date privind tipul de apendicită acută, date privind tehnica analgeziei preoperatorii, date privind durata intervenției chirurgicale, date privind durata anesteziei generale, date privind scorul NRS la trezire, la 30 minute, la 1 oră, la 4 ore, la 8 ore, la 12 ore postoperator, date privind prezenta de greață și vărsături postoperatorii, date privind mobilizarea precoce postoperatorie, date privind percepția pacienților asupra durerii la 6 luni postoperator.
2. Evaluarea durerii neuropate la 6 luni postoperator folosind chestionarul de evaluare a durerii cronice.

3. Evaluarea percepției durerii la 6 luni postoperator folosind chestionarul DN4 de evaluare a durerii neuropate.

Intervenția asupra pacienților

Tuturor pacienților, în cadrul discuției preanestezice, li s-a explicat Scala Numerică de Evaluare a Durerii, în care valoarea zero înseamnă absența durerii, iar valoarea zece corespunde celei mai atroce dureri imaginabile, valorile intermediare reprezentând grade progresive ale intensității durerii.

Am subliniat faptul că participarea pacientului la tratament este esențială. Totodată întreg personalul medical implicat în pregătirea, supravegherea și tratamentul pacienților a fost instruit cu privire la necesitatea evaluării durerii acute postoperatorii folosind Scala Numerică de Evaluare a Durerii (NRS). Am explicat faptul că durerea moderată și severă (NRS >4) necesită tratament.

Am cercetat percepția durerii la 6 luni postoperator folosind chestionarul de evaluare a durerii cronice și chestionarul de evaluare a durerii neuropate.

Tehnica de analgezie preoperatorie

Preoperator, în sala de operație, s-a administrat aleator, fie ketamină în doză subanestezică, fie s-a administrat bloc bilateral la nivelul mușchiului transvers abdominal.

Pentru lotul nr. I al pacienților ketamină, s-a administrat ketamină 0.3 mg/Kc înainte de începerea inducției anesteziei generale.

Pentru lotul nr. II al pacienților TAP am ales efectuarea blocului TAP folosind reperele anatomice (identificarea triunghiului Petit) și utilizând tehnica "pierderii rezistenței".

După realizarea tehnicii de analgezie preoperatorie am început inducția anesteziei generale conform protocolului de anestezie.

Am administrat cu 30 minute înainte de sfârșitul intervenției chirurgicale Paracetamol 1g iv. (Perfalgan). În cazurile în care timpul chirurgical s-a modificat comparativ cu estimarea inițială, timpul de administrare al paracetamolului a fost diferit de cele 30 minute stabilite în protocol.

Evaluarea durerii acute postoperatorii

Evaluarea durerii acute postoperatorii am realizat-o utilizând Scala Numerică de Evaluare a Durerii, prin evaluări repetate în mai multe momente din perioada postoperatorie: la trezirea din anestezia generală (în sala de operație), la 30 minute după trezire (pacientul se află în salonul de îngrijiri postoperatorii), la 1 oră, la 4 ore, la 8 ore și la 12 ore postoperator.

Protocolul stabilit pentru analgezia postoperatorie cuprinde paracetamol 1 g iv. la fiecare 6 ore, ketoprofen 100 mg iv. la 12 ore, prima doză fiind administrată la sosirea pacientului în salonul postoperator.

În cazurile în care analgezia postoperatorie a fost inadecvată s-a administrat un opioid slab (tramadol 100mg iv). În primele 12 ore postoperator am notat prezența fenomenului de greață și vărsături postoperatorii. Am evaluat capacitatea pacienților de a se mobiliza precoce postoperator.

Măsurile privind respectarea normelor de bioetică

După aprobarea Comisiei de Etică a Spitalului Clinic de Urgență "Prof. Dr. Agrippa Ionescu" București și obținerea Consimțământului Informat al pacienților, am inclus în proiectul nostru de cercetare un număr de 100 pacienți supuși unei intervenții chirurgicale laparoscopice pentru apendicita acută.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În cadrul cercetării noastre am evaluat fezabilitatea administrării preoperatorie a unui procedeu de analgezie, ce a constat în administrarea de ketamină în doză subanestezică, respectiv de bloc TAP bilateral pentru pacienții cu apendicită acută supuși procedeului chirurgical laparoscopic efectuat sub anestezie generală, risc anestezic ASA I-II.

