

Analgesia pós-operatória imediata por infiltração de bupivacaína 0,25% com epinefrina em ferida de colecistectomia aberta: um ensaio clínico randomizado

Analgesia in the immediate postoperative period associated with the wound infiltration with bupivacaine 0.25% plus epinephrine in open cholecystectomy: a randomized clinical trial

Ítalo Aguiar Freire¹. Gerardo Cristino de Menezes Neto². Roberto Vinícius de Carvalho Lima³. Vicente de Paulo Pinto Teixeira⁴.

1 Médico pela Universidade Federal do Ceará (UFC), pesquisador assistente nas áreas de Anestesiologia, Patologia Cirúrgica e Oftalmologia da Santa Casa de Misericórdia de Sobral, Ceará, Brasil. 2 Mestre em Ciências da Saúde com subárea em Anestesiologia, Título Superior em Anestesiologia pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia, docente da disciplina de Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, Sobral, Ceará, Brasil. 3 Médico formado pela Universidade Federal do Ceará (UFC), Sobral, Ceará, Brasil. 4 Doutor em Bioquímica pela Universidade Federal do Ceará e Université des Sciences et Technologies de Lille, França.

RESUMO

Objetivo: avaliar a analgesia e algumas variáveis associadas ao bem-estar pós-operatório como náuseas e vômitos em pacientes submetidos à infiltração de bupivacaína 0,25% com epinefrina em ferida operatória de colecistectomia aberta comparados ao grupo infiltrado com solução salina. **Metodologia:** trata-se de um ensaio clínico randomizado e duplo-cego, envolvendo 40 pacientes com indicação de colecistectomia aberta. Os escores obtidos da Escala Visual Numérica de dor foram submetidas ao método de Fisher ($\alpha = 0,05$) que enfocavam um intervalo de 4 horas no pós-operatório. O consumo de morfina, os tempos de resgate analgésico (teste de Mann-Whitney; $\alpha = 0,05$) e a frequência de náuseas e vômitos também foram observados. **Resultados:** a intensidade de dor e a frequência de solicitações de analgesia de resgate no grupo infiltrado com bupivacaína foi estatisticamente menor que a do grupo infiltrado com solução salina, porém o consumo de opioide não foi diferente quando comparados ($p > 0,05$). A incidência de náuseas e vômitos não foi estatisticamente diferente na comparação dos grupos. **Conclusão:** a infiltração de ferida operatória com bupivacaína se mostrou eficiente para analgesia no pós-operatório imediato de colecistectomia aberta.

Palavras-chave: Analgesia. Bupivacaína. Colecistectomia. Náusea e vômito pós-operatório.

ABSTRACT

Objective: to evaluate the analgesia and some variables associated with postoperative welfare as nausea and vomiting in patients undergoing 0.25% bupivacaine with epinephrine infiltration in open cholecystectomy wound compared to infiltrate the group with saline. **Methodology:** this is a randomized, double-blind clinical trial involving 40 patients referred for open cholecystectomy. The scores of Visual Numerical Scale pain were subjected to Fisher method ($\alpha = 0.05$) that focused on a range of 4 hours postoperatively. The morphine analgesic consumption and recovery times (Mann-Whitney test; $\alpha = 0.05$) and frequency of nausea and vomiting were also observed. **Results:** pain intensity and frequency of rescue analgesia requests in infiltration with bupivacaine group was statistically lower than the group infiltrated with saline, but opioid consumption was not different when compared ($p > 0.05$). The incidence of nausea and vomiting was not statistically different between the groups. **Conclusion:** the surgical wound infiltration with bupivacaine proved effective for analgesia in the immediate postoperative period of open cholecystectomy.

Keywords: Analgesia. Bupivacaine. Cholecystectomy. Postoperative nausea and vomiting.

Autor correspondente: Ítalo Aguiar Freire, Avenida Comandante Maurocelio Rocha Pontes, 100, Derby, Sobral, Ceará. Telefone: +55 85 999518570. E-mail: italo.nv@gmail.com

Conflito de interesses: Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores. Recebido em: 04 Set 2016; Revisado em: 11 Jan 2016; Aceito em: 11 Jan 2016.

