

**O EFEITO ANALGÉSICO DA PREGABALINA E DO
SULFATO DE MAGNÉSIO NO PÓS-OPERATÓRIO DA
MASTECTOMIA COM LINFADENECTOMIA AXILAR**

JOSÉ NILSON FORTALEZA DE ARAÚJO

**Tese apresentada à Fundação Antônio
Prudente para a obtenção do título de Doutor
em Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientadora: Dra. Giane Nakamura

Co-Orientador: Dr. Marcos Venicio Alves Lima

São Paulo

2018

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Araújo, José Nilson Fortaleza de

O efeito analgésico da pregabalina e do sulfato de magnésio no pós-operatório da mastectomia com linfadenectomia axilar / José Nilson Fortaleza de Araújo – São Paulo; 2018.

54p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente e Escola Cearense de Oncologia-ECO. Programa de Pós-Graduação Interinstitucional (DINTER) Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia. Orientadora: Giane Nakamura

Descritores: 1. Dor pós-operatória/Pain, Postoperative. 2. Pregabalina/Pregabalin. 3. Sulfato de magnésio/Magnesium Sulfate. 4. Excisão de Linfonodo/Lymph Node Excision. 5. Mastectomia/Mastectomy

“Um amigo me chamou pra cuidar da dor dele,
guardei a minha no bolso. E fui.”

Clarice Lispector

“Aliviar a dor é obra divina.”

Hipócrates

DEDICATÓRIA

À minha esposa Dra. Sheila Fontenele que tanto incentivou e ajudou nesta caminhada.

Ao meu pequeno príncipe Pedro Nilson que compreendeu a importância deste momento.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que sempre está ao meu lado.

À Dra. Giane Nakamura, admirável orientadora e amiga;

Ao Dr. Marcos Venicio Alves Lima, coorientador, excelente e respeitável professor, sem o qual não haveria este projeto;

Ao Hospital Dr Haroldo Juaçaba – ICC – pelo apoio e contribuição

A todos da Escola Cearense de Oncologia do ICC;

À todos da pós-graduação do A.C.Camargo que tanto incentivam a pesquisa no Brasil;

Ao serviço de mastologia do ICC, em especial aos Drs. Valdenrique e Paulo Coelho e todos os residentes que ajudaram a realização deste trabalho;

Aos colegas anestesiólogos, em especial aos Drs. Rômulo Lobo, Magna Prado e Cássio Luna;

Às enfermeiras e auxiliares, em especial a Sra.Rejane;

Ao Dr. Paulo Goberlânio, estatístico e professor;

Aos familiares e amigos compreensivos e apoiadores;

Aos pacientes que aceitaram participar deste estudo.

RESUMO

Araújo JNF. **O efeito analgésico da pregabalina e do sulfato de magnésio no pós-operatório da mastectomia com linfadenectomia axilar.** São Paulo; 2018. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente]

Introdução: A mastectomia com linfadenectomia é uma cirurgia que causa dor moderada ou severa no pós-operatório imediato. Têm sido muito pesquisadas drogas adjuvantes, seguras, que promovam boa analgesia e com poucos efeitos adversos. Dentre essas drogas estão a pregabalina e o sulfato de magnésio. **Objetivo:** Avaliar e comparar o efeito analgésico da pregabalina e do sulfato de magnésio no pós-operatório da mastectomia com linfadenectomia axilar. **Metodologia:** Estudo randomizado e triplo-cego. Oitenta pacientes submetidas a mastectomia com linfadenectomia axilar sob anestesia geral foram divididas em 4 grupos: Controle (GC) não usaram a medicação adjuvante proposta; Magnésio+Placebo (GM) receberam apenas sulfato de magnésio durante a anestesia; Pregabalina+Magnésio (GP+M), utilizaram a mesma dose de magnésio acrescida de pregabalina 150 mg antes e 12 horas após a cirurgia; e o Pregabalina+Placebo (GP) receberam apenas a pregabalina. Todas as pacientes responderam o questionário SRQ-20 para rastrear possível transtorno mental e foram seguidas, monitorando o estado físico 1h 12h e 24h após a cirurgia, através de anamnese, questionário de dor, necessidade de utilização de opióides e presença de complicações e/ou eventos adversos como náusea, vômito e sonolência. **Resultado:** O número de pacientes apresentando dor ausente/leve no GP+M foi significativamente maior que nos GC, GM e GP após uma hora. Após 12 horas, GP+M e GP apresentaram maior número de pacientes com dor ausente/leve que GC e GM. Em 24 horas do pós-operatório, todos os pacientes de todos os grupos avaliados não apresentaram dor moderada/severa. Não houve diferença na frequência de pacientes apresentando náusea ou vômito, nem nos escores da avaliação

do sono após a cirurgia nos quatro grupos. **Conclusão:** A associação de sulfato de magnésio e pregabalina causa boa analgesia de mastectomia com linfadenectomia axilar na primeira hora do pós-operatório, no entanto o uso isolado do sulfato de magnésio não trouxe benefício para analgesia nestas pacientes, assim como a pregabalina sozinha se mostrou pouco efetiva na primeira hora de avaliação.

SUMMARY

Araújo JNF. **[Analgesic effect of pregabalin and magnesium sulfate post-mastectomy with axillary lymphadenectomy]**. São Paulo; 2018. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente]

Introduction: Mastectomy and lymphadenectomy are associated with moderate to severe pain immediately after surgery. Several reportedly effective and safe analgesics are available, including pregabalin and magnesium sulfate. **Objective:** To evaluate and compare the analgesic effect of pregabalin and magnesium sulfate after mastectomy with axillary lymphadenectomy. **Methodology:** Double-blind, randomized study involving 80 patients submitted to mastectomy and axillary lymphadenectomy under general anesthesia. Magnesium sulfate (or placebo) was administered during anesthesia (50 mg/kg; maintenance 10 mg/kg/h), while pregabalin 150 mg (or placebo) was administered before and 12 hours after surgery. The patients were distributed into 4 groups. CG: control (no medication), GM: magnesium sulfate + placebo, GP+M: magnesium sulfate + pregabalin, and GP: pregabalin + placebo. A questionnaire (SRQ-20) was administered to all patients to detect potential mental disorders. The patients' condition was monitored at 1 12 and 24 hours after surgery (anamnesis, pain questionnaire, opioid requirements, complications and/or adverse events such as nausea, vomiting and drowsiness). **Results:** At 1 hour, the number of patients with mild or no pain was significantly greater in GP+M than in any other group. At 12 hours, mild or no pain was more frequently observed in GP+M and GP than in CG and GM. At 24 hours, no patient reported moderate or severe pain. The four groups did not differ significantly with regard to nausea, vomiting or sleep scores. **Conclusion:** The combination of pregabalin and magnesium sulfate provided satisfactory analgesia in the first hour after mastectomy with axillary lymphadenectomy. When used alone however, magnesium sulfate had no measurable analgesic effect, and pregabalin was only slightly effective one hour after surgery.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1	Processo de Inclusão dos Pacientes na Pesquisa.....	23
Figura 2	Frequência de dor Leve e Moderada/Severa nos grupos estudados.....	34
Tabela 1	Características dos pacientes.....	28
Tabela 2	Distribuição dos pacientes nos critérios ASA nos grupos estudados.....	29
Tabela 3	Distribuição dos pacientes conforme estadiamento.....	29
Tabela 4	Pontuação Média do Questionário SRQ-20	30
Tabela 5	Pacientes suspeitos e não suspeitos de apresentarem transtorno psicoemocional conforme SRQ-20.....	30
Tabela 6	Característica da anestesia dos grupos.....	31
Tabela 7	Tempo de 1ª solicitação de analgésico.....	32
Tabela 8	Escala de Dor.....	32
Tabela 9	Frequência de dor Leve e Moderada/Severa nos grupos...	33
Tabela 10	Frequência de náusea/vômito nos grupos estudados.....	35
Tabela 11	Frequência de sonolência nos grupos estudados.....	36
Tabela 12	Suspeição de transtorno psicoemocional e Frequência de dor nos grupos estudados.....	37

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AINE	Anti-inflamatórios não-esteroidal
AMPA	Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico
ANOVA	Análise de Variância
ASA	Sociedade Americana de Anestesiologia
ASIC	Canais iônicos sensíveis a ácidos
Ca⁺⁺	Cálcio
Ca_v α_2-δ	Cálcio alfa2-delta
CEP	Comissão de Ética em Pesquisa
CGRP	Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina
DCPC	Dor crônica pós-cirúrgica
EVA	Escala Visual Analógica
FC	Frequência cardíaca
GABA	Ácido γ -aminobutírico
IMC	Índice de Massa Corpórea
INCA	Instituto Nacional do Câncer
Mg	Magnésio
NMDA	Receptor N-Metil-D-Aspartato
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
SNC	Sistema Nervoso Central
SRQ-20	<i>Self-Report Questionnaire</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TOF	Teste de Sequência de Quatro Estímulos- <i>Train-of-four</i>
TRPV	Receptores de potencial transitórios
$\alpha_2\delta$	Alfa2-delta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Câncer de Mama	1
1.2	Dor Pós-Operatória	2
1.3	Pregabalina	7
1.4	Magnésio	13
2	JUSTIFICATIVA	17
3	OBJETIVOS	18
3.1	Objetivo Primário	18
3.2	Objetivos Secundários.....	18
4	MATERIAL E MÉTODOS	19
4.1	Tipo de Estudo	19
4.2	Local, Alocação dos Pacientes e Tempo do Estudo.....	19
4.3	População e Amostra dos Pacientes.....	20
4.3.1	Amostra	20
4.3.2	Crítérios de Inclusão.....	20
4.3.3	Crítérios de Exclusão.....	21
4.4	Protocolo de Pesquisa.....	21
4.5	Análise Estatística	27
5	RESULTADOS	28
6	DISCUSSÃO	38
7	CONCLUSÃO	47
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48

ANEXOS

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

Anexo 2 Classificação de Risco ASA

Anexo 3 Questionário SRQ-20

Anexo 4 Escala Visual Analógica

Anexo 5 Escala de sedação de RAMSAY

APÊNDICE

Apêndice 1 Termo de Consentimento Livre Esclarecido-TCLE

Apêndice 2 Protocolo De Pesquisa

1 INTRODUÇÃO

1.1 CÂNCER DE MAMA

O carcinoma de mama é o câncer mais comum em mulheres e uma das duas mais frequentes causas de morte por tumor maligno feminino. Aproximadamente 1,7 milhões de novos casos são diagnosticados por ano e quase 60% das mortes por câncer de mama se dá em países em desenvolvimento (DA COSTA VIEIRA et al. 2017). O diagnóstico precoce com início do tratamento diminui bastante a sua taxa de mortalidade (WARRIER et al. 2016). Estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) indicaram 57.960 novos casos para o ano de 2017 no Brasil. Uma das principais causas apontada para o grande número de pacientes com o estágio avançado da doença é a demora do início do tratamento após o diagnóstico, particularmente aquelas tratadas em serviço público de saúde. No final da década de 2000, na Região Norte, apenas 8,4% das mulheres foram diagnosticados com doença em estágio I e até 46,2% foram diagnosticados com doença em estágio III – IV (LEE et al. 2012).

O tratamento do câncer de mama é complexo e deve considerar muitas variáveis. Dentre elas, a mais importante é o estadiamento da doença baseando-se na condição clínica do paciente. São três os principais objetivos do tratamento: controlar a doença local, evitar metástase e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Algumas abordagens

terapêuticas mais comuns são: a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia. Várias pacientes necessitam, de acordo com o estadiamento do tumor, de mastectomia com linfadenectomia axilar e, posteriormente, radioterapia e quimioterapia (SANDADI et al. 2012).

Todavia, alguns procedimentos cirúrgicos, *per si*, causam dor de moderada a forte intensidade e de difícil controle, como as cirurgias em andar superior do abdome e região torácica, sendo geralmente necessário que os anestesiologistas prescrevam analgésicos potentes, como os opióides no pós-operatório imediato. Aproximadamente 50% das pacientes submetidas a mastectomia apresentam dor de moderada intensidade e cerca de 25% referem dor forte neste período (MANZONI 2011; NA et al. 2016).

1.2 DOR PÓS-OPERATÓRIA

O tratamento da dor é um dos aspectos importantes da terapia oncológica, visto que, grande parte dos pacientes apresenta dor em algum momento do tratamento, de acordo com o Consenso da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica em 2010 (Sociedade Brasileira para Estudo da Dor-SBED 2011).

A analgesia perioperatória ainda é uma grande preocupação dos anestesiologistas, pois a dor pós-operatória, se não for bem abordada, pode se tornar crônica e é responsável por longo tempo de permanência hospitalar do paciente. Mesmo em uso de opióides, os pacientes podem referir dor ao repouso de moderada intensidade até 3 dias após cirurgia

(BRENNAN 2011). O inadequado tratamento da dor no período pós-operatório por uso insuficiente de drogas ou excesso delas causa efeitos adversos nos pacientes como alterações cardíacas, isquemia ou infarto do miocárdio, complicações pulmonares e tromboembólicas, alterações imunológicas, aumento do risco de dor crônica, prejuízo na reabilitação, piora a qualidade de vida e aumenta os efeitos adversos com o uso excessivo de analgésicos (ARGOFF 2014).

