

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Bruno Pellini Corte**

**PREGABALINA COMO ATENUADOR DA DOR PÓS-OPERATÓRIA  
AGUDA E CRÔNICA EM MASTECTOMIAS: estudo duplamente  
encoberto e randomizado**

Santa Maria, RS  
2016

**Bruno Pellini Corte**

**PREGABALINA COMO ATENUADOR DA DOR PÓS-OPERATÓRIA AGUDA E CRÔNICA EM MASTECTOMIAS: estudo duplamente encoberto e randomizado**

Dissertação apresentada no Curso de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, Área de Concentração em Métodos e Técnicas Diagnósticas e Terapêuticas, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências da Saúde**.

Orientadora: Prof. Dra. Miriam S. Menezes

Santa Maria, RS  
2016

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Corte, Bruno Pellini

Pregabalina como atenuador da dor pós-operatória aguda e crônica em mastectomias: estudo duplamente encoberto e randomizado / Bruno Pellini Corte.- 2016.

52 f.; 30 cm

Orientador: Miriam S. Menezes

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, RS, 2016

1. Pregabalina 2. Dor crônica pós-operatória 3. Mastectomias I. Menezes, Miriam S. II. Título.

---

© 2016

Todos os direitos autorais reservados a Bruno Pellini Corte. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte.

E-mail: bpcorte@gmail.com

---

Bruno Pellini Corte

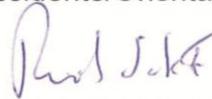
**PREGABALINA COMO ATENUADOR DA DOR PÓS-OPERATÓRIA AGUDA E CRÔNICA EM MASTECTOMIAS: estudo duplamente encoberto e randomizado**

Dissertação apresentada no Curso de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, Área de Concentração em Métodos e Técnicas Diagnósticas e Terapêuticas, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências da Saúde**.

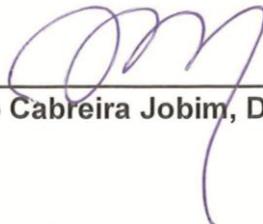
**Aprovado em 12 de agosto de 2016:**



**Miriam Seligman Menezes, Dr<sup>a</sup>. (UFSM)**  
(Presidente/Orientadora)



**Rioko Sakata, Dr<sup>a</sup>. (UNIFESP)**



**Flávio Cabreira Jobim, Dr. (UFSM)**

Santa Maria, RS  
2016

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Hospital Universitário de Santa Maria e à Universidade Federal de Santa Maria, pelas grandes oportunidades que me propiciaram nos três anos em que trabalhei, assim como pela estrutura que possibilitou este trabalho;

À minha orientadora, Dra. Miriam Seligman de Menezes, pela maestria com a qual conduziu meu estudo e incontáveis ensinamentos científicos e não-científicos;

Aos professores do Programa de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, que com sua dedicação viabilizam a grande proporção do Programa;

Aos preceptores do Centro de Ensino e Treinamento Manoel Alvarez, que me tornaram Anestesiologista, com muito esforço e preocupação com minha formação, em especial o Dr. Eduardo Francisco Mafassoli Corrêa;

Aos meus colegas residentes, que muito me auxiliaram na execução e coleta de dados;

Aos alunos Rochelle da Silveira Schlosser, Ricardo Ludwig, João Pedro Mello Godoy e Thais Freitas dos Anjos, que dedicaram seu tempo ao meu projeto;

Ao enfermeiro Wendel Mombaque dos Santos, pelo apoio no desenvolvimento estatístico do trabalho;

À equipe da Mastologia, entre eles a residente Carolina do Amaral, pelo apoio fundamental à execução dos protocolos;

Aos funcionários do Bloco Cirúrgico do HUSM, pela disposição em ajudar no processo, em especial à funcionária Marlene;

À minha esposa Victoria, pelo apoio e compreensão num momento de grande tensão e alegrias de nossas vidas;

À minha filha Luiza, que veio ao mundo no transcorrer desse estudo, e me demonstrou o verdadeiro significado da vida.

"...Não fuja da dor

Querer sentir a dor  
Não é uma loucura  
Fugir da dor é fugir da própria cura"

Titãs, trecho da música Não Fuja da Dor

## RESUMO

### **PREGABALINA COMO ATENUADOR DA DOR PÓS-OPERATÓRIA AGUDA E CRÔNICA EM MASTECTOMIAS: estudo duplamente encoberto e randomizado**

AUTOR: Bruno Pellini Corte  
ORIENTADORA: PROF. DRA. Miriam S. Menezes

Dor crônica pós-operatória (DCPO) pode ocorrer em diversos tipos de procedimentos cirúrgicos, tendo alta prevalência em pacientes submetidas a cirurgias de mama, com consequências negativas para a qualidade de vida das mesmas. Muitos fatores de risco têm sido associados, porém seu mecanismo de desenvolvimento ainda não está bem elucidado. Uma abordagem multimodal tem sido preconizada para otimização do tratamento, desde a opção por técnicas cirúrgicas minimamente invasivas ou com preservação de nervos até a utilização de fármacos adjuvantes, como os gabapentinoides, buscando menor utilização de opioides e redução da incidência de DCPO. O presente estudo avaliou o efeito da pregabalina na redução da dor pós-operatória e prevenção da dor crônica em mastectomias, em comparação com grupo controle. As pacientes foram alocadas em dois grupos aleatoriamente. O primeiro grupo (Grupo Pregabalina) recebeu pregabalina 150mg administrada via oral por 14 dias, iniciada na noite anterior à cirurgia; o segundo grupo (Grupo controle) recebeu cápsulas semelhantes contendo placebo. Ambos receberam a mesma técnica anestésica e de analgesia pós operatória. A dor foi avaliada através de escala numérico-visual (ENV) 24 horas, 3 e 6 meses após a cirurgia. Também foi registrado o consumo de morfina nas primeiras 24 horas e os níveis de ansiedade pela escala de ansiedade hospitalar (HADS) nas primeiras 24 h, 3 e 6 meses. Os dois grupos foram semelhantes em relação aos dados demográficos. Não houve diferença na incidência de dor nas primeiras 24 h, após 3 e 6 meses do procedimento, porém houve redução significativa no consumo de morfina nas primeiras 24 horas do procedimento no grupo Pregabalina. Não houve diferença significativa entre os níveis de ansiedade. No presente estudo, o uso de pregabalina no período perioperatório não demonstrou redução significativa na incidência de dor crônica pós-operatória, porém reduziu o consumo de opioides das pacientes nesse período.

**Palavras-chave:** Pregabalina. Dor crônica pós-operatória. Mastectomias.

## ABSTRACT

### **PREGABALINE AS ATTENUATOR OF ACUTE AND CHRONIC POST-OPERATIVE PAIN IN MASTECTOMIES: randomized double-blind trial**

AUTHOR: BRUNO PELLINI CORTE  
ADVISOR: PROF. DRA. MIRIAM S. MENEZES

Chronic post-operative pain (DCPO) is a possible consequence of the surgical act, and occurs after many different procedures. There is a high prevalence of it on patients submitted to mastectomy, both partial and total, with negative consequences to their quality of life. Many risk factors were associated, although its development mechanism is not entirely elucidated yet. A multimodal approach has been preconized for the optimization of the treatment, which includes opting for minimally invasive surgical techniques or with nerve preservation and the use of adjuvant drugs like gabapentinoids, aiming reduction of opioids dosage and reduction of DCPO. The present study evaluated the effect of pregabalin on the reduction of post-operative pain and prevention of chronic post-operative pain on mastectomies, compared to a placebo control group. The patients were randomly allocated into two groups. The first (Group Pregabalin) received 150mg of pregabalin orally starting the night before the surgery and continued for 14 days; the second (Group Placebo) received similar capsules containing placebo. Both were submitted to the same anesthetic technique and post-operative analgesic regimen. Pain was evaluated through visual numeric scale (ENV) in 24 hours, 3 and 6 months after the surgery. The morphine consumption was also registered on the first 24 hours after the surgeries and the anxiety levels were measured through the HADS scale on the first 24 hours and after three and six months. The groups were similar regarding demographic data. There was no difference on the incidence of pain on the first 24 hours, after three and six months of the procedures, although there was a significant reduction on the morphine consumption on the first 24 hours on the group Pregabalin. There was no significant difference on the anxiety levels. In this study, the use of pregabalin on the perioperative period did not demonstrate significant reduction on the incidence of chronic post-operative pain, although demonstrated a significant reduction on the consumption of opioids on this period.

**Key-words:** Pregabalin. Chronic post-operative pain. Mastectomies.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma do estudo.....	31
Figura 2 – Distribuição do consumo de opioides ( morfina) conforme randomização.....	33

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos das pacientes submetidas a mastectomias (n = 45) segundo grupo de alocação .....	31
Tabela 2 – Distribuição das pacientes segundo subtipo histológico e tipo de procedimento (n = 45) e grupo de alocação .....	32
Tabela 3 – Distribuição das pacientes segundo escore médio de dor aguda e crônica (n = 45) e grupo de alocação .....	32
Tabela 4 – Consumo de opioides (morfina) em 24h de pacientes submetidas a mastectomias (n = 45) segundo grupo de alocação .....	33
Tabela 5 – Níveis de de ansiedade pré-operatório, após 3 e 6 meses por escala HADS de pacientes submetidas a mastectomias (n = 45) segundo grupo de alocação.....	34

## LISTA DE SIGLAS

AA	– Aminoácidos
A $\delta$	– Fibras A delta
AINE	– Anti-inflamatório Não-esteróide
AMPA	– Ácido Propiônico $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol
ASA	– American Society of Anesthesiologists
C	– Fibras C
CaV	– Canais de Cálcio Voltagem-dependentes
COX2	– ciclo-oxigenase 2
DCPO	– Dor Crônica Pós-operatória
ENK	– Encefalina
ENV	– Escala Numérico-visual de Dor
ERAS	– Enhanced Recovery After Surgery
GABA	– Ácido Gama-amino-butírico
HADS	– Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
HUSM	– Hospital Universitário de Santa Maria
NaV	– Canais de Sódio Voltagem-dependentes
NE	– Norepinefrina
NMDA	– N-metil-D-aspartato
PCA	– Analgesia Controlada Pelo Paciente
TCLE	– Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- $\alpha$	– Fator de Necrose Tumoral subtipo $\alpha$
TRPV1	– Receptor de Potencial Transitório Vaniloide 1
VAS	– Escala Análogo-visual
WDR	– Neurônios de Amplo Espectro
$\alpha_2\delta$ 1 e 2	– Subunidades dos Canais de Cálcio Voltagem-Dependentes