INTRODUÇÃO

A colecistectomia aberta (CA) é um procedimento cirúrgico amplamente realizado em território nacional, sendo responsável por 133.252 internações no ano de 2014, segundo dados do Sistema Único de Saúde (SUS).¹ A indicação mais comum desse tipo de operação é a incapacidade de se realizar uma colecistectomia laparoscópica de forma efetiva e segura em paciente com calculose biliar sintomática. Ainda são descritas indicações absolutas e relativas, além da conversão laparoscópica² e das deficiências infraestruturais e técnicas de alguns serviços de cirurgia como motivos de escolha do procedimento.

A maioria dos pacientes submetidos à CA exigirá um tempo de internação de 1 a 2 dias para assegurar um controle adequado da dor no período pós-operatório (DPPO).² Esta é descrita como gradativa nas primeiras horas e de moderada a elevada intensidade, estando relacionada a eventos de desconforto respiratório e náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO), por envolver diretamente o quadrante superior direito do abdome.^{3,4}

Como alternativas para reduzir a incidência e intensidade de DPPO, tem-se adotado estratégias que vão além do uso de anti-inflamatórios e opioides.⁵ Um exemplo é o emprego da infiltração de anestésicos locais (AL) no sítio cirúrgico, tanto antes da incisão, como depois, demonstrando resultados promissores, principalmente no que concerne à necessidade de analgesia de resgate.^{6,7} Alguns aditivos são também utilizados no intuito de otimizar essa propriedade analgésica, como soluções contendo adrenalina, esteroides, cetorolaco, tramadol, clonidina, morfina, cetamina, magnésio e capsaicina.⁸⁻¹¹ Uma metanálise recente envolvendo 10 estudos e 699 pacientes submetidos a operações mamárias sugeriu uma redução moderada de dor e consumo de opioides no pós-operatório após infiltração de AL.¹²

Baseado em estudos que avaliaram a infiltração de anestésicos locais em operações mamárias, ortopédicas, cardiotorácicas, de hernioplastia, de histerectomia abdominal, cesariana e laparoscópicas em geral,¹³ e considerando a necessidade da definição de estratégias que sejam efetivas, de custo e riscos baixos para com a melhoria do controle da DPPO e NVPO de colecistectomia aberta, propõe-se uma análise dos possíveis benefícios dessa técnica usando-se bupivacaína 0,25% com vasoconstrictor.

A bupivacaína é um anestésico local classificado como amida, que age bloqueando a ação dos canais iônicos na membrana neuronal, impedindo a neurotransmissão do potencial de ação. O grau de ligação protéica do fármaco é de cerca de 95%, conferindo assim uma duração de ação de 2,5 a 3,5 horas.¹⁴

A infiltração local de bupivacaína implica na redução do estímulo algico e na supressão da resposta inflamatória, minimizando a sensibilização de receptores nociceptivos e subsequente hiperalgesia.¹⁵ Com isso, presume-se que alguns efeitos secundários à dor também possam ser minimizados quando o controle da DPPO é otimizado, como as NVPO.

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da infiltração de bupivacaína 0,25% com vasoconstrictor em ferida operatória de colecistectomia aberta, considerando parâmetros como dor pós-operatória, tempo e necessidade de resgate analgésico, náuseas e vômitos dos pacientes.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um ensaio clínico randomizado, duplamente encoberto, onde foram selecionados 40 pacientes de idades variando de 18 a 75 anos, de ambos os sexos e estado físicos I ou II pela Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA).¹⁶ Os pacientes foram admitidos para realização de colecistectomia aberta eletiva no Serviço de Cirurgia da Santa Casa de Misericórdia de Sobral – CE e foram devidamente informados da pesquisa antes de ser aplicado o protocolo de anestesia e o sorteio da intervenção a ser realizada, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Todos os pacientes do estudo foram submetidos ao mesmo protocolo de anestesia. Para indução anestésica e bloqueio neuromuscular foram usados: fentanil 3µg/kg; propofol 3mg/kg e atracúrio 0,5mg/kg. A manutenção anestésica foi realizada com sevoflurano a 3-4%. Analgesia com dipirona sódica 20mg/kg e cetoprofeno 100mg. Como antiemético, usou-se ondansetrona na dose de 4mg e para proteção gástrica uma dose de 40mg de omeprazol.

Os critérios de exclusão foram a recusa a participar do estudo, não pertencer aos ASA I ou II, ter histórico de dor crônica, apresentar reação alérgica a quaisquer um dos componentes utilizados no protocolo ou ter apresentado alguma intercorrência durante a operação.