A dor pós-operatória é um estímulo nocivo e os estímulos nocivos ativam os nociceptores que convertem esses estímulos em potencial de ação, impulso elétrico, nas fibras nervosas periféricas A-delta e C que conduzem a informação dolorosa à medula espinhal (BRENNAN 2011).

As fibras C são amielínicas e se conectam com as lâminas de Rexed I e II do corno dorsal da medula respondendo a estímulos térmicos, mecânicos e/ou químicos. As fibras A-delta são mielinizadas e se conectam com as lâminas I e V do corno dorsal da medula. Esses nociceptores liberam algumas substâncias importantes para transmissão da dor como substância P, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), somatostatina e glutamato que é um neurotransmissor excitatório (BASBAUM et al. 2009). As fibras C e A-delta tornam-se sensibilizadas, ou seja, respondem de forma amplificada ao mesmo estímulo nocivo e diminuem o limiar do nociceptor. Os estímulos nocivos intensos que causam a lesão tecidual levam a hiperalgesia, sensibilidade aumentada à dor. A hiperalgesia primária acontece na área afetada e a secundária se dá ao redor desta área, em local não afetado (LOVICH-SAPOLA et al. 2015).

Após a incisão cirúrgica ocorre sensibilização das fibras C e A-delta, hiperalgesia primária e secundária com atividade espontânea da fibra C causando a dor em repouso. Essa sensibilização está relacionada com diminuição do pH, redução na tensão local de oxigênio, aumento do lactato, ativação de canais iônicos sensíveis a ácidos (ASIC) e receptores de potencial transitórios do tipo vanilóide (TRPV), mas o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) não parece estar relacionado com a dor pós-operatória (ISHIDA et al. 2014).

A lesão cirúrgica, reconhecidamente, gera dor inflamatória, que regredirá à medida que cicatrizar a ferida e o seu tratamento deve ser bem abordado para evitar cronificação.

O fator psicológico, ansiedade ou depressão deve ser considerado na abordagem do tratamento da dor, pois os pacientes que apresentam essas alterações emocionais podem referir dor mais forte quando comparado aos pacientes submetidos a mesma cirurgia, mas que não têm esses fatores (SUFFEDA et al. 2016).

Uma meta-análise sugeriu que o fator psicológico pode ter papel de relativa importância no desenvolvimento de dor no tratamento do câncer de mama, principalmente no momento da reabilitação (JOHANNSEN et al. 2018). Entretanto, poucas publicações mostram relação entre ansiedade ou depressão ou transtorno psicoemocional com a dor, especificamente com a dor pós-mastectomia.

Como a dor é uma sensação desagradável e pessoal, há dificuldade em quantificá-la em cada paciente. Existem algumas escalas de dor que

servem como ferramentas para mensurá-la. Dentre essas escalas, as mais utilizadas são a escala visual analógica (EVA), a numérica e a verbal. A escala numérica consiste em 11 pontos de 0 a 10, sendo o zero quando paciente refere não ter dor alguma e 10 a pontuação referente a pior dor imaginável. Ela tem vantagem sobre as outras por fornecer, mais facilmente, dados para análise estatística (WILLIAMSON e HOGGART 2005).

Como mencionado, a dor pós-operatória é um processo multifatorial e por esse motivo usa-se a Analgesia Multimodal.

A Analgesia Multimodal é um tipo de analgesia que atua em diferentes etapas das vias de condução dos estímulos nociceptivos e utiliza várias substâncias e/ou procedimentos analgésicos com o objetivo de aumentar a resposta com menor dose das drogas, efeito sinérgico ou aditivo, poupando o uso de opióides e, com isso, diminuindo os efeitos colaterais desagradáveis destas substâncias. São utilizados anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE), opióides, anticonvulsivantes gabapentinóides, antidepressivos, glicocorticóides, acetaminofeno, bloqueador de receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA), agonista α_2 adrenérgico, bloqueio analgésico regional, infiltração da ferida, etc. No entanto, o uso de todas essas substâncias ou procedimentos têm desvantagens como náuseas, vômitos, sonolência, tontura, hipotensão e outras (FREDHEIM et al. 2011; WICK et al. 2017).

A utilização da Analgesia Multimodal é uma recomendação que deveria ser seguida em todos os pacientes submetidos a cirurgia pois, comprovadamente, poupa uso de opióides e, com isso, diminuem efeitos

adversos importantes como vômitos e náuseas. Também recomenda-se utilização de duas ou mais substâncias analgésicas não-opioides para aumentar o sinergismo e diminuir os efeitos adversos (LADHA et al. 2016).

Há dois conceitos importante para a analgesia pós-operatória: Analgesia Preemptiva que consiste no uso da intervenção analgésica antes da injúria e Analgesia Preventiva onde inicia-se o analgésico depois da incisão cirúrgica mas antes da sensação dolorosa, ou seja, o paciente ainda está sob efeito anestésico, antes do final do procedimento cirúrgico. Todos esses métodos analgésicos têm o intuito de reduzir a transmissão dolorosa ao Sistema Nervoso Central (SNC), diminuindo a sensibilização central (ARGOFF 2014).

Analgésicos opioides são utilizados na dor aguda, como a dor pós-operatória, e, dentre estes, podemos citar a codeína e o tramadol. Este é um analgésico de primeira linha para uso na dor pós-operatória (MOCHIZUKI et al. 2016). Após administração intravenosa de tramadol sua distribuição ocorre em seis minutos e sua ação é multimodal, pois age como agonista em receptor opioide μ , inibe recaptção de serotonina e noradrenalina. Os efeitos adversos mais frequentes do tramadol são tontura, náusea, vômito, sonolência, sudorese e boca seca mas apresenta menor risco de depressão respiratória e adicção que outros opioides e não causa síndrome de abstinência (SMYJ et al. 2013). O uso do tramadol pode causar Síndrome Serotoninérgica por interação medicamentosa quando associado a drogas antidepressivas como os Inibidores Seletivos de Recaptção de Serotonina e outras. O diagnóstico desta síndrome é baseado em achados clínicos

como agitação, ansiedade, desorientação, excitação, tremores, rigidez muscular, hipertensão, taquicardia, taquipnéia, hipertermia, vômito, etc. Sabendo do largo uso de antidepressivos ou outras drogas serotoninérgicas pela população atualmente, a ocorrência desta síndrome também tem aumentado (BEAKLEY et al. 2015).

Drogas adjuvantes analgésicas que poupam o uso de opióides, e conseqüentemente diminuem efeitos adversos destes, têm sido utilizadas na abordagem da dor pós-operatória com maior frequência com este objetivo (VADIVELU et al. 2010; MCCARTNEY e NELLIGAN 2014).

1.3 PREGABALINA

A pregabalina é um anticonvulsivante usado para tratamento da epilepsia e ansiedade e como adjuvante no tratamento da dor crônica. Sua estrutura química é análoga a estrutura do ácido γ -aminobutírico (GABA), porém sua ação farmacológica não é a mesma do GABA. Ela se liga ao canal de cálcio (Ca^{++}) alfa2-delta ($\alpha_2\delta$) ($\text{Ca}_v \alpha_2\delta$) localizados particularmente nas pré-sinapses de neurônios do cérebro e da medula espinhal. Esses canais $\text{Ca}_v \alpha_2\delta$ estão presentes em outros tecidos também como pulmão, coração, fígado e outros, porém em menor concentração, cerca de trinta vezes menos, que no cérebro. Este seria o motivo do uso da pregabalina em doses terapêuticas não ter efeito evidente no coração ou outro tecido periférico (BEN-MENACHEM 2004).

Em experimentos *in vitro*, a pregabalina se liga ao canal $Ca_v \alpha_2\text{-}\delta$ reduzindo o influxo de cálcio e, conseqüentemente diminui a estimulação dos neurotransmissores liberados como glutamato, noradrenalina, substância P e CGRP (TAYLOR 2009).

Estudos indicam que a ação antinociceptiva da pregabalina está relacionada com a sua interação com as vias descendentes noradrenérgica e serotoninérgica de modulação da dor na medula espinhal e reduz a liberação de neurotransmissores excitatórios na medula e em algumas áreas do cérebro em estado neuronal hiperativo como na dor neuropática (STAHL et al. 2013). Esses efeitos são mais evidentes quando ocorre lesão de tecido ou nervo.

A neuralgia pós-herpética, a dor neuropática por diabetes e a fibromialgia são patologias com indicação para o uso da pregabalina e também pode ser considerada como uso *off-label* em outros casos de dor neuropática crônica. A literatura mostra estudos desta droga como adjuvante no controle de dor pós-operatória. Ela está contraindicada em pacientes que apresentam hipersensibilidade a esta medicação e deve ser usada com cuidado especial em pacientes com insuficiência renal crônica. Esta droga também potencializa a sedação causada por álcool e outras substâncias sedativas como benzodiazepínicos. A dosagem deve ser titulada até alcançar o efeito farmacológico desejado com a tolerância dos eventos adversos. Comumente, a dose inicial para tratamento de dor neuropática é de 75mg duas vezes ao dia com teto máximo de 600mg em 24 horas. O

tempo máximo de absorção é de aproximadamente 1 hora e meia, e sua meia-vida de eliminação é de seis horas (BRUNTON e LAPORTE 2012).

Os efeitos adversos mais comuns da pregabalina são tontura, sonolência, ganho de peso e edema periférico (BRUNTON e LAPORTE 2012; STAHL et al. 2013).

Alta biodisponibilidade com propriedade farmacocinética linear, absorção rápida e extensiva atingindo concentração plasmática máxima em 1 hora após única ou múltiplas doses por via oral são outras características farmacológicas desta droga (MANSOR e CHOY 2015).

A pregabalina seria uma boa opção para analgesia da dor pós-operatória em cirurgias ortopédicas quando usada no período perioperatório, diminuindo o uso de opóides e ainda haveria uma diminuição da incidência de dor crônica apesar de aumentar a sedação em alguns pacientes (BURKE e SHORTEN 2010; POST et al. 2010; BRUNTON e LAPORTE 2012).

O efeito dos gabapentinóides (gabapentina e pregabalina) tem sido estudado na analgesia pós-operatória e esta sua ação, comprovada. A pregabalina, além de reduzir a dor pós-operatória, diminui o uso de opióides e os efeitos adversos relativos a estes e é, aparentemente, mais potente que a gabapentina. Ainda não se chegou a um consenso sobre a posologia da pregabalina para tratamento da dor pós-operatória. Sabe-se que a dose mais eficaz para esta finalidade é de 150 mg mas, em alguns trabalhos, é usada em dose única e em outros, em múltiplas doses antes do ato cirúrgico. Atualmente, a Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA) recomenda o uso de gabapentinóides na analgesia multimodal para

tratamento da dor aguda pós-operatória (American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management 2012; BRUHN et al. 2017).

Desde o início de uso da pregabalina, aproximadamente em 2004, vários estudos foram realizados para avaliar o seu poder de reduzir a dor pós-operatória. Entre as cirurgias que foram observadas com efeito positivo da pregabalina podemos citar colecistectomia laparoscópica e laminectomia (OZGENCIL et al. 2011; SARAKATSIANOU et al. 2013).

Em 2015, uma revisão sistemática concluiu que a pregabalina causa analgesia, pois diminui a dor pós-operatória em cirurgias associadas com mecanismos pronociceptivos como cirurgia de coluna, artroplastias e amputações. No entanto, sua ação analgésica em outras cirurgias não foi comprovada e mais estudos seriam necessários (EIPE et al. 2015).

Em outra meta-análise com 74 artigos avaliados, usando apenas a pregabalina como adjuvante analgésico, concluiu-se que seu efeito analgésico é importante, mas não é igual entre os diferentes tipos de cirurgias. Dentre as conclusões, observou-se que este seu efeito é independente da pregabalina ser administrada em dose única ou múltiplas doses. (LAM et al. 2015).

Numa revisão sistemática avaliando o uso de gabapentinóides como analgésicos adjuvantes no perioperatório de cirurgia de coluna, observou-se que há diminuição da dor pós-operatória em 6,12 e 24 horas. Também ocorreu diminuição do consumo de morfina e de seus efeitos adversos como náusea, vômito e prurido (LIU et al. 2017).

Também após histerectomia abdominal ou vaginal, foi observado o efeito analgésico pós-operatório da pregabalina assim como seu efeito poupador de opióide, de acordo com outra meta-análise com 1207 pacientes (WANG et al. 2017). JIANG et al. (2017) também concluíram a mesma ação analgésica da pregabalina em sua revisão sistemática, porém observaram falta de uniformidade quanto a dose específica para este efeito (JIANG et al. 2017).

Alguns estudos realizados em mastectomias utilizando a pregabalina em doses variadas (75 mg a 300 mg 12 horas ou 1 hora antes da cirurgia e por até 7 dias após mastectomia) concluíram também que esta droga tem efeito analgésico e poupador de opióides. Um desses estudos, usando pregabalina 75 mg 12 horas e 1 hora antes da cirurgia, comprovou a melhora da analgesia e poucos efeitos adversos (KIM et al. 2011).

