

Is the fast-track-surgery a universal solution for perioperative medicine?

A. Belii

Valeriu Ghereg Department of Anesthesiology and Reanimation

Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic Moldova

Corresponding author: adrian_belai@hotmail.com. Manuscript received December 19, 2012; accepted April 15, 2013

Abstract

This article presents a synthesis of the latest literature data concerning the concept of "Fast-Track Surgery" (FTS). The essence of the FTS concept and the role of the anesthesiologist in providing the fast-track methods are described. The elements of the FTS concept according to Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Guidelines (2012) are also included. FTS protocols are analyzed in terms of evidence-based medicine as well as the aspects of the patient safety. The failures of the FTS programs and proposed future aspects of the concept are also mentioned. In spite of its recent appearance the concept of FTS has proven efficient and safe. Moreover, it regulates and optimizes the activities of hospital structures and processes. Sooner or later the FTS concept will be a routine clinical practice for all surgical patients.

Key words: express postoperative rehabilitation, evidence-based medicine, ERAS protocols.

Реферат

Представлен синтез последних литературных данных, касающихся концепции «Ускоренной Послеоперационной Реабилитации» (УПР), а также роль анестезиолога в обеспечении этой цели. Даны составляющие элементы концепции согласно руководствам ERAS Guidelines (2012). Существующие протоколы УПР проанализированы с точки зрения доказательной медицины. Отмечены аспекты безопасности пациентов, задействованных в УПР, недостатки и перспективы концепции УПР. Концепция УПР появилась относительно недавно, но уже доказала свою эффективность и безопасность. Кроме того, УПР структурирует и оптимизирует деятельность отделений больницы. Рано или поздно ведение каждого хирургического пациента согласно принципам УПР станет обычной медицинской практикой.

Ключевые слова: ускоренная послеоперационная реабилитация, доказательная медицина, протоколы ERAS.

1. Esența conceptului de reabilitare postoperatorie accelerată

Timpe de secole, chiar până în ultimele decenii ale sec. XX, reușita unei intervenții chirurgicale nu era privită decât prin prisma reușitei gestului tehnic. Din fericire, mentalitatea a evoluat semnificativ și, în era calității vieții și controlului cheltuielilor pentru sănătate, se dezvoltă o nouă modalitate de abordare a actului și procesului (peri)operator. Astfel, pe lângă reușita tehnică, actualmente se solicită imperativ și o recuperare postoperatorie cât mai rapidă posibil, cu o morbiditate indusă cât mai redusă și cu un nivel optim de confort al pacientului, în particular în termeni de calitate a analgeziei [1].

Soluția propusă pentru acest demers a fost conceptualizată, structurată și aplicată de echipa lui HenrickKehlet (Danemarca) cu denumirea de „reabilitare postoperatorie accelerată” (engl. „fast-tracksurgery”) [2, 3,4]. În Republica Moldova, conceptul de „fast-tracksurgery” a fost introdus într-o formă adaptată în anul 2006 de către Adrian Belâi (monografia „Reabilitarea postoperatorie accelerată: modelul aeronautic”, apreciată de însuși HenrickKehlet) [5].

Conceptul de reabilitare postoperatorie accelerată constă în asocierea diferitor tehnici medico-chirurgicale într-un program standardizat multimodal și pluridisciplinar pentru pacienții, care trebuie să beneficieze de anumite intervenții chirurgicale programate, într-o filieră de îngrijiri formalizate. Elementele-cheie ale unui program de reabilitare postoperatorie accelerată sunt prezentate în tabelul 1 [6]. Prin urmare, „fast-track”-ul presupune implementarea unei paradigme de asistență perioperatorie, care va permite scurtarea semnificativă a duratei de spitalizare și revenirea rapidă la activita-

tea cotidiană a pacientului, indiferent de vârstă sau de tipul intervenției.

2. Rolul anestezistului în asigurarea circuitelor de tip „fast-track”

Rolul anestezistului a evoluat de la specialistul care asigura anestezia și confortul pacientului intraoperatoriu, precum și calmarea durerii imediat postoperatoriu, la specialistul care integrează informația și procesele derulate perioperatoriu, și care are grijă ca pacientul cu comorbidități să fie asistat optimal preoperatoriu, intraoperatoriu și postoperatoriu [7, 8].

Premedicarea

Premedicarea se practică cu scopul anxiolizei, sedării, stabilizării hemodinamice intraoperatorii, reducerii efectelor adverse postoperatorii, ameliorării confortului și satisfacției pacienților [9]. Dintre medicamentele utilizate în cadrul premedicației, a fost demonstrat că facilitează procesul de „fast-track” midazolamul (20 μg/kg) [10], β-blocantele [11, 12] și α2-agoniștii (clonidina, dexmedetomidina) [13]. Efectele obținute sunt: reducerea necesarului de analgezice opioide postoperatoriu, a greții și vomiei postoperatorii, a pierderilor sanguine intraoperatorii [13, 14], a intensității durerii, a duratei ileusului paralic [15], a nivelurilor hormonilor de stres [16], a ischemiei miocardice [17] și a hiperglicemiei, la diabetici [18].

Menținerea normovolemiei

Tradițional, pacientul era luat la intervenția programată după o noapte de post și de privare de lichide, în scopul asigurării unui stomac gol și minimizării riscului de aspirație pulmonară. În acest caz, toți pacienții devin hipovolemici, cu toate consecințele de rigoare. Însă, numeroase studii au

Tabelul 1

Elementele unui program de reabilitare postoperatorie accelerată, date de Ghidurile de Consens și Responsabilitate Profesională în Sănătate ale ERAS (2012)

Item	Conținut	Responsabil din echipă	Grad evidență
1. Informare și consiliere până la internare	Pacienții trebuie informați atât în formă scrisă, cât și orală despre ce li se va întâmpla în timpul spitalizării, ce așteptări ar trebui să aibă și care le este rolul în procesul de recuperare.	Chirurgul, Anestezio- logul	-
2. Prepararea preoperatorie a intestinului gros	Nu este indicată pregătirea perorală a colonului în rezecția de colon (grad A). Pregătirea perorală a colonului ar putea fi indicată în caz de intervenții programate pe partea inferioară a rectului sau pentru montarea unei stome.	Asistentele medicale	A
3. Postul preoperatoriu și băuturile cu carbohidrați	Durata postului preoperatoriu ar trebui să fie de 2 ore pentru lichide și de 6 ore – pentru solide (grad A). Pacienții ar trebui să primească băuturi cu carbohidrați preoperatoriu (grad A).	Asistentele medicale	A
4. Medicația preanestezică	Nu se recomandă premedicația cu sedative cu durată lungă de acțiune, începând cu miezul nopții înainte de intervenție. Se acceptă premedicația cu remedii cu durată scurtă de acțiune pentru facilitarea inserării cateterelor peridurale (grad A).	Anestezio- logul	A
5. Profilaxia complicațiilor trombotice	În chirurgia colorectală, metodele de elecție pentru profilaxia tromboemboliei sunt administrarea subcutanată de heparină nefracționată sau de cea fracționată (grad A).	Asistentele medicale	A
6. Profilaxia antimicrobiană	În chirurgia colorectală o singură doză profilactică de antibiotic care să acopere spectrul aerob și cel anaerob de microorganisme trebuie administrată cu 1 oră înainte de intervenție (grad A).	Anestezio- logul	A
7. Protocolul anestezic standardizat	Nu se recomandă utilizarea analgezicelor opioide cu durată lungă de acțiune. Pacienții trebuie să beneficieze de analgezie peridurală toracică încă din preoperatoriu, asigurată de un anestezic local, combinat cu o doză redusă de analgezic opioid.	Anestezio- logul	A
8. Prevenirea și tratamentul GVPO	Prevenirea greții și vomei postoperatorii trebuie efectuată dacă sunt prezenți 2 factori de risc. Tratamentul GVPO trebuie început imediat, cu terapie combinată (multimodală).	Anestezio- logul	-
9. Chirurgie laparoscopică	Se recomandă rezecția laparoscopică a colonului dacă chirurgul sau departamentul de chirurgie sunt obișnuiți cu tehnica dată și dacă rezultatele metodei laparoscopice în acest spital sunt, cel puțin, identice cu cele ale metodei deschise (grad A).	Chirurgul	A
10. Incizia chirurgicală	Pentru operația de rezecție colorectală se recomandă o incizie laparotomică mediană sau transversală de dimensiuni minimale	Chirurgul	-
11. Sonda nazo-gastrică	Nu se recomandă plasarea de rutină a sondei nazo-gastrice postoperatoriu (grad A). Sonda nazo-gastrică se va insera doar în cazul dezvoltării ileusului.	Chirurgul	A
12. Prevenirea hipotermiei intraoperatorii	Menținerea intraoperatorie a normotermiei pacientului va fi de rutină, utilizând un sistem de încălzire cu aer (grad A).	Anestezio- logul	A
13. Repleția volemică perioperatorie	Strategia restrictivă de repleție volemică în chirurgia colonului este sigură atât intraoperatoriu, cât și postoperatoriu, cu condiția că se evită hipovolemia (grad A). În chirurgia majoră a colonului, fiind comparate cu regimurile liberale (perfuzare în exces), cele normovolemice dau rezultate mai bune (grad A). Perfuzarea după obiective hemodinamice țintă (de ex., dirijată cu ajutorul monitorizării Dopplertransesofagiene) dă rezultate mai bune decât o repleție volemică nestandardizată într-un protocol (grad A) și trebuie aplicată după indicații individuale.	Anestezio- logul	A
14. Drenarea cavității peritoneale după anastomozarea colonului	Nu este indicată plasarea drenurilor după o rezecție obișnuită de colon deasupra recesus-urilor peritoneale (grad A). Ar putea fi plasate drenuri pentru < 24 de ore după o rezecție anterioară joasă.	Chirurgul	A