A amostra foi reunida por acessibilidade ou conveniência no período de vigência do projeto no hospital escola Santa Casa de Misericórdia de Sobral, de julho de 2014 a julho de 2015, tendo como perdas um total de 25 pacientes.

Os pacientes foram distribuídos em dois grupos aleatoriamente: G1, em que era infiltrado 20 ml de bupivacaína 0,25% com hemitartrato de epinefrina; G2, em que era infiltrado 20 ml de soro fisiológico 0,9%. A técnica consistia na infiltração da pele, subcutâneo e músculo no momento do início da sutura da aponeurose para o fechamento da parede abdominal. O sorteio foi realizado por não membros da equipe de pesquisa momentos antes da operação de forma que as informações contidas no envelope só foram reveladas ao anestesista (não-membro da equipe de pesquisa) que faria a seleção do conteúdo a ser infiltrado.

Os pacientes foram avaliados nas quatro primeiras horas após a extubação (hora 1, 2 e 4) por um membro da equipe de pesquisa cegado. Foi utilizada uma ficha de coleta de informações padronizada com identificação pessoal, duração do procedimento cirúrgico e uso crônico de medicações. Analisou-se episódios de náuseas, vômitos e dor pós-operatória, além de necessidade de resgate analgésico.

Para a avaliação da dor pós-operatória foi utilizada a Escala Visual Numérica (EVN) de dor graduada de zero a dez explicada verbalmente, no intuito de uniformizar o entendimento do funcionamento por parte dos pacientes.^{17,18} A fim de avaliar a uniformidade de entendimento das informações repassadas e os possíveis vieses provenientes disso, os graus de escolaridade e profissão de todos os participantes da pesquisa foram devidamente registrados. O resgate analgésico com sulfato de morfina em via subcutânea foi feito no paciente que apresentasse EVN maior ou igual a 6, numa dose de 5mg nos primeiros 15 minutos e 2,5mg nos outros intervalos de 15 minutos até o paciente ser aliviado satisfatoriamente.

Após a coleta de dados, o envelope contendo o grupo infiltrado era anexado e armazenado em um arquivador sem discriminação de controle ou teste.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística, usou-se o programa Sigma Plot 11.0[®] e Sigma Stat 3.5[®] (Universidade Federal do Ceará, Campus Sobral). Os dados demográficos foram submetidos ao teste t de Student para a análise das idades e ao de Qui quadrado

para avaliar a diferença dos grupos nas variáveis qualitativas. Os métodos de Fisher e ANOVA foram utilizados para análise dos valores da escala visual numérica de dor (EVN); o teste de Mann-Whitney, para o consumo de sulfato de morfina.

O estudo foi aprovado pelo edital de seleção de projetos de pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Sobral e pelo Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos da Universidade Estadual Vale do Acaraú (número do parecer: 720.450), de acordo com as normas da Declaração de Helsinki e das recomendações da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

Um total de 40 pacientes entraram nos critérios de recrutamento do estudo. Quanto à idade (em anos), não foram encontradas diferenças estatísticas das médias nos grupos infiltrados com bupivacaína e solução salina ($41,94 \pm 16,66$ vs $47,50 \pm 13,07$; $P=0,244$) (média \pm desvio padrão, Teste t de Student), (Figura 1).

Não foram demonstradas diferenças estatísticas entre os grupos nos quesitos de sexo e escolaridade (Tabela 1).

Figura 1. Fluxograma do desenho experimental do estudo.