MISHRIKY et al. (2015) concluíram que não há diferença de resposta em relação ao consumo de opióide quando a pregabalina é usada em dose única ou doses múltiplas, porém doses múltiplas de pregabalina seriam mais eficazes na analgesia (MISHRIKY et al. 2015)

Em 2016, no intuito de encontrar a melhor dose de pregabalina no pré-operatório para analgesia pós-operatória, um estudo concluiu que a dose única de 150 mg antes da cirurgia seria melhor quando comparada com placebo, 75 mg ou 300 mg da pregabalina. Pacientes que usaram o placebo ou a dose de 75 mg de pregabalina não tiveram redução no nível de dor após a cirurgia, porém nos pacientes que usaram 150 mg ou 300 mg, a analgesia foi significativamente maior nas primeiras horas após a cirurgia.

Contudo, efeitos adversos como tontura e sedação foram observados em pacientes que usaram 300mg de pregabalina. Portanto, a dose ideal de pregabalina, em dose única no pré-operatório seria de 150 mg que causa boa analgesia, poupa opióides e apresenta poucos efeitos adversos (HETTA et al. 2016).

Em mastectomia com ou sem linfadenectomia axilar foi utilizada a pregabalina 1 hora antes da cirurgia em 25 pacientes comparando com placebo em 24 outros pacientes. Todos receberam morfina e anti-inflamatório não-esteroidal (AINE) no período intraoperatório. Este estudo concluiu que há, realmente, analgesia pós-operatória sem efeitos adversos mas não houve diminuição do consumo de opióides (MANSOR e CHOY 2015).

Sabendo que 65% dos pacientes submetidos a mastectomia podem desenvolver dor crônica pós-cirúrgica (DCPC) e está relacionada com radioterapia pré-operatória, idade mais nova, linfadenectomia axilar e dor pós-operatória, alguns trabalhos pesquisaram a ação da gabapentina e da pregabalina na analgesia na DCPC. Entretanto, este efeito ainda permanece inconclusivo(RAI et al. 2017).

1.4 MAGNÉSIO

O magnésio (Mg) é o segundo íon intracelular mais importante depois do potássio e está envolvido em várias reações enzimáticas, sendo necessário para a mineralização óssea, relaxamento muscular e neurotransmissão. Ele é excretado pelo rim assim como o cálcio (Ca^{++}). Hipomagnesemia acarreta fraqueza muscular, tremor, parestesia, depressão, delírio, nistagmo e arritmias cardíacas por aumento do intervalo QT. O paciente com hipermagnesemia apresenta hipotonia, perda de reflexos musculares, sensação de calor e rubor quando administrado por via endovenosa, sonolência, fala arrastada, delírio, depressão respiratória, náusea, vômito e sede (CROSBY et al. 2013). O magnésio é um antagonista fisiológico natural do cálcio, regulando sua entrada para o espaço intracelular, através de efeito competitivo no canal de cálcio tipo-L, promove relaxamento muscular por redução da liberação da acetilcolina na junção neuromuscular, inibe a liberação de histamina pelos mastócitos, estimula a produção de óxido nítrico, e é um antagonista natural dos receptores NMDA.

Para os receptores NMDA serem estimulados é necessário que se liguem ao glutamato e que o magnésio se desloque. Desta forma, o cálcio entra no neurônio despolarizando-o, causando aumento da hiperalgesia se os estímulos à fibra-C forem mantidos (LUI e NG 2011). Por conseguinte, o aumento do magnésio impediria entrada de cálcio na célula causando analgesia.

Vários trabalhos desde a década de 90 pesquisaram sobre a ação analgésica do sulfato de magnésio como adjuvante no tratamento da dor pós-operatória, assim como sua provável ação como poupador de opióides. Essa ação analgésica ainda aparecia com resultados conflitantes nas pesquisas até 2013, com algumas conclusões positivas e outras negando a analgesia do magnésio. Entretanto, em uma meta-análise de 2013, aparentemente a primeira sobre o magnésio como adjuvante analgésico, concluiu-se que sob administração endovenosa em *bolus* ou *bolus* e infusão contínua ou apenas infusão contínua, esta droga causava diminuição do uso de opióides, diminuição do valor na Escala Visual Analógica (EVA) sem provocar alterações importantes em aparelho cardiovascular. Também não houve alteração no bloqueio neuromuscular da anestesia. A dose de magnésio em *bolus* variava de 30 a 50 mg.kg⁻¹ e a dose total quando associada a infusão contínua variava de 1,03 g a 23,5 g. As cirurgias envolvidas nessa revisão eram abdominais, histerectomias e ortopédicas (ALBRECHT et al. 2013).

De acordo com DE OLIVEIRA et al. (2013a), na meta-análise onde todos os trabalhos em cirurgias sob anestesia geral usaram magnésio por via endovenosa no período intraoperatório ou nos períodos intra e pós-operatório, o magnésio causou alívio da dor aguda pós-operatória de repouso na primeira hora e 24 horas depois, diminuiu o consumo de opióides e o tremor pós-operatório. Também, apesar de não ser o objetivo desta meta-análise, não foi observado efeito adverso significativo com o uso do magnésio .

Ainda na tentativa de provar esta ação adjuvante analgésica do magnésio, foi comparado o efeito de AINE, sulfato de magnésio e placebo no período pré ou pré e intraoperatório em cirurgia laparoscópica ginecológica sob anestesia geral. Neste estudo, a dose de sulfato de magnésio (20 mg.k^{-1} em *bolus* ao início da anestesia e infusão contínua no intra-operatório de $2 \text{ mg.k}^{-1}.\text{h}^{-1}$) foi menor que as relatadas em outros ensaios com a intenção de diminuir alguns efeitos adversos como sonolência ou aumento do tempo de bloqueio neuromuscular. Concluiu-se que, comparado ao placebo, o AINE e o magnésio causavam diminuição da EVA de forma semelhante mas a diminuição do consumo de opióides era maior no grupo dos pacientes que usaram o magnésio (SOUSA et al. 2016).

Uma outra meta-análise com magnésio administrado por via endovenosa no peri-operatório de cirurgias ortopédicas, gastrointestinal, urogenital e cardiovascular concluiu os mesmos resultados que outros estudos. Haveria, realmente, diminuição da dor em até 24 horas após a cirurgia e redução do consumo de opióides neste período sem eventos adversos (GUO et al. 2015).

Tem sido amplamente investigada esta ação analgésica em outras cirurgias com o magnésio sendo administrado por via oral, intratecal e intra-articular. Também há estudo em amigdalectomias em crianças, pois é uma cirurgia que causa muita dor e há a necessidade de uma abordagem multimodal para analgesia. Entretanto, o magnésio não se mostrou eficaz na analgesia nem na ação poupadora de opióides (BENZON et al. 2015).

A associação de dois bloqueadores de receptores NMDA, cetamina e magnésio foi utilizada por via endovenosa em *bolus* e infusão contínua em cirurgia para correção de escoliose que causa bastante dor pós-operatória mas não foi observada diminuição da EVA nem efeitos adversos. Entretanto, foi observado redução do consumo de opióides. Neste estudo, salientou-se a importância de observar alteração no tempo do bloqueio neuromuscular, pois o magnésio diminui a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, o que poderia potencializar o efeito dos relaxantes musculares em anestesia geral (JABBOUR et al. 2014).

Em estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo controlado em mastectomias utilizando magnésio (50 mg.k^{-1} no momento da indução anestésica e $15 \text{ mg.k}^{-1}\text{h}^{-1}$ até final da cirurgia) observou-se melhor recuperação pós-cirúrgica. Houve aumento da concentração de magnésio sanguíneo, atingindo o limite máximo dentro do intervalo considerado normal sem que os pacientes apresentassem efeito adverso importante. Foram confirmados os efeitos poupador de opióides e melhor analgesia pós-operatória em mastectomia (DE OLIVEIRA et al. 2013a).

2 JUSTIFICATIVA

Poucas publicações foram encontradas sobre o efeito analgésico do magnésio e da pregabalina poupando o uso de opióides em mastectomia com linfadenectomia axilar, e nenhum estudo comparativo ou associativo dessas duas drogas foi encontrado. Essas drogas são medicações de fácil manuseio, cujos eventos adversos são relatados como efeitos leves, no entanto, a pregabalina tem custo mais elevado e não possui programa de dispensação ambulatorial pelo Ministério da Saúde.

Esta pesquisa torna-se importante por ser o câncer de mama, doença mutilante e de prognóstico reservado, fazer parte do elenco das doenças de interesse da saúde pública e a mastectomia é procedimento cirúrgico de alta complexidade – cirurgia dolorosa, incapacitante e dependente de ambiência hospitalar e, portanto, qualquer nível maior de conforto a estes pacientes no pós-operatório imediato com menos dor, menos eventos adversos das drogas, menos uso de opióides e início precoce da reabilitação e menos tempo de internação hospitalar, considera-se um ganho do ponto de vista científico e assistencial.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar e comparar o efeito analgésico da pregabalina e do sulfato de magnésio no pós-operatório da mastectomia com linfadenectomia axilar no período de 24 horas.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar a frequência de náusea e/ou vômito com a associação de pregabalina e sulfato de magnésio no período de 24 horas do pós-operatório.
- Avaliar a frequência de sonolência com a associação de pregabalina e sulfato de magnésio no período de 24 horas do pós-operatório.
- Verificar a associação de possíveis transtornos de humor nos pacientes do estudo com a intensidade da dor no período de 24 horas do pós-operatório.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Ensaio clínico de tratamento, randomizado-controlado, paralelo, duplo-cego e com quatro braços.

4.2 LOCAL, ALOCAÇÃO DOS PACIENTES E TEMPO DO ESTUDO

A pesquisa foi realizada no Hospital Haroldo Juaçaba – Instituto do Câncer do Ceará, hospital de referência e tecnologia para assistência, pesquisa e ensino de patologias oncológicas, que inclui os serviços de Mastologia, que indica, realiza e acompanha cerca de oito mastectomias com linfadenectomia axilar por semana, o de Algologia, que atende todo tipo de dor crônica associada ao câncer e o serviço de Anestesiologia. Após a liberação da pesquisa pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP – CAAE: 30802414.0.0000.5528) (Anexo 1), a amostra estudada foi triada do ambulatório de mastologia, ou seja, dentre os pacientes que iriam se submeter a mastectomia com linfadenectomia axilar, e o estudo foi realizado no centro cirúrgico, prosseguindo na sala de recuperação e enfermarias de março de 2015 a novembro de 2017. Este ensaio clínico está registrado no

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) sob o número RBR-59m3sj.

4.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA DOS PACIENTES

4.3.1 Amostra

Baseado no estudo de EMAN et al. (2014), estimou-se necessário avaliar um total de 20 pacientes por grupo de estudo a fim de obter uma amostra que representasse com 80% de poder e 95% de confiança a hipótese nula deste trabalho.

4.3.2 Critérios de Inclusão

Foram incluídas 80 pacientes

- ✓ do sexo feminino;
- ✓ idade igual ou maior de 18 anos;
- ✓ com indicação de mastectomia com linfadenectomia axilar, sem reconstrução mamária no mesmo tempo cirúrgico;
- ✓ com estado físico compatível com classificação da *American Society of Anesthesiologist (ASA)* I e II (Anexo 2– ASA);
- ✓ que aceitaram assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 1 – TCLE);
- ✓ que não tinham apresentado intolerância a pregabalina e/ou magnésio previamente;
- ✓ não apresentavam história de alergia a cetoprofeno e/ou dipirona;

- ✓ não apresentavam história prévia de doença hepática ou renal, ou qualquer outra patologia que contraindicava o uso de pregabalina ou magnésio;
- ✓ não tinham consumido opióides 48h antes da cirurgia;
- ✓ não faziam uso de bloqueadores de canal de cálcio.

4.3.3 Critérios de Exclusão

Foram excluídas do estudo as pacientes que:

- ✓ apresentaram reação alérgica a dipirona, e/ou cetoprofeno, e/ou pregabalina e/ou sulfato de magnésio;
- ✓ apresentaram qualquer evento clínico que indicava interromper o procedimento como hipotensão ou bradicardia severa de difícil controle exceto por retirada da infusão do sulfato de magnésio.

4.4 PROTOCOLO DE PESQUISA

Passo 1 – Na sala de pré-anestesia do centro cirúrgico, as pacientes indicadas para mastectomia com linfadenectomia axilar foram abordadas pelo pesquisador que, após assinatura do TCLE (Apêndice 1), aplicou um questionário clínico-demográfico (Apêndice 2), para checar os critérios de inclusão, e o questionário SRQ-20 (Anexo 3), para rastrear possíveis transtornos de ansiedade e depressão, que podiam causar viés de confusão.

O SRQ-20 (*Self-Report Questionnaire*) é um questionário elaborado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) que ajuda a detectar transtornos

psicoemocionais como ansiedade ou depressão em pacientes e foi validado no Brasil em 1986 (DE SOÁREZ et al. 2007). Este questionário contém 20 perguntas com escala dicotômica (sim/não) para as respostas e, de acordo com a pontuação para as respostas positivas, reflete a suspeição de transtorno mental com ponto de corte 7 (GONÇALVES et al. 2008).