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	15
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	16
3.1	OBJETIVO GERAL.....	16
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	16
<b>4</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	17
4.1	NEUROBIOLOGIA DA DOR.....	17
4.2	DOR CRÔNICA.....	19
4.3	DOR CRÔNICA PÓS-OPERATÓRIA .....	19
4.4	ABORDAGEM MULTIMODAL .....	20
4.5	PREGABALINA .....	21
4.6	PREGABALINA E DOR CRÔNICA.....	22
<b>5</b>	<b>ARTIGO DE PESQUISA</b> .....	24
<b>5.1</b>	<b>Resumo</b> .....	24
<b>5.2</b>	<b>Abstract</b> .....	25
<b>5.3</b>	<b>Introdução</b> .....	26
<b>5.4</b>	<b>Métodos</b> .....	27
5.4.1	Delineamento .....	27
5.4.2	Participantes.....	27
5.4.3	Tamanho da Amostra .....	27
5.4.4	Recrutamento .....	28
5.4.5	Randomização .....	28
5.4.6	Encobertamento .....	28
5.4.7	Técnica anestésica.....	28
5.4.8	Técnica cirúrgica .....	29
5.4.9	Intervenção e seguimento pós-operatório.....	29
5.4.10	Análise estatística.....	30
<b>5.5</b>	<b>Resultados</b> .....	31
<b>5.6</b>	<b>Discussão</b> .....	35
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	39
	<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	40
	<b>APÊNDICES</b> .....	45
	<b>APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)</b> .....	46
	<b>APÊNDICE B – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE</b> .....	49
	<b>APÊNDICE C – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS</b> .....	50
	<b>ANEXO</b> .....	51
	<b>ANEXO A – ESCALA HADS</b> .....	52

## 1 INTRODUÇÃO

A dor crônica pós-operatória (DCPO) é uma consequência do ato cirúrgico podendo prejudicar a qualidade de vida de um considerável número de pacientes. É definida como dor patológica que persiste após dois meses da cirurgia (KA KATZ; SELTZER, 2009). O trauma cirúrgico pode causar sensibilização periférica e central, gerando amplificação da dor no pós-operatório (HURLEY; ADAMS, 2011). Muitas cirurgias são associadas à incidência elevada de DCPO, especialmente amputações, toracotomias, mastectomias e herniorrafias inguinais (CARLI; BALDINI, 2013). Em relação às mastectomias, constata-se 11-57% de incidência (PERKINS; KEHLET 2000). Um estudo de coorte prospectivo brasileiro, realizado no Instituto Nacional do Câncer, que acompanhou 174 pacientes após seis meses da cirurgia encontrou 52% (FABRO et al., 2012).

Inúmeros fatores de risco contribuem para a geração da DCPO, em diferentes momentos do ato operatório. Ansiedade, catastrofização, genética, alterações na modulação da dor, traumas, outros estados de dor, privação de sono e estresse são citados como fatores de risco pré-operatórios; dano neural, isquemia tecidual, técnica cirúrgica, técnica anestésica, facilitação ou amplificação da dor e estado pró-inflamatório referem-se a fatores de risco transoperatórios e por último, mas de grande importância, a dor ou hiperalgesia pós-operatória, quimioterapia ou radioterapia, reintervenção e fatores psicossociais são considerados fatores de risco pós-operatórios (WU; RAJA, 2011).

Os mecanismos de desenvolvimento da DCPO ainda não são bem compreendidos, podendo ser explicados por sensibilização do corno posterior da medula espinhal, um mecanismo de dor neuropática, que persistiria após a injúria inicial (PERKINS; KEHLET, 2000).

Uma abordagem de analgesia multimodal tem sido preconizada para reduzir a incidência e otimizar o tratamento da DCPO. O objetivo é a utilização de diferentes mecanismos, principalmente opioides, anestésicos locais, analgesia no neuro-eixo, anti-inflamatórios não esteroides, bloqueios de nervos periféricos e gabapentinoides.

A utilização de fármacos adjuvantes como gabapentina e pregabalina, associada aos opioides, auxiliam a obtenção de melhor alívio da dor, com menor utilização dos últimos e, conseqüentemente, menos efeitos adversos (MENIGAUX

et al., 2005; ADAM et al., 2005). Estima-se que esses fármacos possam prevenir a transição de dor aguda para crônica.

Uma meta-análise (CLARKE et al., 2012), comparou estudos randomizados controlados acerca desse assunto. Foram encontrados oito estudos com gabapentina e três com pregabalina em diferentes modalidades cirúrgicas. Concluiu-se que há uma tendência à redução de incidência de DCPO com uso dos mesmos, porém estudos maiores e com mais poder estatístico devem ser realizados para conclusões futuras.

## **2 JUSTIFICATIVA**

Avaliar uma estratégia de tratamento que previna a elevada incidência de DCPO em pacientes submetidas a mastectomias, totais ou parciais, trazendo consequências negativas para a qualidade de vida dessas pacientes.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

- Avaliar o efeito do uso de pregabalina no período perioperatório de mastectomias parciais ou totais, em relação à dor pós-operatória.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Avaliar o efeito da pregabalina sobre dor aguda e no período pós-operatório imediato, através de ENV;
- estimar a necessidade do uso de opioides no período pós-operatório imediato;
- comparar níveis de ansiedade pré-operatórios, após três e seis meses de seguimento e correlacionar com desenvolvimento de DCPO, pela escala HADS;
- avaliar a incidência de DCPO após 3 e 6 meses.

## 4 REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1 NEUROBIOLOGIA DA DOR

Os estímulos que geram a sensação dolorosa ativam os principais receptores de dor presentes nos tecidos, que são as terminações nervosas livres. Esses neurônios especializados são denominados nociceptores, podendo apresentar fibras nervosas de condução do tipo A $\delta$  ou C. Fibras do tipo A $\delta$  são mielinizadas e de condução rápida, enquanto que do tipo C são não mielinizadas e de condução lenta. O tipo de dor provocado pela estimulação das primeiras media dor do tipo "pontada", conhecida como epicrítica, bem localizada. A dor mediada pelas fibras C é mal localizada, de início mais lento e geralmente caracterizada como "em queimação", sendo denominada protopática (FIELDS, 1990).

Qualitativamente, o tipo de dor pode ser classificado em fisiológico, nociceptivo/inflamatório, neuropático ou uma combinação mista. O estímulo inicial ocorre nos nociceptores periféricos, os quais são específicos para cada tipo de estímulo - mecânico, químico ou térmico. Assim que o limiar sensorial é atingido, é gerado um potencial de ação, fenômeno esse chamado transdução. Além disso, diversos mediadores são liberados após o estímulo ou dano tecidual, levando a uma sensibilização dos nociceptores. Esses, sensibilizados, ao receberem potencial de ação, desencadeiam liberação de peptídeos que propagam a resposta inflamatória, permeabilidade vascular e irritabilidade dos nociceptores (WANG et al., 2005).

Esses nociceptores podem ser ativados por uma variedade grande de estímulos, sendo denominados polimodais, e estão presentes em muitos tecidos, como músculos, fáscias, vasos, articulações e vísceras. Também há evidências que sugerem que células não neuronais participem no processo através de transmissão parácrina na pele (LUMPKIN, 2007). Substâncias que atuam como mediadores químicos de dor podem ser intrínsecos ao sistema nervoso, o que inclui neurotransmissores como serotonina e substância P, ou extrínsecos, geralmente liberados por células responsivas a processo inflamatório e glóbulos vermelhos, como prostaglandinas, cininas, citocinas, quimiocinas, e adenosina trifosfato. (BENZON et al., 2013) Canais presentes nos nociceptores, quando estimulados, ativam canais de cátions voltagem-dependentes (CaV e NaV) e iniciam um potencial de ação. Mutações no gene do canal de sódio podem levar a alterações na

sensibilidade à dor (FERTLEMAN et al., 2006). O entendimento do processamento da dor foi melhorado com o estudo de proteínas da família de canais de cátion não seletivos, como as TRP (*transient receptor potential*), que inclui o receptor da "capsaicina", denominado TRP vaniloide 1 (TRPV1). Esse receptor responde à capsaicina e outros componentes vaniloides, além de ácido e calor, fato que ilustra a integração de diversas modalidades de sensibilidade em um mesmo neurônio (CATERINA et al., 1997).

Nocioceptores possuem seus corpos celulares próximos à medula, formando os núcleos dorsais da raiz. O estímulo doloroso faz uma liberação pós-sináptica excitatória, principalmente mediada por glutamato. A ativação aguda se dá por meio dos receptores de glutamato tipo AMPA (ácido propiônico  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol) no corno dorsal da medula. Essa ativação gera uma despolarização intensa e curta, com aumento da condutância ao sódio e da ativação de receptores de glutamato tipo NMDA (N-metil-D-aspartato) (HONDA; LEE, 1985). As fibras aferentes transitam pela substância cinzenta do corno dorsal, junto com os neurônios de segunda ordem e formam o primeiro estágio de processamento sensitivo. Também participam desse processo vias descendentes e interneurônios locais, divididos entre as lâminas do corno dorsal (BENZON et al., 2013).

O estímulo é transmitido a núcleos dos segundos neurônios sensitivos no corno dorsal da medula (através da liberação de AA excitatórios e da substância P), e posteriormente ao tálamo e córtex somatossensorial. Há modulação da dor ao nível do tronco cerebral e mesencéfalo, através de vias ascendentes e descendentes, geralmente mediada por encefalina (ENK), norepinefrina (NE) e ácido gama-amino-butírico (GABA). A principal via de transmissão nociceptiva é pelo tracto espinotalâmico, que cruzam a linha média na comissura branca anterior, ascendem pelos tractos contralateral e anterolateral e terminam principalmente no complexo posterior do tálamo. Fibras não nociceptivas de regiões semelhantes convergem para os neurônios-alvo no tálamo, fato que permite a localização do estímulo doloroso (WILLIS; KENSHALO; LEONARD, 1979). Há, também, respostas no sistema espinotalâmico e espinoamigdaliano que podem desencadear um componente afetivo (dor, medo, resposta endócrina de estresse e ativação simpática) (BENZON et al., 2013).

## 4.2 DOR CRÔNICA

É considerada crônica a dor que persiste além do tempo usual razoável para a recuperação de um agravo agudo. Em geral, esse tempo de convalescência leva de 1 a 6 meses. Pacientes com dor crônica frequentemente apresentam respostas atenuadas ao estresse neuroendócrino e alterações no sono ou de humor, o que evidencia o papel importante de fatores ambientais e psicossociais nesse tipo de dor. Pode ser neuropática, nociceptiva ou mista. As formas mais comuns são associadas a alterações do sistema musculoesquelético, doenças viscerais crônicas, lesões de nervos periféricos, raízes nervosas ou dos gânglios dorsais da raiz, lesões no sistema nervoso central e dor oncológica (ROSENQUIST; VROOMAN, 2013).