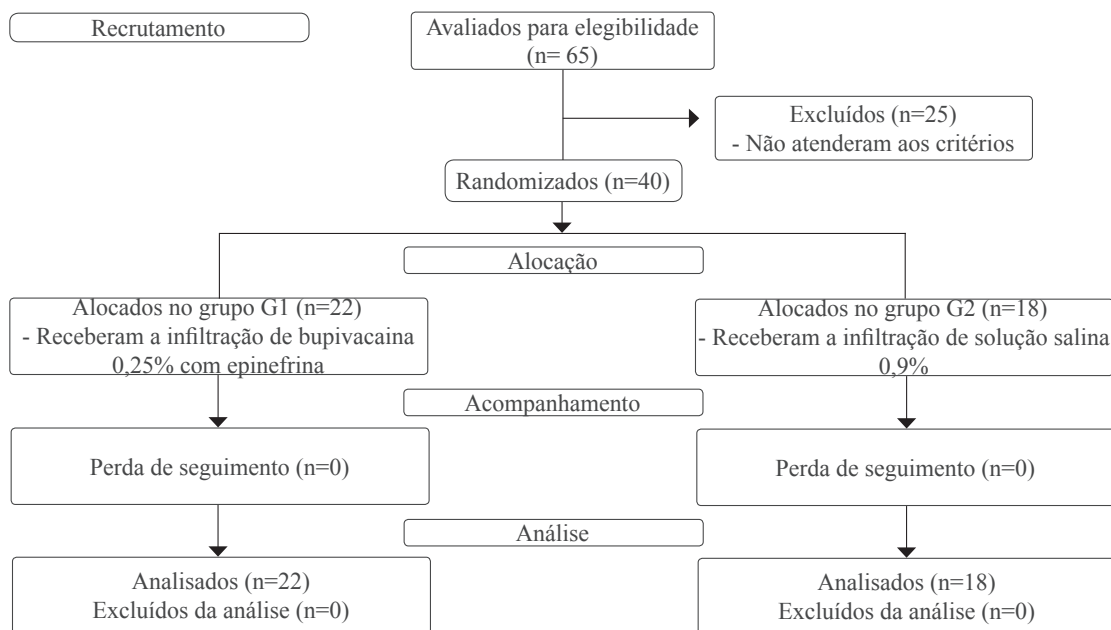


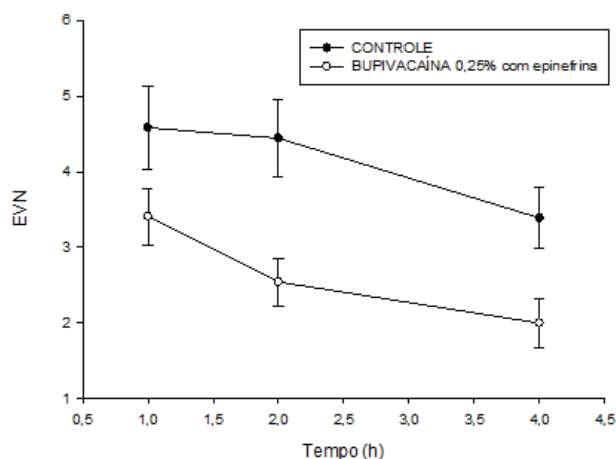
Tabela 1. Dados demográficos dos grupos submetidos à avaliação.

Variáveis	Grupo infiltrado com bupivacaína 0,25%	Grupo infiltrado com solução salina 0,9%	Valor-p
Idade (anos)	47,5% \pm 2,78	41,94 \pm 3,92	0,24
Gênero (M/F)	3/19	2/16	0,81
Analfabeto	9,09%	11,1%	0,84
Ensino Fundamental	63,63%	50%	0,57
Ensino Médio	18,18%	27,77%	0,52
Ensino Superior	9,09%	11,11%	0,84
Tempo de cirurgia (min)	73,81 \pm 5,22	69,05 \pm 5,27	0,52

A média do tempo de operação (em minutos) nos dois grupos também não foram significativamente diferentes ($69,05 \pm 22,37$ vs $73,81 \pm 24,52$; $P=0,529$) (média \pm desvio padrão).

Foi possível verificar, através da análise estatística, que os escores da Escala Visual Numérica (EVN) de dor se mantiveram inferiores no grupo infiltrado com bupivacaína em todos os períodos observados, sendo menor a diferença na primeira hora. Por meio do método de Fisher, foram encontrados valores de média e erro padrão nas horas 1, 2 e 4 (Controle: $4,583 \pm 0,554$; $4,444 \pm 0,506$; $3,388 \pm 0,405$ vs Bupivacaína: $3,409 \pm 0,371$; $2,545 \pm 0,313$; $2,000 \pm 0,329$) e de "p" com valores de (0,046; 0,001; 0,019) respectivamente (Gráfico 1).

Gráfico 1. Escore Visual Numérico de dor (0-10) comparativo nos dois grupos. (média \pm erro padrão) (ANOVA seguido de Teste de Fisher). $p < 0,05$.