Passo 2 – Após randomização simples com envelopes opacos e selados e numerados sequencialmente, uma hora antes do ato cirúrgico, as pacientes foram distribuídas em quatro grupos de estudo, com vinte participantes em cada, da seguinte forma:

- ✓ grupo **GP (Pregabalina + Placebo)** recebeu pregabalina 150 mg, por via oral, 90 minutos antes do procedimento anestésico e 12 horas após a cirurgia e, durante o ato cirúrgico, recebeu soro fisiológico sem sulfato de magnésio.
- ✓ grupo **GM (Magnésio + Placebo)** recebeu placebo de pregabalina 90 minutos antes e 12 horas após a cirurgia e, na indução anestésica, recebeu sulfato de magnésio na dose de 50 mg/kg, endovenoso, com manutenção de 10 mg/kg/h.
- ✓ grupo **GP+M (Pregabalina + Magnésio)** recebeu pregabalina 150 mg por via oral 90 minutos antes do procedimento anestésico e 12 horas após a cirurgia e, na indução anestésica, recebeu sulfato de magnésio na dose de 50 mg/kg, endovenoso, com manutenção de 10 mg/kg/h.

- ✓ grupo **GC (Controle)** recebeu placebo de pregabalina 90 minutos antes e 12 horas após a cirurgia e , durante o ato cirúrgico, recebeu soro fisiológico sem sulfato de magnésio (Figura 1).

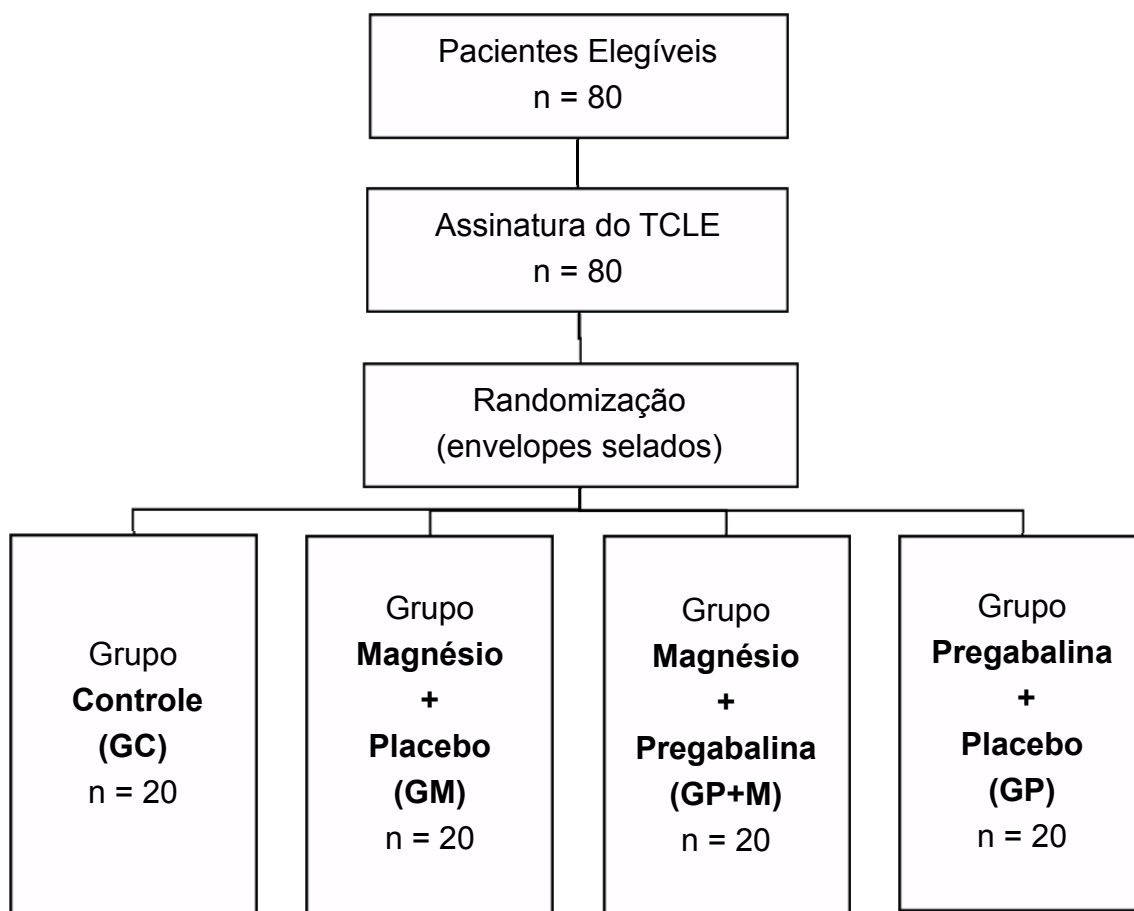


Figura 1 - Processo de Inclusão dos Pacientes na Pesquisa

Todos as oitenta pacientes selecionadas terminaram o presente estudo.

Neste estudo duplo cego, o pesquisador principal e as pacientes não tinham conhecimento da(s) droga(s) que estavam sendo testadas, sendo o anestesiolegista do serviço o único responsável pela manipulação das mesmas. Todas as pacientes foram submetidas ao mesmo planejamento anestésico, composto por: midazolam na dose de 0,03 mg/kg, endovenoso, 30 minutos antes da anestesia geral, seguida por propofol, fentanil, remifentanil, cisatracúrio e sevoflurano. As pacientes foram submetidas à anestesia geral balanceada. Na sala de cirurgia, após acesso venoso convencional, as pacientes foram monitoradas com cardioscópio em DII, oxímetro de pulso e medidas de pressão arterial não invasiva a cada cinco minutos. Após administração de oxigênio a 100% sob máscara durante 5 minutos, a indução da anestesia foi feita com propofol (2,0-2,5 mg/kg), fentanil (5 mcg/kg), remifentanil (0,03 mcg/k/h) e cisatracúrio (0,15 mg/kg) e a manutenção com sevoflurano. Fentanil e cisatracúrio, quando necessárias complementações, foram utilizados as doses de 2-4 mcg/kg e 0,02 mg/kg respectivamente. A dose total e o momento da última administração de fentanil foram registrados no final da cirurgia. Todas pacientes receberam dipirona 20 - 30 mg/kg e cetoprofeno 100 mg por via endovenosa após início da cirurgia.

Foi avaliado, no período intra-operatório, a necessidade do uso de relaxante muscular através de aceleromiógrafo, aparelho que monitora a transmissão e o bloqueio neuromuscular, com o teste de Sequência de

Quatro Estímulos (Train-of-four) (TOF). Também foram registradas qualquer outra alteração da pressão arterial (PA), oximetria de pulso, frequência cardíaca (FC) e capnografia.

A monitorização da transmissão neuromuscular pode determinar o início de ação e a duração clínica e farmacológica do bloqueador neuromuscular. A aplicação de quatro estímulos é feita em uma frequência de 2 Hz (quatro estímulos em dois segundos). O bloqueio pode ser avaliado pelo número de respostas musculares e por meio da relação entre a amplitude da quarta e da primeira respostas da sequência (proporção T4 /T1). No bloqueio neuromuscular, é observado progressivo decréscimo na amplitude de resposta, proporcional à profundidade do relaxamento. Valor de T4 /T1 > 0,7 sugere recuperação do diafragma (MURPHY 2006; FUCHS-BUDER et al. 2007; CARDOSO et al. 2016). No entanto, este valor do TOF não é suficiente para prevenir a aspiração de conteúdo gástrico pelo paciente. Quando o valor de T4/T1 é maior que 0,9, desaparece a dificuldade de deglutição, indicando ótima recuperação com mais segurança ao paciente.

Foram considerados aptos para extubação, sem risco de bloqueio neuromuscular residual e completa recuperação do bloqueio, todos os pacientes que atingiram o TOF > 0,9. O tempo de extubação, neste estudo, corresponde ao tempo de anestesia.

Passo 3 – Foi realizado acompanhamento pelo pesquisador durante o período de vinte e quatro horas após cirurgia, monitorando o estado do paciente 1 hora 12 horas e 24 horas, através de anamnese, questionário de

dor EVA (Anexo 4), evolução dos sintomas álgicos, necessidade de utilização de opióides e presença de complicações e/ou eventos adversos como náusea, vômito e sonolência.

A sonolência foi avaliada através da aplicação da Escala de Ramsay que detecta o nível de sedação dos pacientes. Nesta escala, grau 1 é dado para paciente que se encontra agitado; grau 2 ao tranquilo; grau 3 ao sonolento, mas que já atende aos comandos; grau 4 ao paciente que está dormindo, mas responde rapidamente ao estímulo sonoro vigoroso; grau 5 ao paciente dormindo que responde lentamente ao estímulo sonoro vigoroso e grau 6 ao paciente que se apresenta dormindo e não responde a nenhum estímulo (Anexo 5).

Para facilitar o cálculo estatístico, foi correlacionado a ausência ou presença de náusea ou vômito com pontos de 0 a 2, sendo zero a ausência desses sintomas 1 quando paciente sente náusea e 2 se apresenta vômito.

Todas pacientes receberam dipirona 1 g por via endovenosa de 6 em 6 horas no período pós-operatório até alta hospitalar e fizeram uso de tramadol 100 mg por via endovenosa, se solicitado, por motivo de dor e o horário desta medicação foi registrado para posterior avaliação.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados numéricos foram expressos em forma de média e desvio-padrão, analisados pelo teste de Kolmogorv-Smirnov e comparados por meio dos testes ANOVA-1-way ou ANOVA-2-way seguidos do pós-teste de Bonferroni (dados paramétricos) ou Kruskal-Wallis seguido do pós teste de Dunn (dados não paramétricos). Os dados categóricos foram expressos em forma de frequência absoluta e percentual e comparados por meio do teste do qui-quadrado. O software utilizado foi o *Statistical Packccage for the Social Sciences (SPSS)* versão 20,0 para Windows adotando uma confiança de 95%. O profissional que realizou o cálculo estatístico dos resultados também não tinha conhecimento das medicações usadas neste estudo.

5 RESULTADOS

Foram avaliadas 80 pacientes. Não houve desistência nem intercorrência que justificasse a exclusão de nenhuma das pacientes do presente estudo.

A média geral de idade foi de 56 anos e em média as pacientes tinham 62 kg e 152 cm de altura, com um IMC médio de 27. Não houve diferença significativa entre as médias de idade, peso, altura e IMC e a interação entre os fatores pregabalina e sulfato de magnésio não interferiu significativamente nessas variáveis (Tabela 1).

Tabela 1 - Características dos pacientes

Dados Clínicos (Características)	Magnésio - Pregabalina -	Magnésio + Pregabalina -	Magnésio + Pregabalina +	Magnésio - Pregabalina +	Geral	p- Valor ^a	p- Valor ^b
Idade (anos)	55,50±11,61	55,20±14,30	58,40±11,23	56,90±12,67	56,50±12,34	0,843	0,695
Peso (kg)	66,20±10,73	62,80±8,42	60,75±9,68	61,05±8,18	62,70±9,39	0,236	0,156
Altura (cm)	153,40±7,35	151,90±5,08	150,30±5,48	152,55±6,34	152,04±6,11	0,437	0,264
IMC	28,06±3,71	27,19±3,11	26,81±3,50	26,30±3,67	27,09±3,50	0,444	0,384

^aTeste ANOVA-1-way/Bonferroni; ^bTeste ANOVA-2-way/Bonferroni (média±DP).

A distribuição dos pacientes nos critérios ASA também não diferiu significativamente (p=0,360) (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes nos critérios ASA nos grupos estudados

ASA	Grupo				p-Valor
	Controle	Magnésio + Placebo	Pregabalina + Magnésio	Pregabalina + Placebo	
1	1 (5%)	5 (25%)	4 (20%)	3 (15%)	0,360
2	19 (95%)	15 (75%)	16 (80%)	17 (85%)	

Teste qui-quadrado (frequência absoluta e percentual).

Não houve diferença estatística na distribuição do estadiamento TNM dos pacientes nos quatro grupos do estudo (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes conforme estadiamento

	Total	Grupo				p-Valor
		Magnésio		Pregabalina + Magnésio	Pregabalina + Placebo	
		Placebo	+ Placebo			
T						
0	19 (23,8%)	6 (30%)	3 (15%)	4 (20%)	6 (30%)	0,791
1	25 (31,3%)	5 (25%)	5 (25%)	8 (40%)	7 (35%)	
2	31 (38,8%)	7 (35%)	11 (55%)	8 (40%)	5 (25%)	
3	3 (3,8%)	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	
4	2 (2,5%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	
N						
0	51 (63,8%)	14 (70%)	10 (50%)	14 (70%)	13 (65%)	0,566
1	19 (23,8%)	3 (15%)	7 (35%)	5 (25%)	4 (20%)	
2	8 (10%)	3 (15%)	2 (10%)	0 (0%)	3 (15%)	
3	2 (2,5%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)	

*Teste ANOVA/Bonferroni (média±DP).

A pontuação média do questionário SRQ-20, que detecta transtornos psicoemocionais, também não apresentou diferença entre os grupos estudados nem interação entre os fatores pregabalina e sulfato de magnésio (Tabela 4).

Tabela 4 - Pontuação Média do Questionário SRQ-20

Dados Clínicos	Magnésio - Pregabalina -	Magnésio + Pregabalina -	Magnésio + Pregabalina +	Magnésio - Pregabalina +	Geral	p-Valor ^a	p-Valor ^b
SQR 20	5,45±3,73	4,25±2,27	3,90±2,65	3,85±2,11	4,36±2,79	0,233	0,194

^aTeste ANOVA-1-way/Bonferroni; ^bTeste ANOVA-2-way/Bonferroni (média±DP).

