Editorials

Post-thoracotomy shoulder pain and gabapentin: a tale of two enigmas

Peter MacDougall PhD MD FRCPC,* Peter Slinger MD FRCPC†

IN this issue of the *Journal*, Huot *et al.*¹ report the findings of a well designed, placebo-controlled, randomized trial, evaluating preoperative gabapentin for prevention of post-thoracotomy shoulder pain (SP). These investigators premedicated patients with gabapentin 1200 mg *po*, two hours prior to thoracotomy, with thoracic epidural analgesia *in situ*, for management of postoperative incisional pain. Unfortunately, gabapentin, effective as an analgesic in many postoperative states, did not appear to be effective in preventing post-thoracotomy SP. The authors note that, while there was no improvement in relief of pain in the gabapentin group, there was an increase in sedation as a side effect of gabapentin. This report brings to light the convergence of two enigmas in postoperative pain management: the mechanism of action of gabapentin and the phenomenon of SP after chest surgery.

Postoperative SP

Postoperative SP is common after surgery involving direct trauma to the phrenic nerve or indirect irritation of the phrenic nerve via its diaphragmatic fibres. Postoperative SP is also common after a number of laparoscopic procedures.^{2,3} Rates of SP after laparoscopic cholecystectomy may be as high as 80%.² Maneuvers designed to reduce abdominal inflation pressure, to minimize temperature variations with the insufflating gas, or to reduce the possible production of carbonic acid from CO₂, have achieved variable success in reducing postoperative, laparoscopic SP.^{2,3} While direct evidence is lacking, the phrenic nerve has been postulated to act as the mediator for postoperative SP following laparoscopic procedures.²

Postoperative SP after thoracic surgery usually becomes manifest in the recovery room. The incidence has been reported to range from 21% to 97% of patients having chest surgery.^{4,5} The pain is classically described as moderate to severe, aching, over the deltoid or the superior/posterior aspect of the shoulder, or over the lateral 1/3 of the clavicle ipsilateral to the surgery.⁶ While current evidence remains limited, there is strong suggestion that the phrenic nerve is responsible for this classic presentation of post-thoracotomy SP. Regional techniques using interscalene or stellate ganglion block have relieved post-thoracotomy SP. Case reports concerning direct blockade of the phrenic nerve⁷ as well as randomized controlled trials of local anesthetic infiltration of the phrenic nerve,^{8,9} have been shown effective in reducing post-thoracotomy SP. Barak *et al.*¹⁰ conducted a randomized controlled study comparing interscalene block *vs* intravenous diclofenac, for relief of post-thoracotomy SP, and demonstrated rapid relief of post-thoracotomy SP in the interscalene block group. Given that these regional techniques are associated with high levels of phrenic nerve anesthesia, it is probable that this was the mechanism of the pain relief.

The natural history of post-thoracotomy SP has not been fully studied, and much of what we know of it is gleaned from case reports. Bussieres *et al.*⁴ and MacDougall *et al.*¹¹ have demonstrated that, in addition to the high rate of postoperative SP after open thoracotomy, patients undergoing less invasive thoracoscopy or video-assisted thoracoscopy (VATS) procedures also had a high incidence of postoperative SP. Bussieres *et al.*⁴ reported that 21% of patients having thoracotomy or thoracoscopy experience SP.

CAN J ANESTH 2008 / 55: 6 / pp 323–327

From the Departments of Anesthesia, Dalhousie University,* Halifax, Nova Scotia; and the University of Toronto,† Toronto, Ontario, Canada.

Address correspondence to: Dr. Peter Slinger, Department of Anesthesia, The Toronto General Hospital, 200 Elizabeth Street, Toronto, Ontario M5G 2C4, Canada. Phone: 416-340-5164; Fax: 416-340-3698; E-mail: peter.slinger@uhn.on.ca

Competing interests: None declared.

MacDougall *et al.*¹¹ studied 41 patients undergoing VATS or thoracotomy for lung or esophageal surgery. Post-thoracotomy SP occurred at an overall rate of 64.6%. Post-VATS SP occurred in 70% of patients. After accounting for atypical presentations, the rates of post-thoracotomy SP and post-VATS SP declined to 48.4% and 40%, respectively.