Am evaluat eficiența și reacțiile adverse ale administrării de ketamină, comparativ cu blocul TAP pentru o intervenție chirurgicală abdominală, în asociere cu anestezia generală și cu tratamentul analgetic postoperator.

În cadrul cercetării noastre am asociat un procedeu de analgezie preoperatorie cu administrarea de paracetamol, ketoprofen și tramadol pentru tratamentul durerii acute postoperatorii în abordare multimodală.

Cercetarea noastră a arătat că blocul TAP poate fi administrat în condiții de siguranță în perioada preoperatorie. Am ales să efectuăm blocul TAP folosind reperele anatomice prin identificarea triunghiului Petit și utilizând tehnica "pierderii rezistenței". [25]

Nici un pacient nu a prezentat semne de toxicitate sistemică secundare administrării anestezicului local, de tip convulsii sau hipotensiune arterială în cadrul cercetării noastre, în acord cu rezultatele obținute de către cercetătorii Rahiri J. și colaboratorii.[26]

În cadrul cercetării noastre nu am înregistrat cazuri de administrare accidentală intravasculară sau perforație de organ visceral și nu au fost înregistrate cazuri de eșec al blocului., aspecte ce sunt raportate în studiul cercetătorilor Yarwood J. și colaboratorii.[27]

Menționăm faptul că există diferențe semnificative statistic între procedeul de analgezie preoperatorie aplicat și tipul apendicitei ($p < 0,001$). În lotul pacienților la care s-a administrat ketamină, 50% dintre pacienți au avut apendicită flegmonoasă și 28% dintre pacienții au avut apendicită gangrenoasă, iar în lotul pacienților care au primit bloc TAP 80% dintre pacienți au avut apendicită catarală.

În cadrul lotului nr. I cu analgezie preoperatorie cu ketamină, 58% dintre pacienți au avut apendicită acută și peritonită, frecvența fiind semnificativ statistic mai mare ($p < 0,001$) comparativ cu lotul nr. II al pacienților TAP.

Durata medie a operației diferă semnificativ statistic în funcție de tipul apendicitei ($p = 0,001$), timpul operator cel mai scurt se întâlnește în cazul apendicitei catarale. Și durata medie a anesteziei diferă semnificativ statistic în funcție de tipul apendicitei ($p = 0,010$).

Durata medie a operației este semnificativ statistic mai mare la pacienții cu peritonită ($p = 0,013$) și este nesemnificativ statistic mai mare la pacienții din lotul ketamină, comparativ cu pacienții din lotul TAP ($p = 0,052$).

Durata medie a anesteziei este semnificativ statistic mai mare ($p = 0,040$) la pacienții din lotul nr. I cu ketamină comparativ cu pacienții din lotul nr. II cu TAP.

Scorurile intensității durerii acute, la pacienții din loturile studiate, diferă semnificativ statistic la toate momentele de timp studiate, în funcție de tipul apendicitei. Intensitatea durerii acute este mai mică în cazul apendicitei catarale și crește odată cu severitatea apendicitei.

Scorul durerii acute scade liniar de la primul moment al evaluării (la trezire din anestezia generală) până la cel de-al 6-lea moment de timp (la 12 ore postoperator).

În cadrul studiului nostru, scorurile intensității durerii acute la trezire, la 30 minute, la o oră și la 8 ore sunt semnificativ statistic mai mari la pacienții cu peritonită și sunt semnificativ statistic mai mari la pacienții cu analgezie preoperatorie cu ketamină ($p < 0,001$).

