



A.C. Camargo Cancer Center

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

Curso de Pós-Graduação em Ciências da Fundação Antônio Prudente

Área de Oncologia

BLOQUEIO EPIDURAL TORÁCICO COMPARADO A MORFINA
ENDOVENOSA NO TRATAMENTO DA DOR NA SÍNDROME PÓS-
EMBOLOGIZAÇÃO HEPÁTICA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO
CONTROLADO

Pós-graduando: Michael Madeira de La Cruz Quezada

Nível: Doutorado

Orientador: Giane Nakamura

São Paulo

2023

Rua Professor Antônio Prudente 211 • São Paulo – SP • CEP 01509-900

(11) 2189-5000 • www.accamargo.org.br

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Quezada, Michael Madeira de La Cruz

Bloqueio epidural torácico comparado a morfina endovenosa no tratamento da dor na síndrome pós-embolização hepática: ensaio clínico randomizado controlado / Michael Madeira de La Cruz Quezada – São Paulo, 2023.

72p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:

Oncologia.

Orientadora: Giane Nakamura

Descritores: 1. Anestesia epidural/ Epidural anesthesia 2. Quimioembolização terapêutica/ Therapeutic chemoembolization 3. Dor Pós-Operatória/ Postoperative pain 4. Neoplasias Hepáticas/ Liver neoplasms 5. Analgesia Controlada pelo Paciente/ Patient controlled analgesia

FOLHA DE APROVAÇÃO

Michael Madeira de La Cruz Quezada

Doutorado

Aprovado em: 23/02/2023

Banca Examinadora

Orientador: Giane Nakamura

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Charles Edouard Zurstrassen

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: José Oswaldo de Oliveira Júnior

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Fernanda Bono Fukushima

Instituição: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho

Membro da banca: Mariana Fontes Lima Neville

Instituição: Universidade Federal de São Paulo

“Sem dúvida, este foi o maior risco que corri: não partir.”

Amyr Klink

À Mariana e ao Pedro, que muitas vezes deixaram de ter minha atenção plena e algumas vezes adiaram planos em família, mas que sempre fizeram todo o esforço valer a pena, e sem eles nada no mundo teria sentido.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Dra. Giane Nakamura, que acredita em seus alunos muitas vezes mais do que nós o fazemos, que sempre esteve disponível para discutir à exaustão a melhor idéia de projeto, o método, as dúvidas e tudo mais que fosse necessário para que este trabalho se tornasse realidade e tivesse relevância para quem mais importa, o paciente.

Agradeço ao Dr. Eduardo Joaquim Giroud tanto por promover as condições necessárias para a realização do projeto quanto pela disponibilização do tempo necessário para cumprir as atividades curriculares exigidas pelo programa de pós-graduação.

Agradeço a todos os anestesiólogos do departamento de anestesiologia do A.C.Camargo Cancer Center, os quais, ainda que atribulados diante do perfil complexo de pacientes no ambiente no qual o projeto foi desenvolvido, cumpriram exemplarmente o protocolo do estudo.

Agradeço ao Dr. Jorge Mitsunaga Junior, que foi o responsável por fazer eu entender a importância de realizar o doutorado e contribuir cientificamente com o nosso departamento. Além disso, foi um dos maiores entusiastas do projeto.

Agradeço ao Dr. Charles Edouard Zurstrassen, e à equipe de radiologia intervencionista, que imediatamente entenderam o potencial de relevância em benefício ao paciente que o projeto poderia trazer e não hesitaram em autorizar a realização do estudo em seu ambiente de trabalho.

Agradeço à equipe de enfermagem do setor de radioterapia do A.C.Camargo Cancer Center, principalmente pela atuação na sala de recuperação pós-anestésica, onde, além de exercerem papel central na aplicação do estudo, sempre deram o melhor cuidado possível aos pacientes.

Agradeço aos estatísticos Vinícius Calsavara e Barbara Beltrame Bettim, pela excelente análise estatística, desde o planejamento do estudo até a sua finalização.

Agradeço ao Dr. Alex Madeira, que sempre foi avesso ao medíocre. Desde o início da minha formação como anesthesiologista ajudou-me da melhor forma possível, apresentando os caminhos de progresso na especialidade, mas sempre fez questão que eu os trilhasse por conta própria. Ofereceu a mínima ajuda necessária, nada mais além do que o indispensável. Esse método foi fundamental para o meu crescimento profissional, afinal de contas não é possível carregar pessoas uma vida inteira, cada um de nós deve aprender a caminhar com as próprias pernas.

Agradeço aos pacientes do A.C.Camargo Cancer Center, pois o principal objetivo deste trabalho foi trazer benefício a vocês, tratar a dor e efeitos não desejados, muitas vezes intrínsecos da batalha contra o câncer.