In the same study, MacDougall *et al.*¹¹ noted a number of atypical presentations of SP, suggesting that there are additional causes of post-thoracotomy and post-VATS SP. In the thoracotomy group, some patients experienced SP after a walk, while others experienced anterior chest pain and SP in the postanesthesia care unit. Further manifestations included pain over the neck and scapula and pain over the upper scapula at the proximal end of the thoracotomy incision. Amongst patients reporting pain in the VATS group, two reported scapular pain and one reported pain similar to his known arthritis. Anecdotal evidence suggests that extension of the posterior, chest drain to the apical pleura may also cause shoulder tip pain, which can be relieved by withdrawal of the chest drain by a few centimetres (Slinger P, and McRae K, personal communication). These findings are consistent with other case reports.⁷ As well, while Scawn *et al.*⁸ and Danelli *et al.*⁹ demonstrated a significant reduction in post-thoracotomy SP, following injection of local anesthetic into the peri-phrenic nerve fat pad, a significant number of their patients continued to experience post-thoracotomy SP. Therefore, there is suggestion that post-thoracotomy SP, in a subset of patients, may originate from sources other than the phrenic nerve. Possible causes include: pre-existing arthritic conditions; patient positioning; glenohumeral or acromioclavicular joint strain; muscle strain over the scapula and trapezius; extension of the incision beyond the level of the epidural blockade; or chest drain irritation of the parietal pleura.

Despite the intense and distressing nature of this postoperative pain syndrome, it appears to be of limited duration. Post-thoracotomy SP has been reported to decline in the first four to six hours.¹¹ Barak *et al.*¹⁰ describe gradually declining post-thoracotomy SP extending to at least postoperative day one, and Mac *et al.*⁵ describe gradually declining pain scores for 48 hr after surgery. MacDougall *et al.*¹¹ followed patients until the pain resolved, or until hospital discharge. Both the intensity and the duration of the pain declined steadily in the postoperative period. These investigators observed that the average duration of post-thoracotomy SP was four days, and the average duration of post-VATS SP was less than three days.¹¹ No patient had post-thoracotomy SP or post-VATS SP at the time of discharge from the hospital.

Gabapentin and postoperative pain

In recent years, gabapentin has been investigated as an agent to relieve postoperative pain and, perhaps, to prevent chronic postoperative pain.^{12,13} Perioperative gabapentin has been effective at reducing postoperative pain in orthopedic, gynecologic, urologic, breast, and ENT surgery.^{12,13} It has been shown to reduce postoperative pain, and to decrease dependence on opioids for postoperative pain control.^{12,13} Interestingly, preoperative gabapentin (300 mg *po*), a dose 1/3 of that used by Huot *et al.*,¹ has been shown to be effective in reducing postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy.¹⁴ However, in this large trial, the type of pain (incision/ visceral/ shoulder) was not described. In addition to acting as an anti-nociceptive agent, gabapentin reduces postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy.¹² It is unclear whether this effect is secondary to a decrease in opioid requirements or secondary to a direct effect on mediators such as tachykinin.

At present, the exact mechanism by which gabapentin functions to reduce acute pain is unknown. The drug inhibits Ca⁺⁺ channels in hyper-excited neurons, but spares normal neurons.^{12,13,15} Peng and Wijeyesundara¹² suggest that this inhibitor of the α -2- δ subunit of calcium channels may be better termed an 'anti-sensitization' agent as well as an anti-nociceptive agent. Gabapentin binds specifically to the α -2- δ subunit of the voltage-dependent calcium channel in neurologic tissue, which, in turn, has at least three further subunits (α -2- δ -1, α -2- δ -2, and α -2- δ -3) with different binding affinities for gabapentin.¹⁵ It has a moderate effect on neurotransmitter release in neocortical cells and in peripheral nerves,¹⁵ and it has an effect on the modulation of a number of protein kinases involved in the induction and the maintenance of hyperalgesic states.¹⁵