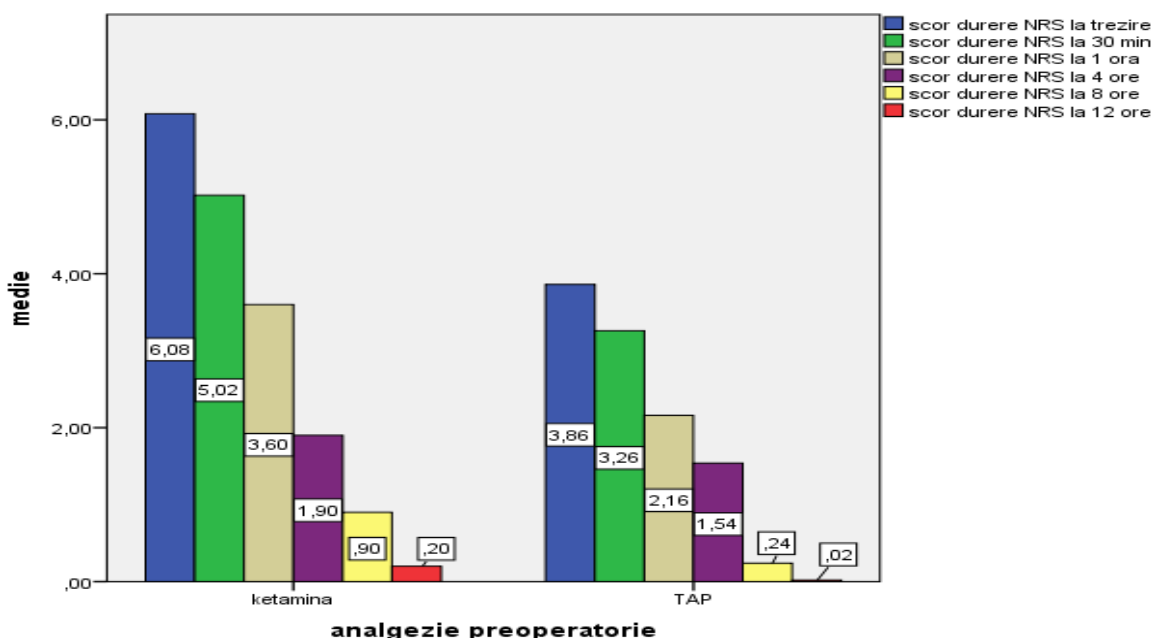


Fig. II.1 Duratele medii ale scorurilor durerii acute în funcție de analgezia preoperatorie

În studiul nostru scorurile durerii acute la trezire, la 30 minute, la o oră și la 8 ore sunt semnificativ statistic mai mici la pacienții din lotul nr. II cu analgezie preoperatorie cu TAP ($p < 0,001$), în concordanță cu datele obținute de către cercetătorii Rahiri J și colab., Karaman T și colaboratorii.[26,28] Aceste studii au arătat că administrarea blocului TAP în asociere cu anestezia generală, pentru intervențiile chirurgicale abdominale, reduce intensitatea durerii postoperatorii și scade consumul de opioide postoperator.

În ceea ce privește mobilizarea precoce postoperatorie, la 4 ore sau la 8 ore, nu sunt diferențe semnificative statistic între cele două loturi de pacienți în funcție de procedeul de analgezie preoperatorie aplicat. Pacienții cu apendicită catarală s-au mobilizat la 4 ore, într-un

procent mai mare, semnificativ statistic ($p=0,007$), comparativ cu pacienții cu celelalte tipuri de apendicită. Prezența peritonitei nu a influențat mobilizarea la 4 ore sau la 8 ore.

În cadrul studiului nostru, administrarea de compuși opioizi diferă semnificativ statistic în funcție de tipul apendicitei ($p=0,003$). Pacienții cu apendicită acută flegmonoasă și gangrenoasă au avut un consum semnificativ statistic mai mare de opioide. De asemenea, prezența peritonitei se asociază cu consum crescut de opioid ($p=0,002$) în cadrul cercetării noastre.

În ceea ce privește consumul de opioide postoperator, în studiul nostru, pacienții cu bloc TAP au avut un consum de opioide semnificativ statistic mai mic, comparativ cu lotul pacienților cu ketamină ($p<0,001$).