15. Cateterizarea vezicii urinare	Pentru chirurgia pelvică, se recomandă cateterizarea suprapubiană a vezicii urinare (grad A). Pentru chirurgia colonului sunt acceptate ambele tehnici (suprapubiană și transuretrală).	Chirurgul	A
16. Prevenirea ileusului postoperatoriu	Pentru prevenirea ileusului postoperatoriu se recomandă analgezie peridurală toracică și evitarea supraîncărcării cu lichid (grad A). Abordarea laparoscopică e preferabilă, dacă este validată la nivel local (grad A). Se pot administra postoperatoriu și doze mici de laxative (de ex., oxid de magneziu).	Multidisciplinar	A
17. Analgezia postoperatorie	Analgezia se va asigura prin administrarea de anestezice locale, combinate cu doze mici de opioizi (grad A) pe cateterul peridural toracic timp de 48 de ore în cazul chirurgiei pe colon și timp de 96 de ore – după chirurgie pelvică. Paracetamolul va fi utilizat ca element de bază (4g/24 ore) pe toată durata postoperatorie. Pentru puseurile dureroase se vor administra bolusuri suplimentare, dacă cateterul peridural este funcțional. AINS trebuie administrate după înlăturarea periduralei.	Multidisciplinar	A
18. Suportul nutritiv postoperatoriu	Pacienții trebuie încurajați să înceapă alimentarea orală după intervenție (grad A). Trebuie prescrise suplimente nutritive orale hipercalorice (aprox. câte 200 mL de 2-3 ori / zi), începând cu ziua intervenției până când alimentarea orală obișnuită nu a devenit completă. Pentru pacienții cu subnutriție, se recomandă continuarea utilizării de suplimente nutritive la domiciliu timp de mai multe săptămâni (grad A).	Asistentele medicale	A
19. Mobilizarea precoce	Pacienții trebuie îngrijiți într-un mediu care încurajează independența și mobilizarea. Se recomandă părăsirea patului pentru 2 ore în ziua intervenției și pentru 6 ore – în următoarele zile.	Asistentele medicale	-
20. Auditul	Se recomandă efectuarea sistematică a unui audit pentru compararea directă a performanțelor cu alte spitale.	Multidisciplinar	-

demonstrat că rehidratarea perorală sau intravenoasă cu 2-3 ore preoperatoriu, chiar și la pacientul obez, nu crește riscul aspirației pulmonare [19, 20]. Această constatare nu are oponenți. În schimb, alte aspecte ale hidratării perioperatorii sunt intens discutate, în mare parte, de pe poziții diametral opuse.

Patru caracteristici ale rehidratării perioperatorii sunt importante în ameliorarea rezultatelor chirurgiei:

- 1) Volumul.
- 2) Compoziția.
- 3) Obiectivele hemodinamice.
- 4) Tipul de chirurgie.

Lichidele clare dulci (apă cu glucoză, pepsi sau coca cola), administrate 2 ore preoperatoriu previn rezistența la insulină și catabolismul postoperatoriu, însă influența lor asupra unor parametri (durata de spitalizare, prevalența GVPO, senzația subiectivă de bunăstare, durata ileusului) rămân controversate [20-26]. Trei strategii de rehidratare sunt utilizate perioperatoriu, fiecare dintre ele având oponenți și adepți: (1) restrictivă, (2) liberală, (3) bazată pe obiective hemodinamice. Strategia liberală (perfuzarea unor volume mari de lichide) s-a dovedit a fi benefică în cazul colecistectomiei laparoscopice [27, 28] și chirurgiei colorectale [29] în sensul reducerii duratei de spitalizare, complicațiilor pulmonare, amețelii și somnolenței, creșterii perfuziei tisulare. Pe de altă parte, alte studii susțin că strategia liberală favorizează morbiditatea pulmonară, ileusul și acidoza metabolică hipercloremică, precum și durata de spitalizare [30-32]. În concluzie, hidratarea cu lichide dulci 2 ore preoperatoriu este o practică recomandată, iar intraoperatoriu anesteziologul trebuie să evite atât hipovolemia silențioasă, cât

și hiperhidratarea. Odată respectate aceste condiții, se contribuie semnificativ la funcționarea unui circuit „fast-track”.

Controlul strict al glicemiei

Intervenția chirurgicală poate induce hiperglicemie intraoperatoriu și/sau postoperatoriu, fapt care corelează strâns și proporțional cu complicații infecțioase, cardiovasculare, neurologice, trombotice, în special la pacienții diabetici [33-37]. Menținerea în perioperatoriu a normoglicemiei prin perfuzare de insulină a permis reducerea semnificativă a frecvenței complicațiilor menționate și a magnitudinii răspunsului postagresiv, însă a crescut frecvența episoadelor de hipoglicemie, ceea ce impune un monitoring atent al acestui parametru [38-41].

Managementul termic perioperatoriu

Temperatura centrală a corpului este o constantă, menținută de mecanismele fiziologice cu o precizie de $\pm 0,3^{\circ}\text{C}$. Toate anestezicele scad pragul de frison și vasoconstricție cu $2-4^{\circ}\text{C}$, iar împreună cu mediul rece (18°C) al sălii de operații, induc rapid (≤ 60 min.) pacientul în hipotermie ($33-35^{\circ}\text{C}$) [42-45]. Până nu demult, exista convingerea că o hipotermie moderată are efecte benefice. Însă, chiar și o reducere ușoară, cu $1,5-2,0^{\circ}\text{C}$ a temperaturii centrale a corpului crește postoperatoriu de 3-5 ori mortalitatea, riscul de complicații cardiace, infecțioase, de sângerare, precum și durata de trezire și cea de spitalizare [46-49]. Menținerea normotermiei intraoperatorii prin încălzirea pacientului cu aer cald și prin perfuzarea volumelor necesare de lichid încălzit are beneficii semnificative prin reducerea morbidității postoperatorii, a intensității durerii și a incidenței greții și vomei postoperatorii [50, 51].

Analgezia locală a plăgii operatorii și în jurul drenajelor

Analgezia locală a plăgii operatorii și în jurul drenajelor este un component indispensabil al conceptului de reabilitare postoperatorie accelerată, însă, din păcate, este foarte puțin utilizată [52, 53]. Efectele pozitive ale infiltrării plăgii operatorii cu anestezice locale au fost demonstrate atât pentru intervențiile de suprafață, cât și cele profunde (herniorafie, chirurgia sânelui, genunchiului, cea anorectală) [54-56]. Beneficiul acestei tehnici de analgezie constă în ameliorarea calității analgeziei postoperatorii, reducerea semnificativă a riscului de cronicizare a durerii postoperatorii și a necesarului de analgezice opioide, a frecvenței GVPO și a duratei de spitalizare, de asemenea, accelerează trezirea din anestezie, recuperarea postoperatorie și generează economii importante de resurse [56-69].

Anestezia loco-regională

Anestezia loco-regională (blocurile de nerv periferic, de plex, regională intravenoasă și cea neuraxială cu mini-doză) reprezintă un element important al „fast-track”-ului. Utilizată singură sau în combinație cu anestezia generală, anestezia loco-regională reduce incidența complicațiilor postoperatorii (pulmonare, cardiace, cerebrale, tromboembolice, ileusul etc.), accelerează trezirea, recuperarea și externarea pacientului, de asemenea, costurile de spitalizare pentru toate tipurile de intervenții studiate (herniorafie, colecistectomie, histerectomie, chirurgie cardiacă, toracică, chirurgia genunchiului, intervenții anorectale și pe colon, microchirurgicale pe membre etc.) [60-64]. Având în vedere rapiditatea recuperării, în cazul tehnicilor de anestezie loco-regională, utilizate în circuitele „fast-track”, comparativ cu cele tradiționale, se utilizează doze reduse de medicamente sau de asocieri de medicamente, care nu întârzie transferarea sau externarea pacientului – de exemplu, rahianalgezie cu fentanil, în loc de epinefrină, sau mini-doză de ropivacaină (5-10 mg) sau bupivacaină (3,5-7 mg) [65-69]. Cu toate că există diferite opinii referitoare la locul și rolul anesteziei loco-regionale în cadrul reabilitării postoperatorii accelerate, singura problemă reală este acceptarea dificilă de către corpul medical a acestei abordări, benefică atât pentru pacient, cât și pentru instituția medicală [70-72].

Anestezia generală și sedarea monitorizată

Anestezia generală și sedarea monitorizată rămân indispensabile în cadrul „fast-track”-ului, însă adevărata lor valoare și potențial se revelează doar dacă sunt utilizate în varianta tehnicilor anestezice balansate sau gestionate de calculator (de ex., tehnologiile TCI-AIVOC, *Et-Control™*, *Navigator™*), asistate de sisteme de monitorizare cu inteligență artificială (de ex., *SPI™*, *Entropy™*, *AoA – Adequacy of Anaesthesia™*) [73-76]. Tehnicile de sedare monitorizată trebuie să acompanieze întotdeauna tehnicile de anestezie loco-regională sau neuraxială. Datorită recuperării postanestezice foarte rapide, acestea permit evitarea internării pacientului în sala de trezire după intervenție și externarea rapidă [55, 59]. De asemenea, strategiile „fast-track” necesită utilizarea anestezicelor cu cinetică rapidă (desfluran, sevofluran, rocuroniu, alfentanil, remifentanil), în locul celor cu cinetică mai lentă și solubilitate

întăită de ex., izofluranul, protoxidul de azot, propofolul (în menținerea anesteziei), fentanilul [77, 78].