In summary, patients having procedures leading to direct or indirect irritation of phrenic nerve fibres are affected by high rates of postoperative SP. This is especially true in patients having chest surgery, either traditional thoracotomy or VATS procedures. However, unlike many forms of postoperative pain, this pain does not seem to be decreased by pre-treatment with gabapentin. Further, while we understand the binding sites of gabapentin and some of its effects, both at a molecular and at a clinical level, many unanswered questions remain. Is the effect of gabapentin, in some postoperative pain states mediated by different subunits of the α -2- δ subunit of the calcium channel? Is there a variation in the post-translational modulation of neurotransmitters among postoperative pain states? Does post-thoracotomy SP have any ele-

ment of hyperalgesia or “wind-up” that is amenable to preemptive analgesia? The broad array of potential tissue-gabapentin interactions offers fertile ground for speculation as to the underlying mechanism by which gabapentin affects many postoperative pain states, but does not affect post-thoracotomy SP. Perhaps this “crossroads” of a unique postoperative pain state and a drug with novel mechanisms of action will eventually provide a window for clearer understanding of what makes us feel pain following surgery.

La douleur à l'épaule à la suite d'une thoracotomie et la gabapentine : l'histoire de deux énigmes

Dans ce numéro du *Journal*, Huot *et coll.*¹ rapportent les résultats d'une étude randomisée et contrôlée par placebo bien conçue, dont l'objectif était d'évaluer l'administration préopératoire de gabapentine pour prévenir les douleurs à l'épaule post-thoracotomie. Les chercheurs ont administré 1200 mg de gabapentine oralement aux patients en guise de prémédication deux heures avant la thoracotomie, avec une analgésie péridurale thoracique *in situ*, pour la prise en charge de la douleur d'incision postopératoire. Malheureusement, la gabapentine, qui est efficace en tant qu'analgésique dans nombre d'états postopératoires, ne semble pas l'être pour prévenir la douleur à l'épaule à la suite d'une thoracotomie. Les auteurs remarquent que, alors qu'il n'y a pas eu d'amélioration du soulagement de la douleur dans le groupe gabapentine, une augmentation de la sédation a été observée comme effet secondaire de la gabapentine. Cette étude souligne la convergence de deux énigmes qui accompagnent la prise en charge de la douleur postopératoire : le mécanisme d'action de la gabapentine et le phénomène de douleur à l'épaule après une chirurgie thoracique.

Douleur postopératoire à l'épaule

La douleur postopératoire à l'épaule est fréquente après une chirurgie et implique une lésion directe

ou une irritation indirecte du nerf phrénique par le biais de ses fibres diaphragmatiques. La douleur postopératoire à l'épaule est également fréquente après nombre d'interventions laparoscopiques.^{2,3} L'incidence de douleurs postopératoires à l'épaule après une cholécystectomie par laparoscopie peut atteindre 80 %.² Les mesures destinées à réduire la pression de gonflage abdominal, à minimiser les variations de température avec le gaz insufflé ou à réduire la production potentielle d'acide carbonique à partir du CO₂ ont eu un succès variable dans la diminution de la douleur postopératoire laparoscopique à l'épaule.^{2,3} Bien que nous manquions de données probantes directes, il a été postulé que le nerf phrénique agit en tant que médiateur de la douleur postopératoire à l'épaule à la suite des procédures par laparoscopie.²