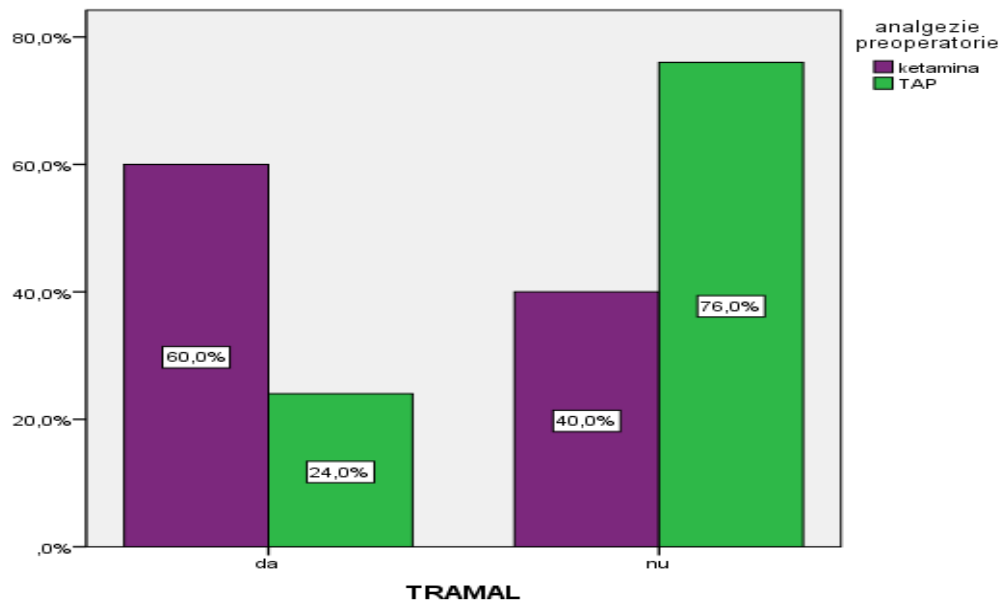


Fig. II.2 Distribuția pacienților în funcție de consumul de opioide și de analgezia preoperatorie

Studiul nostru a arătat că administrarea preoperatorie de ketamină este facilă și nu produce întârzieri ale actului chirurgical. Nu au fost înregistrate reacții psihomimetice la acești pacienți.

Distribuția pacienților în funcție de prezența PONV prezintă diferențe semnificativ statistic în funcție de existența peritonitei ($p=0,002$) și de tipul de analgezie preoperatorie folosit ($p<0,001$). În grupul pacienților cu analgezie preoperatorie cu ketamină prezența PONV este semnificativ statistic mai mare comparativ cu pacienții cu bloc TAP ($p<0,001$).

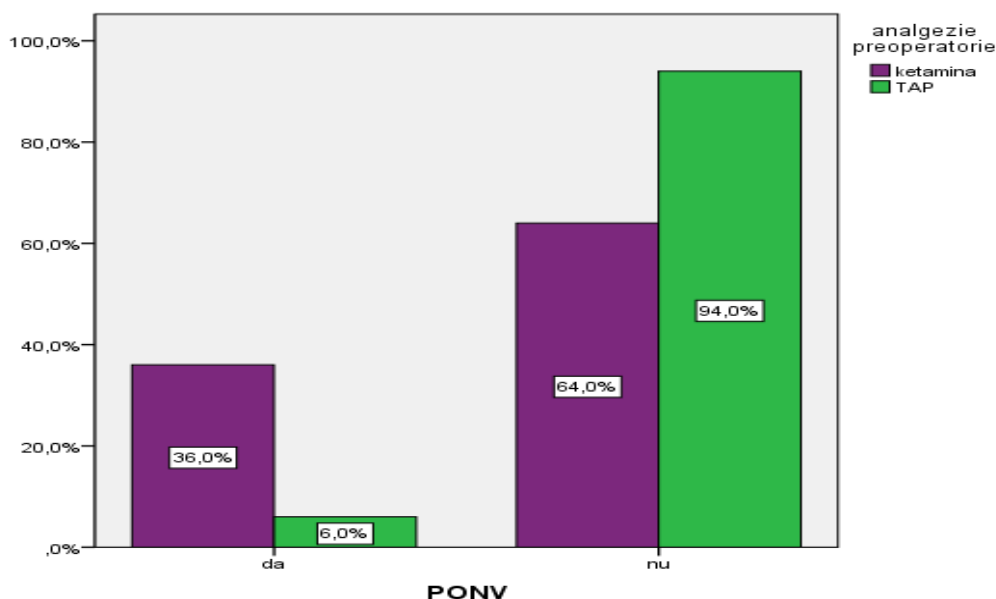


Fig. II.3 Distribuția pacienților în funcție de PONV și de analgezia preoperatorie

Dintre pacienții care au primit tramadol postoperator, la un procent semnificativ statistic s-a înregistrat greață și vărsături postoperator ($p < 0,001$).