Analgezia perioperatorie multimodală

Analgezia perioperatorie multimodală este un element-cheie al recuperării postoperatorii accelerate [79, 80]. Însă, beneficiile clinice ale analgeziei multimodale rămân, deocamdată, controversate [81]. Controversele sunt generate de lipsa unui consens în definirea analgeziei multimodale [82]. Cu toate că sunt numeroase, majoritatea studiilor, care au vizat analgezia multimodală, fie au avut o putere joasă, fie raportarea efectelor adverse și eșecurilor a fost insuficientă, fie meta-analizele au centralizat necorespunzător datele sau au raportat parametri neadaptati [83, 84, 85]. Totuși, noile meta-analize au confirmat eficiența și rolul pozitiv al analgeziei multimodale. Focalizarea contemporană în tratamentul durerii postoperatorii este făcută asupra reducerii consumului de analgezice opioide, complicațiilor postoperatorii, confortului și satisfacției pacienților [85, 86, 87].

Analgezia postoperatorie cu morfină, paracetamolul și AINS este avantajoasă, însă insuficientă pentru a face față tuturor cerințelor contemporane de calitate și securitate în medicina perioperatorie și managementul durerii [88]. În schimb, adăugarea unor adjuvanți la tehnica anestezică și analgezică de bază (dexametazon, gabapentină, adenozină, magneziu, pregabalina, dexmedetomidină, clonidină, esmolol, ketamină) aduce beneficii suplimentare în controlul stabilității hemodinamice intra-anestezice, frecvenței GVPO, retenției urinare, pruritului, depresiei respiratorii și durerii postoperatorii [57, 88-90]. Dezvoltarea formelor medicamentoase cu eliberare lentă (suspensii, liposomi, microsfele) și a tehnicilor de administrare continuă a medicamentelor (pompele elastomere, iontoforeza sau microdifuzia) dau o nouă dimensiune analgeziei multimodale. Acestea permit menținerea sau continuarea analgeziei la domiciliu, după externarea pacientului, iar faptul dat crește popularitatea strategiilor *fast-track* și chirurgiei ambulatorii [91-95].

Greața și voma postoperatorie

În pofida utilizării profilactice a antiemetice, incidența GVPO rămâne foarte înaltă, de până la 30% [96]. Principali factori de risc sunt genul feminin, antecedentele de rău de mare sau de automobil, anestezicele inhalatorii, dozele mari de analgezice opioide, utilizate intra-anestezic sau postoperatoriu [97, 98]. Și în cazul GVPO au fost propuse strategii multimodale de profilaxie: bi- sau chiar tri-terapia cu antiemetice (ondansetron, granisetron, dexametazon), preferențierea anesteziei loco-regionale sau neuraxiale, utilizarea propofolului, α_2 -agoniștilor și β -blocantelor, utilizarea analgezicelor nonopioide, repleția volemică adecvată, tehnici neconvenționale (acupunctură, acupresură, TENS) [99-101].

Ileusul postoperatoriu și constipația

Ileusul postoperatoriu și constipația cauzează disconfort pacientului și întârzie alimentarea orală, convalescența și externarea [102]. Foarte puține remedii terapeutice (neostigmina, eritromicina, guma de mestecat, băuturile dulci etc.) reduc de unele singure ileusul, de aceea combaterea lui necesită acțiuni concertate. Cea mai bună soluție este anal-

gezia peridurală toracică continuă, asociată cu alimentarea orală și mobilizarea precoce a pacientului. De asemenea, se recomandă evitarea expres a plasării de rutină a sondei nazogastrice, care are un beneficiu terapeutic îndoielnic (NNT = 20). Chirurgia miniinvazivă, analgezia multimodală, precum și profilaxia GVPO contribuie la reducerea duratei ileusului [102-104]. În prezent, se evaluează capacitatea antagoniștilor μ -opioizi periferici (alvimopanul, metilnaltrexona) în reducerea constipației și ileusului postoperatoriu [105, 106].

Nutriția și suplimentele nutritive

Obiectivele nutriției pacientului chirurgical sunt accelerarea cicatrizării plăgii, creșterea rezistenței antiinfecțioase a organismului, prevenirea pierderii proteinelor structurale și celor funcționale [107]. Este strict recomandată alimentarea enterală normocalorică cât mai precoce, care are avantaje nete față de alimentarea parenterală, alimentarea enterală întârziată sau nutriția hipercalorică. Alimentarea parenterală trebuie limitată doar dacă cea enterală este imposibilă [108-110]. Analgezia peridurală, mai puțin analgezia sistemică balansată, permit reducerea duratei ileusului și pierderilor catabolice, evită hiperglicemia și rezistența insulinică [111-113].

3. Reabilitarea postoperatorie accelerată prin prisma medicinei bazate pe dovezi

Începând cu anul 1997, de când a fost „lansat” oficial termenul de „fast-track” (reabilitare postoperatorie accelerată), s-au acumulat numeroase publicații care descriu performanțele conceptului dat. Cele mai multe sunt făcute în domeniul chirurgiei colorectale și celei cardiace, iar rezultatele obținute sunt grupate în câteva meta-analize, publicate recent (tab. 2) [114-118].

Fast-track-ul în ortopedie

Cele mai frecvente intervenții ortopedice, efectuate în cadrul programelor de reabilitare postoperatorie accelerată sunt protezarea articulației genunchiului și a șoldului. Husted H. *et al.* (2011) comunică în baza a 207 pacienți evaluați, o reducere cu cca 3 zile a duratei de spitalizare, mediana duratei de spitalizare postoperatorie fiind de 48 de ore.

Factorii care au împiedicat externarea încă mai rapidă au fost: GVPO, somnolența prelungită, durerea postoperatorie și aspectele organizaționale, care au consumat timp [119]. Raphael M. *et al.* (2011) a comparat 100 de pacienți, beneficiari de protezare de șold în circuit „fast-track” cu 100 de pacienți, identici din punct de vedere demografic și al statutului sănătății, tratați în circuit tradițional. Durata de spitalizare în lotul „fast-track” a fost de 47 (95CI = 41-53 ore), vs. 116 (95CI = 110-122 ore), respectiv. Astfel, a fost obținut un avantaj de 69 (95CI = 60-78) de ore. De asemenea, a fost redus și consumul postoperatoriu de morfină (7,5 mg vs. 35 mg), iar rata complicațiilor și reinternărilor în primele 30 de zile postoperatoriu a fost identică [120].

Malviya A. *et al.* (2011) au evaluat 3000 de pacienți consecutivi, care au beneficiat de protezare de șold sau de genunchi în regim tradițional și 1500 – în regim „fast-track”. În lotul de reabilitare postoperatorie accelerată, a fost constatată o reducere a mortalității postoperatorii la 30 de zile (0,1% vs. 0,5%,

$p = 0,02$) și la 90 de zile (0,2% vs. 0,8%, $p = 0,01$), iar durata medie de spitalizare a fost de 3 zile vs. 6 zile, $p \leq 0,001$, ceea ce a însemnat economisirea a 5418 zile-pat.

Alte beneficii obținute în lotul „fast-track”: reducerea necesității de hemotransfuzie (23% \rightarrow 9,8%, $p \leq 0,001$), cazurilor de infarct miocardic postoperatoriu (0,8% \rightarrow 0,5%, $p = 0,2$) și stroke (0,5% \rightarrow 0,2%, $p = 0,2$). A rămas similară rata complicațiilor tromboembolice la 60 de zile (0,8% \rightarrow 0,6%, $p = 0,5$) și cea a reinternării (4,7% vs. 4,8%, $p = 0,8$) [121].

Fast-track-ul în chirurgia vasculară

Chirurgia vasculară constă, de obicei, în intervenții de mare amploare, de risc sporit, practicate pe pacienți vârstnici, fragili și cu multiple comorbidități. Dar și în aceste condiții Tatsuishi W. *et al.* (2012) au raportat fezabilitatea programului de reabilitare postoperatorie accelerată (RPA). Astfel, 52 de pacienți, beneficiari de protezare totală de aortă abdominală în regim „fast-track” au fost comparați cu 75 de pacienți similari, conduși în mod tradițional.

Durata de spitalizare a fost de 9 ± 3 zile (lot RPA) vs. 16 ± 5 zile (lot tradițional), $p = 0,001$. Costul spitalizării unui pacient din lotul RPA a constituit 92% din cel al spitalizării unuia din lotul tradițional [122]. Mukherjee D. și Becker T. (2008) comunică rezultate impresionante ale unui protocol „fast-track”, aplicat unui lot de 56 de pacienți, beneficiari de proteză de aortă abdominală (porțiunea infrarenală). Astfel, 48 (86%) dintre pacienți au stat o singură noapte în unitatea de terapie intensivă, restul – au fost transferați direct în secția de chirurgie după 4 ore de monitorizare în sala de trezire. Durata medie de spitalizare a fost de 3,5 zile, cu extreme cuprinse între 1 și 9 zile. Complicații au făcut 16% dintre pacienți, dintre care a decedat unul singur (1,8%) din cauza lezării intraoperatorii accidentale a splinei [123].

Fast-track-ul la pacienții oncologici

Chirurgia în oncologie include o varietate mare de tipuri de intervenții de complexitate diversă, deseori invalidante. Yamada T. *et al.* (2012) au aplicat protocolul de reabilitare postoperatorie accelerată pe un lot de 91 de pacienți, beneficiari de gastrectomie totală (cancer gastric) și au comparat rezultatele cu un lot similar, de 100 de pacienți, conduși tradițional. Deoarece au trebuit să respecte protocolul național (*Japanese Diagnostic ProcedureCombination-basedPayment-System*), durata de spitalizare în ambele loturi a fost identică. În schimb, în lotul „fast-track” au fost înregistrate următoarele avantaje: reluarea alimentării orale – ziua 2 (1-6) vs. ziua 4 (2-17), $p \leq 0,01$; rezumarea ileusului postoperatoriu – ziua 2 (1-5) vs. ziua 3 (2-12), $p = 0,01$; numărul dozelor adiționale de analgezice – 3 (0-50) vs. 10 (0-43) [124].