RESUMO

Quezada MMC. **Bloqueio epidural torácico comparado a morfina endovenosa no tratamento da dor na síndrome pós-embolização hepática: ensaio clínico randomizado controlado.** São Paulo; 2023. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: A embolização e a quimioembolização transarterial hepática são procedimentos cirúrgicos usados para tratar pacientes com tumores hepáticos de origem primária e metastática, entretanto causam dor importante no período pós-operatório. O objetivo do estudo foi comparar o bloqueio epidural torácico à morfina endovenosa no tratamento da dor na síndrome pós-embolização hepática. **Métodos:** Foram randomizados 50 casos de pacientes submetidos a embolização transarterial hepática, os quais foram alocados em dois grupos: grupo morfina endovenosa (GV), submetido a uma dose de morfina na sala operatória; e o grupo bloqueio epidural torácico (GE), submetido a bloqueio epidural de injeção única. Todos os pacientes utilizaram analgesia endovenosa controlada pelo paciente no período pós-operatório. Foram analisados no estudo o consumo de morfina endovenosa no período pós-operatório, a dor aferida pela escala numérica verbal (ENV), o tempo de internação hospitalar, a incidência de náuseas, vômitos, prurido, retenção urinária, depressão respiratória e sonolência. **Resultados:** Não houve diferença do consumo médio de morfina e da ENV no período pós-operatório imediato. No primeiro dia pós-operatório o consumo médio de morfina no GV foi de 6.3 mg vs. 0.45 mg no GE, $p < 0.01$. A ENV no GV foi de 3.77 vs. 0.82 no GE, $p < 0.01$. O consumo médio de morfina no período pós-operatório no GV foi de 6.91mg vs. 0.5mg no GE, $p < 0.01$. Apenas dois pacientes do GE ficaram internados por mais de um dia, enquanto no GV oito pacientes receberam alta hospitalar a partir do segundo dia pós-operatório, entretanto não houve diferença estatisticamente significativa do tempo de internação hospitalar. Prurido foi observado em 18.2% dos pacientes do GE, e não houve ocorrência no GV, $p=0.04$. **Conclusões:** O bloqueio epidural torácico foi superior à morfina endovenosa no tratamento da dor na síndrome pós-embolização hepática. **Palavras-chave:** Anestesia epidural, quimioembolização terapêutica, dor pós-operatória, neoplasias hepáticas e analgesia controlada pelo paciente.

ABSTRACT

Quezada MMC. [Thoracic epidural block compared to intravenous morphine in the treatment of pain in hepatic post-embolization syndrome: a randomized controlled clinical trial]. São Paulo; 2023. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Background: Hepatic transarterial embolization and chemoembolization are surgical procedures used to treat patients with hepatic tumors of primary and metastatic origin, however they cause significant pain in the postoperative period. The objective of the study was to compare thoracic epidural block with intravenous morphine in the treatment of pain in hepatic post-embolization syndrome. **Methods:** A total of 50 patients undergoing hepatic transcatheter arterial embolization were randomized and allocated into two groups: intravenous morphine group (IG) underwent to a morphine dose in the operating room; and thoracic epidural block group (EG) underwent to a single-shot epidural injection. All patients used intravenous patient-controlled analgesia (PCA) in postoperative period. Intravenous morphine consumption in the postoperative period, pain measured by the numerical rating scale (NRS), length of hospital stay, nausea, vomiting, pruritus, urinary retention, respiratory depression and drowsiness were analyzed. **Results:** There was no difference in the mean morphine consumption and NRS in the immediate postoperative (IPO) period. On postoperative day 1, the IG mean morphine consumption was 6.3 mg vs. 0.45 mg in EG, $p < 0.01$. NRS in IG was 3.77 vs. 0.82 in EG, $p < 0.01$. Morphine consumption in post-operative period in IG was 6.91 mg vs. 0.5 mg in EG, $p < 0.01$. Only two patients in the EG were hospitalized for more than one day, while in the GV eight patients were discharged from the second postoperative day, however there was no statistically significant difference in the length of hospital stay. Pruritus was observed in 18.2% of EG patients and none in the IG, $p = 0.04$. **Conclusions:** Thoracic epidural block was superior to intravenous morphine in the treatment of pain in hepatic post embolization syndrome. **Keywords:** Epidural anesthesia, therapeutic chemoembolization, postoperative pain, liver neoplasms and patiente controlled analgesia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estadiamento e tratamento do CHC de acordo com os critérios da BCLC.....
Figura 2	Escala analógica visual, escala numérica verbal e escala verbal...11
Figura 3	Fluxograma CONSORT 2010 (<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>)26
Figura 4	Consumo médio de morfina na internação hospitalar.....34