Analiza răspunsurilor la Chestionarul privind Durerea Cronică

În cadrul cercetării noastre 8% dintre pacienții din lotul nr. I cu analgezie preoperatorie cu ketamină și 4% dintre pacienții din lotul nr. II cu analgezie preoperatorie cu TAP declară prezența durerii abdominale ușoare sau moderate la 6 luni postoperator, fără diferențe semnificative statistic în funcție de procedeul de analgezie preoperatorie aplicat ($p = 0,400$).

Nu există diferențe semnificative statistic între durerea persistentă postoperatorie și tipul apendicitei ($p = 0,420$) și nici în funcție de prezența peritonitei ($p = 0,361$).

În cadrul cercetării noastre, afectarea calității vieții nu diferă semnificativ în funcție de procedeul de analgezie preoperatorie. Afectarea activităților de rutină se întâlnește la 4% dintre pacienți, afectarea activităților sportive se întâlnește la 4% dintre pacienți, afectarea relațiilor sociale se întâlnește la 4% dintre pacienți și afectarea somnului nu se întâlnește la nici un pacient. Distribuția pacienților în funcție de afectarea calității vieții nu prezintă diferențe semnificative statistic în funcție de tipul apendicitei sau prezența peritonitei.

Analiza răspunsurilor la Chestionarul pentru durerea neuropată

Folosind chestionarul DN4 am evaluat prezența durerii la 6 luni postoperator și anume: caracterul durerii, simptomele asociate durerii, prezența hipoesteziei și apariția sau agravarea durerii la manevre de frecare.

Frecvența scorului DN4 este semnificativ statistic diferită în funcție de tipul apendicitei ($p=0,031$).

Scorul DN4 nu prezintă diferențe semnificative statistic în funcție de tipul analgeziei preoperatorii ($p=0,213$).

Scorul DN4 se corelează pozitiv semnificativ statistic cu durata anesteziei ($p=0,038$).

Durerea poate fi considerată de tip neuropat dacă scorul DN4 este ≥ 3 . În cadrul cercetării noastre, prin analiza răspunsurilor la chestionar, nici unul dintre pacienții aflați în studiu nu a avut un scor ≥ 3 , deci durerea postoperatorie la șase luni după intervenția chirurgicală de apendicectomie nu poate fi considerată de tip neuropat.

Limite ale studiului:

- nu există o distribuție uniformă între tipul apendicitei și prezența peritonitei și procedeul de analgezie preoperatorie aplicat, deoarece distribuția aleatorie a pacienților în cele 2 loturi s-a realizat preoperator,

- preoperator nu au fost evaluați factorii de risc pentru greață și vărsături postoperatorii (PONV),

- nu a fost analizat consumul de opioid intraanestezic în corelație cu procedeul de analgezie preoperatorie,

- nu a fost evaluat nivelul blocului TAP la sfârșitul intervenției chirurgicale, deoarece timpul necesar de instalare a efectului maxim este de 60 minute, iar o parte dintre intervențiile chirurgicale au avut o durată < 60 minute.

CONCLUZII

1. Cercetarea de față a luat în studiu un lot de 100 de pacienți, supuși unei intervenții chirurgicale de apendicectomie laparoscopică cu vârste cuprinse între 19 și 69 ani, cu o vârstă medie de $34,67 \pm 11,98$ ani. Cercetarea s-a efectuat pe o perioadă de 2 ani (2015-2017) în cadrul Spitalului Clinic de Urgență "Prof. Dr. Agrippa Ionescu", Secția de Anestezie și Terapie Intensivă.