Sebastiano P. *et al.* (2011) au evaluat impactul unui protocol de reabilitare postoperatorie accelerată la 145 de pacienți oncologici, beneficiari de intervenții pe pancreas. Rezultatele obținute: externare la ziua 10 (6-69) postoperatoriu, rata reinternării – 6,2%, rata complicațiilor – 38,6% dintre pacienți, mortalitatea intraspitalicească – 2,7%. O abordare tradițională, sugerează că durata de spitalizare la acest contingent de pacienți este de 12-17 zile, rata complicațiilor – 30%-60%, mortalitatea intraspitalicească – 5% [125]. Rezultatele sunt

Tabelul 2

Rezultatele obținute de programele de reabilitare postoperatorie accelerată, reflectate în meta-analize

Tip chirurgie (nr. pacienți)	Rezultate, comentarii	Referință
By-pass aorto-coronar, n = 2821	27 RCT, dintre acestea, 12 studii au demonstrat beneficii semnificative în lotul RPA (extubare mai rapidă, $p \leq 0,0001$) și DS redusă, comparativ cu REF. Fără diferențe în morbiditatea, mortalitatea postoperatorie și costul tratamentului.	Mastricht G., 2006 [114]
Chirurgie colorectală, n = 1021	11 RCT + 7 CCT. Fără diferențe în morbiditatea și mortalitatea postoperatorie între loturile RPA vs. REF. DS semnificativ redusă în lotul RPA (media ponderată a diferenței (-2,46) zile; 95CI = (-3,43) - (-1,48), $p \leq 0,00001$).	Gouvas N., 2009 [115]
Chirurgie colorectală, n = 313	3 RCT. DS semnificativ redusă în lotul RPA laparoscopic vs. laparotomie (media ponderată a diferenței (-2,04) zile; 95CI = (-3,50) - (-0,58), $p \leq 0,01$. Fără diferențe în reinternare (OR = 0,54; 95CI = 0,26-1,12; $p \leq 0,01$), morbiditate (OR = 0,68; 95CI = 0,42-1,10; $p = 0,11$) și mortalitate (OR = 0,33; 95CI = 0,09-1,18; $p = 0,09$).	Li M., 2012 [116]
Chirurgie colorectală, n = 452	6 RCT. Comparativ cu lotul REF, în lotul RPA: DS redusă cu 2,5 zile, 95CI = (-3,92) - (-1,11); mortalitatea la 30 de zile – înjumătățită (RR = 0,52; 95CI = 0,36-0,73); frecvența reinternărilor – identică (RR = 0,59, 95CI = 0,14-1,43).	Adamina M., 2011 [117]
Chirurgie colorectală, n = 198	4 RCT. DS lot RPA vs. REF: 5 (3-37) vs. 7 (4-43) zile, $p \leq 0,001$; mortalitatea – similară (RR = 0,53; 95CI = 0,12-2,38; $p = 0,40$), idem – rata complicațiilor (RR = 0,61; 95CI = 0,42-0,88; $p = 0,95$) și reinternarea (RR = 0,67; 95CI = 0,20-2,19; $p = 0,27$).	Eskicioglu C., 2009 [118]

Legendă: DS – durată de spitalizare; RPA – reabilitare postoperatorie accelerată; REF – de referință, tradițional; RCT – studiu prospectiv randomizat; CCT – studiu prospectiv consecutiv nerandomizat; OR – rația Odds; RR – riscul relativ; 95CI – interval de încredere de 95%.

similare cu cele raportate de Berberat P. *et al* (2007) [126] și Balzano G. *et al*. (2008) [127], care au practicat intervenții pe pancreas în regim „fast-track”.

Fast-track-ul în chirurgia toracică

Fast-track-ul în chirurgia toracică nu este raportat frecvent în literatura de specialitate. Cao S. *et al*. (2012) au studiat performanțele unui circuit „fast-track” pe un lot de 57 de pacienți beneficiari de esofagectomie (cancer esofagian), comparativ cu un lot similar ($n = 57$), gestionați tradițional. Durata de spitalizare a fost semnificativ redusă la lotul „fast-track” (7,7 zile vs. 14,8 zile, $p \leq 0,01$); idem – rata complicațiilor la 30 de zile postoperatoriu (29,1% vs. 47,4%, $p \leq 0,05$); 83% dintre pacienții lotului cu reabilitare accelerată s-au declarat satisfăcuți de calitatea analgeziei vs. 54,4% ($p \leq 0,0001$) – în lotul tradițional [128]. O echipă franceză (Das-Neves-Pereira J. *et al*., 2009) raportează rezultate spectaculoase în urma aplicării unui protocol de reabilitare postoperatorie accelerată pe un lot de 109 pacienți consecutivi, beneficiari de lobectomie pulmonară (cancer pulmonar). Au fost extubați pe masa de operații 107 (98%) dintre pacienți, s-au alimentat pe cale orală în prima oră postoperatoriu – 101 (93%) dintre pacienți (ceilalți 6 pacienți erau sedați din cauza efectelor reziduale ale benzodiazepinelor), iar 107 (98%) dintre pacienți au fost în stare să meargă imediat după trezirea completă din anestezie. Ceilalți 2 pacienți nu au fost în stare să meargă din cauza durerii (malpoziție de cateter peridural, soldat cu eșec de analgezie). 99 (91%) dintre pacienți au fost externati în ziua următoare intervenției [129].

Fast-track-ul la pacienții vârstnici

La ora actuală, există doar 3 studii care abordează țintit aplicarea programelor de reabilitare postoperatorie accelerată la vârstnici (≥ 80 ani) [130-132]. Day A. (2012) relatează despre 35 de pacienți de peste 80 de ani, care au beneficiat de un program „fast-track” (rezeție colorectală). Cu toate că au avut mai multe comorbidități decât pacienții sub 80 de ani, mediana timpului de externare a fost identică (2,8 vs. 2,6 zile), rata reinternărilor și complicațiilor fiind similară [130]. Delirul postoperatoriu, mult mai des întâlnit la vârstnici, este un factor de risc care întârzie convalescența [132]. Concluzia autorilor a fost că și vârstnicii trebuie să beneficieze de programe de reabilitare accelerată.

Fast-track-ul în pediatrie

Aplicarea principiilor de reabilitare postoperatorie accelerată în pediatrie a început abia recent, cu mare prudență. Reismann M. *et al*. (2009) relatează despre 155 de copii mici de 4 ani, dintr-o cohortă de 436, care au beneficiat de un program „fast-track”. Durata de spitalizare în lotul „fast-track” a fost de $4,6 \pm 2,9$ zile, vs. $9,7 \pm 3,8$ zile, $p < 0,01$, rata reinternării – 3% (pentru complicații minore). Peste 2 săptămâni postoperatoriu, 95% dintre pacienții și părinții chestionați au apreciat drept „excelentă” asistența medicală de tip „fast-track” [133].

4. Siguranța pacientului și eșecurile programelor de „fast-track”

Cu toate că protocoalele de reabilitare postoperatorie accelerată sunt considerate aproape unanim eficiente, sigure și

economisitoare de resurse, într-un procent destul de mic ele suferă eșec din varia cauze. Eșecul programelor „fast-track” a fost obiectivul mai multor studii, însă, în majoritate absolută, acestea au avut în vizor chirurgia cardiacă.

Astfel, Haanschoten M. *et al.*, (2012) au studiat retrospectiv rezultatele tratamentului unui lot de 5367 de pacienți, beneficiari de chirurgie cardiacă, dintre care 45,2% – în regim „fast-track”. Mortalitatea postoperatorie a fost de 0,4%; 85,1% dintre pacienți au fost transferați în secția de chirurgie în ziua intervenției, 0,5% dintre pacienți au fost transferați pentru 12 ore în UTI, 0,1% – transferați în UTI pentru 24 de ore, iar 0,6% dintre pacienți au rămas internați în UTI pentru o săptămână și mai mult. Drept cauze de eșec al protocolului „fast-track” au fost identificate: vârsta înaintată, hipertensiunea arterială, insuficiența renală, FEVS < 35% [134]. Cauze de eșec similare (+ reintervenția, genul feminin și intervenția de urgență) ale protocolelor „fast-track” au raportat și Ettema R. *et al.* (2010) [135].

La octogenari, „fast-track”-ul a suferit eșec în 62,7% din cazuri, motivul fiind insuficiența cardiacă congestivă, infecția, insuficiența renală, stroke-ul și fibrilația atrială. Vârsta înaintată nu a fost considerată drept factor de risc independent, deoarece octogenarii care nu au avut factorii de risc menționați, au finalizat cu succes protocolul de reabilitare postoperatorie accelerată [136]. Dimpotrivă, studiul lui Paone G. *et al.* (1998) afirmă că vârsta înaintată nu reprezintă o barieră pentru eficiența recuperării postoperatorii [137].

Thoraman F. *et al.* (2010) au studiat cauzele de reinternare în UTI după chirurgia cardiacă „fast-track”. Din 4270 de pacienți operați (*by-pass* aorto-coronar – 3754; intervenții izolate pe aparatul valvular – 353; intervenții combinate – 163), au fost reinternați în UTI 98 (2,2%) dintre pacienți (faptul fiind considerat drept un eșec al protocolului de reabilitare postoperatorie accelerată). Analiza multivariată a identificat următorii factori de risc independenți pentru reinternarea în UTI: vârsta > 65 de ani (OR = 2,9; 95CI = 1,5-5,4, p = 0,001), afecțiune arterială periferică (OR = 2,7; 95CI = 1,2-6,1, p = 0,06), sângerare din dren > 500 mL (OR = 2,5; 95CI = 1,2-5,1; p = 0,009), insuficiența cardiacă congestivă (OR = 3,9; 95CI = 1,3-11,7, p = 0,01) [138].