Não houve diferença significativa no número de pacientes suspeitos e não suspeitos de transtorno psicoemocional entre os grupos ($p=0,416$) (Tabela 5).

Tabela 5 - Pacientes suspeitos e não suspeitos de apresentarem transtorno psicoemocional conforme SRQ-20

SRQ-20	Grupo				p-Valor
	Controle	Magnésio + Placebo	Pregabalina + Magnésio	Pregabalina + Placebo	
Não suspeito	15 (75%)	18 (90%)	18 (90%)	18 (90%)	0,416
Suspeito	5 (25%)	2 (10%)	2 (10%)	2 (10%)	

Teste qui-quadrado (frequência absoluta e percentual).

O tempo médio de anestesia foi de 117 minutos e os pacientes receberam 216 mcg de Fentanil e 30 ml de Sevoflurano. Não houve diferença estatisticamente significativa entre esses parâmetros nos quatro grupos de estudo. No grupo controle e no grupo tratado com pregabalina + placebo não houve administração de sulfato de magnésio, nos demais grupos não houve diferença significativa na quantidade de magnésio administrado. Em todos os pacientes foi usado apenas a dose inicial de relaxante muscular, cisatracúrio, sem dose adicional durante o procedimento

anestésico e todos atingiram TOF>0,9 antes do tempo de extubação (Tabela 6).

Tabela 6 - Característica da anestesia dos grupos

Dados Clínicos (Característica da anestesia)	Magnésio - Pregabalina -	Magnésio + Pregabalina -	Magnésio + Pregabalina +	Magnésio - Pregabalina +	Geral	p- Valor ^a	p- Valor ^b
Sulfato (mg)	0,00±0,00	4393,55±726,52	4223,60±815,32	0,00±0,00	2154,29±2233,87	<0,001	<0,001
Fentanil (mcg)	206,25±53,73	222,50±34,32	222,50±49,93	215,00±32,85	216,56±43,38	0,600	0,432
Sevoflurano(mL)	30,75±8,32	31,25±8,72	28,25±8,63	33,50±7,80	30,94±8,42	0,273	0,456
Tempo de anestesia (min)	124,50±26,70	117,75±24,95	115,50±28,42	114,00±26,39	117,94±26,44	0,613	0,513

^aTeste ANOVA-1-way/Bonferroni; ^bTeste ANOVA-2-way/Bonferroni (média±DP).

Com relação ao tempo para solicitação do primeiro analgésico, tramadol, a maioria dos pacientes fez uso do opióide nos primeiros 60 minutos após a cirurgia. No entanto, os grupos tratados com Pregabalina apresentaram maior frequência de pacientes fazendo uso de tramadol com mais de 60 minutos (n=6, 30,0%) que os grupos magnésio + placebo (n=3, 15,0%) e placebo (n=0, 0,0%) (p=0,044) (Tabela 7).

Tabela 7 - Tempo de 1ª solicitação de analgésico

	Grupo					p-Valor
	Total	Placebo	Magnésio + Placebo	Pregabalina + Magnésio	Pregabalina + Placebo	
Primeiro analgésico (tramadol)						
Até 60 minutos	65* (81,3%)	20* (100%)	17* (85%)	14 (70%)	14 (70%)	0,044
Mais de 60 minutos	15 (18,8%)	0 (0%)	3 (15%)	6* (30%)	6* (30%)	

Teste qui-quadrado (frequência absoluta e percentual).

A média geral de dor dos grupos Pregabalina + Magnésio e Pregabalina + Placebo foi significativamente menor que nos grupos Controle e Magnésio + Placebo após 1 hora. Da mesma forma a média geral de dor dos grupos Pregabalina + Magnésio e Pregabalina + Placebo foi significativamente menor que nos grupos Controle e Magnésio + Placebo após 12 horas. Após 24 horas a média de dor de todos os grupos foi semelhante (Tabela 8).

Tabela 8 - Escala de Dor

ESCALA NUMÉRICA	Controle	Magnésio + Placebo	Pregabalina + Magnésio	Pregabalina + Placebo	p-Valor
1 hora	6,00±2,49	4,00±2,53	1,45±2,33*	2,20±1,67*	<0,001
12 horas	0,80±1,01	1,80±2,84	0,10±0,45*	0,10±0,45*	<0,001
24 horas	0,25±0,72	0,00±0,00*	0,00±0,00*	0,00±0,00*	0,026

p<0,05 versus grupo controle; Teste Kruskal-Wallis (média±DP).

O número de pacientes apresentando dor ausente/fraca, isto é, EN de 0 a 3, no grupo Pregabalina + Magnésio foi significativamente maior que nos outros grupos após uma hora. Após 12 horas os grupos Pregabalina + Magnésio e Pregabalina + Placebo apresentaram maior número de pacientes com dor ausente/fraca que os grupos Controle e Magnésio + Placebo. Em 24 horas do pós-operatório, todos os pacientes de todos os grupos avaliados não apresentaram dor moderada/forte (Tabela 9, Figura 2).

Tabela 9 - Frequência de dor Fraca e Moderada/Forte nos grupos

Escala Numérica	Grupo				p-Valor
	Controle	Magnésio + Placebo	Pregabalina + Magnésio	Pregabalina + Placebo	
1 hora					
Fraca	0 (0%)	2 (10%)	11* (55%)	4 (20%)	<0,001
Moderada/Forte	20* (100%)	18* (90%)	9 (45%)	16* (80%)	
12 horas					
Fraca	11 (55%)	10 (50%)	19* (95%)	19* (95%)	<0,001
Moderada/Forte	9* (45%)	10* (50%)	1 (5%)	1 (5%)	
24 horas					
Fraca	20 (100%)	20(100%)	20(100%)	20(100%)	1,000
Moderada/Forte	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Teste qui-quadrado (frequência absoluta e percentual).

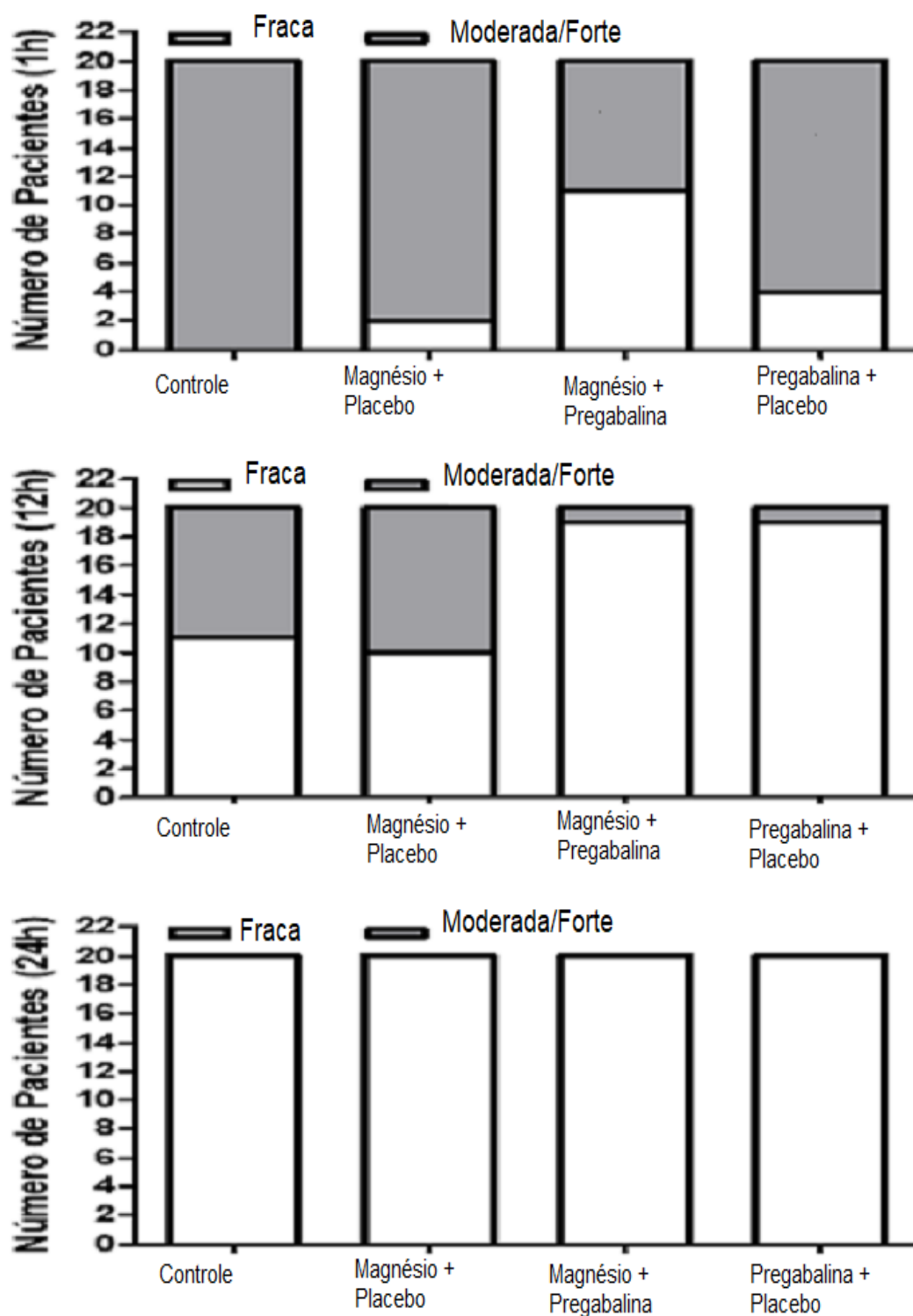


Figura 2 - Frequência de dor Leve e Moderada/Severa nos grupos estudados

Não houve diferença na frequência de pacientes apresentando náusea ou vômito após uma hora 12 horas ou 24 horas nos quatro grupos (Tabela 10).

Tabela 10 - Frequência de náusea/vômito nos grupos estudados

	Grupo				p-Valor
	Controle	Magnésio + Placebo	Pregabalina + Magnésio	Pregabalina + Placebo	
1 hora					
0 (nenhum)	8 (40%)	13 (65%)	17 (85%)	14 (70%)	0,061
1 (náusea)	6 (30%)	5 (25%)	2 (10%)	5 (25%)	
2 (vômito)	6 (30%)	2 (10%)	1 (5%)	1 (5%)	
12 horas					
0 (nenhum)	20 (100%)	18 (90%)	20 (100%)	19 (95%)	0,283
1 (náusea)	0 (0%)	2 (10%)	0 (0%)	1 (5%)	
2 (vômito)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
24 horas					
0 (nenhum)	20 (100%)	20 (100%)	18 (90%)	20 (100%)	0,104
1 (náusea)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
2 (vômito)	0 (0%)	0 (0%)	2 (10%)	0 (0%)	

Teste qui-quadrado (frequência absoluta e percentual).

Também não houve diferença nos escores de sono entre os quatro grupos nos tempos de uma hora 12 h e 24 h (Tabela 11).

Tabela 11 - Frequência de sonolência nos grupos estudados

Ramsay	Grupo				p-Valor
	Controle	Magnésio + Placebo	Pregabalina + Magnésio	Pregabalina + Placebo	
1 hora					
1	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0,251
2	17 (85%)	17 (85%)	19 (95%)	20 (100%)	
3	1 (5%)	3 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	
4	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
6	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
12 horas					
1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,000
2	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	
3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
6	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
24 horas					
1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,000
2	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	
3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
6	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Teste qui-quadrado (frequência absoluta e percentual).

Sabendo que pacientes que obtiveram pontuação acima de 7 no questionário SRQ-20 eram suspeitos de apresentar transtorno psicoemocional e poderiam elevar a nota na escala EN da avaliação da dor, comparamos estes pacientes suspeitos e não suspeitos com a intensidade de dor referida em cada momento avaliado.

A presença ou ausência de suspeição de transtorno psicoemocional não interferiram na frequência e intensidade de dor pós-operatória nos quatro grupos experimentais em nenhum dos momentos avaliados (Tabela 12).

Tabela 12 - Suspeição de transtorno psicoemocional e Frequência de dor nos grupos estudados

EN	SRQ 20 1h			SRQ 20 12h			SRQ 20 24h		
	Não suspeito	Suspeito	p-Valor	Não suspeito	Suspeito	p-Valor	Não suspeito	Suspeito	p-Valor
Controle									
Fraca	0 (0%)	0(0%)	1,000	8 (53,3%)	3 (60%)	0,604	15(100%)	5 (100%)	1,000
Moderada/Forte	15 (100%)	5 (100%)		7 (46,7%)	2 (40%)		0 (0%)	0 (00%)	
Magnésio + Placebo									
Fraca	2 (11,1%)	0 (0%)	0,805	8 (44,4%)	2 (100%)	0,237	18 (100%)	2 (100%)	1,000
Moderada/Forte	16 (88,9%)	2 (100%)		10(55,6%)	0 (0%)		0 (0%)	0(0%)	
Pregabalina + Magnésio									
Fraca	11 (61,1%)	0 (0%)	0,189	17 (94,4%)	2 (100%)	0,900	18 (100%)	2 (100%)	1,000
Moderada/Forte	7 (38,9%)	2 (100%)		1 (5,6%)	0 (0%)		0(0%)	0 (0%)	
Pregabalina + Placebo									
Fraca	18 (100%)	2 (100%)	1,000	18 (100%)	2 (100%)	1,000	18 (100%)	2 (100%)	1,000
Moderada/Forte	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

6 DISCUSSÃO

A boa analgesia pós-operatória é uma questão primordial de interesse de toda equipe cirúrgica, pois, a dor causa resposta fisiológica adversa que pode comprometer o resultado operatório e desenvolver dor crônica nos pacientes. A dor crônica pode surgir em, aproximadamente, 30% dos pacientes submetidos à mastectomia, toracotomia e amputações (LOVICH-SAPOLA et al. 2015).