## 4.3 DOR CRÔNICA PÓS-OPERATÓRIA

A gênese da dor crônica pós-operatória geralmente é desconhecida e seu prognóstico menos previsível. É definida como dor que persiste por mais de dois meses após procedimento cirúrgico (CLARKE et al., 2012). Pode ter múltiplas causas, início gradual e refratariedade ao tratamento. Um mecanismo proposto de transição de dor aguda para crônica é o de sensibilização central e periférica. Mediadores inflamatórios sensibilizam os nociceptores periféricos e baixam o limiar de dor, gerando hiperalgesia. Esse excesso de impulsos chega aos segundos neurônios sensitivos pelo processo de "wind up", que gera brotamento de neurônios de amplo espectro (WDR) e indução de receptores dependentes de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA). O glutamato é o agonista excitatório primário da transmissão dolorosa, e sua ligação aos NMDA aumenta excitabilidade neuronal e subsequente plasticidade neuronal. Esses receptores parecem ser responsáveis por amplificação da dor e tolerância aos opioides (DOLIN; CASHMAN; BLAND, 2002; MIRCHADANI; SALEEB; SINATRA, 2011).

Além dos brotamentos, pode haver formação de neuromas em consequência de dano neuronal. Esses podem apresentar alterações na composição de canais iônicos de sódio ("up-regulation") e potássio ("down-regulation"), favorecendo a excitabilidade e transmissão do estímulo (LAI et al., 2002). Os neuromas têm sensibilidade alterada para diversos fatores humorais, como catecolaminas, prostaglandinas e citocinas. O fator de necrose tumoral subtipo  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) parece ter

papel importante após dano neuronal, com aumento de excitabilidade neuronal e diminuição da condutância ao potássio logo após o dano. Os efeitos a longo prazo parecem estar ligados a mecanismos de segundo-mensageiro, com alterações na produção de proteínas (MULLEMAN et al., 2006).

Fibras de grosso calibre  $A\beta$  podem ser ativadas quando há presença de alodinia (estímulo não doloroso passa a causar dor). Elas geralmente não participam da transmissão de estímulos dolorosos, e sua ativação se chama troca fenotípica. Antes do dano tecidual, elas não expressam substância P, e passam a fazê-lo após (TOREBJORK; LUNDBERG; LAMOTTE, 1992).

Como já mencionado, a alta incidência de DCPO acarreta prejuízo importante na qualidade de vida de pacientes submetidos a diferentes tipos de cirurgia (CREGG; ANWAR; FARQUHAR-SMITH, 2013). As mastectomias são foco de atenção por estarem bastante relacionadas. Muitos fatores de risco estão associados a DCPO após mastectomias, e há variabilidade entre os estudos. Um enfoque maior tem sido dado aos fatores biopsicossociais, como revisado no recente estudo de Schreiber e cols (2013). Dano ao tecido nervoso também tem sido associado, porém nem todas as pacientes desenvolvem dor neuropática, o que sugere que mecanismos genéticos estejam envolvidos (MOGIL, 2012). Pesquisas adicionais são necessárias para elucidar completamente os fatores de risco, etiologia, prevenção e tratamento desse agravo (ANDERSON, 2013).

#### 4.4 ABORDAGEM MULTIMODAL

A analgesia multimodal consiste na combinação de diferentes classes de fármacos com mecanismos de ação distintos, com efeitos sinérgicos ou aditivos, visando controlar fatores fisiopatológicos que gerem dor pós-operatória e suas sequelas. Os efeitos analgésicos podem ser obtidos, através desse método, com redução das doses e efeitos adversos, especialmente quando se trata de opioides, incluindo frequentemente a utilização de infiltração na ferida operatória com anestésicos locais, analgesia no neuro-eixo, ou bloqueios de nervos periféricos (CARLI; BALDINI, 2013).

Os anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) podem reduzir o uso de opioides em até 30%, entretanto acarretam elevação do risco de sangramento pós-operatório e gastrointestinal, piora da função renal e piora da cicatrização. Inibidores seletivos

da COX-2 também apresentam esses resultados; enquanto seu uso reduz a incidência de disfunção plaquetária relacionada a AINE e sangramento gastrointestinal, os efeitos na função renal ainda permanecem controversos, além de sua segurança quanto a riscos cardiovasculares. Paracetamol é um componente comumente utilizado, tendo um efeito analgésico 20-30% menor que os AINES, porém um perfil de segurança melhor. Além disso, pode não reduzir os efeitos adversos relacionados a opioides, mas permite menores doses de AINES e seus efeitos adversos. Outros possíveis adjuvantes incluem lidocaína, cetamina, gabapentina, pregabalina, sulfato de magnésio, clonidina e dexametasona (CARLI; BALDINI, 2013).

Os opioides permanecem essenciais ao manejo da dor pós-operatória. A administração por analgesia controlada pelo paciente (PCA) se traduz em melhor controle da dor, maior satisfação do paciente e menos efeitos adversos, quando comparada à administração por demanda. Formulações orais associadas a AINES são usadas frequentemente, como oxicodona ou hidromorfona. Tramadol tem sido associado a maior incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios (CARLI; BALDINI, 2013). Há evidências que esses fármacos afetem o funcionamento do sistema imune e angiogênese, de maneira que possam piorar o prognóstico de pacientes com câncer, apesar dos resultados serem conflitantes (WIGMORE; FARQUHAR-SMITH, 2016). Estratégias multimodais são utilizadas para reduzir o consumo dos opioides em diferentes tipos de cirurgia.

Analgesia no neuro-eixo (intratecal, epidural) e bloqueios periféricos também podem ser utilizados. Em geral, quando comparadas a opioides sistêmicos, técnicas epidurais e periféricas podem resultar em analgesia superior, especialmente quando são aplicados anestésicos locais (DOLIN; CASHMAN; BLAND, 2002). A abordagem multimodal também abrange mobilização precoce, nutrição enteral precoce e atenuação da resposta ao estresse perioperatório (HURLEY; ADAMS, 2011).

#### 4.5 PREGABALINA

A pregabalina tem sido estudada como fármaco adjuvante. Trata-se de um gabapentinoide, e sua estrutura se assemelha ao GABA (molécula de GABA ligada covalentemente a isobutano), que se liga a sub-unidades de canais de cálcio voltagem-dependentes, proteínas de membrana denominadas  $\alpha_2\delta_1$  e  $\alpha_2\delta_2$ .

(GEE et al., 1996). O mecanismo de ação é a inibição da função desses canais. Essas estruturas encontram-se elevadas em estados onde os neurônios sensitivos sofrem alguma injúria, explicando o fato da pregabalina, assim como a gabapentina, serem mais efetivas no tratamento de dor neuropática, em comparação a outros tipos de dor (KIM et al., 2011).

A administração é feita por via oral. O fármaco não se liga a proteínas plasmáticas e tem metabolismo hepático mínimo. Seu volume de distribuição é 0,5L/kg, e estudos demonstraram atravessar a barreira hematoencefálica, placenta e leite em animais. A biodisponibilidade oral é de 90% (PFIZER INC., 2010), sem diferença entre as doses. O pico de concentração plasmática é atingido após uma hora e meia da ingestão, com concentrações mais estáveis após uma a duas semanas de uso contínuo. A meia-vida de eliminação é de 6 horas, basicamente renal. A maioria da droga (90-98%) é eliminada inalterada na urina, e ajustes de dose são necessários em pacientes que apresentam depuração de creatinina menor que 60ml por minuto (FRAMPTON; SCOTT, 2004).

Diversos efeitos adversos foram associados ao uso da pregabalina. Os mais comuns são tontura, sonolência, aumento do apetite, confusão, desorientação, irritabilidade, euforia, redução da libido, coordenação anormal, transtorno de equilíbrio, amnésia, distúrbios de atenção, dificuldade de memória, tremores, disartria, parestesia, sedação, letargia, hipoestesia, nistagmo, distúrbios da fala, mioclonia, hiporreflexia, discinesia, hiperatividade psicomotora, vertigem postural, hiperestesia, ageusia, sensação de queimação, tremor de intenção, estupor, síncope, visão turva, diplopia. Também foram descritos vertigem, vômitos, distensão abdominal, constipação, boca seca, flatulência, disfunção erétil, edema periférico, edema, marcha anormal, sensação de embriaguez, fadiga, reação alérgica, hipersensibilidade. Houve relatos de ideação suicida e tentativa de suicídio suspeitos de estarem associados ao uso da pregabalina (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

#### 4.6 PREGABALINA E DOR CRÔNICA

A meta-análise publicada por Clarke e cols. (2012) realizou uma revisão sistemática da literatura, procurando por estudos controlados que avaliassem prevenção de DCPO (aferida dois meses ou mais após a cirurgia) subsequente à administração de gabapentina ou pregabalina. Todos os estudos incluídos tinham

randomização, cegamento, avaliação de dor com métodos validados e uso de analgésicos, além de ausência de vieses no desenho que pudessem confundir os resultados. Dos onze estudos que preencheram os critérios, oito envolviam uso de gabapentina e três o de pregabalina. Quando à gabapentina, quatro desses trabalhos demonstraram redução na incidência de DCPO. Nos três estudos com pregabalina houve redução significativa na incidência de DCPO, e em dois deles ocorreu melhora na função pós-operatória dos pacientes. Foram utilizados seis estudos com a gabapentina e dois com a pregabalina na meta-análise, demonstrando redução significativa da DCPO. Contudo, os autores concluíram que mais estudos seriam necessários.

Nos três estudos citados na meta-análise que utilizaram pregabalina a compararam com placebo, Burke e cols. (2010) avaliaram a intervenção em pacientes submetidos a discectomias, com um total de 40 pacientes. Buvanendran e cols. (2010) avaliaram 240 pacientes submetidos a artroplastia total de joelho e Personen e cols. (2011) avaliaram pregabalina em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, com total de 70 pacientes.

Um ensaio clínico publicado em por Kim et al. (2011), avaliou o uso de pregabalina em mastectomias, comparada com placebo. Foi encontrada redução significativa da dor pós-operatória (avaliada até 48h de pós-operatório) nessas pacientes. Até o momento, não há estudos que avaliem a incidência de DCPO com o uso de pregabalina em mastectomia.

Pela sua ligação aos canais de cálcio voltagem-dependentes pré-sinápticos  $\alpha_2\delta$ , com inibição do influxo de cálcio e atenuação da liberação de glutamato nas vias dolorosas, o uso dos gabapentinoides tem justificativa fisiopatológica (SCHMIDT et al., 2013). Entretanto, os estudos realizados com esses fármacos utilizaram amostras pequenas, com poder para demonstrar desfechos que não a dor crônica (CHAPARRO et al., 2013).