Cauzele care conduc la eșecul programelor „fast-track” în ortopedie, după protezarea articulației șoldului sau genunchiului, au fost studiate de Husted H. *et al.* (2011). Motivele menținerii pacientului în spital mai mult de 24 de ore postoperatoriu au fost: durerea intensă, amețeala, slăbiciunea, mai puțin – GVPO, somnolența sau starea de confuzie. Pentru fiecare al cincilea pacient, motivul întârzierii externării a constat în disfuncții organizaționale [139]. Den Hertog *et al.* (2012) raportează un succes de 100% al programului de reabilitare postoperatorie accelerată (vârsta pacienților 40-85 de ani), utilizat la pacienții beneficiari de protezare de genunchi. Însă, această echipă nu a inclus în circuitul „fast-track” pacienții ASA 4, cu comorbiditate oncologică, cu artrită reumatoidă, cu intervenții anterioare pe genunchi sau care au făcut abuz de alcool și de droguri [140].

Identificarea preoperatorie a factorilor de risc pentru eșecul

al algoritmilor „fast-track” în chirurgia toracică (rezeție de plămân) conduc, fie la neincluderea unor anumite categorii de pacienți, fie la modificarea algoritmilor și atunci, pacienții neeligibili anterior pot deveni beneficiari ai „fast-track”-ului. Bryant A. și Cerfolio J. (2009) au studiat cauzele de eșec al protocolului de „fast-track” de atunci pe un lot de 2895 de pacienți și le-au descoperit ca fiind: obezitatea (INC > 35), indexul Tiffno < 45% și pompele pentru analgezia peridurală, utilizate la pacienții > 70 de ani. După modificarea protocolului de reabilitare postoperatorie accelerată (schimbarea tipului de pompe pentru analgezia peridurală, aspirarea mai minuțioasă a căilor aeriene și o ambulație mai agresivă), au studiat fezabilitatea noului algoritm pe un lot de 3252 de pacienți. În rezultat, la categoriile de pacienți care anterior sufereau eșec în recuperarea postoperatorie accelerată, s-a obținut: reducerea duratei de spitalizare de la 6,7 până la 4,9 zile (p = 0,024) la pacienții > 70 de ani, de la 5,7 până la 4,8 zile – la pacienții obezi (IMC > 35) și de la 6,2 până la 4,3 zile (p = 0,008) – la pacienții cu indexul Tiffno < 45%. Morbiditatea postoperatorie s-a redus de la 26% la 17% (p = 0,048) la pacienții > 70 de ani, de la 29% la 20% (p = 0,027) – la pacienții obezi (IMC > 35) și de la 45% la 23% – la pacienții cu indexul Tiffno < 45%. Mortalitatea generală s-a redus de la 4,0% până la 2,1% (p = 0,014) [141].

5. Aspecte de perspectivă a conceptului „fast-track”

La începutul existenței conceptului de reabilitare postoperatorie accelerată a fost perceput drept unul misterios, greu de aplicat în practică și cu rezultate îndoielnice. Treptat, eficiența, siguranța și rentabilitatea „fast-track”-ului a fost demonstrată cu lux de amănunte pentru toate tipurile de intervenții, contingente de pacienți sau protocole aplicate. Ferma convingere a lui Henrick Kehlet (fondatorul conceptului), expusă în timpul Congresului European de Anestezie din Amsterdam (2011) este: „Dacă într-o instituție „fast-track”-ul nu a funcționat, atunci singura explicație posibilă este neaplicarea exigențelor lui” [117, 142, 143].

Standardizarea practicilor și reducerea variabilității intra- și inter-instituționale

Există o variabilitate extrem de mare a practicilor atât în chirurgie, cât și în anestezie, iar recomandările și evidențele științifice sunt, din păcate, greu acceptate de către clinicieni. Citându-l pe Urbach D. și Baxter N. (2005): „Provocarea imediată pentru a ameliora calitatea asistenței chirurgicale nu este descoperirea lucrurilor noi ci, mai degrabă, a modalității de integrare și implementare în practică a cunoștințelor deja deținute” [144]. Multe studii demonstrează că așa și nu au fost implementate cele mai importante prevederi ale programelor de reabilitare postoperatorie accelerată, descrise chiar de la începutul lansării conceptului original: informarea pacientului, analgezia peridurală toracică, infiltrarea plăgii operatorii și punctelor de drenaj cu anestezic local, alimentarea orală și mobilizarea cât mai precoce, analgezia multimodală și, unde este posibil, chirurgia miniinvazivă [145]. De asemenea, necesită o reevaluare rolul și importanța diferitor elemente constituente ale protocolelor „fast-track” (de ex., modalitatea

de repleție volemică perioperatorie, tipul de analgezie etc.), pentru a putea fi adaptate mai bine contingentului specific de pacienți și tipului de intervenție practicată. În acest sens, Asociația Internațională ERAS (engl. „Enhanced Recovery After Surgery”) [146], în parteneriat cu Asociația Internațională de Chirurgie, fac primii pași în standardizarea protocoalelor de reabilitare postoperatorie accelerată și propun spre implementare primele trei recomandări – pentru pancreatoduodenectomie [147], chirurgia colonului [148], chirurgia rectului/pelvisului [149].

Studiul factorilor de risc specifici, asociați cu eșecul protocoalelor „fast-track”

Cu toate că au intrat recent în vizorul cercetătorilor, rămân, deocamdată, insuficient studiați factorii de risc specifici, care sunt asociați sau determină morbiditatea chirurgicală și cea medicală perioperatorie, urmată de eșecul protocoalelor „fast-track” [150].

Răspunsul imuno-inflamator și umoral după intervenție

Răspunsul imuno-inflamator și umoral după intervenție este o reacție fiziologică inevitabilă, secundară manipulării, iritării, lezării sau infectării țesuturilor. Stresul chirurgical are o magnitudine proporțională cu amploarea intervenției și corelează cu durata spitalizării, iar inflamația generată poate conduce până la o disfuncție a sistemelor de organe. Sistemul nervos intestinal comunică foarte intens cu sistemul imun; mediatorii inflamației inițiază și întrețin, apoi, împreună cu sistemul nervos simpatic, ileusul intestinal. Stimularea electrică a nervului vag sau administrarea de semapimod (medicament experimental, inhibitor de proteinkinază activată de mitogenul p38, care stimulează la nivel central căile descendente colinergice) produce efect antiinflamator [151].

Anestezia și analgezia loco-regională și neuraxială reduc puternic din răspunsul de stres la intervenția chirurgicală, deaceia acestea trebuie practicate ori de câte ori este posibil. Administrarea preoperatorie de glucocorticoizi în doză unică, de asemenea, poate contribui semnificativ la succesul protocoalelor „fast-track” prin reducerea durerii, GVPO, oboselii și inflamației postoperatorii [152]. Ren L. *et al.* (2012) au demonstrat recent pe un lot de 597 de pacienți, că beneficiarii de conduită „fast-track” au avut o reacție metabolică și imuno-inflamatorie (cortizol, TNF α , IFN γ) semnificativ redusă, comparativ cu lotul condus perioperatoriu tradițional [153].

Sammour T. *et al.* (2012) demonstrează într-o meta-analiză de 13 studii, că tehnicile miniinvasive de chirurgie, în particular laparoscopia, au produs efecte similare asupra stresului chirurgical [154]. Din contra, Liu C. *et al.* (2012) în altă meta-analiză nu consideră tehnicile chirurgicale miniinvasive superioare vs. cele tradiționale în provocarea stresului chirurgical [155], ceea ce impune efectuarea unor noi studii pentru clarificarea situației. Imunonutriția, de asemenea, pare să moduleze favorabil răspunsul imuno-inflamator postoperatoriu, după cum afirmă Zheng Y. *et al.* (2007) într-o meta-analiză bazată pe 13 studii randomizate [156].

Profilaxia complicațiilor tromboembolice

Profilaxia complicațiilor tromboembolice este obligatorie postoperatoriu și presupune, de obicei, o terapie de lungă

durată (4-6 săptămâni). Însă, toate recomandările existente au fost elaborate pentru abordarea tradițională a perioadei perioperatorii, iar studiile efectuate în această direcție au vizat pacienții cu o durată de spitalizare lungă. Noi studii sunt iminente pentru a stabili, cât de necesară este tromboprofilaxia de durată pacienților beneficiari de protocoale de reabilitare postoperatorie accelerată [157-159].

Prevenirea complicațiilor anestezico-chirurgicale tardive

Un alt element novator, indiferent de abordarea perioperatorie a pacientului, este elaborarea strategiilor preventive preoperatorii pentru complicațiile anestezico-chirurgicale de durată, existența cărora abia recent a fost conștientizată – durerea postoperatorie persistentă [160], disfuncția cognitivă postoperatorie [161-163], sindromul de stres postoperatoriu, riscul metastazării și creșterii tumorale. Privit din această perspectivă, managementul multimodal (în sensul contemporan al termenului) al durerii devine nu numai o problemă pur medicală, ci și una socio-politică globală [164-165].

Locul și rolul conceptului „fast-track” în spitalele HRO

O altă perspectivă a conceptului de reabilitare postoperatorie accelerată depinde de schimbarea paradigmei de abordare a pacientului chirurgical, dar și de cea a structurii, funcționării și gestiunii unui spital al viitorului. Tehnologiile informaționale, principiile managementului industrial și cele de gestiune a riscului și siguranței pacientului, cultura instituțională, orientată spre pacient, spre eficiență, cooperare interdisciplinară, performanță, siguranță și rentabilitate încep să fie aplicate în medicină, conducând spitalul contemporan spre un spital al viitorului, care se numește Spital de Înaltă Fiabilitate (engl. „HRO Hospital”, sau „HighReliabilityOrganization”).