La douleur postopératoire à l'épaule à la suite d'une chirurgie thoracique se manifeste en général dans la salle de réveil. Son incidence va de 21 % à 97 % chez les patients subissant une chirurgie thoracique.^{4,5} La douleur est traditionnellement décrite comme modérée à sévère au site du deltoïde ou à l'emplacement supérieur / postérieur de l'épaule, ou s'étendant sur le tiers latéral de la clavicule ipsilatérale à la chirurgie.⁶ Quoique les données probantes actuelles soient limitées, plusieurs éléments laissent à penser que le nerf phrénique est à l'origine de cette présentation conventionnelle de la douleur postopératoire à l'épaule après une thoracotomie. Les techniques d'anesthésie régionale faisant usage de blocs interscalénique ou du ganglion stellaire ont soulagé les douleurs à l'épaule à la suite d'une thoracotomie. Des présentations de cas traitant de blocs directs du nerf phrénique⁷ ainsi que des études randomisées contrôlées d'infiltration d'anesthésiant local au site du nerf phrénique^{8,9} ont démontré leur efficacité pour réduire les douleurs à l'épaule post-thoracotomie. Barak *et coll.* ont mené une étude randomisée contrôlée comparant le bloc interscalénique au diclofénac intraveineux pour soulager la douleur à l'épaule post-thoracotomie et ont montré un soulagement rapide de la douleur à l'épaule post-thoracotomie dans le groupe du bloc interscalénique. Étant donné que ces techniques régionales sont associées à des niveaux élevés d'anesthésie du nerf phrénique, il est probable qu'il s'agissait là du mécanisme du soulagement de la douleur.

L'histoire naturelle de la douleur à l'épaule à la suite d'une thoracotomie n'a pas été étudiée en profondeur, et ce que nous en savons a pour la plupart été glané ici et là dans des présentations de cas. Bussièrres *et coll.*⁴ et MacDougall *et coll.*¹¹ ont démontré qu'en plus de l'incidence élevée de douleur postopératoire à l'épaule après une thoracotomie ouverte, les patients

subissant une thoracoscopie moins effractive ou une vidéo-thoracoscopie (VTS) présentaient également une incidence élevée de douleurs postopératoires à l'épaule. Bussires *et coll.*⁴ rapportent que 21 % des patients subissant une thoracotomie ou une thoracoscopie ressentent des douleurs l'paule. MacDougall *et coll.*¹¹ ont examin 41 patients subissant une VTS ou une thoracotomie dans le cadre de chirurgie des poumons ou de l'sophage. L'incidence globale de douleur l'paule post-thoracotomie a atteint 64,6 %. La douleur l'paule post-VTS est survenue chez 70 % des patients. Si l'on tient compte des prsentations atypiques, la frquence de douleur l'paule post-thoracotomie et post-VTS a dcru 48,4 % et 40 %, respectivement.

Dans la mme tude, MacDougall *et coll.*¹¹ ont observ plusieurs prsentations atypiques de la douleur l'paule, suggrant qu'il existe d'autres causes de douleur l'paule post-thoracotomie et post-VTS. Dans le groupe thoracotomie, quelques patients ont ressenti une douleur l'paule aprs avoir march, alors que les autres ont ressenti des douleurs thoraciques prcordiales et l'paule la salle de rveil. D'autres douleurs se sont manifestes au niveau du cou et de l'omoplate ou du haut de l'omoplate l'extrmit proximale de l'incision de thoracotomie. Parmi les patients ayant ressenti des douleurs dans le groupe VTS, deux ont rapport des douleurs l'omoplate et un patient a ressenti une douleur semblable son arthrite connue. Des donnes anecdotiques suggrent qu'insrer le drain thoracique postrieur jusqu' la plvre apicale pourrait galement causer des douleurs l'extrmit de l'paule, qui peuvent tre soulages en retirant le drain thoracique de quelques centimtres (Slinger P, et McRae K, communication personnelle). Ces rsultats cocident avec d'autres prsentations de cas.⁷ En outre, bien que Scawn *et coll.*⁸ et Danelli *et coll.*⁹ aient montr une rduction considrable de la douleur l'paule post-thoracotomie la suite d'une injection d'anesthsique local dans le panicle adipeux autour du nerf phrnique, un nombre significatif de leurs patients a continu ressentir une douleur l'paule post-thoracotomie. Ainsi, il existe une possibilit que la douleur l'paule post-thoracotomie provienne de sources autres que le nerf phrnique dans un certain sous-groupe de patients. Parmi les causes possibles, citons : des tats arthritiques prexistants, la position du patient, une foulure aux articulations glno-humrale ou acromio-claviculaire, un claquage musculaire par dessus l'omoplate ou le trapze, l'extension de l'incision au-del du niveau du bloc pridural, ou l'irritation au niveau de la plvre paritale provoque par le drain thoracique.