## 5 ARTIGO DE PESQUISA

### 5.1 Resumo

**Justificativa e Objetivos:** A dor crônica pós-operatória é uma consequência do ato cirúrgico que pode afetar gravemente a qualidade de vida dos pacientes, com possível difícil tratamento. Sua alta incidência em mastectomias torna esse tipo de cirurgia alvo de intervenção. A gênese desse agravo não está completamente elucidada, porém um mecanismo de sensibilização central é apontado como fator importante. Uma abordagem multimodal é preconizada para o tratamento, que inclui a utilização de fármacos como os gabapentinoides. Nesse contexto, a pregabalina tem se mostrado promissora. O objetivo do presente trabalho foi avaliar a influência da pregabalina na redução da incidência desse agravo em pacientes submetidas a mastectomias, bem como redução da dor e uso de opioides nas primeiras 24h e níveis de ansiedade em comparação a um grupo controle. **Método:** Foram selecionadas 45 pacientes submetidas a mastectomia, total ou parcial, sob anestesia geral, que foram distribuídas aleatoriamente em dois grupos. Um grupo recebeu pregabalina 150mg, via oral, iniciada na noite anterior à cirurgia e continuada por 14 dias, enquanto o outro recebeu cápsulas idênticas, contendo placebo, no mesmo período de tempo. O estudo foi realizado de maneira duplamente encoberta. Foi utilizada a mesma técnica anestésica e regime de analgesia pós-operatória. A dor foi avaliada através da Escala Numérica Visual (ENV) nas primeiras 24h de pós-operatório e após três e seis meses. Os níveis de ansiedade foram mensurados nos mesmos períodos que a dor através de escala hospitalar HADS. O consumo de morfina nas primeiras 24h foi registrado e comparado. **Resultados:** As características basais de ambos os grupos não diferiram. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa nos níveis de dor nas primeiras 24h ( $P=0,582$ ), dor após 3 meses ( $p=0,987$ ) e dor após 6 meses ( $p=0,570$ ) dos procedimentos. A dose média de morfina nas primeiras 24h no Grupo Placebo foi de 4,32 mg (dp 3,06) e no Grupo Pregabalina de 2,40 mg (dp 2,50;  $p = 0,007$ ), com *odds ratio* de 0,76 (IC: 0,58-0,98,  $p=0,029$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa nos escores de ansiedade pré-operatório, após 3 meses e após 6 meses. **Conclusão:** O uso da pregabalina no período perioperatório de mastectomias não foi capaz de reduzir a incidência de dor no pós-operatório imediato, após 3 e seis meses das cirurgias. Também não se relacionou com diferenças nos níveis de ansiedade nesses mesmos momentos. No entanto, foi demonstrada redução no consumo de opioides nas primeiras 24 horas após as cirurgias.

## 5.2 Abstract

**Background and Objectives:** Chronic post-operative pain is a consequence of the surgical act that may severely affect the patients' quality of life, with a possible difficult treatment. Its high incidence in mastectomies makes this surgery a target for intervention. Its development is not completely elucidated, although a mechanism of central sensitization is pointed out as an important factor. A multimodal approach is preconized for the treatment, which includes the use of drugs like gabapentinoids. In this context, pregabalin has been promising. The goal of this study was to evaluate the influence of pregabalin on the reduction of the incidence of chronic post-operative pain in patients submitted to mastectomies, on the reduction of pain and use of opioids on the first 24 hours and on anxiety levels, compared to a control group. **Methods:** 45 patients who underwent total or partial mastectomies under general anesthesia were selected. They were randomly enrolled into two groups. One group received pregabalin 150mg orally, starting the night before the surgery and continued for 14 days, while the other received identical capsules containing placebo. The study was double-blinded. The same anesthetic technique and post-operative analgesic regimen were applied. Pain was evaluated through Numeric Visual Scale (ENV) on the first 24 hours after the surgery and after 3 and 6 months. The anxiety levels were measured at the same moments as pain using the hospital HADS scale. The morphine consumption on the first 24 hours was registered and compared. **Results:** The baseline characteristics on both groups did not differ. We found no statistically significant difference on the levels of pain on the first 24 hours ( $P=0.582$ ), pain after 3 months ( $p=0.987$ ) and pain after 6 months ( $p=0.570$ ). The mean dose of morphine on the first 24 hours on the Placebo group was 4.32 mg (SD 3.06) and 2.42mg (SD 2.50) on the Pregabalin group ( $p = 0.007$ ), with an odds ratio of 0.76 (CI95%: 0,58-0,98,  $p=0.029$ ). There was no statistically significant difference on the anxiety scores before, at 3 or at 6 months after the procedures. **Conclusion:** The use of pregabalin on the perioperative period of mastectomies was unable to reduce the incidence of pain on the immediate post-operative period, 3 and 6 months after the surgeries. It also did not demonstrate different levels of anxiety on these moments. However, a reduction on the consumption of opioids on the first 24 hours after the surgeries was demonstrated.

### 5.3 Introdução

A dor crônica pós-operatória é um agravo de difícil tratamento, que possui alta incidência, dependendo do tipo de cirurgia. No caso das mastectomias, situa-se entre 11-57% (PERKINS; KEHLET, 2000), enquanto num estudo brasileiro foi encontrada uma incidência de até 52% (FABRO et al., 2012). Diversos fatores estão relacionados ao seu desenvolvimento, como dor e ou hiperalgesia pós-operatória, quimioterapia, radioterapia, reintervenção e fatores psicossociais (WU; RAJA, 2011). Os mecanismos desencadeantes ainda não estão completamente elucidados, porém um dos mais aceitos é a sensibilização do sistema nervoso central (PERKINS; KEHLET, 2000).

Uma abordagem de analgesia multimodal tem sido preconizada para reduzir a incidência e otimizar o tratamento da DCPO, com a utilização de diferentes mecanismos. A utilização de fármacos adjuvantes como gabapentina e pregabalina, associada aos opioides, auxilia a obtenção de melhor alívio da dor, com menor utilização dos últimos e, conseqüentemente, menos efeitos adversos (MENIGAUX et al., 2005; ADAM et al., 2005). Estima-se que esses fármacos possam prevenir a transição de dor aguda para crônica.

Uma meta-análise (CLARKE et al.) publicada em 2012, comparou estudos randomizados controlados acerca desse assunto. Foram encontrados oito estudos com gabapentina e três com pregabalina em diferentes modalidades cirúrgicas. Concluiu-se que há uma tendência à redução de incidência de DCPO com uso dessas medicações, porém estudos maiores e com mais poder estatístico devam ser realizados para conclusões futuras.

Com base nos dados supracitados, o presente estudo se propõe a avaliar o efeito do uso de pregabalina no período perioperatório de pacientes submetidas a mastectomias, em relação à dor pós-operatória imediata e à incidência de DCPO, em comparação a um grupo controle.

## 5.4 Métodos

### 5.4.1 Delineamento

Trata-se de ensaio clínico randomizado, duplamente encoberto, sequencial, controlado com placebo com grupo intervenção e controle, realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Maria, no período de março de 2014 a dezembro de 2015. Este Hospital é referência para o tratamento de patologias da mama e oncologia na região, no qual são realizados cerca de 42 mastectomias por ano. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria (CAAE 25537514.9.0000.5346) e elaborado nos termos da Resolução 453/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

### 5.4.2 Participantes

Os participantes do estudo foram compostas por pacientes submetidas a mastectomias, com ou sem esvaziamento axilar, no referido Hospital. Foram considerados critérios de inclusão: idade até 65 anos, ausência de comorbidades renais e hepáticas, estado físico da *American Society of Anesthesiologists* (ASA) II e III.

Os critérios de exclusão foram: idade superior a 65 anos; IMC maior ou igual a 40 kg/m<sup>2</sup>; comorbidades hepato-renais; baixo grau de cognição e não concordância em participar do estudo. Foi considerado critério de descontinuidade da pesquisa sempre que o participante do estudo apresentasse efeitos adversos sérios (que exigissem interrupção do uso da medicação), bem como aquelas que desejaram sair do estudo.

### 5.4.3 Tamanho da Amostra

Amostra por conveniência, constituída de todas as pacientes submetidas a mastectomias no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) durante o período de duração do estudo. A amostra foi estimada em 44 pacientes, divididos em dois grupos (para um poder de 80%, erro  $\alpha$  0,05, utilizando incidência de 52% e *Odds Ratio* 0,09). Os dados foram baseados em um estudo brasileiro (FABRO, 2012) e na metanálise de Clarke e cols. (2012).

#### 5.4.4 Recrutamento

Todas as pacientes que tiveram cirurgia de mastectomia agendada no hospital do estudo foram consideradas para inclusão no trabalho. As avaliações foram realizadas no dia anterior à cirurgia e, caso elegíveis, foram incluídas. Após explicação sobre a natureza da pesquisa, possíveis riscos e benefícios, receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para leitura e assinatura, caso concordassem na participação no estudo.

#### 5.4.5 Randomização

As pacientes foram alocadas nos grupos através de tabela de números aleatórios gerada por programa de computador (<http://www.randomizer.org/>). As cápsulas de Pregabalina foram fracionadas em farmácia de manipulação (com autorização para manipular medicações controladas) e seu conteúdo colocado em cápsulas sem identificação. As cápsulas contendo placebo eram idênticas às da Pregabalina. Uma funcionária da Central de Anestesia do Centro Cirúrgico foi responsável por nomear as embalagens das cápsulas de cada grupo, de maneira que não pudessem ser identificadas.

#### 5.4.6 Encobertamento

Por ser um estudo duplamente encoberto, o pesquisador, os participantes do estudo e o pesquisador responsável pela análise estatística não possuíam conhecimento da alocação dos participantes nos grupos, assim como qual grupo estava recebendo a intervenção.

#### 5.4.7 Técnica anestésica

A técnica anestésica foi padronizada para todas as pacientes, sendo utilizada anestesia geral venosa total. Os anestesistas seguiram o mesmo protocolo. Todos os procedimentos foram supervisionados pelo autor ou estagiários treinados para garantir a uniformidade da anestesia. A indução foi realizada com  $0,3\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  de sufentanil, com início de propofol após 4min em bomba de infusão contínua e cisatracúrio  $0,15\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ . A manutenção foi feita com propofol em bomba de infusão,

associado a ventilação mecânica com mistura de ar comprimido e oxigênio e novas doses de cisatracúrio de 2mg ou sufentanil 10µg conforme necessidade. Foram utilizados como adjuvantes ondansetrona 4mg e dipirona 30 mg.kg<sup>-1</sup>, salvo contraindicações. Não foram utilizados AINES a pedido da equipe da Mastologia.

A monitorização das pacientes foi realizada com cardioscopia, pressão arterial não invasiva e oxímetro de pulso. Aumentos superiores a 20% na pressão arterial média ou frequência cardíaca maior a 100 batimentos por minuto foram avaliados da necessidade de doses maiores de propofol ou novas doses de sufentanil, conforme julgamento dos anestesistas. O nível plasmático de sufentanil foi estimado durante o transoperatório com o uso de Aplicativo para celular (*Tivatrainex*), que utiliza a fórmula de Bovill (BOVILL, 1984), mantendo-se níveis superiores a 0,2 ng/mL, e em torno de 0,1 ng/mL no despertar.

A analgesia pós-operatória foi padronizada com dipirona 15 mg.kg<sup>-1</sup> a cada 6 horas de maneira contínua, além de morfina intravenosa. A dose morfina para cada paciente foi calculada no pós-operatório, com incrementos de 1mg até analgesia completa. Essa dose foi utilizada para uso sob demanda das pacientes.