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1	Protocolo da reversão do bloqueio neuromuscular com sugammadex.....	18
Tabela 2	Características do paciente e da embolização entre os grupos.....	27
Tabela 3	Frequência dos tipos tumorais de acordo com a classificação histopatológica.....	28
Tabela 4	Comparação dos sinais vitais entre os grupos.....	28
Tabela 5	Análise da utilização de vasopressor (efedrina e/ou metaraminol) a qualquer momento da cirurgia.....	29
Tabela 6	Análise do consumo médio de morfina na internação com as características do paciente e da embolização.....	30
Tabela 7	Análise de correlação entre idade, tamanho do tumor e consumo de morfina no período pós-operatório.....	30
Tabela 8	Análise do escore médio da ENV com as características do paciente e da embolização.....	31
Tabela 9	Análise de correlação entre idade, tamanho do tumor e ENV.....	32
Tabela 10	Dor no período pós-operatório	32

Tabela 11	Consumo médio de morfina no período pós-operatório.....	33
Tabela 12	Tempo de internação hospitalar.....	33
Tabela 13	Comparação de dor clinicamente significativa (ENV>4) entre os grupos.....	34
Tabela 14	Comparação de efeitos adversos entre os grupos.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1DPO	<i>Primeiro dia pós-operatório</i>
BCLC	<i>Barcelona clinic liver cancer</i>
CHC	Carcinoma hepatocelular
DEB	<i>Drug-eluting beads</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ENV	Escala numérica verbal
EPOIHCC	<i>Expert Panel Opinion on Interventions in Hepatocellular Carcinoma</i>
EV	Endovenoso
FC	Frequência cardíaca
ACP	Analgesia controlada pelo paciente
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
SPEH	Síndrome pós-embolização hepática
POI	Período pós-operatório imediato
SpO2	Saturação periférica de oxigênio
SRPA	Sala de recuperação pós-anestésica
TAE	Embolização transarterial hepática (<i>Transarterial embolization</i>)
TACE	Quimioembolização transarterial hepática (<i>Transarterial chemoembolization</i>)
UTI	Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Neoplasia hepática.....	1
1.2 Embolização e quimioembolização transarterial hepática.....	1
1.3 Síndrome pós-embolização hepática (SPEH).....	4
1.4 Inervação hepática.....	6
1.5 Bloqueio epidural vs. analgesia endovenosa.....	8
1.6 Escala analógica visual, escala numérica verbal e escala verbal de dor.....	9
2 OBJETIVO.....	12
2.1 Objetivo primário.....	12
2.2 Objetivo secundário.....	12
3 JUSTIFICATIVA.....	13
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	14
4.1 Critérios de inclusão.....	14
4.2 Critérios de não inclusão.....	14
4.3 Critérios de exclusão.....	14
4.4 Amostragem.....	15
4.5 Randomização e alocação.....	16
4.6 Protocolo de anestesia das intervenções.....	17
4.7 Variáveis analisadas.....	19
4.8 Definição dos momentos.....	21
4.9 Analgesia endovenosa controlada pelo paciente.....	22
4.10Aferição da ENV e do consumo de morfina.....	23
4.11 Análise estatística.....	24
5 RESULTADOS.....	25
6 DISCUSSÃO	36

7 CONCLUSÃO..... 40

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 41

ANEXOS

- Anexo 1** Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa
- Anexo 2** Classificação de Child-Turcotte-Pugh
- Anexo 3** Escala de capacidade funcional pelo *performance status* – *Eastern Cooperative Oncology Group*
- Anexo 4** Classificação TNM do CHC pela *American Joint Commission on Cancer 8th edition staging system*
- Anexo 5** Comprovante de submissão de trabalho na Revista Plos One

APÊNDICES

- Apêndice 1** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- Apêndice 2** Instrumento de coleta de dados pré-operatório
- Apêndice 3** Instrumento de coleta de dados intra-operatório
- Apêndice 4** Instrumento de coleta de dados SRPA
- Apêndice 5** Instrumento de coleta de dados período pós-operatório

1 INTRODUÇÃO

1.1 NEOPLASIA HEPÁTICA

As neoplasias hepáticas primárias e metastáticas têm grande prevalência mundialmente. Câncer colorretal é o segundo tipo de neoplasia maligna mundialmente mais comum, 25% desses pacientes tem metástase hepática no diagnóstico e outros 50% desenvolverão dentro de 5 anos (GUO et al. 2017). O carcinoma hepatocelular (CHC) é a 5ª neoplasia maligna mais comum e lidera como a 3ª causa de morte relacionada a câncer (YAZICI et al. 2014), enquanto o câncer de mama é a causa mais comum entre as mulheres, e as metástases, inclusive as hepáticas, são a causa da morte em quase todos os casos (YOUULDEN et al. 2012). Devido à relevância do tema, a embolização transarterial hepática tem aumentado sua importância, visto que é uma opção terapêutica eficaz no controle da evolução da doença e dos seus sintomas, com aumento da sobrevida.