Malgr la nature intense et pnible de ce syndrome postopratoire douloureux, il semble qu'il n'ait qu'une dure limite. Il a t observ que la douleur l'paule post-thoracotomie diminue durant les quatre six premires heures.¹¹ Barak *et coll.*¹⁰ dcrivent une douleur l'paule post-thoracotomie diminuant progressivement et allant au moins jusqu'au premier jour postopratoire, et Mac *et coll.*⁵ dcrivent des scores de douleur diminuant progressivement pendant les 48 heures suivant la chirurgie. MacDougall *et coll.*¹¹ ont suivi les patients de leur tude jusqu' ce que la douleur disparaisse, ou jusqu'au cong de l'hpital. L'intensit et la dure de la douleur ont toutes deux diminu de faon constante durant la priode postopratoire. Ces chercheurs ont observ que la dure moyenne de la douleur l'paule post-thoracotomie atteignait quatre jours, et la dure moyenne de la douleur l'paule post-VTS tait de moins de trois jours.¹¹ Aucun patient ne prsentait de douleur l'paule post-thoracotomie ou post-VTS au moment du cong de l'hpital.

La gabapentine et la douleur postopratoire

Ces dernires annes, plusieurs tudes ont t menes pour tudier la possibilit d'utiliser la gabapentine pour soulager la douleur postopratoire, voire pour prvenir les douleurs postopratoires chroniques.^{12,13} Il a t dmontr que la gabapentine priopratoire est efficace pour rduire la douleur postopratoire provoque par les chirurgies orthopdiques, gyncologiques, urologiques, thoraciques et ORL.^{12,13} Il a galement t montr qu'elle rduit la douleur postopratoire et diminue le recours aux opiacs pour le contrle de la douleur postopratoire.^{12,13} Il est intressant de relever que la gabapentine, administre avant l'opration (300 mg oralement), c'est--dire une dose reprsentant un tiers de celle utilise par Huot *et coll.*¹, a efficacement rduit la douleur postopratoire aprs une cholcystectomie par laparoscopie.¹⁴ Cependant, dans cette vaste tude, le type de douleur (incision / viscral / paule) n'est pas dcrit. En plus d'agir comme agent anti-nociceptif, la gabapentine rduit les nauses et vomissements postopratoires suivant une cholcystectomie par laparoscopie.¹² En revanche, nous ne savons pas si cet effet est li une diminution des besoins en opiacs ou un effet direct sur les mdiateurs tels que les tachykinines.

 l'heure actuelle, le mcanisme prcis qui a pour effet que la gabapentine rduit la douleur aigu demeure inconnu. La gabapentine inhibe les canaux calciques dans les neurones hyper-excites, mais n'agit pas sur les neurones normaux.^{12,13,15} Peng et Wijesundera¹² suggrent que cet inhibiteur de la sous-

unité α -2- δ des canaux calciques soit renommé agent « anti-sensibilisation » en plus de son statut d'agent anti-nociceptif. La gabapentine se lie spécifiquement à la sous-unité α -2- δ du canal calcique dépendant d'un potentiel d'action dans le tissu neurologique, lequel a, à son tour, au moins trois sous-unités (α -2- δ -1, α -2- δ -2 et α -2- δ -3), chacune présentant diverses affinités de liaison avec la gabapentine.¹⁵ La gabapentine a un effet modéré sur la diffusion des neurotransmetteurs dans les cellules du néocortex et des nerfs périphériques,¹⁵ et elle a également un effet sur la modulation de plusieurs protéines kinases impliquées dans l'induction et le maintien des états hyperalgésiques.¹⁵