O número de pacientes que solicitaram analgesia de resgate foi maior no grupo infiltrado com solução salina (50% vs 18,18%). Quanto ao consumo de sulfato de morfina, os grupos solução salina e bupivacaína tiveram médias em mg ($2,63 \pm 3,58$ vs $1,15 \pm 2,72$; $P = 0,136$) (Teste de Mann-Whitney), (Gráfico 2).

Metade dos pacientes que receberam solução salina 0,9% necessitaram de analgesia de resgate e apenas quatro, que equivale a 18,18%, do grupo infiltrado com bupivacaína precisaram de opioides no pós-operatório e a incidência de náuseas/vômitos nos dois grupos seguiu conforme a Tabela 2.

Gráfico 2. Consumo de sulfato de morfina (mg) (média \pm erro padrão) (Teste de Mann-Whitney). $p = 0,136$.

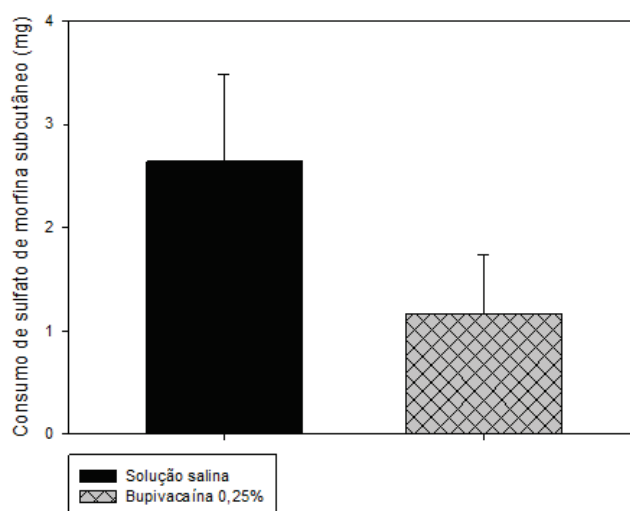


Tabela 2. Incidência de sintomas associados a dor e necessidade de resgate analgésico (% de pacientes) conforme os grupos observados.

	1ª hora			2ª hora			4ª hora		
	Bupivacaína 0,25%	Soro fisiológico 0,9%	Valor-p	Bupivacaína 0,25%	Soro fisiológico 0,9%	Valor-p	Bupivacaína 0,25%	Soro fisiológico 0,9%	Valor-p
Náuseas/vômitos	27,27%	38,88%	0,43	22,72%	22,22%	0,96	9,09%	11,11%	0,83

DISCUSSÃO

A DPPO em colecistectomia apresenta três componentes principais: a dor incisional (componente parietal); a dor profunda (intra-abdominal, componente visceral) e a dor referida (que é comum se manifestar no ombro, componente referido visceral).¹⁹⁻²¹ Em vista disso, a eficácia analgésica da técnica de infiltração de AL possui grandes desafios em operações abdominais abertas, já que não atinge desnervação completa e tem uma capacidade diminuta em bloquear as sequelas autonômicas. A infiltração em ferida operatória com anestésicos locais demonstrou ser responsável pela redução de

interleucina 10 e substância P. Bhaskar, em recente publicação, cita que o sucesso da técnica de infiltração em operações que requerem incisões maiores depende de uma maior deposição de AL e em um maior número de planos para ser efetiva.⁸

No estudo realizado, houve um efeito benéfico na redução dos escores de dor nos pacientes submetidos à infiltração de bupivacaína (p de 0,046; 0,001; 0,019) quando comparados ao grupo controle, corroborando a favor de outros trabalhos envolvendo infiltração em procedimentos ortopédicos, de hernioplastia, de mama, de ressecção colorretal e de cesariana.^{8,22-28}

O número de estudos registrados para avaliação da técnica de infiltração em colecistectomias abertas é restrito, em parte motivados pela diminuição da aplicação desse procedimento pela popularização da técnica laparoscópica. Baseado nisso, houve dificuldade metodológica para se realizar conexões com vieses mínimos entre os estudos, já que se comparavam tipologias cirúrgicas diferentes.