A analgesia pode iniciar no período pré-operatório e deve se estender por todo pós-operatório quando se fizer necessária. LADHA et al. (2016) recomendam a analgesia multimodal utilizando AINE, opióides, anticonvulsivantes, gabapentinóides e outras drogas que ajam em diferentes momentos da condução da dor.

O uso de não-opióides, como coadjuvantes na analgesia, com diminuição da utilização dos opióides é defendido por alguns autores para otimizar a analgesia e diminuir efeitos adversos dos opióides que levam ao aumento do tempo de internação dos pacientes.

Vários estudos indicam que a dor pós-operatória da mastectomia é moderada ou severa, e várias formas de analgesia têm sido utilizadas (FERREIRA LASO et al. 2014).

Em estudo de coorte de 2013, analisando a intensidade da dor pós-operatória de várias cirurgias, foi concluído que mastectomia com ou sem

linfadenectomia axilar causa dor de moderada intensidade no primeiro dia após a cirurgia (GERBERSHAGEN et al. 2013).

Em sua dissertação de doutorado, Gerbershagen, avalia a importância do tipo de cirurgia em diferentes sítios cirúrgicos, do tempo operatório, gênero e idade dos pacientes, entre outros fatores e a intensidade da dor e, até mesmo, a possibilidade de desenvolvimento de dor crônica pós-operatória.

Há várias recomendações, em diversos países, para o tratamento da dor pós-operatória de acordo com o procedimento cirúrgico específico. Dentre esses trabalhos, pode-se citar o projeto PROSPECT. O PROSPECT é um *web site* público que informa as recomendações para o manejo da dor de cirurgias específicas baseadas em evidências. Para mastectomias com ou sem linfadenectomia axilar, o PROSPECT recomenda uso de gabapentinóides, AINE, paracetamol e opióides (KEHLET et al. 2007).

Neste ensaio, de acordo com os resultados do grupo controle, onde não foi utilizado pregabalina nem sulfato de magnésio, foi concluído que a dor causada pela mastectomia com linfadenectomia é de intensidade moderada e/ou forte na primeira hora de pós-operatório e sendo de fraca intensidade após 24 horas, apesar da utilização de dipirona, cetoprofeno e tramadol quando solicitado.

As doses de pregabalina desse estudo foram escolhidas devido a diversos relatos na literatura.

SARAKATSIANOU et al. (2013) usaram pregabalina na dose de 300 mg 12 horas e 1 hora antes de colecistectomia sob anestesia geral e

concluíram que houve melhor analgesia, porém os pacientes apresentaram tontura e aumento do tempo de extubação (SARAKATSIANOU et al. 2013). Em outro estudo, (SAGIT et al. 2013) afirmaram que a dose única de pregabalina 75 mg ou 150 mg, antes da cirurgia, seria suficiente para analgesia pós-operatória de septoplastia, também sob anestesia geral, sem apresentar os efeitos adversos relatados por SARAKATSIANOU et al. (2013) e SAGIT et al. (2013). No entanto, os pacientes que usaram pregabalina 75 mg, tiveram escore EVA elevado no tempo de 12 horas após cirurgia, sugerindo que a dose de 150 mg de pregabalina seria mais eficiente. Semelhante conclusão foi relatada por (BEKAWI et al. 2014), porém a pregabalina foi usada na dose de 150 mg antes e após colecistectomia laparoscópica sob anestesia geral. Outros dois ensaios realizados em pacientes submetidos a mastectomia, utilizaram pregabalina em doses de 75 mg 150 mg e 300 mg e concluíram que a dose de 75 mg causa boa analgesia (KIM et al. 2011), mas a dose de 150 mg parece ser a ideal, pois quando comparada com placebo e as outras doses , proporciona boa analgesia sem causar efeitos adversos.

Neste estudo, a avaliação da analgesia foi realizada considerando a escala numérica de onze pontos e o tempo em que foi solicitada a primeira dose de analgésico (esse não apresentou diferença estatística entre os grupos). Foi observada, então, a boa analgesia da pregabalina com escore de dor abaixo de 4 somente a partir da avaliação realizada 12 horas após a cirurgia, pois na primeira hora de avaliação apenas 4 pacientes atingiram valor abaixo de 4. Contudo, quando associamos a pregabalina ao sulfato de

magnésio, a analgesia na primeira hora foi adequada, não atingindo escore acima de 3 na escala da dor.

Este achado é semelhante ao do estudo de EMAN et al. (2014), que demonstra que a boa analgesia da pregabalina só foi observada a partir de 4 horas após extubação. O escore da dor do grupo que usou pregabalina na primeira hora foi de ± 7 , e escore abaixo de 4 nos momentos avaliados posteriormente.

O tempo decorrido desde a administração da pregabalina até o momento da primeira avaliação da dor foi de aproximadamente 4 horas (240 minutos). O pico de concentração plasmática da pregabalina é de 60 minutos e sua meia-vida de eliminação, de 276 minutos (KIM et al. 2011). Isto indica que, no momento da primeira avaliação, a concentração plasmática de pregabalina já está diminuindo e pode não ser suficiente para causar tão boa analgesia. Na avaliação de 12 horas, um grande número de pacientes já está com menos dor, pois o controle demonstra este fato, e recebem a segunda dose de pregabalina neste mesmo momento. Parece ter havido um maior tempo de ação da pregabalina em alguns pacientes, pois no grupo do uso isolado de pregabalina, a grande maioria apresenta dor fraca ou ausente igualando ao grupo pregabalina + magnésio.

Também, AHISKALIOGLU et al. (2016) mostraram que, em cirurgia de mandíbula, o uso pré-operatório de pregabalina 150 mg provocou analgesia nas primeiras 24h com escore de dor abaixo de 4. Na maioria desses estudos, os pacientes usaram a analgesia controlada (PCA) com opióides e assim os pesquisadores conseguiam avaliar a sua quantidade

utilizada no tempo determinado. O consumo de opióides foi bem menor no grupo dos pacientes que usaram pregabalina.

A cerca do consumo de tramadol, este ensaio concluiu que o uso de pregabalina como adjuvante na analgesia da mastectomia com linfadenectomia axilar tem ação poupadora de opióide na primeira hora do pós-operatório.

O uso do magnésio como adjuvante na analgesia pós-operatória também tem sido bem pesquisado e, em duas importantes meta-análises de 2013, foi concluído que havia ação analgésica estatisticamente significativa nas horas iniciais (até 4 horas) após cirurgia e, em alguns casos, também era observada analgesia tardia, aproximadamente 24 horas no pós-operatório. O magnésio foi usado em doses variadas e em momentos diferentes, como demonstram alguns trabalhos onde foram administradas doses de magnésio no pré, intra e/ou pós-operatório. Essas doses variam de 30 a 50 mg.kg⁻¹ antes da indução da anestesia , acompanhadas ou não de infusão contínua de até 23,5 g (ALBRECHT et al. 2013; DE OLIVEIRA et al. 2013b). Neste presente estudo, utilizamos a dose de 50 mg.kg⁻¹ à indução da anestesia e infusão contínua de 10 mg.k⁻¹.h⁻¹ , não diferindo dos estudos em questão, sendo uma média das doses estudadas que proporcionavam boa analgesia e poucos efeitos colaterais.

Usando a mesma dose de magnésio deste estudo, porém apenas no período pós-operatório imediato, (ARIKAN et al. 2016) concluíram que há boa analgesia nas primeiras 48 horas após cirurgia e diminuição do consumo de opióide neste mesmo período (ARIKAN et al. 2016).

Na meta-análise de GUO et al. (2015), concluíram que a analgesia do sulfato de magnésio ocorre em cirurgias ortopédicas, cardiovasculares e urogenitais, diminuindo o escore de dor EVA, principalmente após 6 horas do término da cirurgia.

A área anatômica da cirurgia deste estudo, mama, é diferente do sítio cirúrgico avaliado por GUO et al. (2015) e este fator pode ser o motivo de não termos encontrado o mesmo resultado de sua meta-análise.

Uma meta-análise, em 2013, avaliou a ação analgésica e outros efeitos do magnésio por via sistêmica em pacientes submetidos a anestesia geral, e concluiu que proporcionava boa analgesia nos pacientes em repouso. Também foi observado que o magnésio causava diminuição do consumo de opióide no pós-operatório mas não alterava significativamente o tempo da primeira solicitação de analgésico. No entanto, nesta meta-análise, alguns estudos utilizavam magnésio nos períodos intra-operatório e pós-operatório e outros estudos o utilizavam apenas no período intra-operatório. Essa heterogeneidade pode interferir na interpretação desses resultados secundários, mas não interferiu na avaliação da analgesia, pois nas duas formas de utilização do magnésio a dor pós-operatória foi bem menor (DE OLIVEIRA et al. 2013b).

Os tipos de cirurgias diferentes, provavelmente é o motivo de não encontrarmos o mesmo resultado que a literatura. Talvez o consumo de opióides no intra-operatório tenha sido menor nos grupos que utilizaram magnésio, no entanto, esse não foi o objeto desse estudo.

Outra questão observada neste ensaio clínico foi a frequência de efeitos adversos da pregabalina e do sulfato de magnésio. Dentre estes, podemos citar sonolência, hipotensão, bradicardia, náusea e vômito.

Neste ensaio, os efeitos colaterais como náusea e vômito e sonolência não diferiram entre os grupos em nenhum momento da avaliação, ao contrário ao que foi encontrado na meta-análise realizada por (MISHRIKY et al. (2015), em que a pregabalina diminui a incidência de náusea e vômito e nas doses única ou múltiplas de 300 mg pode causar sedação. Esse fato pode ser relacionada a dose utilizada no presente estudo.

O estudo de EMAN et al. (2014) relata, utilizando a escala de Ramsay, que a avaliação do sono não mostrou diferença significativa entre o grupo que utilizou pregabalina na mesma dosagem desse estudo (150 mg) e no grupo que recebeu placebo.

Um fator também a ser discutido é o efeito de potencialização dos bloqueadores musculares promovido pelo sulfato de magnésio.

Na revisão sistemática de RODRIGUEZ-RUBIO et al. (2016), com 12 ensaios clínicos e diferentes relaxantes musculares (vecurônio, cisatracúrio, rocurônio e atracúrio), foi relatado que a duração clínica desses relaxantes aumentou em aproximadamente 1,88 minutos, quando utilizado sulfato de magnésio na indução e/ou manutenção da anestesia.

RYU et al. (2016), em ensaio clínico com 74 pacientes, concluíram que a analgesia do sulfato de magnésio em 24 horas do pós-operatório é efetiva em gastrectomia laparoscópica em doses semelhantes a usada neste

presente ensaio. Também observaram que a facilidade de manuseio de instrumental cirúrgico na cavidade abdominal, foi significativamente melhor nos pacientes que usaram o sulfato de magnésio, não necessitando de dose suplementar de relaxante muscular, mas o TOF > 0,9 foi atingido em tempo, estatisticamente, semelhante.

Apesar de não ser objetivo deste estudo, também observamos que o tempo de extubação dos pacientes foi semelhante entre todos os grupos e todos os pacientes já tinham atingido o TOF > 0,9 sem aumentar o tempo da anestesia. Vale ressaltar que o tempo de cirurgia de aproximadamente 120 minutos foi bem maior que o tempo médio de ação clínica do cisatracúrio de 50 minutos (KISOR e SCHMITH 1999), além de ter sido utilizado, em todas as pacientes, apenas uma única dose à indução da anestesia.

Sabendo que pacientes com ansiedade ou depressão podem referir dor mais forte quando comparados aos pacientes submetidos a mesma cirurgia, mas que não têm esses fatores (SUFFEDA et al. 2016), utilizamos o SRQ-20 (*Self-Report Questionnaire*), questionário da OMS, como ferramenta para ajudar a detectar transtornos psicoemocionais como ansiedade ou depressão nessas pacientes.

Em todos os grupos estudados, não foi detectado que a suspeição de transtorno psicoemocional teria valor preditivo para dor pós-operatória de mastectomia com linfadenectomia axilar. Esta conclusão é semelhante a do estudo de (ALVES et al. 2013) que também utilizou o SRQ-20 como instrumento para pesquisar transtornos mentais em pacientes que foram submetidos a cirurgia para tratamento de câncer de mama. Entretanto, esta

conclusão difere de GUL et al. (2015) que demonstra que a ansiedade em pacientes submetidas a mastectomia eleva níveis de dor no pós-operatório. GUL et al. (2015) usaram o STAI (Inventário de Estado-Traço de Ansiedade) como instrumento para detectar ansiedade nos pacientes estudados. A diferença do instrumento utilizado para detecção de ansiedade na pesquisa de GUL et al. (2015) e do presente ensaio pode ser o motivo da conclusão divergente.

Deve ser considerado que a comparação do consumo de opióide entre os grupos no pós-operatório é de grande valor para dar mais robustez a estudos, mas seria necessário o uso de analgesia controlada pelo paciente (APC), porém o material utilizado para esta finalidade nem sempre é disponível em todos os hospitais.