Pour résumer, les patients subissant des interventions ayant pour effet une irritation directe ou indirecte des fibres du nerf phrénique sont touchés par des taux élevés de douleur à l'épaule postopératoire. C'est particulièrement le cas chez les patients subissant des chirurgies thoraciques, qu'il s'agisse de procédures conventionnelles de thoracotomie ou de VTS. Cependant, au contraire de plusieurs formes de douleur postopératoire, cette douleur à l'épaule ne semble pas diminuer avec un traitement préventif à la gabapentine. En outre, bien que nous comprenions les sites de liaison de la gabapentine et certains de ses effets aussi bien à un niveau moléculaire que clinique, nombre de questions demeurent à ce jour sans réponse. L'effet de la gabapentine est-il, dans certains états douloureux postopératoires, médié par différentes sous-unités de la sous-unité α -2- δ du canal calcique ? Y-a-il une variation de la modulation post-translationnelle des neurotransmetteurs dans les différents états douloureux postopératoires ? La douleur à l'épaule post-thoracotomie comporte-t-elle un aspect d'hyperalgésie ou de « remontée » qui serait sensible à une analgésie préventive ? L'éventail d'interactions potentielles entre les tissus et la gabapentine offre un terrain propice à la spéculation concernant les mécanismes sous-jacents par le biais desquels la gabapentine affecte de nombreux états douloureux postopératoires, mais n'affecte pas la douleur à l'épaule post-thoracotomie. Peut-être que cette 'intersection' d'un état douloureux postopératoire unique et d'un médicament présentant des mécanismes d'action nouveaux créera en fin de compte une fenêtre qui permettra de mieux comprendre pourquoi nous ressentons de la douleur après une chirurgie.

References

- 1 Huot MP, Chouinard P, Girard F, Ruel M, Lafontaine ER, Ferraro P. Gabapentin does not reduce post-thoracotomy shoulder pain: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Can J Anesth* 2008; 55: 337-43.
- 2 Wills VL, Hunt DR. Pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2000; 87: 273-84.
- 3 Alexander JI. Pain after laparoscopy. *Br J Anaesth* 1997; 79: 369-78.
- 4 Bussières J, St-Pierre A, Soucy J. Post-thoracotomy/scopy shoulder pain : preliminary study. *Can J Anesth* 2007; 54: 44420 (abstract).
- 5 Mac TB, Girard F, Chouinard P, et al. Acetaminophen decreases early post-thoracotomy ipsilateral shoulder pain in patients with thoracic epidural analgesia: a double-blind placebo-controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19: 475-8.
- 6 MacDougall P. Postthoracotomy shoulder pain: diagnosis and management. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 12-5.
- 7 Bangbade OA, Dorje P, Adhikary GS. The dual etiology of ipsilateral shoulder pain after thoracic surgery. *J Clin Anesth* 2007; 19: 296-8.
- 8 Scawn ND, Pennefather SH, Soorae A, Wang JY, Russell GN. Ipsilateral shoulder pain after thoracotomy with epidural analgesia: the influence of phrenic nerve infiltration with lidocaine. *Anesth Analg* 2001; 93: 260-4.
- 9 Danelli G, Berti M, Casati A, et al. Ipsilateral shoulder pain after thoracotomy surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy of infiltrating the phrenic nerve with 0.2% wt/vol ropivacaine. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 596-601.
- 10 Barak M, Iaroshevski D, Poppa E, Ben-Nun A, Katz Y. Low-volume interscalene brachial plexus block for post-thoracotomy shoulder pain. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21: 554-7.
- 11 MacDougall P, Slinger P, McRae K, Ko R. A preliminary study of the incidence of post-thoracotomy shoulder pain. *Anesth Analg* 2008; 106: S42 (abstract).
- 12 Peng PW, Wijesundera DN, Li CC. Use of gabapentin for perioperative pain control: a meta-analysis. *Pain Res Manag* 2007; 12: 85-92.
- 13 Ho KY, Gan TJ, Habib AS. Gabapentin and postoperative pain-a systematic review of randomized controlled trials. *Pain* 2006; 126: 91-101.
- 14 Pandey CK, Priye S, Singh S, Singh U, Singh RB, Singh PK. Preemptive use of gabapentin significantly decreases postoperative pain and rescue analgesic requirements in laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anesth* 2004; 51: 358-63.
- 15 Maneuf YP, Gonzalez MI, Sutton KS, Chung FZ, Pinnock RD, Lee K. Cellular and molecular action of the putative GABA-mimetic, gabapentin. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 742-50.