Concluzii

În pofida faptului că este recent, conceptul „fast-track” are eficiență și securitate dovedită. În plus, el ordonează și optimizează activitatea structurilor și proceselor spitalicești. Mai devreme sau mai târziu, „fast-track”-ul va deveni circuitul de rutină al fiecărui pacient chirurgical.

References

1. Kemoun G. La récupération rapide après chirurgie (RRAC). Enjeu de santé publique, enjeu pour les patients enjeu pour la spécialité? [Enhanced recovery after surgery: a challenge for public health, a challenge for patients, a challenge for speciality?]. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*. 2006;49:89-91.
2. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br. J. Anesth.* 1997;78(5):606-17.
3. Kehlet H, Wilmore D. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am. J. Surg.* 2002;183(6):630-41.
4. Wilmore D, Kehlet H. Management of patients in fast-track surgery. *BMJ.* 2001;322(7284):473-6.
5. Belii A. Reabilitarea postoperatorie accelerată: modelul aeronauti [Enhanced recovery postoperative rehabilitation: the aeronautic model]. Chisinau: Combinatul Poligrafic, 2007;168.
6. Hoffman H, Kettelhack C. Fast-track surgery – conditions and challenges in postsurgical treatment: a review of elements of translational research in enhanced recovery after surgery. *European Surgical Research*. 2012;49:24-34.
7. Halaszynski T, Juda R, Silverman D. Optimizing postoperative outcomes with efficient preoperative assessment and management. *Crit. Care Med.* 2004;32:S76-86.

8. Hensel M, Schwenk W, Bloch A. The role of anesthesiology in fast track concepts in colonic surgery. *Anaesthesist*. 2006;55:80-92.
9. White P. Pharmacologic and clinical aspects of preoperative medication. *Anesth. Analg.* 1986;65:963-74.
10. Van Vlymen J, Sa Rego M, White P. Benzodiazepine premedication: can it improve outcome in patients undergoing breast biopsy procedures. *Anesthesiology*. 1999;90:740-7.
11. Zaugg M, Tagliente T, Lucchinetti E. Beneficial effects from β -adrenergic blockade in elderly patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 1999;91:1674-86.
12. Chia Y, Chan M, Ko N, et al. Role of β -blockade in anaesthesia and postoperative pain management after hysterectomy. *Br. J. Anaesth.* 2004;93:799-805.
13. Segal I, Jarvis D, Duncan S. Clinical efficacy of oral-transdermal clonidine combinations during the perioperative period. *Anesthesiology*. 1991;74:220-5.
14. Arain S, Ruehlw R, Uhrich T, et al. The efficacy of dexmedetomidine vs. morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth. Analg.* 2004;98:153-8.
15. Wu C, Jao S, Borel C. The effect of epidural clonidine on perioperative cytokine response, postoperative pain, and bowel function in patients undergoing colorectal surgery. *Anesth. Analg.* 2004;99:502-9.
16. Mertes N, Goetters C, Kuhlmann M, et al. Postoperative α_2 adrenergic stimulation attenuates protein catabolism. *Anesth. Analg.* 1996;82:258-63.
17. Wallace A, Galindez D, Salahieh A. Effect of clonidine on cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2004;101:284-293.
18. Belhoula M, Ciebiera J, De La Chapelle A. Clonidine premedication improves metabolic control in type 2 diabetic patients during ophthalmic surgery. *Br. J. Anaesth.* 2003;90:434-9.
19. Maltby J, Pytka S, Watson N. Drinking 300 mL of clear fluid two hours before surgery has no effect on gastric fluid volume and pH in fasting and non-fasting obese patients. *Can. J. Anaesth.* 2004;51:111-15.
20. Maharaj C, Kallam S, Malik A. Preoperative intravenous fluid therapy decreases postoperative nausea and pain in high risk patients. *Anesth. Analg.* 2005;100:675-82.
21. Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A. Insulin resistance and elective surgery. *Surgery*. 2000;128:757-60.
22. Hausel J, Nygren J, Thorell A. Randomized clinical trial of the effects of oral preoperative carbohydrates on postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Br. J. Surg.* 2005;92:415-21.
23. Bisgaard T, Kristiansen V, Hjortsoe N. Randomized clinical trial comparing an oral carbo-hydrate beverage with placebo before laparoscopic cholecystectomy. *BJS*. 2004;91:151-8.
24. Noblett S, Watson D, Huong W. Pre-operative oral carbohydrate loading in colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Colorectal Dis*. 2006;8:563-69.
25. Grocott M, Mythen M, Gan T. Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. *Anesth. Analg.* 2005;100:1093-106.
26. Holte K, Kehlet H. Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: a need for reassessment in fast-track surgery. *J. Am. Coll. Surg.* 2006;202:971-89.
27. Yogendran S, Asokumar B, Cheng D, et al. A prospective, randomized double-blind study of the effect of intravenous fluid therapy on adverse outcomes after outpatient surgery. *Anesth. Analg.* 1995;80:682-6.
28. Holte K, Klarskov B, Christensen D. Liberal versus restrictive fluid administration to improve recovery after laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind study. *Ann. Surg.* 2004;240:892-9.
29. Arkilic C, Taguchi A, Charma N. Supplemental perioperative fluid administration increases tissue oxygen pressure. *Surgery*. 2003;133:49-55.
30. Kabon B, Akca O, Taguchi A. Supplemental intravenous crystalloid administration does not reduce the risk of surgical wound infection. *Anesth. Analg.* 2005;101:1546-53.
31. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens. A randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann. Surg.* 2003;238:640-50.
32. Nisanevich V, Felsenstein I, Almog G. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intra-abdominal surgery. *Anesthesiology*. 2005;103:25-32.
33. McAlister F, Majumdar S, Blitz S. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care*. 2005;28:810-15.
34. Gandhi G, Nuttall G, Abel M. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin. Proc.* 2005;80:862-6.
35. Anderson R, Klerdal K, Ivert T. Are even impaired fasting glucose levels preoperatively associated with increased mortality after CABG surgery. *Eur. Heart J.* 2005;26:1513-18.
36. Quattara A, Lecomte P, LeManach Y. Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. *Anesthesiology*. 2005;103:687-94.
37. Rady M, Ryan T, Starr N. Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Crit. Care Med.* 1998;26:225-35.
38. Furnary A, Gao G, Grunkeimer G. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003;125:1007-21.
39. Furnary A, Zerr K, Grunkemeier G, et al. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann. Thorac. Surg.* 1999;67:352-62.
40. Visser L, Zuurbier C, Hoek F. Glucose, insulin and potassium applied as perioperative hyperinsulinaemic normoglycaemic clamp: effects on inflammatory response during coronary artery surgery. *Br. J. Anaesth.* 2005;95:448-57.
41. Krinsley J. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin. Proc.* 2004;79:992-1000.
42. Kellogg D. In vivo mechanisms of cutaneous vasodilatation and vasoconstriction in humans during thermoregulatory challenges. *J. Appl. Physiol.* 2006;100:1709-1718.
43. Matsukawa T, Kurz A, Sessler D. Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology*. 1995;82:1169-1180.
44. Ikeda T, Kim J-S, Sessler D. Isoflurane alters shivering patterns and reduces maximum shivering intensity. *Anesthesiology*. 1998;88:866-873.
45. Kurz A, Go J, Sessler D. Alfentanil increases the sweating threshold and markedly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology*. 1995;83:293-299.
46. Clifton G, Miller E, Choi S. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N. Engl. J. Med.* 2001;344:556-563.
47. Lenhardt R, Marker E, Goll V. Mild intraoperative hypothermia prolongs postoperative recovery. *Anesthesiology*. 1997;87:1318-1323.
48. Frank S, Fleisher L, Breslow M. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *JAMA*. 1997;277:1127-34.
49. Rajagopalan S, Mascha E, Na J, et al. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. A meta-analysis. *Anesthesiology*. 2008;108:71-77.
50. Kurz A, Sessler D, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of wound infection and temperature group. *N. Engl. J. Med.* 1996;334:1209-15.
51. Hamza M, Schneider B, White P. Heated and humidified insufflation during laparoscopic gastric bypass surgery: effect on temperature, postoperative pain, and recovery outcomes. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* 2005;15:6-12.
52. Chung F, Ritchie E, Su J. Postoperative pain in ambulatory surgery. *Anesth. Analg.* 1997;85:808-16.
53. Andersen F, Nielsen K, Kehlet H. Combined ilioinguinal blockade and local infiltration anaesthesia for groin hernia repair - a double-blind randomized study. *BJA*. 2005;94:520-3.
54. Kehlet H, White P. Optimizing anesthesia for inguinal herniorrhaphy: general, regional, or local anesthesia? (editorial). *Anesth. Analg.* 2001;93:1367-9.
55. Song D, Greiflich N, White P. Recovery profiles and costs of anesthesia for outpatient unilateral inguinal herniorrhaphy. *Anesth. Analg.* 2000;91:876-81.
56. Liu S, Richman J, Thirlby R, et al. Efficacy of continuous wound cath-