#### 5.4.8 Técnica cirúrgica

Três mastologistas e duas médicas residentes do Hospital Universitário de Santa Maria colaboraram com o estudo. Não foi implantado protocolo para os procedimentos cirúrgicos.

#### 5.4.9 Intervenção e seguimento pós-operatório

A intervenção foi o uso de pregabalina na dose de 150mg duas vezes ao dia, em cápsulas, via oral, iniciada na noite anterior à cirurgia e continuada por 14 dias. As pacientes foram classificadas em Grupo A e Grupo B, sendo que nem o pesquisador nem as pacientes sabiam se o grupo era pregabalina ou placebo até o final do estudo. As cápsulas foram colocadas em embalagens adequadas e com a identificação apenas de Grupo A ou Grupo B e entregues às pacientes.

O ensaio foi finalizado ao atingir a amostra pré-estabelecida. A adesão foi avaliada no momento das avaliações feitas nas pacientes - visita pré-anestésica,

final do tratamento de 14 dias (por telefone), seguimento aos 3 e 6 meses após a cirurgia e avaliações adicionais no ambulatório de Mastologia.

A pregabalina não apresenta interação medicamentosa com os medicamentos utilizados pelas pacientes no pós-operatório, portanto não há restrições quanto ao uso dos mesmos. Trata-se de fármaco adicional e de proposta preventiva, portanto as medicações para tratamento da dor não foram alteradas em ambos os grupos.

Como não é padronizada no HUSM, as cápsulas foram entregues às pacientes diretamente pelo pesquisador, sendo custeados pelo mesmo. Os dados foram obtidos através de avaliação clínica das pacientes e uso de escalas padronizadas.

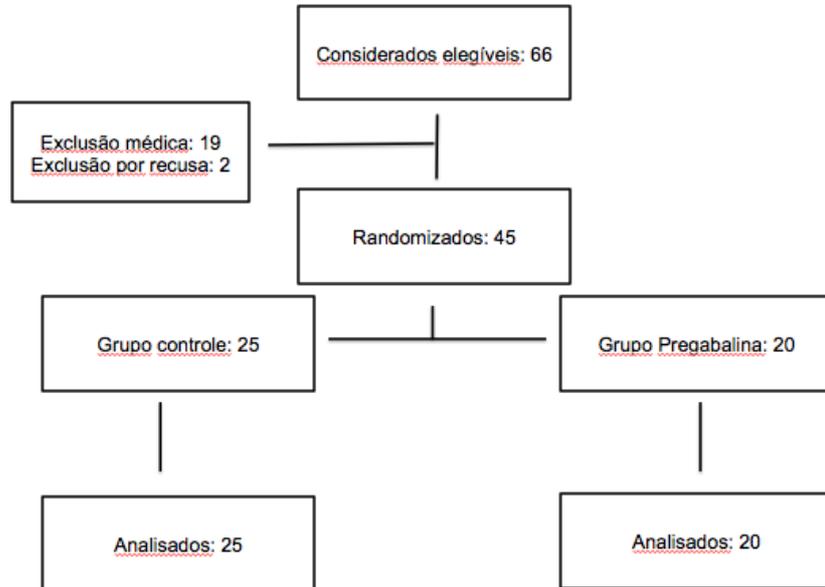
O desfecho primário é a presença de dor crônica pós-operatória, em repouso ou movimento, aos 3 ou 6 meses de seguimento. Desfechos secundários: dor no pós-operatório imediato, uso de opioides no pós-operatório imediato, ansiedade pré-operatória e ansiedade no seguimento. Todas as pacientes foram avaliadas durante a consulta pré-anestésica realizada ambulatorialmente e no dia anterior à cirurgia. Foram incluídas caso estivessem dentro dos critérios estabelecidos. Foi utilizada escala análogo-visual de dor (score 0 a 10) para avaliar a presença de dor crônica pós-operatória como desfecho primário. Também avaliados dor no pós-operatório imediato, consumo de morfina nas primeiras 24h de pós-operatório, escala de ansiedade HADS (ANEXO A) pré-operatória e após 3 meses do procedimento.

#### 5.4.10 Análise estatística

A análise estatística foi realizada mediante análise de normalidade das variáveis por meio do teste de Shapiro-Wilk, considerando distribuição normal com  $p \geq 0,05$ . Regressão logística binária na análise multivariada, com respectiva *odds ratio* (OR), considerando nível de significância  $p < 0,05$  e intervalo de confiança (IC) de 95 por cento. Teste t de amostras independentes ou teste de Mann-Whitney para avaliação da distribuição das variáveis dependentes conforme grupo intervenção e controle, considerando nível de significância  $p < 0,05$ . A análise dos dados foi feita utilizando-se o software SPSS (Versão 21.0).

## 5.5 Resultados

Figura 1 – Fluxograma do estudo



Foram considerados elegíveis para a coleta de dados 66 participantes, dos quais foram excluídos 19 por se encaixarem nos critérios de exclusão e 2 por recusa em participar do estudo, resultando em uma amostra final de 45 participantes. Os mesmos foram randomizados aleatoriamente em grupo Placebo ( $n = 25$ ) e grupo Pregabalina ( $n = 20$ ), e a idade média de todos os participantes foi de  $50,62 \pm 9,54$  anos e IMC médio de  $26,86 \pm 4,37$  kg/m<sup>2</sup>. As características basais da população conforme grupo estão dispostas na Tabela 1.

Tabela 1 – Dados demográficos das pacientes submetidas a mastectomias ( $n = 45$ ) segundo grupo de alocação

Variável	Grupo controle	Grupo Pregabalina	p
Idade em anos, média (desvio padrão)	49,38 (9,26)	52,60 (9,95)	0,257*
IMC em kg/m <sup>2</sup> , média (desvio padrão)	26,31 (4,52)	27,74 (4,11)	0,527*
Total de comorbidades em quantidade, média (desvio padrão)	1,17 (1,04)	1,13 (1,40)	0,933*
Tempo cirúrgico em minutos, média (desvio padrão)	133,87 (49,63)	158,64 (62,07)	0,217*
Estado físico			0,571**
ASA II	18	14	
ASA III	7	6	

\*Teste T para amostras independentes. \*\* Teste exato de Fisher.

O subtipo histológico mais frequente foi carcinoma ductal invasivo, independente da randomização, assim como a técnica cirúrgica por setor foi a mais utilizada, conforme demonstra a Tabela 2.

Tabela 2 – Distribuição das pacientes segundo subtipo histológico e tipo de procedimento (n = 45) e grupo de alocação

Variável	Grupo controle	Grupo Pregabalina	p
Subtipo Histológico, porcentual (n)			0,326*
Abscesso cístico	4,0 (1)	0,0 (0)	
Carcinoma Ductal Invasivo	28,0 (7)	25,0 (5)	
Carcinoma Ductal <i>in situ</i>	12,0 (3)	0,0 (0)	
Patologia benigna	8,0 (2)	0,0 (0)	
Técnica Cirúrgica, porcentual (n)			0,293*
Setor	52,0 (13)	30,0 (6)	
Mastectomia	32,0 (8)	40,0 (8)	
Outra	16,0 (4)	30,0 (6)	
Linfadenectomia, porcentual (n)	40,0 (10)	25,0 (5)	0,435*
Reconstrução mamaria, porcentual (n)	4,0 (1)	5,0 (1)	0,607*
Quimioterapia neoadjuvante, porcentual (n)	24,0 (6)	25,0 (5)	0,565*
Tratamento Adjuvante, porcentual (n)	84,0 (21)	90,0 (18)	0,078*

\*Teste exato de fisher.

Não foi verificada diferença significativa entre os grupos com relação ao efeito da dor aguda no pós-operatório imediato, de forma que o grupo Placebo apresentou média de intensidade da dor de 1,76 (dp – 2,35) pontos e o grupo Pregabalina de 1,94 (dp – 1,85) pontos (Tabela 3).

Ao ser avaliado a dor crônica após 3 meses não houve diferença significativa ( $p = 0,987$ ) entre os grupos, assim como em 6 meses ( $p = 0,570$ ), conforme demonstra a Tabela 3.

Tabela 3 – Distribuição das pacientes segundo escore médio de dor aguda e crônica (n = 45) e grupo de alocação

Variável	Grupo controle	Grupo Pregabalina	p*
Dor aguda (24 horas) em pontos, média (dp)	1,76 (2,35)	1,94 (1,85)	0,582
Dor Crônica aos 3 meses em pontos, média (dp)	0,96 (1,70)	0,88 (1,50)	0,987
Dor Crônica aos 6 meses em pontos, média (dp)	1,20 (1,63)	0,88 (1,32)	0,570

\*Mann-Whitney Test.

Ao ser avaliada a dose total de opioides no pós-operatório imediato foi verificada diferença significativa entre os grupos ( $p = 0,007$ ), sendo verificado dose

média no Grupo Controle de 4,32 mg e no Grupo Pregabalina de 2,40 mg, conforme informações da Tabela 4.

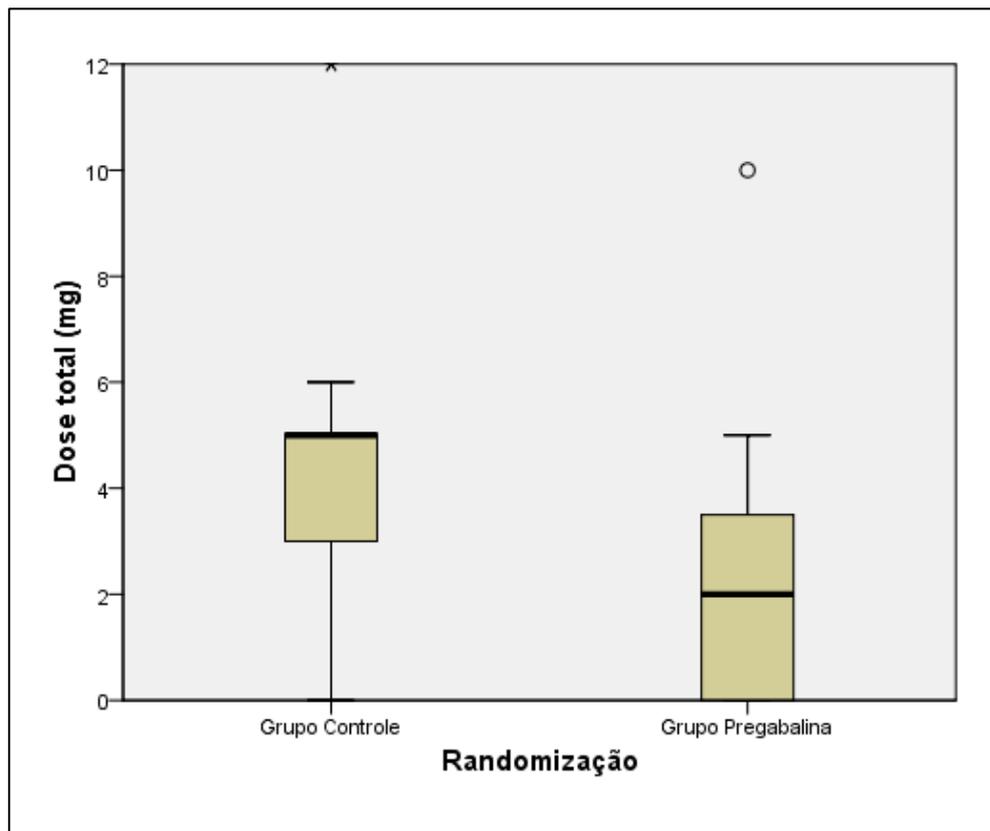
Tabela 4 – Consumo de opioides (morfina) em 24h de pacientes submetidas a mastectomias (n = 45) segundo grupo de alocação

Variável	Grupo controle	Grupo Pregabalina	p
Consumo de opioides em Mg, média (dp)	4,32 (3,06)	2,40 (2,50)	0,007

\*Mann-Whitney Test.