A frequência de solicitações de resgate analgésico foi menor no grupo infiltrado com bupivacaína em todo o período analisado. As quantidades médias de morfina consumida nos grupos teste e controle não tiveram diferença estatística ($p = 0,136$), por mais que se tenha observado menor consumo nos pacientes que necessitaram de analgesia de resgate no grupo infiltrado com bupivacaína (6,37mg vs 6,94mg). Uma revisão da Cochrane contendo 20 ensaios clínicos randomizados envolvendo infiltração de AL em cesarianas, em que apenas um tinha em seu protocolo anestesia geral balanceada, concluiu um efeito redutor no consumo de opioides.²⁹ Segundo Givens e col,²⁴ a infiltração da ferida operatória de cesareana com bupivacaína 0,25% também se mostrou eficiente no menor consumo de opioides quando comparada ao grupo controle.

Bisgaard³⁰ conduziu um estudo que reunia 64 ensaios clínicos envolvendo colecistectomias laparoscópicas, dentre os quais oito avaliavam a eficiência analgésica da infiltração de AL na ferida operatória, concluindo que apenas metade dos mesmos

tinham resultados consistentes quanto ao efeito poupador de opioides. A variabilidade de protocolos, de doses e de drogas utilizadas foram fatores que dificultaram a tomada de conclusões mais palpáveis quando comparados o estudo realizado com os demais.

O alívio da dor pós-operatória além de fornecer conforto ao paciente, atenua/inibe os reflexos nociceptivos, possibilitando deambulação, realização de fisioterapia, diminuição na incidência de NVPO e aceitação de nutrição oral. No estudo, não foram percebidas diminuição das incidências de NVPO no grupo que recebeu infiltração de bupivacaína.

Estudos posteriores, conferindo casuísticas maiores, podem ser mais conclusivos em relação a quantidade de opioides consumidos nos grupos citados.

CONCLUSÃO

A infiltração de bupivacaína 0,25% com epinefrina em ferida operatória de colecistectomia aberta se mostrou eficaz na redução dos escores de dor nas primeiras 4 horas do pós-operatório (pós-operatório imediato), além de reduzir significativamente a frequência de solicitações de analgesia de resgate. Não foi demonstrada diferença estatística quanto à incidência de náuseas/vômitos entre os grupos comparados.

REFERÊNCIAS

- Departamento de Informática do SUS - DATASUS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [citado em : 22 ago 2015]. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/>
- Dempsey DT, Agrawal S. Open cholecystectomy [Internet]. [place unknown]: UpToDate; 2014 [citado em: 22 ago 2015]. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/open-cholecystectomy?Source=search_result&search=Open+cholecystectomy&selected>Title=1~150
- Shah ZA, Puri AS, Ahad B, Mir IS. Comparative evaluation of pulmonary function tests in laparoscopic and open cholecystectomy. *JK Pract.* 2005;12(4):193-6.
- Fairshter RD, Williams JH Jr. Pulmonary physiology in the postoperative period. *Crit Care Clin.* 1987;3(2):287-306.
- Mota VB, Brito NR, Moraes AM. Uso de dextrocetamina como adjuvante de analgesia pós-operatória em paciente submetido a toracotomia. *Rev Dor.* 2015;16(1):75-7.
- Mariano ER. Management of acute perioperative pain [Internet]. [place unknown]: UpToDate; 2015 [citado em: 22 ago 2015]. Disponível em: <https://goo.gl/YbGfT3>
- Carvalho AL, Castellana FB, Gatto BE, Muraro SK, Schiavuzzo FA, Ashmawi HA, et al. Atividade preemptiva da infiltração da incisão com ropivacaína a 0,75%, em pacientes submetidos à herniorrafia inguinal. *Rev Dor.* 2011;12(4):321-6.
- Bhaskar SB. Case for local infiltration analgesia: Is all the evidence in black and white? *Indian J Anaesth.* 2015;59(1):1-4.
- Aasvang EK, Hansen JB, Malmstrom J, Asmussen T, Gennevois D, Struys MM, et al. The effect of wound instillation of a novel purified capsaicin formulation on postherniotomy pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Anesth Analg.* 2008;107(1):282-91.
- Ozkan D, Seker D, Ergil J, Yalcindag A, Han U, Ginis Z, et al. The effects of tramadol infiltration on wound healing in rats. *Acta Chir Belg.* 2013;113(6):434-8.
- Tauzin-Fin P, Sesay M, Svartz L, Krol-Houdek MC, Maurette P. Wound infiltration with magnesium sulphate and ropivacaine mixture reduces postoperative tramadol requirements after radical prostatectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(4):464-9.
- Byager N, Hansen MS, Mathiesen O, Dahl JB. The analgesic effect of wound infiltration with local anaesthetics after breast surgery: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58(4):402-10.
- Scott NB. Wound infiltration for surgery. *Anaesthesia.* 2010;65(1):67-75.
- Edgcombe H, Hocking G. Farmacologia dos anestésicos locais: tutorial de anestesia da Semana [Internet]. [Rio de Janeiro]: Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2013. [citado em: 24 mar 2016]. Disponível em: <http://grofsc.net/wp/wp-content/uploads/2013/05/Farmacologia-dos-anestésicos-locais.pdf>
- Dahl JB, Moiniche S. Relief of postoperative pain by local anaesthetic infiltration: efficacy for major abdominal and orthopedic surgery. *Pain.* 2009;143(1-2):7-11.