- eters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. *J. Am. Coll. Surg.* 2006;203:914-32.
57. White P. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth. Analg.* 2005;1:S5-22.
 58. Kehlet H, Jensen T, Woolf C. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet.* 2006;367:1618-25.
 59. Li S, Coloma M, White P. Comparison of the costs and recovery profiles of three anesthetic techniques for ambulatory anorectal surgery. *Anesthesiology.* 2000;93:1225-30.
 60. Hadzic A, Williams B, Karaca P. For outpatient rotator cuff surgery, nerve block anesthesia provides superior same-day recovery after general anesthesia. *Anesthesiology.* 2005;102:1001-7.
 61. Hadzic A, Kerimoglu B, Loreio D. Paravertebral blocks provides superior same-day recovery over general anesthesia in patients undergoing inguinal hernia repair. *Anesth. Analg.* 2006;102:1076-81.
 62. Hadzic A, Karaca P, Hobeika P. Peripheral nerve blocks result in superior recovery profile compared with general anesthesia in outpatient knee arthroscopy. *Anesth. Analg.* 2005;100:976-81.
 63. Liu S, Strodtbeck W, Richman J, et al. A comparison of regional versus general anesthesia for ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth. Analg.* 2005;101:1634-42.
 64. Ilfeld B, Enneking F. Continuous peripheral nerve blocks at home: a review. *Anesth. Analg.* 2005;100:1822-33.
 65. Capdevilla X, Dadure C, Bringuier S. Effect of patient-controlled perineural analgesia on rehabilitation and pain after ambulatory orthopaedic surgery: a multicenter randomized trial. *Anesthesiology.* 2006;105:566-73.
 66. Cheng D. Regional analgesia and ultra-fast track cardiac anesthesia. *Can. J. Anesth.* 2005;52:12-17.
 67. Lennox P, Vaghadia H, Henderson C. Small-dose selective spinal anesthesia for short-duration outpatient laparoscopy: recovery characteristics compared with desflurane anesthesia. *Anesth. Analg.* 2002;94:346-50.
 68. Rigg J, Jamrozik K, Myles P. MASTER Anaesthesia Trial Study Group. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomized trial. *Lancet.* 2002;359:1276-82.
 69. Carli F, Mayo N, Klubien K. Epidural analgesia enhances functional exercise capacity and health-related quality of life after colon surgery. *Anesthesiology.* 2002;97:540-9.
 70. Hadzic A. Is regional anesthesia really better than general anesthesia? [editorial]. *Anesth. Analg.* 2005;101:1631-3.
 71. Neal J, McDonald S, Larkin K, et al. Suprascapular nerve block prolongs analgesia after nonarthroscopic shoulder surgery, but does not improve outcome. *Anesth. Analg.* 2003;96:982-6.
 72. McCartney C, Brull R, Chan V. Early but no long-term benefit of regional compared with general anesthesia for ambulatory hand surgery. *Anesthesiology.* 2004;101:461-7.
 73. Barclay Philip. Clinical and economic benefits of target control anaesthesia. Analgesia monitoring in daily clinical practice. Euroanaesthesia Congress, 2011, GE Health Care Symposium.
 74. Bein Berthold. Analgesia monitoring in daily clinical practice. Euroanaesthesia Congress, 2011, GE Health Care Symposium.
 75. Struys Michel. Comparison of available EEG monitors. Euroanaesthesia Congress, 2011, ref. 03W2, 02.06.2011.
 76. Arvi Yli. Arousal and anaesthesia monitors: how to interpret the information? Euroanaesthesia Congress, 2011, ref. 03S3, 02.06.2011.
 77. Pavlin D, Rapp S, Polissar N. Factors affecting discharge time in adult outpatients. *Anesth. Analg.* 1998;87:816-26.
 78. Tang J, Chen L, White P. Recovery profile, costs, and patient satisfaction with propofol and sevoflurane for fast-track office-based anesthesia. *Anesthesiology.* 1999;91:253-261.
 79. Michaloliakou C, Chung F, Sharma S. Preoperative multimodal analgesia facilitates recovery after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth. Analg.* 1996;83:44-51.
 80. Eriksson H, Tenhunen A, Korttila K. Balanced analgesia improves recovery and outcome after outpatient tubal ligation. *Acta Anaesth. Scand.* 1996;40:151-5.
 81. Liu S, Wu C. The effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. *Anesth. Analg.* 2007;104:689-702.
 82. Coloma M, Zhou T, White P. Fast-tracking after outpatient laparoscopy: reasons for failure after propofol, sevoflurane and desflurane anesthesia. *Anesth. Analg.* 2001;93:112-15.
 83. Edwards J, McQuay H, Moore R, et al. Reporting of adverse events in clinical trials should be improved: lessons from acute postoperative pain. *J. Pain Symptom Manage.* 1999;18:427-37.
 84. Gray A, Kehlet H, Bonnet F, et al. Predicting postoperative analgesia outcomes: NNT league tables or procedure-specific evidence? *Br. J. Anaesth.* 2005;94:710-714.
 85. Cepeda M, Miranda N, Diaz A. Comparison of morphine, ketorolac, and their combination for postoperative pain: results from a large, randomized, double blind trial. *Anesthesiology.* 2005;103:1225-32.
 86. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, et al. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects. Meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2005;102:1249-60.
 87. Elia N, Lysakowski C, Tramer M. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology.* 2005;103:1296-04.
 88. Kehlet H. Postoperative opioid sparing to hasten recovery. What are the issues? *Anesthesiology.* 2005;102:1983-5.
 89. Curatolo M, Svetcic G. Drug combinations in pain treatment: a review of the Publisher evidence and a method for finding the optimal combination. *Best Prac. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2002;16:507-19.
 90. White P, Song D. New criteria for fast-tracking after outpatient anesthesia: a comparison with the modified Aldrete's scoring system. *Anesth. Analg.* 1999;88:1069-72.
 91. Richman J, Liu S, Courpas G. Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. *Anesth. Analg.* 2006;102:248-57.
 92. Pedersen J, Lilleso J, Hammer N. Bupivacaine in microcapsules prolongs analgesia after subcutaneous infiltration in humans: a dose-finding study. *Anesth. Analg.* 2004;99:912-18.
 93. Rose J, Neal J, Kopacz D. Extended-duration analgesia: update on microspheres and liposomes. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2005;30:275-85.
 94. Soderberg L, Dyhre H, Roth B, et al. Ultralong peripheral nerve block by lidocaine:prilocaine 1:1 mixture in a lipid depot formulation: comparison of in vitro, in vivo, and effect kinetics. *Anesthesiology.* 2006;104:110-21.
 95. Klein S, Evans H, Nielsen K. Peripheral nerve block technique for ambulatory surgery. *Anesth. Analg.* 2005;101:1663-76.
 96. Watcha M, White P. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology.* 1992;77:162-84.
 97. Apfel C, Roewer N. Risk assessment of postoperative nausea and vomiting. *Int. Anesthesiol. Clin.* 2003;41:13-32.
 98. White P, Watcha M. Postoperative nausea and vomiting: Prophylaxis versus treatment. *Anesth. Analg.* 1999;89:13379.
 99. Scuderi P, James R, Harris L, et al. Multimodal antiemetic management prevents early postoperative vomiting after outpatient laparoscopy. *Anesth. Analg.* 2000;91:1408-14.
 100. White P, Wang B, Tang J. The effect of intraoperative use of esmolol and nicardipine on recovery after ambulatory surgery. *Anesth. Analg.* 2003;97:1633-8.
 101. White P. Use of alternative medical therapies in the perioperative period: is it time to get on board? *Anesth. Analg.* 2007;104:251-4.
 102. Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: a preventable event. *Br. J. Surg.* 2000;87:1480-93.
 103. Baig M, Wexner S. Postoperative ileus: a review. *Dis. Colon Rectum.* 2004;47:516-26.
 104. Carli F, Mayo N, Klubien K. Epidural analgesia enhances functional exercise capacity and health-related quality of life after colon surgery. *Anesthesiology.* 2002;97:540-9.
 105. Delaney C, Weese J, Hyman N. Phase III trial of alvimopan, a novel, peripherally acting, μ -opioid antagonist, for postoperative ileus after major abdominal surgery. *Dis. Colon Rectum.* 2005;48:1114-25.