1.2 EMBOLIZAÇÃO E QUIMIOMBOLIZAÇÃO TRANSARTERIAL HEPÁTICA

A embolização e a quimioembolização transarterial hepática são procedimentos cirúrgicos usados para tratar pacientes com tumores hepáticos de origem primária e metastática. A embolização transarterial hepática (TAE) tem sido usada desde a década de 1970 para tratar pacientes com CHC (TADAVARTHY et al. 1974; WHEELER et al. 1979). A técnica consiste no preenchimento do suprimento vascular arterial do tumor alvo com agente embolizante. Os agentes embolizantes podem ser temporários, como o Gelfoam, ou permanentes, que dentre os mais utilizados destaca-se as microesferas de álcool polivinílico. A quimioembolização transarterial hepática (TACE) é um semelhante, no qual adiciona-se quimioterápico a um vetor, que carrega o agente quimioterápico e também tem efeito embolizante. Tradicionalmente o óleo de semente de papoula tem sido utilizado como vetor, contudo, recentemente, ele tem sido substituído por um agente mais moderno, conhecido como drug-eluting beads (DEB), o qual é composto por micropartículas esféricas de mesma dimensão ou com variação controlada do tamanho, proporcionando mais precisão e previsibilidade na dinâmica do fluxo sanguíneo. Doxorrubicina, irinotecano, cisplatina e mitomicina C são exemplos de quimioterápicos utilizados atualmente em TACE (TALENFELD et al. 2014).

Na TACE a embolização do suprimento vascular tumoral leva à necrose isquêmica do tumor e bloqueia o fluxo do quimioterápico para a circulação sistêmica, proporcionando melhor difusão locorregional da dose administrada pelo tumor alvo, e permitindo alcançar maiores concentrações terapêuticas tissulares do fármaco, que de outra forma não poderiam ser atingidas de forma sistêmica. Desta forma, a técnica maximiza o efeito antitumoral do fármaco e diminui a sua toxicidade.

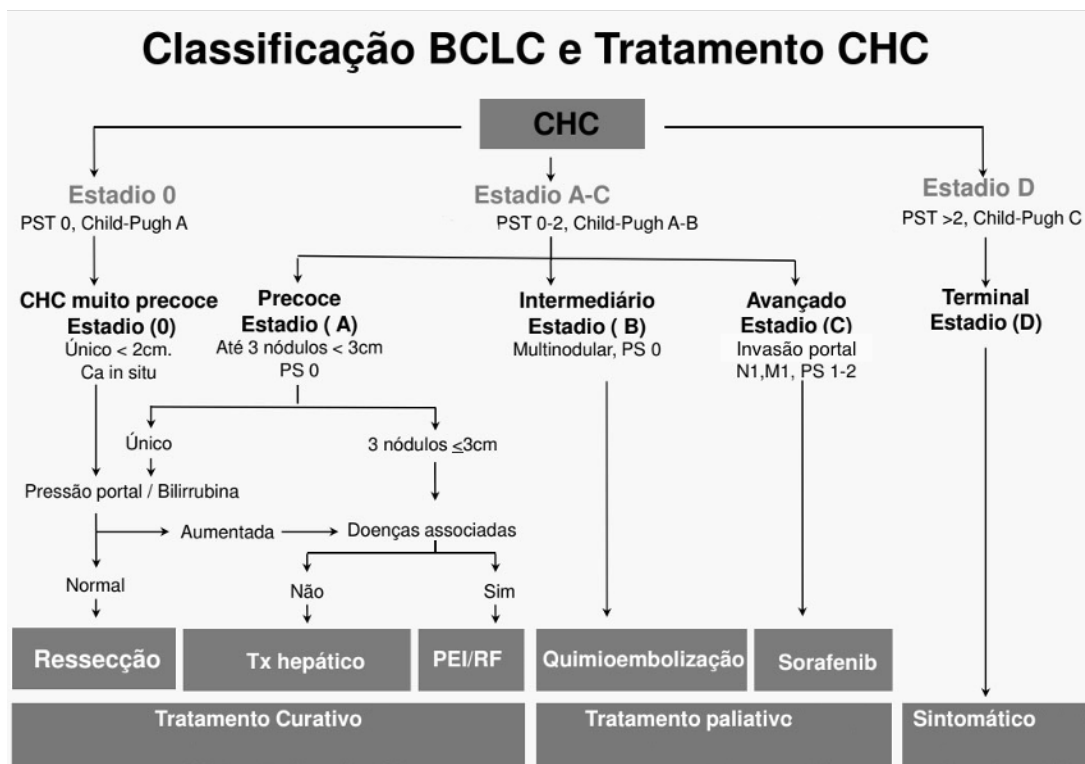
Ao contrário da maioria dos outros órgãos, o fígado tem vascularização dupla via artéria hepática e veia porta. O fluxo sanguíneo hepático é composto de 75% pela veia porta e 25% pela artéria hepática, contudo o conteúdo de oxigênio do sangue da veia porta é menor, apresenta saturação de hemoglobina em torno de 50 a 85% a depender do jejum e alimentação, e por este motivo a oferta hepática de oxigênio não apresenta a mesma proporção que o fluxo sanguíneo hepático. A artéria hepática e a veia porta contribuem cada uma com 50% da oferta de oxigênio hepático. De forma interessante as neoplasias malignas hepáticas têm suprimento vascular predominantemente arterial, possibilitando a isquemia seletiva do tecido tumoral. (BREEDIS e YOUNG 1954)(EIPPEL et al. 2010).