2. Se remarcă o distribuție semnificativ statistic diferită în funcție de tipul analgeziei preoperatorii utilizată și tipul apendicitei ($p < 0,001$). În lotul nr. I al pacienților care au primit ketamină, 22% dintre pacienți au avut apendicită catarală, 50% au avut apendicită flegmonoasă și 28% au avut apendicită gangrenoasă, comparativ cu lotul nr. II al pacienților care au primit TAP, în care 80% dintre pacienți au avut apendicită catarală, 14% au avut apendicită flegmonoasă și 6% apendicită gangrenoasă.

Frecvența peritonitei este semnificativ statistic mai mare la pacienții care au primit analgezie preoperatorie cu ketamină (58%) comparativ cu cei care au primit analgezie preoperatorie cu TAP (8%) ($p < 0,001$).

3. Analizând timpul de administrare a perfalganului față de sfârșitul intervenției chirurgicale, se remarcă diferențe semnificativ statistice în funcție de tipul apendicitei, prezența peritonitei și tipul de analgezie preoperatorie.

Timpul de administrare a perfalganului este semnificativ mai mare la pacienții cu analgezie preoperatorie cu ketamină ($p = 0,048$).

Timpul de administrare a perfalganului se corelează semnificativ statistic ($p < 0,001$) cu durata operației și cu durata anesteziei.

4. Analizând durata medie a intervenției chirurgicale, durata medie a anesteziei și timpul de administrare a perfalganului față de sfârșitul intervenției chirurgicale, se remarcă diferențe semnificativ statistice în funcție de tipul apendicitei, prezența peritonitei și tipul de analgezie preoperatorie.

Durata medie a operației diferă semnificativ statistic în funcție de tipul apendicitei ($p = 0,001$). În cazul apendicitei catarale durata medie este de 53,53 minute, pentru apendicita flegmonoasă este de 65,47 minute, iar pentru apendicita gangrenoasă este de 75,29 minute.

Durata medie a operației este semnificativ statistic mai mare ($p=0,013$) la pacienții cu peritonită comparativ cu pacienții fără peritonită.

Durata operației se corelează semnificativ statistic cu durata anesteziei ($p<0,001$)

Durata medie a anesteziei diferă semnificativ statistic ($p=0,010$) în funcție de tipul apendicitei. Astfel la pacienții cu apendicită catarală durata medie a operației este de 70,20 minute, pentru apendicita flegmonoasă de 79,53 minute, iar pentru apendicita gangrenoasă este de 88,24 minute.

Durata medie a anesteziei este semnificativ statistic mai mare ($p=0,007$) la pacienții cu peritonită, și este semnificativ statistic mai mare la pacienții cu analgezie preoperatorie cu ketamină ($p=0,040$).

5. Scorurile intensității durerii acute postoperatorii diferă semnificativ statistic în funcție de tipul apendicitei la toate cele 6 momente ale evaluării (la trezire, la 30 minute, la 1 oră, la 4 ore, la 8 ore și la 12 ore postoperator).

Scorurile durerii acute la trezire, la 30 minute, la 1 oră și la 8 ore sunt semnificativ statistic mai mari pentru pacienții cu peritonită.

Se remarcă de asemenea că pentru pacienții cu analgezie preoperatorie cu ketamină scorurile durerii acute sunt semnificativ statistic mai mari la trezire, la 1 oră, la 8 ore și la 12 ore. ($p<0,001$) comparativ cu scorurile durerii acute înregistrate la pacienții care au primit analgezie preoperatorie cu TAP.

6. Mobilizarea precoce postoperatorie a pacienților la 4 ore, respectiv la 8 ore prezintă diferențe semnificativ statistic în funcție de tipul apendicitei ($p=0,007$), și nu diferă semnificativ statistic în funcție de existența peritonitei și nici în funcție de procedeul de analgezie preoperatorie.

7. Consumul de opioide postoperator diferă semnificativ statistic ($p=0,003$) în funcție de tipul apendicitei și de existența peritonitei ($p=0,002$). Remarcăm faptul că consumul de opioide postoperator este semnificativ statistic ($p<0,001$) mai mic la pacienții care au primit analgezie preoperatorie prin administrare de bloc TAP, comparativ cu pacienții care au primit analgezie cu ketamină.