16. ASA Physical Classification System [Internet]. Schaumburg (IL): American Society of Anesthesiologists; [citado em: 23 mar 2016]. Disponível em: <http://www.asahq.org/Home/For-Members/Clinical-Information/ASA-Physical-Status-Classification-System/>
17. Martinez JE, Grassi DC, Marques LG. Análise da aplicabilidade de três instrumentos de avaliação de dor em distintas unidades de atendimento: ambulatório, enfermaria e urgência. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51(4):299-308.
18. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue intensity scale: what is moderate pain in millimeters? *Pain.* 1997;72(1-2):95-7.
19. Celik AS, Frat N, Celebi F, Guzey D, Kaplan R, Birol S, et al. Laparoscopic cholecystectomy and postoperative pain: is it affected by intra-abdominal pressure? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2010;20(4):220-2.
20. Bisgaard T, Kehlet H, Rosenberg J. Pain and convalescence after laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Surg.* 2001;167(2):84-96.
21. Sandhu T, Yamada S, Ariyakachon V, Chakrabandhu T, Chongruksut W, Ko-iam W. Low-pressure pneumoperitoneum versus standard pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy, a prospective randomized clinical trial. *Surg Endosc.* 2009;23(5):1044-7.
22. Petersen PL, Mathiesen O, Stjernholm P, Kristiansen VB, Torup H, Hansen EG, et al. The effect of transversus abdominis plane block or local anaesthetic infiltration in inguinal hernia repair: a randomised clinical trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30(7):415-21.
23. Saeed M, Andrabi WI, Rabbani S, Zahur S, Mahmood K, Andrabi SI, et al. The impact of preemptive ropivacaine in inguinal hernioplasty – a randomized controlled trial. *Int J Surg.* 2015;13(8):76-9.
24. Givens VA, Lipscomb GH, Meyer NL. A randomized trial of postoperative wound irrigation with local anesthetic for pain after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(6):1188-91.
25. Ventham NT, Hughes M, O'Neill S, Johns N, Brady RR, Wigmore SJ. Systematic review and meta-analysis of continuous local anaesthetic wound infiltration versus epidural analgesia for postoperative pain following abdominal surgery. *Br J Surg.* 2013;100(10):1280-9.
26. Ventham NT, O'Neill S, Johns N, Brady RR, Fearon KC. Evaluation of novel local anesthetic wound infiltration techniques for postoperative pain following colorectal resection surgery: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(2):237-50.
27. Kong TW, Park H, Cheong JY, Min SK, Ryu HS. Efficacy of continuous wound infiltration of local anesthetic for pain relief after gynecologic laparoscopy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;124(3):212-5.
28. Essving P, Axelsson K, Kjellberg J, Wallgren O, Gupta A, Lundin A. Reduced morphine consumption and pain intensity with local infiltration analgesia (LIA) following total knee arthroplasty. *Acta Orthop.* 2010;81(3):354-60.
29. Bamigboye AA, Hofmeyr GJ. Local anaesthetic wound infiltration and abdominal nerves block during caesarean section for postoperative pain relief. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;3:CD006954.
30. Bisgaard T. Analgesic treatment after laparoscopic cholecystectomy: a critical assessment of the evidence. *Anesthesiology.* 2006;104(4):835-46.

Como citar:

Freire IA, Menezes GC Neto, Lima RV, Teixeira VP. Analgesia pós-operatória imediata por infiltração de Bupivacaína 0,25% com epinefrina em ferida de colecistectomia aberta: um ensaio clínico randomizado. *Rev Med UFC.* 2017 mai-ago;57(2):20-25.