Atualmente, a literatura apresenta indicação da TACE para diversos tipos de tumor, tanto primário hepático, CHC e colangiocarcinoma (YAZICI et al. 2014), quanto metástases hepáticas de outros sítios como os tumores colorretais, mama, melanoma uveal e tumores neuroendócrinos (PUIPPE et al. 2015). Sua eficácia em carcinoma hepatocelular sem critérios de ressecção cirúrgica foi comprovada por dois grandes ensaios clínicos randomizados, publicados em 2002 (LLOVET et al. 2002)(LO et al. 2002), nos quais os pacientes submetidos a TACE apresentaram maior sobrevida. Desde então, o procedimento ganhou interesse da comunidade científica, diversos estudos foram publicados e a indicação expandiu-se para vários tipos de tumor, inclusive metastáticos. Em estudos menores, pacientes também apresentaram aumento da sobrevida e bom controle sintomático para outros tipos de tumor(PUIPPE et al. 2015).

A maior quantidade de publicações em TACE concentra-se em carcinoma hepatocelular, o qual possui indicação bem definida pela Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), para pacientes com CHC estágio B, sem intenção de cura. Apesar de sua tradicional indicação de caráter paliativo em pacientes com tumores irresssecáveis, BCLC estágio B e Child-Pugh A, a TACE vem apresentando bons resultados como terapia de ponte e regressão do estadiamento tumoral para transplante hepático, neoadjuvante para ressecção cirúrgica,

BCLC estágio C e Child-Pugh B. A TACE ainda apresenta resultados promissores para terapia combinada com quimioterapia sistêmica, embolização de veia porta e TACE isolada com caráter curativo (TALENFELD et al. 2014). Em 2014 o Expert Panel Opinion on Interventions in Hepatocellular Carcinoma (EPOIHCC) chegou ao consenso sobre os critérios ótimos para pacientes candidatos a TACE, os quais são: BCLC estágio A, B ou C, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) >2 e Child-Pugh $<C$. Pacientes com Child-Pugh C e ECOG ruim foram considerados contraindicações absolutas. Trombose de veia porta é considerada por alguns autores como contraindicação absoluta, contudo estudos mostram que a TACE é segura em casos selecionados (GEORGIADIS et al. 2005).

Diferente do CHC, o qual a terapia de primeira escolha é a TACE, no adenocarcinoma colorretal a TACE não é a primeira linha de tratamento. A ressecção cirúrgica da metástase hepática do adenocarcinoma colorretal é considerada a única opção de tratamento curativo, contudo apenas um em cada cinco pacientes são candidatos adequados para a hepatectomia. Embora as terapias modernas tenham historicamente aumentado as taxas de sobrevida de pacientes com adenocarcinoma colorretal metastático, pacientes sem doença metastática ainda têm taxas de sobrevida melhores. Em geral, a quimioterapia sistêmica é a estratégia terapêutica de primeira escolha no tratamento do adenocarcinoma colorretal metastático, e pode ser utilizada em diversos cenários clínicos. A quimioterapia neoadjuvante pode ser aplicada para alcançar elegibilidade em pacientes que a princípio não seriam candidatos a cirurgia, ao diminuir o tamanho das metástases. A quimioterapia sistêmica pode ainda ser utilizada com o intuito de aumentar a sobrevida livre de progressão, reduzir a incidência de recidiva após a hepatectomia e ainda pode ser utilizada com caráter paliativo para manter a qualidade de vida. Os agentes quimioterápicos clássicos são aplicados nos seguintes regimes: FOLFOX, que é uma combinação de 5-FU, leucovorina e oxaliplatina; e FOLFIRI, que é uma combinação de 5-FU, leucovorina e irinotecano. A terapia alvo, que utiliza agentes imunobiológicos, foi recentemente incorporada ao tratamento contra o adenocarcinoma colorretal e são aplicados em combinação com a quimioterapia clássica. Para pacientes que não respondem às terapias sistêmicas com quimioterapia e terapia alvo, as terapias locorregionais intravasculares podem ser oferecidas por radiologistas intervencionistas. Geralmente, a TACE é utilizada nos casos de falha da terapia sistêmica, em casos com grande volume tumoral hepático e situações paliativas, para controlar a progressão da doença (VOGL e LAHRSOW 2022).