A intensidade da dor referida pelas pacientes não teve a influência do transtorno psicoemocional das mesmas, possivelmente por ser um estudo realizado no universo de um país de média renda, onde as pacientes têm a necessidade urgente de voltar a suas atividades laborativas.

Um fator limitante deste ensaio é a sua realização em apenas um local, apesar de ser um hospital de referência regional para o tratamento de câncer.

Outra observação importante a ser feita é a dificuldade de quantificar a dor, mesmo utilizando os instrumentos cientificamente comprovados, pois, a dor é uma sensação pessoal e, portanto, muitas variáveis interferem na sua percepção.

7 CONCLUSÃO

A associação de sulfato de magnésio e pregabalina causa boa analgesia na primeira hora do pós-operatório de mastectomia com linfadenectomia axilar. O uso isolado de pregabalina ou sulfato de magnésio não melhora a analgesia dessas pacientes nesta primeira hora. Em 12 horas do pós-operatório, tanto a associação de sulfato de magnésio com pregabalina como o uso isolado de pregabalina promovem analgesia satisfatória, no entanto o sulfato de magnésio usado isoladamente não causou boa analgesia. Em 24 horas do pós-operatório o uso isolado de pregabalina, o uso isolado de sulfato de magnésio e a associação de sulfato de magnésio e pregabalina foram eficazes na analgesia, de forma semelhante. A pregabalina usada isoladamente ou associada ao magnésio diminui o uso de opióide na primeira hora do pós-operatório. Não foi observado aumento da frequência de náusea, vômito nem sonolência com o uso desta associação. A suspeição de transtorno psicoemocional também não demonstrou interferir em alteração do escore de dor da escala numérica.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahiskalioglu A, Ince İ, Aksoy M, Yalcin E, Ahiskalioglu EO, Kilinc A. Effects of a single-dose of pre-emptive pregabalin on postoperative pain and opioid consumption after double-jaw surgery: a randomized controlled trial. **J Oral Maxillofac Surg** 2016; 74:53.e1-7.

Albrecht E, Kirkham KR, Liu SS, Brull R. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta analysis. **Anaesthesia** 2013; 68:79-90.

Alves ML, Vieira JE, Mathias LA, Gozzani JL. Preoperative coping mechanisms have no predictive value for postoperative pain in breast cancer. **Rev Bras Psiquiatr** 2013; 35:364-8.

American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. **Anesthesiology** 2012; 116:248-73.

Argoff CE. Recent management advances in acute postoperative pain. **Pain Pract** 2014; 14:477-87.

Arikan M, Aslan B, Arikan O, Horasanlı E, But A. Comparison of the effects of magnesium and ketamine on postoperative pain and morphine consumption: a double-blind randomized controlled clinical study. **Acta Cir Bras** 2016; 31:67-73

Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. **Cell** 2009; 139:267-84.

Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, pharmacology, side effects, and serotonin syndrome: a review. **Pain Physician** 2015; 18:395-400.

Bekawi MS, El Wakeel LM, Al Taher WM, Mageed WM. Clinical study evaluating pregabalin efficacy and tolerability for pain management in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. **Clin J Pain** 2014; 30:944-52.

Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. **Epilepsia** 2004; 45:13-8.

Benzon HA, Shah RD, Hansen J, et al. The Effect of systemic magnesium on postsurgical pain in children undergoing tonsillectomies: a double blinded, randomized, placebo-controlled trial. **Anesth Analg** 2015; 121:1627-31.

Brennan TJ. Pathophysiology of postoperative pain. **Pain** 2011; 152:S33-40.

Bruhn J, Scheffer GJ, van Geffen GJ. Clinical application of perioperative multimodal analgesia. **Curr Opin Support Palliat Care** 2017; 11:106-111.

Brunton LM, Laporte DM. Use of gabapentin and pregabalin for hand surgery patients. **J Hand Surg Am** 2012; 37:1486-8.

Burke SM, Shorten GD. Perioperative pregabalin improves pain and functional outcomes 3 months after lumbar discectomy. **Anesth Analg** 2010; 110:1180-5.

Cardoso MVP, Andrade MAV; Melo JAV, Rocha WC, Resende FA, Amorim AVC. Bases da monitorização neuromuscular. **Rev Med Minas Gerais** 2016; 26:S34-S8.

Crosby V, Elin RJ, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Magnesium. **J Pain Symptom Manage** 2013; 45:137-44.

da Costa Vieira RA, Biller G, Uemura G, Ruiz CA, Curado MP. Breast cancer screening in developing countries. **Clinics (Sao Paulo)** 2017; 72:244-53.

De Oliveira GS, Bialek J, Fitzgerald P, Kim JY, McCarthy RJ. Systemic magnesium to improve quality of post-surgical recovery in outpatient segmental mastectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Magnes Res** 2013a; 26:156-64.

De Oliveira GS Jr, Castro-Alves LJ, Khan JH, McCarthy RJ. Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Anesthesiology** 2013b; 119:178-90.

de Soárez PC, Kowalski CC, Ferraz MB, Ciconelli RM. [Translation into Brazilian Portuguese and validation of the Work Limitations Questionnaire]. **Rev Panam Salud Publica** 2007; 22:21-8.

Eipe N, Penning J, Yazdi F, Mallick R, et al. Perioperative use of pregabalin for acute pain-a systematic review and meta-analysis. **Pain** 2015; 156:1284-300.

Eman A, Bilir A, Beyaz S. The effects of preoperative pregabalin on postoperative analgesia and morphine consumption after abdominal hysterectomy. **Acta Medica Mediterranea** 2014; 30:481-5.

Ferreira Laso L, Lopez-Picado A, Lamata L, et al. Postoperative analgesia by infusion of local anesthetic into the surgical wound after modified radical mastectomy: a randomized clinical trial. **Plast Reconstr Surg** 2014; 134:862e-70e.

Fredheim OM, Borchgrevink PC, Kvarstein G. [Post-operative pain management in hospitals]. **Tidsskr Nor Laegeforen** 2011; 131:1772-6.

Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, et al. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. **Acta Anaesthesiol Scand** 2007; 51:789-808.

Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. **Anesthesiology** 2013; 118:934-44.

Gonçalves DM, Stein AT, Kapczinski F. [Performance of the Self-Reporting Questionnaire as a psychiatric screening questionnaire: a comparative study with Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR]. **Cad Saude Publica** 2008; 24:380-90.

Gul A, Ustundag H, Andsoy II, Kalkanli S. Anxiety and pain in surgically treated breast cancer patients. **Asian Pac J Cancer Prev** 2015; 16:4261-4.

Guo BL, Lin Y, Hu W, et al. Effects of systemic magnesium on post-operative analgesia: is the current evidence strong enough? **Pain Physician** 2015; 18:405-18.

Hetta DF, Mohamed MA, Mohammad MF. Analgesic efficacy of pregabalin in acute postmastectomy pain: placebo controlled dose ranging study. **J Clin Anesth** 2016; 34:303-9.

Ishida K, Kawamata T, Tanaka S, Shindo T, Kawamata M. Calcitonin gene-related peptide is involved in inflammatory pain but not in postoperative pain. **Anesthesiology** 2014; 121:1068-79.

Jabbour HJ, Naccache NM, Jawish RJ, et al. Ketamine and magnesium association reduces morphine consumption after scoliosis surgery: prospective randomised double-blind study. **Acta Anaesthesiol Scand** 2014; 58:572-9.

Jiang HL, Huang S, Song J, Wang X, Cao ZS. Preoperative use of pregabalin for acute pain in spine surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Medicine (Baltimore)** 2017; 96:e6129.

Jin HC, Keller AJ, Jung JK, Subieta A, Brennan TJ. Epidural tezampanel, an AMPA/kainate receptor antagonist, produces postoperative analgesia in rats. **Anesth Analg** 2007; 105:1152-9.

Johannsen M, Frederiksen Y, Jensen AB, Zachariae R. Psychosocial predictors of posttreatment pain after nonmetastatic breast cancer treatment: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. **J Pain Res** 2017; 11:23-36.

Kim SY, Song JW, Park B, Park S, An YJ, Shim YH. Pregabalin reduces post-operative pain after mastectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. **Acta Anaesthesiol Scand** 2011; 55:290-6.

Kisor DF, Schmith VD. Clinical pharmacokinetics of cisatracurium besilate. **Clin Pharmacokinet** 1999; 36:27-40.

Ladha KS, Patorno E, Huybrechts KF, Liu J, Rathmell JP, Bateman BT. Variations in the use of perioperative multimodal analgesic therapy. **Anesthesiology** 2016; 124:837-45.

Lam DM, Choi SW, Wong SS, Irwin MG, Cheung CW. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain under different surgical categories: a meta-analysis. **Medicine (Baltimore)** 2015; 94:e1944.

Lee BL, Liedke PE, Barrios CH, Simon SD, Finkelstein DM, Goss PE. Breast cancer in Brazil: present status and future goals. **Lancet Oncol** 2012; 13:e95-e102.

Liu B, Liu R, Wang L. A meta-analysis of the preoperative use of gabapentinoids for the treatment of acute postoperative pain following spinal surgery. **Medicine (Baltimore)** 2017; 96:e8031.

Lovich-Sapola J, Smith CE, Brandt CP. Postoperative pain control. **Surg Clin North Am** 2015; 95:301-18.

Lui F, Ng KF. Adjuvant analgesics in acute pain. **Expert Opin Pharmacother** 2011; 12:363-85.

Mansor SH, Choy CY. Effect of preoperative oral pregabalin on postoperative pain after mastectomy. **Middle East J Anaesthesiol** 2015; 23:63-8.

Manzoni M. Dor pós-operatória: preditores de dor pós-operatória crônica. In: Cavalcanti IL, Cunha LBP, Abrão MA, Sarmento RFO, editores. **Tópicos de anestesia e dor**. Rio de Janeiro: SAERJ; 2011. p.31.

McCartney CJ, Nelligan K. Postoperative pain management after total knee arthroplasty in elderly patients: treatment options. **Drugs Aging** 2014; 31:83-91.

Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. **Br J Anaesth** 2015; 114:10-31.

Mochizuki T, Yano K, Ikari K, et al. Tramadol hydrochloride/acetaminophen combination versus non-steroidal anti-inflammatory drug for the treatment of

perioperative pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, open-label clinical trial. **J Orthop Sci** 2016; 21:625-9.

Murphy GS. Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in the postoperative period. **Minerva Anestesiol** 2006; 72:97-109.

Na HS, Oh AY, Koo BW, Lim DJ, Ryu JH, Han JW. Preventive analgesic efficacy of nefopam in acute and chronic pain after breast cancer surgery: a prospective, double-blind, and randomized trial. **Medicine (Baltimore)** 2016; 95:e3705.

Ozgenicil E, Yalcin S, Tuna H, Yorukoglu D, Kecik Y. Perioperative administration of gabapentin 1,200 mg day⁻¹ and pregabalin 300 mg day⁻¹ for pain following lumbar laminectomy and discectomy: a randomised, double-blinded, placebo-controlled study. **Singapore Med J** 2011; 52:883-9.

Post ZD, Restrepo C, Kahl LK, van de Leur T, Purtill JJ, Hozack WJ. A prospective evaluation of 2 different pain management protocols for total hip arthroplasty. **J Arthroplasty** 2010; 25:410-5.

Rai AS, Khan JS, Dhaliwal J, et al. Preoperative pregabalin or gabapentin for acute and chronic postoperative pain among patients undergoing breast cancer surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **J Plast Reconstr Aesthet Surg** 2017; 70:1317-1328.

Rodríguez-Rubio L, Solis Garcia Del Pozo J, Nava E, Jordán J. Interaction between magnesium sulfate and neuromuscular blockers during the perioperative period: a systematic review and meta-analysis. **J Clin Anesth** 2016; 34:524-34.

Ryu JH, Koo BW, Kim BG, et al. Prospective, randomized and controlled trial on magnesium sulfate administration during laparoscopic gastrectomy:

effects on surgical space conditions and recovery profiles. **Surg Endosc** 2016 Nov; 30:4976-4984.

[SBED] Sociedade Brasileira para Estudo da Dor. **II Consenso Nacional de dor oncológica**. São Paulo: Grupo Editorial Moreira Junior: 2011. Tratamento não-farmacológico da dor oncológica; p.92-106.

Sagit M, Yalcin S, Polat H, Korkmaz F, Cetinkaya S, Somdas MA. Efficacy of a single preoperative dose of pregabalin for postoperative pain after septoplasty. **J Craniofac Surg** 2013; 24:373-5.

Sandadi S, Rock DT, Orr JW, Valea FA. Breast diseases: detection, management, and surveillance of breast disease. In: Lentz GM, Lobo RA, Gershenson DM, Katz VL, editors. **Comprehensive gynecology**. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2012. p.294-328.e1.

Sarakatsianou C, Theodorou E, Georgopoulou S, Stamatiou G, Tzovaras G. Effect of pre-emptive pregabalin on pain intensity and postoperative morphine consumption after laparoscopic cholecystectomy. **Surg Endosc** 2013; 27:2504-11.

Smyj R, Wang X. P, Han F. Tramadol hydrochloride. **Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol** 2013; 38:463-94.