106. Viscusi E, Goldstein S, Witkowski T. Alvimopan, a peripherally acting μ -opioid receptor antagonist, compared with placebo in postoperative ileus after major abdominal surgery. Results of a randomized, double-blind, controlled study. *Surg. Endosc.* 2006;20:64-70.
107. Schrickler T, Wykes L, Eberhart L. The anabolic effect of epidural blockade requires energy and substrate supply. *Anesthesiology.* 2002;97:943-51.
108. Carli F, Halliday D. Continuous epidural blockade arrests the postoperative decrease in muscle protein fractional synthetic rate in surgical patients. *Anesthesiology.* 1997;86:1033-40.
109. Bozzetti F, Braga M, Gianotti G, et al. Postoperative enteral vs. parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomized multicentre trial. *Lancet.* 2001;358:1487-92.
110. Soop M, Carlson G, Hopkinson J. Randomized clinical trial of the effects of immediate enteral nutrition on metabolic responses to major colorectal surgery in an enhanced recovery protocol. *Br J Surg.* 2004;91:1138-45.
111. Gabor S, Renner H, Matzi V. Early enteral feeding compared with parenteral nutrition after oesophageal or oesophagogastric resection and reconstruction. *Br J Nutr.* 2005;93:509-13.
112. Schrickler T, Meterissian S, Eberhardt L. Postoperative protein sparing with epidural analgesia and hypocaloric dextrose. *Ann. Surg.* 2004;240:916-21.
113. Holte K, Kehlet H. Epidural anaesthesia and analgesia effects on surgical stress responses and implications for postoperative nutrition. *Clin. Nutr.* 2002;21:199-206.
114. Van Mastrigt G, Maessen J, Heijmans J, et al. Does fast-track treatment lead to a decrease of intensive care unit and hospital length of stay in coronary artery by-pass patients? A meta-regression of randomized clinical trials. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1624-34.
115. Gouvas N, Tan E, Windsor A, et al. Fast-track vs. standard care in colorectal surgery: a meta-analysis update. *Int. J. Colorectal Dis.* 2009;24(10):1119-31.
116. Li M, Xiao L, Wu W, et al. Meta-analysis of laparoscopic versus open colorectal surgery within fast-track perioperative care. *Dis. Colon Rectum.* 2012;55(7):821-7.
117. Adamina M, Kehlet H, Tomlinson G, et al. Enhanced recovery pathways optimize health outcomes and resource utilization: a meta-analysis of randomized controlled trials in colorectal surgery. *Surgery.* 2011;149(6):830-40.
118. Eskicioglu C, Forbes S, Aarts M, et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS) programs for patients having colorectal surgery: a meta-analysis of randomized trials. *J. Gastrointest. Surg.* 2009;13:2321-2329.
119. Husted H, Lunn T, Troelsen A, et al. Why still in hospital after fast-track hip and knee arthroplasty? *Acta Orthop.* 2011;82(6):679-84.
120. Raphael M, Jaeger M, van Vlymen J. Easily adoptable total joint arthroplasty program allows discharge home in two days. *Can. J. Anaesth.* 2011;58(10):902-10.
121. Malviya A, Martin K, Harper I, et al. Enhanced recovery program for hip and knee replacement reduces death rate. *Acta Orthop.* 2011;82(5):577-81.
122. Tatsuishi W, Kohri T, Kodera K, et al. Usefulness of an enhanced recovery after surgery protocol for perioperative management following open repair of an abdominal aortic aneurysm. *Surg. Today.* 2012;42(12):1195-200.
123. Mukherjee D, Becker T. An update on the 'fast-track' abdominal aortic aneurysm repair. *Int. J. Angiol.* 2008;17(2):93-97.
124. Yamada T, Hayashi T, Cho H, et al. Usefulness of enhanced recovery after surgery protocol as compared with conventional perioperative care in gastric surgery. *Gastric Cancer.* 2012;15:34-41.
125. Sebastiano P, Festa L, De Bonis A, et al. A modified fast-track program for pancreatic surgery: a prospective single-center experience. *Langenbecks Arch. Surg.* 2011;396:345-351.
126. Berberat P, Ingold H, Gulbinas A, et al. Fast-track-different implications in pancreatic surgery. *J. Gastrointest. Surg.* 2007;11:880-887.
127. Balzano G, Zerbi A, Braga M, et al. Fast-track recovery programme after pancreaticoduodenectomy reduces delayed gastric emptying. *Br J Surg.* 2008;95:1387-1393.
128. Cao S, Zhao G, Cui J, et al. Fast-track rehabilitation program and conventional care after esophagectomy: a retrospective controlled cohort study. *Support Care Cancer.* 2012 Aug 30. [Epub ahead of print], PMID: 22933129.
129. Das-Neves-Pereira J, Bagan P, Coimbra-Israel A, et al. Fast-track rehabilitation for lung cancer lobectomy: a five-year experience. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2009;36(2):383-91.
130. Day A, Fawcett W, Scott M, et al. Fast-track surgery and the elderly. *Br J Anaesth.* 2012;109(1):124.
131. Verheijen P, Vd Ven A, Davids P, et al. Feasibility of enhanced recovery programme in various patient groups. *Int. J. Colorectal Dis.* 2012;27(4):507-11.
132. Krenk L, Rasmussen L, Hansen T, et al. Delirium after fast-track hip and knee arthroplasty. *Br J Anaesth.* 2012;108:607-11.
133. Reismann M, Dingemann J, Wolters M, et al. Fast-track concepts in routine pediatric surgery: a prospective study in 436 infants and children. *Langenbecks Arch. Surg.* 2009;394(3):529-33.
134. Haanschoten M, van Stratenc A, ter Woorst J, et al. Fast-track practice in cardiac surgery: results and predictors of outcome. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* 2012;15:989-994.
135. Ettema R, Peelen L, Schuurmans M, et al. Prediction models for prolonged intensive care unit stay after cardiac surgery: systematic review and validation study. *Circulation.* 2010;122:682-9.
136. Kogan A, Ghosh P, Preisman S, et al. Risk factors for failed "fast-tracking" after cardiac surgery in patients older than 70 years. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2008;22(4):530-5.
137. Paone G, Higgins R, Havstad S, et al. Does age limit the effectiveness of clinical pathways after coronary artery bypass graft surgery? *Circulation.* 1998;98(19 Suppl):II41-5.
138. Toraman F, Senay S, Gullu U, et al. Readmission to the intensive care unit after fast-track cardiac surgery: an analysis of risk factors and outcome according to the type of operation. *Heart Surg. Forum.* 2010;13(4):E212-7.
139. Husted H, Lunn T, Troelsen A, et al. Why still in hospital after fast-track hip and knee arthroplasty? *Acta Orthop.* 2011;82(6):679-84.
140. Den Hertog A, Gliesche K, Timm J, et al. Pathway-controlled fast-track rehabilitation after total knee arthroplasty: a randomized prospective clinical study evaluating the recovery pattern, drug consumption, and length of stay. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2012;132(8):1153-1163.
141. Bryant A, Cerfolio R. The analysis of a prospective surgical database improves postoperative fast-tracking algorithms after pulmonary resection. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009;137(5):1173-9.
142. Kehlet H. Fast-track surgery – an update on physiological care principles to enhance recovery. *Langenbecks Arch. Surg.* 2011;396:585-590.
143. Varadhan K, Neal K, Dejong C, et al. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Nutr.* 2010;29:434-440.
144. Urbach D, Baxter N. Reducing variation in surgical care. *BMJ.* 2005;330(7505):1401-02.
145. Kehlet H, Slim K. The future of fast-track surgery. *British Journal of Surgery.* 2012;99:1025-1026.
146. www.erassociety.org/index.php/eras-guidelines. (Accessed la 25.11.2012).
147. Lassen K, Coolson M, Slim K, et al. Guidelines for Perioperative Care for Pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J. Surg.* September, 2012.
148. Gustafsson U, Scott M, Schwenk W, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colonic Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J. Surg.* October, 2012.
149. Nygren J, Thacker J, Carli F, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Rectal/Pelvic Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J. Surg.* October, 2012.
150. Kehlet H, Mythen M. Why is the surgical high-risk patient still at risk? *Br J Anaesth.* 2011;106:289-291.
151. The F, Cailotto C, van der Vliet J, et al. Central activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway reduces surgical inflammation in experimental post-operative ileus. *Br J Pharmacol.* 2011;163:1007-1016.
152. Srinivasa S, Kahokehr A, Yu T, et al. Preoperative glucocorticoid use in major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann. Surg.* 2011;254:183-191.

153. Ren L, Zhu D, Wei Y, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Program attenuates stress and accelerates recovery in patients after radical resection for colorectal cancer: a prospective randomized controlled trial. *World J. Surg.* 2012;36:407-14.
154. Sammour T, Kahokehr A, Zargar-Shoshtari K, et al. A Prospective case-control study of the local and systemic cytokine response after laparoscopic versus open colonic surgery. *J. Surg. Res.* 2012;173:278-285.
155. Liu C, Liu J, Zhang S. Laparoscopic versus conventional open surgery for immune function in patients with colorectal cancer. *Int. J. Colorectal Dis.* 2011;26:1375-1385.
156. Zheng Y, Li F, Qi B, et al. Application of perioperative immuno-nutrition for gastrointestinal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2007;16(suppl 1):253-257.
157. Kjærsgaard-Andersen P, Kehlet H. Should deep venous thrombosis prophylaxis be used in fast-track hip and knee replacement? *Acta Orthop.* 2012;83:105-106.
158. Șandru S, Baltaga R, Belii A, ș. a. Profilaxia tromboemboliei venoase [Prevention of a venous thromboembolism]. *Archives of the Balkan Medical Union.* 2011;46(4 suppl.):39-42.
159. Savan V, Belii A, Șandru S, ș. a. Trombelastometria rotativă – un nou concept de monitorizare al sistemului de coagulare în chirurgia cardiacă cu circulație extracorporeală [Rotative thrombelastometry – a new concept of clotting system monitoring in cardiac surgery with extracorporeal circulation]. *Archives of the Balkan Medical Union.* 2011;46(4 (suppl.):58-61.
160. Belii N, Șandru S, Belii A. Durerea postoperatorie persistentă: mecanisme, factori de risc, strategii preventive. În: Recomandări în Anestezie, Terapie Intensivă și Medicină de Urgență [Persistent postoperative pain: mechanisms, risk factors, preventive strategies]. În: Recomandări în Anestezie, Terapie Intensivă și Medicină de Urgență. Timișoara: Editura Mirton, 2011;49-65.
161. Severin G, Belii A, Belii N, ș. a. Prévalence de la dysfonction cognitive postopératoire chez les jeunes après les interventions chirurgicales simples sur abdomen [Prevalence of postoperative cognitive dysfunction in young patients after small abdominal wall interventions]. *Archives of the Balkan Medical Union.* 2012;47(suppl. 4):62-63.
162. Șandru S, Belii A, Baltaga R, ș. a. Deteriorarea funcției cognitive la vârstnici în cadrul tratamentului chirurgical [Impaired cognitive function after surgery in the elderly patients]. *Archives of the Balkan Medical Union.* 2012;47(suppl. 4):199-203.
163. Belii A, Severin G, Belii N, ș. a. Disfuncția cognitivă postoperatorie la tineri după intervenții chirurgicale ușoare pe abdomen: din păcate, există! (studiu-pilot prospectiv, consecutiv, nerandomizat) [Postoperative cognitive dysfunction in young patients after small abdominal wall interventions: unfortunately, exist! (a nonrandomized prospective consecutive pilot study)]. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2012;3(35):204-211.
164. Groppa St, Belii A. Durerea – o problemă globală, multidisciplinară actuală [Pain – an actual, global and interdisciplinary problem]. *Akados. Revistă de Știință, Inovare, Cultură și Artă.* 2011;23(4):86-94.
165. Groppa St, Belii A. Evaluarea și tratamentul durerii – o problemă globală, multidisciplinară, actuală: cadrul conceptual de abordare [Pain evaluation and treatment – an actual, global and interdisciplinary problem: a contemporary conceptual approach]. *Archives of the Balkan Medical Union.* 2011;46(4 suppl.):134-138.