Legenda: Escala de capacidade funcional pelo Performance status - Eastern Cooperative Oncology Group (PST), metástase linfonodal regional (N1) e metástase a distância (M1).

Figura 1 – Estadiamento e tratamento do CHC de acordo com os critérios da BCLC.

As principais complicações atreladas à TACE são insuficiência hepática (2.3%), o abscesso hepático (1-2%), a colecistite (<1%), o biloma (<1%) e a hemorragia/úlcera gastrointestinal (<1%). A síndrome pós-embolização hepática (SPEH) é descrita como complicação por alguns autores (TALENFELD et al. 2014), contudo possui alta incidência, chegando a 86.5% (POMONI et al. 2012), por isso a maior parte da literatura trata a SPEH como um efeito adverso do procedimento.

1.3 SÍNDROME PÓS-EMBOLIZAÇÃO HEPÁTICA (SPEH)

A síndrome pós-embolização hepática é caracterizada por náuseas, vômitos, dor abdominal e febre. A etiologia da SPEH não é totalmente compreendida, porém especula-se que seja causada por isquemia tecidual, seguida de liberação de citocinas, que causam resposta inflamatória (LEUNG et al. 2001), e pelo efeito tóxico do próprio quimioterápico. Apesar de ser considerada por alguns autolimitada, estudos mostram que a incidência da

síndrome pode chegar a 90% dos pacientes submetidos à TAE/TACE (BLACKBURN e WEST 2016), e duração de até 2 semanas já foi reportada (YINGLU et al. 2009).

O tratamento da SPEH continua a ser a causa primária para a internação de pacientes submetidos a TAE/TACE, ao invés da realização do procedimento de forma ambulatorial, e está diretamente relacionado ao aumento de duração da internação hospitalar e readmissões hospitalares. A dor é o principal sintoma da síndrome. Em estudo de Leung et al., a incidência da SPEH foi 61.4% dos pacientes, destes, 54.2% apresentaram dor, 38.6% náuseas, 30% vômitos e 25.7% febre. Dentre os pacientes que apresentaram SPEH 44.2% tiveram internação hospitalar maior que 1 dia, contra apenas 11.1% dos pacientes que não apresentaram SPEH (LEUNG et al. 2001).

A incidência da SPEH é bastante variável de acordo com a técnica de TAE/TACE desempenhada e as características próprias do paciente. Dois estudos realizados com o intuito de identificar fatores preditivos de dor concluíram que embolização da vesícula biliar, dose de quimioterápico, pacientes mais jovens, tamanho do tumor, nível sérico de alfafetoproteína e ausência de doença hepática inflamatória crônica foram fatores preditivos para dor, consumo de opioide e aumento no tempo de internação hospitalar (LEUNG et al. 2001)(BENZAKOUN et al. 2017). Aprender quais são os pacientes sob maior risco de evoluir com SPEH e dor intensa no pós-operatório é fundamental para tratar adequadamente o paciente.

O tratamento da SPEH deve atuar no controle sintomático, visto que não há tratamento específico para o problema. A única revisão sistemática disponível sobre o tema até o momento, foi realizada por Blackburn em 2015, e ajuda a nortear tratamentos de forma multimodal. Esta revisão avaliou as seguintes modalidades de controle da dor: infusão intra-arterial hepática de lidocaína, analgesia venosa, analgesia oral e corticosteroides. Antagonistas de receptores 5-HT₃ e antagonistas dos receptores H₂ foram avaliados para náuseas e vômitos, enquanto apenas um estudo fez intervenção com foco em febre usando antibióticos.

Em todos os estudos analisados, a lidocaína intra-arterial hepática apresentou eficácia em pelo menos um dos seguintes desfechos clínicos avaliados: redução da demanda analgésica, redução do tempo de internação hospitalar ou diminuição do escore de dor. Os analgésicos venosos e orais usados foram morfina, oxicodona e hidromorfona. Os tempos de administração e posologia variaram bastante de acordo com o desenho de cada estudo,

contudo todos eles mostraram algum benefício no uso de opioides para o manejo da SPEH. Apenas um estudo utilizou a modalidade de analgesia controlada pelo paciente (ACP) com opioide endovenoso para tratar a dor, e ainda que estivessem em uso da bomba de ACP, 29% dos pacientes tiveram dor moderada (DE BAERE et al. 2008).