Sousa AM, Rosado GM, Neto Jde S, Guimarães GM, Ashmawi HA. Magnesium sulfate improves postoperative analgesia in laparoscopic gynecologic surgeries: a double-blind randomized controlled trial. **J Clin Anesth** 2016; 34:379-84.

Stahl SM, Porreca F, Taylor CP, Cheung R, Thorpe AJ, Clair A. The diverse therapeutic actions of pregabalin: is a single mechanism responsible for several pharmacological activities? **Trends Pharmacol Sci** 2013; 34:332-9.

Suffeda A, Meissner W, Rosendahl J, Guntinas-Lichius O. Influence of depression, catastrophizing, anxiety, and resilience on postoperative pain at the first day after otolaryngological surgery: a prospective single center cohort observational study. **Medicine (Baltimore)** 2016; 95:e4256.

Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin-calcium channel alpha2-delta [Cavalpha2-delta] ligands. **Pain** 2009; 142:13-6.

Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. **Yale J Biol Med** 2010; 83:11-25.

Wang YM, Xia M, Shan N, et al. Pregabalin can decrease acute pain and postoperative nausea and vomiting in hysterectomy: A meta-analysis. **Medicine (Baltimore)** 2017; 96:e7714.

Warrier S, Tapia G, Goltsman D, Beith J. An update in breast cancer screening and management. **Womens Health (Lond)** 2016; 12:229-39.

Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques: a review. **JAMA Surg** 2017; 152:691-7.

Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. **J Clin Nurs** 2005; 14:798-804.

Anexo 1 - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



A.C. Camargo
Cancer Center

Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP

São Paulo, 04 de fevereiro de 2016.

À

Dra. Giane Nakamura

Aluno: José Nilson Fortaleza de Araújo (Doutorado - DINTER - FAP/ICC)

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. C17/16

“O efeito analgésico da pregabalina e do sulfato de magnésio no pós-operatório da mastectomia com linfadenectomia maxilar”.

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 02/02/2016, **fomaram conhecimento e aprovaram** a realização do projeto em referência.

Atenciosamente,

Dr. Jefferson Luiz Gross
1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 2 - Classificação de risco ASA

ESTADO FÍSICO	DESCRIÇÃO
ASA I	Paciente sadio sem alterações orgânicas
ASA II	Paciente com alteração sistêmica leve ou moderada causada pela doença cirúrgica ou doença sistêmica
ASA III	Paciente com alteração sistêmica grave de qualquer causa com limitação funcional
ASA IV	Paciente com alteração sistêmica grave que representa risco de vida
ASA V	Paciente moribundo que não é esperado sobreviver sem cirurgia
ASA VI	Paciente doador de órgãos
E	Condição de emergência

Anexo 3 - Questionário SRQ-20

NOME

Responda às seguintes perguntas a respeito da sua saúde.

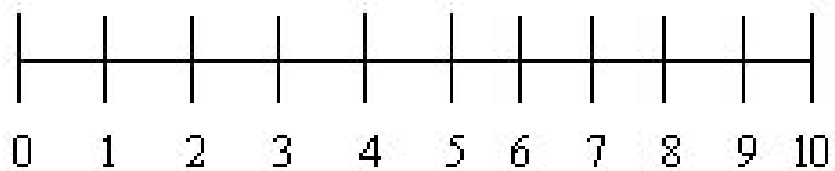
1. Tem dores de cabeça freqüentes? () SIM [1] () NÃO [0]
2. Tem falta de apetite? () SIM [1] () NÃO [0]
3. Dorme mal? () SIM [1] () NÃO [0]
4. Assusta-se com facilidade? () SIM [1] () NÃO [0]
5. Tem tremores de mão? () SIM [1] () NÃO [0]
6. Sente-se nervoso(a), tenso(a) ou preocupado(a)? () SIM [1] () NÃO [0]
7. Tem má digestão? () SIM [1] () NÃO [0]
8. Tem dificuldade para pensar com clareza? () SIM [1] () NÃO [0]
9. Tem se sentido triste ultimamente? () SIM [1] () NÃO [0]
10. Tem chorado mais do que de costume? () SIM [1] () NÃO [0]
11. Encontra dificuldades para realizar com satisfação suas atividades diárias?
() SIM [1] () NÃO [0]
12. Tem dificuldades para tomar decisões? () SIM [1] () NÃO [0]
13. Tem dificuldades no serviço (seu trabalho é penoso, causa sofrimento)?
() SIM [1] () NÃO [1]
14. É incapaz de desempenhar um papel útil em sua vida? () SIM [1] () NÃO [0]
15. Tem perdido o interesse pelas coisas? () SIM [1] () NÃO [0]
16. Sente-se uma pessoa inútil, sem préstimo? () SIM [1] () NÃO [0]
17. Tem tido idéias de acabar com a vida () SIM [1] () NÃO [0]
18. Sente-se cansado(a) o tempo todo? () SIM [1] () NÃO [0]
19. Tem sensações desagradáveis no estômago? () SIM [1] () NÃO [0]
20. Cansa-se com facilidade? () SIM [1] () NÃO [0]

TOTAL:

NOME RESPONSÁVEL PELA APLICAÇÃO DO TESTE

DATA

Anexo 4 - Escala Visual Analógica



0 – SEM DOR

1, 2, 3 – DOR LEVE

4, 5, 6 – DOR MODERADA

7, 8, 9 – DOR SEVERA

10 – DOR INSUPORTÁVEL

Anexo 5 - Escala de sedação de RAMSAY

Grau 1: paciente ansioso, agitado;

Grau 2: cooperativo, orientado, tranqüilo;

Grau 3: sonolento, atendendo aos comandos;

Grau 4: dormindo, responde rapidamente ao estímulo glabellar ou ao estímulo sonoro vigoroso;

Grau 5: dormindo, responde lentamente ao estímulo glabellar ou ao estímulo sonoro vigoroso;

Grau 6: dormindo, sem resposta

Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre Esclarecido-TCLE

Você está sendo convidado a participar do estudo **“O EFEITO ANALGÉSICO DA PREGABALINA E DO SULFATO DE MAGNÉSIO NO PÓS-OPERATÓRIO DAMASTECTOMIA COM LINFADENECTOMIA AXILAR”**, o qual tem como objetivo comparar e associar o efeito analgésico da pregabalina e do sulfato de magnésio no pós-operatório da mastectomia com linfadenectomia axilar.

Esclareço:

- Todos pacientes receberão a mesma medicação para diminuir a dor no pós-operatório, tramadol, já utilizada frequentemente nessas cirurgias.
- Você poderá ser escolhido para fazer o uso de outra medicação, além do tramadol, para diminuir a dor pós-operatória. Esta medicação poderá ser o sulfato de magnésio ou a pregabalina ou as duas associadas. Essas medicações serão administradas antes, durante e depois da cirurgia.
- Essas medicações podem causar efeitos colaterais como sonolência, náusea/vômito e tontura
- Você será interrogado antes e depois da cirurgia no período de 24 horas a cerca da dor e dos efeitos colaterais.
- As informações coletadas na entrevista serão utilizadas para os objetivos específicos da pesquisa: avaliar a analgesia das drogas acima citadas e a incidência dos eventos adversos relacionadas a elas.
- As informações ficarão em sigilo e que seu anonimato será preservado.
- Nenhum procedimento colocará em risco a sua saúde, sendo o estudo composto de coleta de dados em um formulário e acesso ao prontuário hospitalar.
- Você poderá ter todas as informações que quiser e poderá não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento/ tratamento.

- Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro, mas terá a garantia de que todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade. Sua identidade não aparecerá em qualquer momento neste estudo pois será identificado com um número.
- Você terá acesso ao profissional responsável pela pesquisa para esclarecimentos e/ou desistência da participação: Dr. José Nilson Fortaleza de Araújo, no 3º andar do Hospital Haroldo Juaçaba – ICC, R. Papi Júnior 1222 – Rodolfo Teófilo, Fortaleza-CE, telefone 99851123, assim como poderá entrar em contato com o CEP do mesmo hospital, através dos fones _____.
- Sua participação, que é voluntária, é importante nesta pesquisa, pois contribuirá para a sociedade no intuito de melhorar a qualidade da assistência médica.

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecida, compreendi para que serve este estudo e qual o procedimento que serei submetida. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios deste estudo. Entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará meu tratamento. Sei que meu nome não será divulgado e que não terei despesas nem receberei dinheiro para participar deste estudo.

Fortaleza, _____ de _____ de 201

Assinatura do voluntário ou digital _____

Assinatura da testemunha _____

Dr. José Nilson Fortaleza de Araújo

Apêndice 2 - Protocolo de Pesquisa

Número de entrada _____

1. IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

RG: _____ Idade: _____ anos

Sexo: Masc. Fem. Peso: _____ kg Altura: _____ m

Telefone: _____ Celular: _____ Endereço: _____

2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Paciente do sexo feminino que será submetida a mastectomia com linfadenectomia.

3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Doença renal ou hepática ou qualquer outra doença que contra-indique o uso de sulfato de magnésio e/ou pregabalina além de pacientes que se submeterão a reconstrução mamaria no mesmo tempo cirúrgico e que se submeterem a quimioterapia ou radioterapia previamente, intolerância a essas duas medicações e consumo de opióide 48 horas antes da cirurgia. Uso de bloqueador de canal de cálcio.

4. GRUPO DE TRATAMENTO

4.1. Grupo 1 4.2. Grupo 2 4.3. Grupo 3 4.4. Grupo 4

5. PROCEDIMENTO ANESTÉSICO

Os pacientes serão submetidos à anestesia geral balanceada. Na sala de cirurgia, após acesso venoso convencional, os pacientes serão monitorados com cardioscópio em DII, oxímetro de pulso e medidas de pressão arterial não invasiva a cada cinco minutos. Após administração de oxigênio a 100% sob máscara durante 5 minutos, a indução da anestesia será feita com propofol (2,0-2,5 mg/kg), fentanil (5 mcg/kg), remifentanil (0,03mcg/k/h) e cisatracúrio (0,15 mg/kg) e a manutenção com sevoflurano. Fentanil e cisatracúrio, quando necessários, serão utilizados nas doses de 2-4 mcg/kg e 0,02 mg/kg respectivamente. A dose total e o momento da última administração de fentanil serão registrados no final da cirurgia. Midazolam de 1 a 5 mg será oferecida no pré-operatório.

5.1. SRQ-20 – pontuação _____

5.2. Início do procedimento anestésico _____

5.3. Momento da administração da pregabalina _____

5.4 Momento da administração de sulfato de magnésio _____

5.5 quantidade total de sulfato de magnésio _____

5.6. Fim do procedimento anestésico _____

6. UTILIZAÇÃO DE MEDICAÇÕES NO INTRA-OPERATÓRIO

6.1. Fentanil Dose total _____

Momento da última administração _____

6.2. _____ Cisatracúrio _____ dose:

6.3 TOF horário de mudança do TOF necessitando usar RNM : 2 _____
3 _____

6.4. Sevoflurano: total _____

6.5. Outros _____ Dose _____

Por que? _____

7. INTENSIDADE DA DOR

7.1. Intensidade da dor após 1 hora da cirurgia _____

7.2 Intensidade da dor após 12 horas da cirurgia e administração de 150 mg de pregabalina _____

7.3 Intensidade da dor após 24 horas da cirurgia _____

(A escala utilizada para mensuração da dor será a escala numérica verbal, na qual zero é ausência de dor; 1-3 dor fraca; 4-6 dor moderada; 7-9 dor forte e 10, dor insuportável)

7.2. Momento da primeira solicitação de analgésico _____

(_____ minutos após término da cirurgia)

7.3. Consumo de analgésico nas primeiras 24 horas _____

8. DADOS VITAIS

Dado/Horas	SRPA (1h)	Enfermaria 12h	Enfermaria 24h
PA (mmHg)			
FC (bpm)			
FR (ipm)			
Temperatura			

PA=Pressão Arterial; FC=Freqüência cardíaca; FR=Freqüência respiratória.

9. COMPLICAÇÕES E INTERCORRÊNCIAS APRESENTADAS NO PERÍODO PERIOPERATÓRIO

() Náusea e vômito 1h (0) (1) (2)

() Náusea e vômito 12h (0) (1) (2)

() Náusea e vômito 24h (0) (1) (2)

(Grau 0 - nenhum; grau 1 – náusea; grau 2: vômito)

Tratamento: Metoclopramida 10 mg intravenoso. Caso haja persistência dos sintomas, utilizar ondansetrona 4 mg intravenoso.

() sonolência 1h (1) (2) (3) (4) (5) (6)

() sonolência 12h (1) (2) (3) (4) (5) (6)

() sonolência 24h (1) (2) (3) (4) (5) (6)

Grau 1: paciente ansioso, agitado;

Grau 2: cooperativo, orientado, tranqüilo;

Grau 3: sonolento, atendendo aos comandos;

Grau 4: dormindo, responde rapidamente ao estímulo glabellar ou ao estímulo sonoro vigoroso;

Grau 5: dormindo, responde lentamente ao estímulo glabellar ou ao estímulo sonoro vigoroso;

Grau 6: dormindo, sem resposta

() Outro _____

Conduta: _____

10. PACIENTE FINALIZOU O ESTUDO?

() Sim() Não Por que? _____

OBSERVAÇÕES: (outras medicações)

FORTALEZA, DE DE 201 .