Foi verificado que a utilização de pregabalina é fator de proteção para o uso de opioides (OR 0,76; IC: 0,58-0,98). A distribuição do consumo de opioides conforme randomização pode ser verificado na Figura 1.

Figura 2 – Distribuição do consumo de opioides (morfina) conforme randomização



Ao serem avaliados os níveis de ansiedade no período pré-operatório, após três e seis meses de seguimento não foi verificado diferença significativa entre os grupos, conforme demonstra a Tabela 5.

Tabela 5 – Níveis de de ansiedade pré-operatório, após 3 e 6 meses por escala HADS de pacientes submetidas a mastectomias (n = 45) segundo grupo de alocação

<b>Variável</b>	<b>Grupo controle</b>	<b>Grupo Pregabalina</b>	<b>p</b>
Ansiedade no Pré-operatório em pontos, média (dp)	10,28 (6,97)	12,76 (8,42)	0,383
Ansiedade aos 3 meses em pontos, média (dp)	8,28 (6,81)	9,24 (8,16)	0,898
Ansiedade aos 6 meses em pontos, média (dp)	7,80 (5,96)	8,41 (7,37)	0,908

\*Mann-Whitney Test.

## 5.6 Discussão

O estudo realizado por Amr e cols. (2010) encontrou resultados semelhantes com a gabapentina na dose de 300mg por dia e venlafaxina 37,5mg por dia, no qual incluíram 150 pacientes que foram submetidas a mastectomia total ou parcial com esvaziamento axilar. No trabalho em questão, foi demonstrada redução equivalente do consumo de opioides no pós-operatório imediato. Apenas a venlafaxina reduziu significativamente a incidência de DCPO, avaliado após seis meses de seguimento.

Outro estudo que encontrou resultados semelhantes avaliou o uso da gabapentina em doses maiores (FASSOULAKI et al., 2002) em mastectomias, com 75 pacientes, não encontrou redução significativa na incidência de DCPO após três meses. Houve redução de dor e consumo de opioides no pós-operatório imediato, e apenas dor em queimação nas avaliações após seis meses.

No entanto, o mesmo autor, com outros colaboradores (FASSOULAKI et al., 2005), encontrou redução significativa de DCPO com o uso perioperatório de gabapentina ou anestésicos locais tópicos e em infiltração em mastectomias, que incluiu 50 pacientes, avaliadas após três e seis meses.

Em contraste com nossos resultados, além do ensaio clínico já citado realizado por Kim e cols. (2011), em que a pregabalina reduziu dor no pós-operatório imediato, outro estudo encontrou resultados parecidos em mastectomias radicais, porém sem redução do consumo de opioides (KOYUNCU et al., 2013), avaliado em 60 pacientes. Mansor e Choy (2015) encontraram também redução de dor aguda com uso de pregabalina, no período perioperatório de cirurgias do mesmo tipo.

Em relação a outros tipos de cirurgia, três trabalhos (CLARKE et al., 2009; BROGLY et al., 2008; MOORE et al., 2011) também não demonstraram redução da DCPO, dois com gabapentina e um com pregabalina. Clarke e cols. (2009) avaliaram gabapentina em artroplastia total de quadril, sem diferenças entre os grupos. Brogly et al. (2008) encontraram resultados estatisticamente significativos em tireoidectomia, porém com intervalo de confiança amplo de *Odds Ratio* (OR 0,11. IC: 0,1 a 0,99). Moore e cols. (2011) não conseguiram demonstrar diferenças após cesarianas eletivas.

Uma revisão sistemática de boa qualidade e publicação recente (MISHRIKY; WALDRON; HABIB, 2015), assim como a realizada por Clarke e cols. em 2012, concluiu que o uso de pregabalina reduz a dor pós-operatória aguda e consumo de

opioides, com análise conjunta de diferentes tipos de cirurgia em 55 trabalhos, que incluíram 4155 pacientes. No caso da DCPO, foram utilizados dados de apenas dois estudos, por razões de qualidade, e sugerem benefício da pregabalina, apesar de limitados. Isso demonstra a pouca quantidade de ensaios bem delineados com esse fármaco que avaliem dor crônica.

Ao analisarem consumo de opioides nas primeiras 24 horas do pós-operatório de diversos tipos de procedimentos cirúrgicos, Mishriky e cols. (2015) incluíram 29 ensaios clínicos que utilizaram pregabalina, demonstrando redução na maioria dos procedimentos, exceto os de pequeno porte e os de cabeça e pescoço. A redução média encontrada foi de 8,27mg (IC95% 6,47 - 10,08). É interessante ressaltar que não houve diferença quando utilizadas diferentes doses da pregabalina em dose única ou doses repetidas. O tipo de anestesia influenciou na redução do consumo, com anestesia regional apresentando maiores diferenças. Nesse aspecto, com a utilização de gabapentina, Amr (2010) e Fassoulaki (2002; 2005), juntamente com seus colaboradores, evidenciaram redução do uso de opioides no pós-operatório imediato de mastectomias.

Apesar disso, um estudo recente (FUJITA et al., 2016) não demonstrou redução no consumo de morfina após cirurgias em coluna lombar. O estudo de Koyuncu et al. (2013), que analisou pacientes submetidas a mastectomia radical modificada, mais próximo do presente estudo, encontrou consumo semelhante entre o grupo pregabalina e placebo.

Nosso estudo não encontrou diferenças nos níveis de ansiedade das pacientes, tanto no pré-operatório quanto no seguimento. Esse aspecto poderia ser confundidor, caso os grupos da intervenção fossem diferentes antes dos procedimentos. Duas revisões sistemáticas encontraram associação entre fatores psicológicos (THEUNISSEN et al., 2012; HINRICHS-ROCKER et al., 2009), principalmente catastrofização, e desenvolvimento de DCPO. Catastrofização é definida por aumento da real intensidade da dor, rumações em torno da mesma ou sentimentos de impotência (REDDI, 2016). Pode haver espaço para novas terapêuticas farmacológicas nesse aspecto (CAUMO; LEVANDOVSKI; HIDALGO, 2009), e a pregabalina já é utilizada para tratamento de distúrbios de ansiedade (ZWANZGER, 2016). O trabalho realizado por Shimony e cols (2016), além de encontrar redução de dor e consumo de analgésicos no período perioperatório de craniotomias para retirada de tumor cerebral em 88 pacientes, demonstrou redução

dos níveis de ansiedade pré-operatórios (na admissão hospitalar eram semelhantes em ambos os grupos) com o uso da pregabalina.

O bloqueio da sensibilização central é pouco provável de ser alcançado com um único fármaco, de acordo com Reddi (2016) e Dahl e Kehlet (2011). Os mesmos sugerem que uma abordagem multimodal com associação a anestesia regional e técnicas cirúrgicas poupadoras de nervos podem ser mais adequadas. Abordagens desse tipo têm sido adotadas por muitos serviços hospitalares, que utilizam protocolos específicos para atingir tal objetivo. Um exemplo de grande importância são as *Guidelines* da sociedade ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery* - endereço eletrônico <http://www.erassociety.org/>), que utilizam embasamento científico para justificar e direcionar condutas para melhorar a recuperação pós-cirúrgica. Isso inclui, além de diversos manejos, o uso de gabapentinoides perioperatório.

Fatores cirúrgicos também contribuem para a gênese de DCPO. Um estudo europeu (TASMUTH; BLOMQUIST; KALSO, 1999), encontrou diferenças significativas entre mulheres que foram operadas em centros com grande volume. Isso pode ser explicado por maior experiência dos cirurgiões e menor lesão do nervo intercostobraqueal. Esse trabalho é limitado por ser estudo de prevalência.

Fatores genéticos também podem ter uma contribuição. É possível que variações genéticas influenciem a resposta fenotípica em relação a dor aguda e crônica para um mesmo procedimento cirúrgico (CLARKE et al., 2014). A interação provavelmente envolve múltiplos genes, em combinação com fatores ambientais (YOUNG; LARIVIERE; BELFER, 2012). No caso de cirurgias na mama, há evidências que polimorfismos no gene CACNG2 estejam associados a maior susceptibilidade a dor crônica após dano nervoso (NISSENBAUM et al., 2010). Esse gene codifica a proteína estargazina, que transporta receptores glutamatérgicos AMPA.

O principal viés identificado pelos autores é o tamanho da amostra, que incluiu todos os subtipos de mastectomia. Além disso, algumas pacientes apresentaram difícil comunicação por residirem em outros municípios, em sua maioria em área rural, fato que aumentou as perdas de seguimento, tanto do trabalho quanto do acompanhamento usual com a Mastologia, principalmente após seis meses. O presente estudo não conseguiu demonstrar diferenças estatisticamente significativas na incidência de dor crônica pós-operatória em

mastectomias com o uso de pregabalina na dose de 150mg duas vezes ao dia após três e seis meses da cirurgia. Também não demonstrou diferenças nos níveis de ansiedade pré-operatórios e após três e seis meses. Todavia, foi demonstrada redução no consumo de morfina no pós-operatório imediato.

A dor crônica pós-operatória é complexa e exige analgesia multimodal e abordagem de múltiplas especialidades. É um desafio para as equipes, pois acarreta consequências graves para a qualidade de vida dos pacientes. A alta prevalência em cirurgias como as mastectomias e o grande número de procedimentos realizados demanda atenção e novos trabalhos que elucidem melhor a história natural da doença e possibilitem intervenções custo-efetivas. Portanto, a pregabalina parece ser promissora com essa finalidade, porém estudos mais elaborados são necessários.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prevenção e tratamento da dor crônica pós-operatória deve ser abordada por todos envolvidos no cuidado perioperatório, dado seu impacto na qualidade de vida dos pacientes. Como já mencionado, exige compreensão de que seu mecanismo não está completamente elucidado e é extremamente complexo.