O único corticosteroide analisado foi a dexametasona. Apesar de ter sido usada em vários estudos, apenas um trabalho mostrou benefício específico em relação a dor (YINGLU et al. 2009). Nos outros trabalhos da revisão sistemática feita por Blackburn, não é possível avaliar se a dexametasona de forma isolada teria eficácia no tratamento da dor devido ao desenho e metodologia adotados no trabalho, que incluíam outras formas de intervenção além do corticoide. Entretanto, para náuseas e vômitos a dexametasona provou-se eficaz na maior parte dos trabalhos. A ondansetrona foi o antagonista de receptor 5-HT₃ mais utilizado, a tropisetrona foi utilizada em único estudo e ambas provaram-se eficazes, mesmo de forma isolada, no tratamento das náuseas e vômitos pós-embolização hepática. Apesar dos resultados positivos encontrados utilizando-se antagonista do receptor 5-HT₃ de forma isolada ou em combinação com dexametasona no controle de náuseas e vômitos pós-embolização hepática, alta incidência deste efeito adverso ainda foi observada (BLACKBURN e WEST 2016).

Dos três pilares (dor, náuseas/vômitos e febre) tradicionalmente descritos que dão origem a SPEH, a febre parece ser o de menor importância. Na literatura há apenas um estudo que a tem como objeto central (CASTELLS et al. 1995), no qual cefotaxima e metronidazol foram usados profilaticamente com o objetivo de tratar a febre, sem diferença entre os grupos. Apesar de Castells mostrar em seu estudo que mais de 30% dos pacientes submetidos a TACE apresentarem febre >38°C, nenhum estudo mostrou que a febre de forma isolada foi motivo de aumento na duração da internação hospitalar ou de qualquer outro desfecho clínico negativo.

1.4 INERVAÇÃO HEPÁTICA

Os nervos simpáticos de T7 a T10 atingem o fígado através do plexo celíaco e se misturam com nervos parassimpáticos provenientes dos nervos vagos direito e esquerdo, e talvez até mesmo do nervo frênico direito. A inervação segue pelo plexo hepático posterior

que se ramifica em torno do ducto biliar e da veia porta, comunicando-se livremente com o plexo anterior que acompanha a artéria hepática.

O plexo hepático anterior recebe aferência dos gânglios celíacos esquerdo, direito e do nervo vago esquerdo, inerva o ducto cístico, a vesícula biliar, o pâncreas e o colédoco. Por sua vez, o plexo hepático posterior deriva do gânglio celíaco direito e do nervo vago direito.

A maioria dos nervos entra no fígado em associação com os vasos sanguíneos e o ducto biliar, se ramificando e comunicando no tecido conjuntivo dos espaços perivasculares. Apesar da extensa inervação do parênquima hepático, a aferência dolorosa hepática parece ter origem apenas na cápsula hepática, e no restante da inervação responsável pela regulação do fluxo sanguíneo hepático e capacitância vascular hepática. Ainda de forma também pouco compreendida, a aferência dolorosa hepática atua em sistemas integrados à regulação da temperatura corpórea, à pressão arterial sistêmica e à sensibilidade ao conteúdo iônico e nutricional do sangue (LAUTT 2009).

Embora não esteja bem estabelecido qual o grau de participação do sistema nervoso simpático e parassimpático na aferência algica do fígado, há evidência suficiente que suporta que o bloqueio epidural torácico tem eficácia no controle da dor abdominal de origem visceral.

Pusceddu em 2003 publicou trabalho no qual 24 pacientes com dor oncológica intratável de origem abdominal foram submetidos a neurólise alcóolica de plexo celíaco. Procedimento minimamente invasivo guiado por tomografia computadorizada, porém muito doloroso pela alcoolização nervosa. A anestesia foi feita com bloqueio epidural, com o paciente acordado, e teve efeito anestésico eficaz em todos os pacientes (PUSCEDDU et al. 2003).

Rizk em 2012 investigou em 81 pacientes o valor preditivo positivo do bloqueio epidural para alívio de dor crônica visceral abdominal em pacientes que foram submetidos a bloqueio do plexo celíaco, e determinou que houve correlação positiva do alívio da dor em 70,4% dos casos (RIZK et al. 2012). Esta correlação positiva feita entre bloqueio epidural e plexo celíaco no tratamento da dor visceral, mostra que o bloqueio epidural é eficaz mesmo que o plexo celíaco tenha outras aferências que não sejam de origem raquidiana, como o nervo vago.