8. Prezența fenomenului de greață și vărsături postoperatorii prezintă diferențe semnificative statistic ($p=0,002$) în funcție de existența peritonitei și diferențe semnificative statistic ($p<0,001$) în funcție de tipul analgeziei preoperatorii. Astfel, 36% dintre pacienții cu analgezie preoperatorie cu ketamină au prezentat PONV și doar 6% dintre pacienții cu analgezie

cu TAP au prezentat PONV. Prezența PONV se corelează statistic și cu consumul de opioide ($p<0,001$), fiind semnificativ statistic la pacienții care au primit tratament cu tramadol.

9. Analizând incidența durerii cronice la 6 luni postoperator nu există diferențe semnificative statistic în funcție de tipul analgeziei preoperatorie. Prezența durerii abdominale cronice nu apare cu o frecvență semnificativ statistic diferită în funcție de tipul apendicitei sau în funcție de prezența peritonitei. Distribuția pacienților cu durere cronică nu prezintă diferențe semnificative statistic în funcție de tipul analgeziei preoperatorii.

10. Afectarea calității vieții nu prezintă diferențe semnificative statistic în funcție de tipul analgeziei preoperatorii, tipul apendicitei sau prezența peritonitei, iar afectarea somnului nu apare la nici unul dintre pacienți incluși în cercetare.

11. Caracteristicile și scorul durerii neuropate nu diferă semnificativ statistic în funcție de tipul analgeziei preoperatorii sau în funcție de existența peritonitei.

Scorul durerii neuropate diferă semnificativ statistic în funcție de tipul apendicitei ($p=0,031$).

Scorul durerii neuropate se corelează semnificativ statistic cu durata anesteziei ($p=0,038$) și cu timpul de administrare a perfalganului.

Nici unul dintre pacienții incluși în studiu nu are un scor ≥ 3 astfel încât durerea nu poate fi considerată de tip neuropat.

12. Scorul durerii neuropate nu se corelează semnificativ statistic cu intensitatea durerii cronice și nici cu scorurile durerii NRS.

13. Terapia durerii postoperatorii începe în perioada preoperatorie și se continuă postoperator, succesul terapiei depinzând și de gradul de informare a pacientului și de gradul complianței pacientului la tratament.

14. Pentru pacienții cu apendicită acută operată prin procedeul chirurgical laparoscopic se poate administra bloc de mușchi transvers abdominal în combinație cu anestezia generală. Acest bloc de nervi periferici poate scădea intensitatea durerii postoperatorii și consumul de opioizi postoperator. Este ușor de realizat, bine tolerat de către pacienți în timpul administrării și nu am înregistrat efecte adverse la pacienții incluși în cercetare.

Considerăm că sunt necesare și studii randomizate pentru a stabili concentrația și volumul minim eficient de anestezic local care poate fi administrat la nivel abdominal.

15. Se remarcă superioritatea metodelor de analgezie multimodală în cadrul terapiei durerii acute postoperatorii, principalul obiectiv al terapiei este recuperarea rapidă postoperatorie și menținerea calității vieții.

CONTRIBUȚII ORIGINALE

1. Studiul nostru a presupus participarea unei echipe medicale complexe alcătuită din medicii ATI, medicii de chirurgie generală și personalul medical ce lucrează în salonul de îngrijiri postoperatorii.

2. Personalul medical a fost informat asupra importanței evaluării durerii postoperatorii, asupra scalei de durere utilizată (semnificație valori, frecvența utilizării în primele ore postoperator) și asupra schemei de analgezie folosită (medicație de salvare, tratamente antiemetice)

3. A fost elaborat un chestionar de evaluare a satisfacției pacienților la 6 luni postoperator.

4. A fost evaluată, prin metoda interviului telefonic, prezența durerii abdominale la 6 luni postoperator, necesitatea utilizării unui tratament analgetic, interferențele durerii cu activitățile zilnice, sportive, somnul și relația cu cei din jur.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ (selectată din 243 note bibliografice)