A pregabalina parece ser um fármaco com potencial para auxiliar nesse sentido, com a utilização de forma preventiva. Isso poderia reduzir os custos de um tratamento prolongado após instalação da DCPO.

Os resultados não demonstraram diferenças estatisticamente significativas quanto à incidência de dor crônica pós-operatória após três e seis meses, nem nos níveis de ansiedade ou dor no pós-operatório imediato. O tamanho da amostra e inclusão de diferentes tipos de mastectomia (total e parcial) pode explicar esses achados. Entretanto, foi demonstrada redução no consumo de opioides no pós-operatório imediato, o que evidencia o potencial da pregabalina como fármaco adjuvante. Como os resultados ainda são conflitantes na literatura, novos estudos se fazem necessários para responder essa importante questão.

## BIBLIOGRAFIA

ADAM, F. et al. Small-dose ketamine infusion improves postoperative analgesia and rehabilitation after total knee arthroplasty. **Anesth Analg.** 2005, v. 100, p. 475-80.

AMR, Y. M.; YOUSEF, A. A. A. Evaluation of Efficacy of the Perioperative Administration of Venlafaxine or Gabapentin on Acute and Chronic Postmastectomy Pain. **Clin J Pain.** v. 26, n. 5, p. 381-385, 2010.

ANDERSON, K. O. Biopsychosocial approach to persistent post-mastectomy pain: What can we conclude? **Pain.** v. 154, p. 623-624, 2013.

BENZON, H. T. et al. Chronic Pain Management. 2013. In: **Clin Anesth**[Internet]. United States: Lippincott Williams & Wilkins.

BOVILL, J. G. et al. The pharmacokinetics of sufentanil in surgical patients. **Anesthesiology.** v. 61, n. 5, p. 502-506, 1984.

BROGLY, N. et al. Gabapentin attenuates late but not early postoperative pain after thyroidectomy with superficial cervical plexus block. **Anesth Analg.** v. 107, p. 1720-1725, 2008.

BURKE, S. M.; SHORTEN, G. D. Perioperative pregabalin improves pain and functional outcomes 3 months after lumbar discectomy. **Anesth Analg.** v. 110, p. 1180-1185, 2010.

BUVANENDRAM, A. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. **Anesth Analg.** v. 110, p. 199-207, 2010.

CARLI, F.; BALDINI, G. Perioperative pain management & enhanced outcomes. 2013. In: **Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology.** 5/e [Internet].

CATERINA, M. J. et al. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. **Nature.** v. 389, p. 816-824, 1997.

CAUMO, W.; LEVANDOVSKI, R.; HIDALGO, M. P. Preoperative anxiolytic effect of melatonin and clonidine on postoperative pain and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. **J Pain.** v. 10, n. 1, p. 100-108, 2009.

CHAPARRO, L. E. et al. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. **Cochr Datab of Syst Rev.** CD008307, v. 7, 2013.

CLARKE, H. et al. Adding gabapentin to a multimodal regimen does not reduce acute pain, opioid consumption or chronic pain after total hip arthroplasty. **Acta Anesthesiol Scand.** v. 53, p. 1073-1083, 2009.

CLARKE, H. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. **Anesth Analg.** v. 115, n. 2, p. 428-442, 2012.

CLARKE, H. et al. Genetics of chronic post-surgical pain: a crucial step toward personal pain medicine. **Can J of Anesth.** v. 62, p. 294-303, 2014.

CREGG, R.; ANWAR, S.; FARQUHAR-SMITH, P. Persistent postsurgical pain. **Curr Opin Support Palliat Care.** v. 2, p. 144-152, 2013.

DAHL, J. B.; KEHLET, H. Preventive analgesia. **Curr Opin Anaesthesiol.** v. 24, n. 3, p. 331-338, 2011.

DE OLIVEIRA, G. S. Jr. et al. Factors associated with the development of chronic pain after surgery for breast cancer: a prospective cohort from a tertiary center in the United States. **Breast J.** v. 20, n. 1, p. 9-14, 2014.

DOLIN, S. J.; CASHMAN, J. N.; BLAND, J. M. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. **Br J Anaesth.** v. 89, p. 409-723, 2002.

FABRO, E. A. N. et al. Post-mastectomy pain syndrome: incidence and risks. **Breast,** v. 3, p. 321-325, 2012.

FASSOULAKI, A. et al. Multimodal Analgesia with Gabapentin and Local Anesthetics Prevents Acute and Chronic Pain After Breast Surgery for Cancer. **Anesth Analg.** v. 101, p. 1427-1432, 2005.

FASSOULAKI, A. et al. The Analgesic Effect of Gabapentin and Mexiletine After Breast Surgery for Cancer. **Anesth Analg.** v. 95, p. 985-991, 2002.

FERTLEMAN, C. R.; BAKER, M. D.; PARKER, K. A. SCN9A mutations in paroxysmal extreme pain disorder: allelic variants underlie distinct channel defects and phenotypes. **Neuron.** v. 52, p. 767-774, 2006.

FIELDS, H. L. **Pain Syndromes in Neurology.** Boston: Butterworths; 1990.

FRAMPTON, J. E.; SCOTT, L. J. Pregabalin: in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. **Drugs.** v. 64, p. 2813-2820, 2004.

FUJITA, N. et al. A randomized placebo-controlled study of preoperative pregabalin for postoperative analgesia in patients with spinal surgery. **J Clin Anesth.** 2016, v. 31, p. 149-53.

GEE, N. S. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin) binds to the 2 subunit of a calcium channel. **J Biol Chem.,** v. 271, p. 5768-5776, 1996.

HINRICHS-ROCKER, A. et al. Psychosocial predictors and correlates for chronic post-surgical pain (CPSP) - a systematic review. **Eur J Pain.,** v. 13, n. 7, p. 719-730, 2009.

HONDA, C. N.; LEE, C. L. Immunohistochemistry of synaptic input and functional characterizations of neurons near the spinal central canal. **Brain Res.** v. 343, p. 120-128, 1985.

HUMBLE, S. R.; DALTON, A. J.; LI, L. A systematic review of therapeutic interventions to reduce acute and chronic post-surgical pain after amputation, thoracotomy or mastectomy. **Eur J Pain**. v. 19, n. 4, p. 451-465, 2015.

HURLEY, R. W.; ADAMS, M. C. B. Perioperative Pain Management. In: **Basics of Anesthesia** [Internet]. ELSEVIER. 2011.

KA KATZ, J.; SELTZER, Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. **Expert Rev Neurother**. v. 9, p. 723-744, 2009.

KIM, S. Y. et al. Pregabalin reduces post-operative pain after mastectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. **Acta Anaesthesiol Scand**. v. 55, n. 3, p. 290-296, 2011.

KOYUNCU, T. et al. The effects of pregabalin on postoperative pain and opioid consumption used perioperatively in patients undergoing modified radical mastectomy. **Agri**. v. 25, n. 4, p. 169-178, 2013.

LAI, J. et al. Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8. **Pain**. v. 95, p. 143-152, 2002.

LUMPKIN, E. A.; CATERINA, M. J. Mechanisms of sensory transduction in the skin. **Nature**. v. 445, p. 858-865, 2007.

MANSOR, S. H.; CHOY, C. Y. Effect of preoperative oral pregabalin on postoperative pain after mastectomy. **Middle East J Anaesthesiol**. v. 23, n. 1, p. 63-68, 2015.

MARCOLINO, J. A. M. et al. Medida da Ansiedade e da Depressão em Pacientes no Pré-Operatório. Estudo Comparativo. **Rev Bras Anesthesiol**. v. 57, n. 2, p. 157-166, 2007.

MENIGAUX, C. et al. Preoperative gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery from knee surgery. **Anesth Analg**. v. 100, p. 1394-1399, 2005.

MERETOJA, T. J. et al. Pain at 12 months after surgery for breast cancer. **JAMA**. v. 311, n. 1, p. 90-92, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Nota Técnica nº 50/2012**. 2012.

MIRCHANDANI, A.; SALEEB, M.; SINATRA, R. Acute and Chronic Mechanisms of Pain. **Essentials of Pain Management**: Springer, 2011.

MISHRIKY, B. M.; WALDRON, N. H.; HABIB, A. S. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. **Br J Anaesth**. v. 114, n. 1, p. 10-31, 2015.

MOGIL, J. S. Pain genetics: past, present and future. **Trends Genet**. v. 28, p. 258-266, 2012.

MOORE, A. et al. Gabapentin improves postcesarean delivery pain management: a randomized, placebo-controlled trial. **Anesth Analg**. v. 112, p. 167-173, 2011.

- MULLEMAN, D. et al. Pathophysiology of disk-related sciatica. I.– Evidence supporting a chemical component. **Joint Bone Spine**. v. 73, p. 151-158, 2006.
- NISSENBAUM, J. et al. Susceptibility to chronic pain following nerve injury is genetically affected by CACNG2. **Genome Research**. v. 15, p. 1180-1190, 2010.
- PERKINS, F. M.; KEHLET, H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. **Anesthesiology**. v. 93, p. 1123, 2000.
- PERSONEN, A. Pregabalin has an opioid-sparing effect in elderly patients after cardiac surgery: a randomized placebo-controlled trial. **Br J Anaesth**. v. 106, p. 873-881, 2011.
- PFIZER INC. **Personal communication**. 2010.
- ROSENQUIST, R. W.; VROOMAN, B. M. Chronic Pain Management. In: **Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology**. 5/e [Internet]. 2013.
- SCHMIDT, P. C. et al. Perioperative gabapentinoids: choice of agent, dose, timing, and effects on chronic postoperative pain. **Anesthesiology**. v. 119, p. 1215-1221, 2013.
- SCHREIBER, K. L. Persistent pain in postmastectomy patients: comparison of psychophysical, medical, surgical and psychosocial characteristics between patients with and without pain. **Pain**. v. 154, p. 660-668, 2013.
- SHIMONY, N. et al. Perioperative pregabalin for reducing pain, analgesic consumption, and anxiety and enhancing sleep quality in elective neurosurgical patients: a prospective, randomized, double-blind, and controlled clinical study. **J Neurosurg**. v. 12, p. 1-10, 2016.
- TASMUTH, T.; BLOMQUIST, C.; KALSO, E. Chronic post-treatment symptoms in patients with breast cancer operated in different surgical units. **Eur J of Surg Onc**. v. 25, p. 38-43, 1999.
- TERKAWI, A. S. et al. Perioperative lidocaine infusion reduces the incidence of post-mastectomy chronic pain: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. **Pain Physician** [Internet]. v. 18, n. 2, p. 138-146, 2015.
- THEUNISSEN, M. et al. Preoperative anxiety and catastrophizing: a systematic review and meta-analysis of the association with chronic postsurgical pain. **Clin J Pain**. v. 28, n. 9, p. 819-841, 2012.
- TOREBJORK, H. E.; LUNDBERG, L. E.; LAMOTTE, R. H. Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. **J Physiol**. v. 448, p. 765-780, 1992.
- WANG, H. et al. Bradykinin produces pain hypersensitivity by potentiation spinal cord glutamatergic synaptic transmission. **J Neurosci**. v. 25, n. 35, p. 7986-7992, 2005.
- WIGMORE, T.; FARQUHAR-SMITH, P. Opioids and cancer: friend or foe? **Curr Opin Support Palliat Care**. v. 10, n. 2, p. 109-118, 2016.

WILLIS, W. D.; KENSHALO, D. R.; LEONARD, R. B. The cells of origin of the primate spinothalamic tract. **J Comp Neurol.** v. 188, p. 543-573, 1979.

WU, C. L.; RAJA, S. N. Treatment of acute postoperative pain. **Lancet.**, v. 377, p. 2215, 2011.

YOUNG, E. E.; LARIVIERE, W. R.; BELFER, I. Genetic basis of pain variability: recent advances. **J of Med Gen.** v. 49, p. 1-9, 2012.

ZIGMOND, A. S.; SNAITH, R. P. The hospital anxiety and depression scale. **Acta Psychiatr Scand.** v. 67, p. 361-370, 1983.

## APÊNDICES

## **APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**

#### **PREGABALINA COMO ATENUADOR DA DOR PÓS-OPERATÓRIA AGUDA E CRÔNICA EM MASTECTOMIAS: estudo comparativo**

##### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

**Pesquisadores Responsáveis:** Bruno P. Corte e Miriam S. Menezes

**Instituição:** Hospital Universitário de Santa Maria

**Local para coleta de dados:** Serviço de Anestesiologia

**Telefones para contato:** 9051 9984 4321 e 9055 3220 8557

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário, de uma pesquisa. Você pode dizer se quer participar ou não. Por favor, não se apresse em tomar a decisão. Leia cuidadosamente o que se segue e pergunte ao responsável pelo estudo qualquer dúvida que você tiver. Se concordar em participar do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Se desejar não participar do estudo não terá nenhum prejuízo, continuando seu tratamento do mesmo modo.

O Projeto de Pesquisa realizado no Centro Cirúrgico do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) tem como objetivo o uso de medicação utilizada para dor que ocorre depois da cirurgia e evitar que apareça dor persistente (crônica).

Procedimento: Na noite anterior à sua cirurgia, você receberá um medicamento em forma de cápsula, que utilizará por mais 15 dias, com o objetivo de diminuir a sua dor depois da operação e evitar a dor crônica. Para isso, você terá que responder sobre a quantidade de dor que sente nas primeiras vinte e quatro horas após a cirurgia em um questionário e/ou para os participantes da pesquisa. Você também será perguntado se precisa de medicamentos para a dor e sobre ansiedade e sentimentos, o que poderá lhe causar certo constrangimento. Além disso, você será chamado por telefone para comparecer após três e seis meses da cirurgia para avaliação sobre dor após o tempo de recuperação da cirurgia.

Riscos: Você poderá sentir tonturas e sonolência, principalmente nos primeiros dias da medicação. Alguns pacientes apresentam quadros alérgicos, de

variadas formas, podendo levar à dificuldade de respirar, sendo esta bastante rara. Há relato de poucos casos de ideação suicida (desejo de suicídio) suspeitos de estarem associados ao uso dessa medicação. Os demais riscos são os mesmos de qualquer anestesia geral, que também incluem reações alérgicas e, em raríssimos casos, infartos do coração.

Algumas pessoas não receberão a medicação acima mencionada. Você pode fazer parte deste grupo, mas tanto você como o pesquisador responsável, seu médico assistente e as pessoas que o entrevistarão não saberão sobre esta informação.

É importante que você saiba que a boa qualidade da sua anestesia e a ausência de dor após a cirurgia serão garantidas, pois sua anestesia será feita como de costume (medicação para dor e para dormir) e as medicações utilizadas para controle e prevenção da dor após a cirurgia serão as mesmas. A presença da medicação que vamos testar será apenas uma a mais para aliviar a dor. A dor normalmente é controlada sem ela.

Você não terá nenhum gasto participando do projeto.

Benefícios: Pensamos que esta pesquisa pode aumentar o conhecimento sobre o assunto, além de poder beneficiar você e outros pacientes futuramente, no controle e prevenção da dor após a cirurgia.

Sigilo: Sua identidade e suas respostas serão mantidas em segredo (caráter anônimo dos prontuários) e somente os pesquisadores envolvidos terão conhecimento das informações. Os dados coletados nesta pesquisa poderão ser publicados em revistas médicas e provavelmente apresentados em congresso, porém seu nome será mantido em sigilo. As informações contidas nas fichas serão guardadas e poderão ser usadas em outros estudos.

Você tem o direito de fazer qualquer pergunta sobre o projeto aos pesquisadores. Sua participação no estudo começará na noite anterior à cirurgia e terminará quando você for avaliado após seis meses. Você pode sair do estudo se não estiver satisfeito com o tratamento proposto a qualquer momento.

Eu, \_\_\_\_\_, abaixo assinado, concordo em participar do estudo \_\_\_\_\_, como sujeito. Fui suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, sobre o estudo **“PREGABALINA COMO ATENUADOR DA DOR PÓS-OPERATÓRIA AGUDA E CRÔNICA EM MASTECTOMIAS: estudo**

**comparativo**". Eu discuti com o Dr. Bruno Pellini Corte sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos sempre que necessário. Ficou claro também que participando do estudo não terei despesas e que tenho garantia ao tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei desistir a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem sofrer penalidades ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, nem do meu acompanhamento/tratamento neste Serviço.

---

Nome do Participante

---

Assinatura

. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste sujeito de pesquisa ou representante legal para a participação neste estudo.

Santa Maria \_\_\_\_\_, de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_

---

Bruno P. Corte

Pesquisador Responsável

Endereço para contato: Secretaria do Centro Cirúrgico - Hospital Universitário de Santa Maria, HUSM. Faixa de Camobi, Km 9 – Campus Universitário. CEP: 97105-900 Santa Maria/RS – Brasil.

## APÊNDICE B – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

### Termo de Confidencialidade

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em entrevistas realizadas pessoalmente ou através de questionário. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas em local apropriado no (a) Sala de Aula do Centro de Ensino e Treinamento Prof. Manoel Alvarez, Centro Cirúrgico - HUSM por um período de 5 anos sob a responsabilidade do Prof.(a) Pesquisador (a) Miriam S. Menezes. Após este período, os dados serão destruídos. Este projeto de pesquisa foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM em ...../...../....., com o número do CAAE .....

Santa Maria, \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

---

Miriam Seligman de Menezes  
Assinatura do Pesquisador Responsável

## APÊNDICE C – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

### Instrumento de Coleta de Dados

#### Fichas das Pacientes

Nome: \_\_\_\_\_ SAME: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_  
 N° no estudo: \_\_\_\_\_

Data da cirurgia: \_\_\_\_\_ Início: \_\_\_\_\_ h \_\_\_\_\_ min Fim: \_\_\_\_\_ h \_\_\_\_\_ min

Telefones: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

#### RANDOMIZAÇÃO:

Escala HADS: 24h                      3m                      6m

Primeira dose de morfina:      h              min

Dose total de morfina(24h): Titulação (\_\_\_\_mg) + PCA (\_\_\_\_mg)

Dor:

**0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10**

**Sem dor**

**Pior dor possível**

0 = sem dor

10 = pior dor possível

Momento da avaliação		
24h	<input type="checkbox"/> Alodínia	<input type="checkbox"/> Hiperalgisia <input type="checkbox"/> Hiperpatia <input type="checkbox"/> Hiperativ. autonômica
3 meses	<input type="checkbox"/> Alodínia	<input type="checkbox"/> Hiperalgisia <input type="checkbox"/> Hiperpatia <input type="checkbox"/> Hiperativ. autonômica
6 meses	<input type="checkbox"/> Alodínia	<input type="checkbox"/> Hiperalgisia <input type="checkbox"/> Hiperpatia <input type="checkbox"/> Hiperativ. autonômica

**ANEXO**

## ANEXO A – ESCALA HADS

### 1 - Escala HADS

Quadro I – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

Este questionário ajudará o seu médico a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um "X" a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na ÚLTIMA SEMANA. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito. Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

<p>A (1) Eu me sinto tenso ou contraído:            3 ( ) A maior parte do tempo            2 ( ) Boa parte do tempo            1 ( ) De vez em quando            0 ( ) Nunca</p>	<p>D (8) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:            3 ( ) Quase sempre            2 ( ) Muitas vezes            1 ( ) De vez em quando            0 ( ) Nunca</p>
<p>D (2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:            0 ( ) Sim, do mesmo jeito que antes            1 ( ) Não tanto quanto antes            2 ( ) Só um pouco            3 ( ) Já não sinto mais prazer em nada</p>	<p>A (9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:            0 ( ) Nunca            1 ( ) De vez em quando            2 ( ) Muitas vezes            3 ( ) Quase sempre</p>
<p>A (3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:            3 ( ) Sim, e de um jeito muito forte            2 ( ) Sim, mas não tão forte            1 ( ) Um pouco, mas isso não me preocupa            0 ( ) Não sinto nada disso</p>	<p>D (10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:            3 ( ) Completamente            2 ( ) Não estou mais me cuidando como deveria            1 ( ) Talvez não tanto quanto antes            0 ( ) Me cuido do mesmo jeito que antes</p>
<p>D (4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:            0 ( ) Do mesmo jeito que antes            1 ( ) Atualmente um pouco menos            2 ( ) Atualmente bem menos            3 ( ) Não consigo mais</p>	<p>A (11) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:            3 ( ) Sim, demais            2 ( ) Bastante            1 ( ) Um pouco            0 ( ) Não me sinto assim</p>
<p>A (5) Estou com a cabeça cheia de preocupações:            3 ( ) A maior parte do tempo            2 ( ) Boa parte do tempo            1 ( ) De vez em quando            0 ( ) Raramente</p>	<p>D (12) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:            0 ( ) Do mesmo jeito que antes            1 ( ) Um pouco menos do que antes            2 ( ) Bem menos do que antes            3 ( ) Quase nunca</p>
<p>D (6) Eu me sinto alegre:            0 ( ) A maior parte do tempo            1 ( ) Muitas vezes            2 ( ) Poucas vezes            3 ( ) Nunca</p>	<p>A (13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:            3 ( ) A quase todo momento            2 ( ) Várias vezes            1 ( ) De vez em quando            0 ( ) Não sinto isso</p>
<p>A (7) Consigo ficar sentado a vontade e me sentir relaxado:            0 ( ) Sim, quase sempre            1 ( ) Muitas vezes            2 ( ) Poucas vezes            3 ( ) Nunca</p>	<p>D (14) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:            0 ( ) Quase sempre            1 ( ) Várias vezes            2 ( ) Poucas vezes            3 ( ) Quase nunca</p>