1. Jecu A. Patologia chirurgicală a apendicelui. In: N. Angelescu, editor. *Tratat de Patologie Chirurgicală*. București: Ed. Medicală; 2001:1595-1615
2. Carli F, Baldini G. Fast track surgery: it is time for the anesthesiologist to get involved! *Minerva Anesthesiol* 2011; 77:227-230.
3. Procacci P, Maresca M.: Evolution of the concept of pain. Sicuteri F. *Advances in Pain Research and Therapy*. 1984 Vol 20:1 Raven Press New York
4. JCAHO&NPC (2001) Pain: Current Understanding of Assessment, Management and Treatments. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations and the National Pharmaceutical Council, Inc.
5. Lindblom U, Merskey H., J.M. Mumford, et al.: Pain terms: a current list with definitions and notes on usage. *Pain*. 1979; 3(suppl):S215-S221.
6. Merskey H, Bogduk N. *Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms*. 2nd ed. 1994 International Association for the Study of Pain Seattle
7. Melzack R, Wall PD: Pain mechanisms: a new theory *Science* 1965;150:971-979.
8. Haulică I., Petrescu G., Topoliceanu FL. et al. Fiziologia sistemului nervos. In: Haulică I. *Fiziologie Umană* Ed a II-a București : Editura Medicală, 1997:1011-1274
9. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical Anesthesiology*, 4th Ed Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2006.
10. Goldman-Rakic PS. Topography of cognition: Parallel distributed networks in primate associated cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 1988; 11:137.
11. Willis WD, Coggeshall RE. *Sensory Mechanisms of the Spinal Cord*. 2nd ed. Plenum Press New York, 1991.
12. Belmonte C, Cervero F. *Neurobiology of Nociceptors*. Oxford University Press Oxford, 1996.
13. Kumazawa T, Kruger L, Mizumura K. *The Polymodal Receptor—A Gateway to Pathological Pain. Progress in Brain Research*. Vol. 113 Elsevier Amsterdam, 1996.
14. Mense S. Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. *Pain*. 1993; 54:241-289.

15. Schaible HG, Grubb BD. Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain*. 1993;55:5-54.
16. Boivie J, Leijon G, Johansson I. Central post-stroke pain—a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Pain*. 1989; 37:173-185.
17. Bennett GJ. An animal model of neuropathic pain: a review. *Muscle Nerve*. 1993; 16:1040-1048.
18. Fields AS, Martin JB. Pain :Pathophysiology and Management In: Fauci AS., Braunwald E, Kasper DL et al. *Harrisons Principles of Internal Medicine*. 17th ed. McGraw -Hill Medical; 2008: 81-87.
19. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery and challenges for postoperative recovery. *Lancet* 2003;362:1921-1928.
20. Macario A, Glenn D, Dexter F. What can the postanesthesia care unit manager do to decrease costs in the postanesthesia care unit? *J Perianesth Nurs* 1999; 14:284-293.
21. White PF, Kehlet H, Neal JM et al. The role of anesthesiologist in fast-track surgery: From multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesth Analg* 2007; 104:1380-96.
22. Nielsen KC, Steele SM. Outcome after regional anaesthesia in the ambulatory setting- is it really worth it? *Best practice & Research Clin Anaesth*. 2002; 16:145-157.
23. Werner MU, Kongsgaard UE. Defining persistent postsurgical pain: is an update required? *Br J Anaesth* 2014; 113:1-4.
24. Oates JDL, Snowdon SL, Jayson DWH Failure of pain relief after surgery. Attitudes of ward staff and patients to postoperative analgesia. *Anaesthesia* 1994; 49:755-758.
25. Brădiş AA, Tulin AD, Tulin R et al. The Anatomical Approach of the Anaesthetic Nerve Blocks for the Abdominal region *Rev Anatomie* 2016; XV:384-386.
26. Rahiri J, Tuhoe J, Svirskis D et al. Systematic review of the systemic concentrations of local anaesthetic after transversus abdominis plane block and rectus sheath block *Br J Anaesth* 2017;118:517-526.
27. Yarwood J, Berrill A. Nerve blocks of the anterior abdominal wall. Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain *BJA* 2010; 10:182-186.
28. Karaman T et al. The effects of transversus abdominis plane block on analgesic and anesthetic consumption during total abdominal hysterectomy: a randomized controlled study. *Rev Bras Anesthesiol* 2018; doi.org/10.016/j.bjane.2018.01.002