1.5 BLOQUEIO EPIDURAL vs. ANALGESIA ENDOVENOSA

O bloqueio epidural foi descrito pela primeira vez pelo médico James Leonard Corning em 1885, e o anestesiolegista cubano Manuel Martinez Curbelo em 1947 introduziu o cateter epidural na prática clínica.

O procedimento consiste no acesso do espaço epidural lombar, torácico, cervical ou sacral através de agulha seguido de injeção de anestésico local com objetivo anestésico ou analgésico. A duração do bloqueio varia de acordo com o tipo de anestésico local e a concentração utilizada, assim como pela presença de medicações adjuvantes na solução.

Opioides endovenosos administrados via bomba de ACP proporcionam melhor analgesia e satisfação de pacientes no período pós-operatório do que a forma tradicional de administração, contudo o bloqueio epidural apresenta diversas vantagens, com melhores desfechos pós-operatórios, sobre a analgesia venosa, com melhores desfechos pós-operatórios, como, por exemplo, em cirurgias:

- Cardiovascular: o bloqueio epidural diminui o estresse cirúrgico, produz bloqueio nervoso simpático, diminui o consumo e aumenta a oferta de oxigênio miocárdico, reduz eventos miocárdicos isquêmicos e arritmias no perioperatório.
- Pulmonar: em cirurgias torácicas e em andar superior do abdome, o bloqueio epidural melhora a capacidade residual funcional e reduz a incidência pós-operatória de atelectasias, pneumonia e hipoxemia.
- Gastrointestinal: o bloqueio epidural possui efeito pro cinético gastrointestinal, diminui a incidência de íleo paralítico por bloquear as fibras nociceptivas aferentes, produz o bloqueio toracolombar seletivo do sistema nervoso simpático, promove a eferência parassimpática sem oposição do simpático e reduz a necessidade de opioides sistêmicos (MORACA et al. 2003).

Em estudo retrospectivo, Allen avaliou 87 pacientes submetidos a hepatectomia por doença neoplásica, tratados no pós-operatório com analgesia epidural controlada pelo

paciente ou endovenosa com bomba de ACP. Apenas 14 (26,4%) dos 53 pacientes que faziam uso de analgesia epidural controlada pelo paciente necessitaram de analgésico venoso adicional, contra 24 (70,5%) pacientes do grupo opioide endovenoso com bomba de ACP (ALLEN et al. 2017). Pelo estudo de Allen e os benefícios apresentados por Moraca poderíamos concluir que o bloqueio epidural seria um método analgésico ideal, se não houvesse os riscos intrínsecos ao procedimento. Hematoma epidural, abscesso e lesão neurológica grave são complicações muito raras, porém descritas na literatura. Complicações menos graves como dor no local do procedimento e parestesias temporárias ocorrem com maior frequência (FREISE e VAN AKEN 2011).

Não há qualquer relato na literatura científica sobre o uso de bloqueio de neuroeixo (epidural ou subaracnóideo) para tratar SPEH, e sua eficácia é desconhecida. Diferente do estudo de Allen onde o bloqueio epidural foi utilizado para tratar a dor somática da laparotomia, a TAE/TACE induz isquemia hepática, e a dor tem origem visceral. Apesar do benefício comprovado do bloqueio epidural em vários outros tipos de procedimentos cirúrgicos, é preciso indicá-lo de forma precisa, pois como qualquer procedimento invasivo, não é isento de riscos.

Em estudo realizado por Fiorentini, ainda que os pacientes tivessem recebido tratamento multimodal com lidocaína intra-arterial hepática, analgésicos opioides e não opioides endovenosos para tratar a SPEH, ao menos 75% dos pacientes apresentaram dor e a média de tempo de internação hospitalar foram 3 dias (FIORENTINI et al. 2008). Ao considerarmos que a terapêutica padrão utilizada para tratar a dor da SPEH atualmente não atinge taxas significativas de sucesso, é importante buscar uma alternativa a este tratamento.

1.6 ESCALA ANALÓGICA VISUAL, ESCALA NUMÉRICA VERBAL E ESCALA VERBAL DE DOR

A dor é uma experiência desagradável vivida por um indivíduo consciente que pode ter como causa um estímulo somatossensitivo ou não, é um sintoma subjetivo, e apenas o indivíduo que a experimenta pode quantificar a sua intensidade. O profissional interessado

em aferir a dor pode no máximo fornecer as ferramentas ao indivíduo que a experimenta, para que este então expresse a intensidade com a maior acurácia possível.

A dor ocorre dentro de um contexto. Em pacientes com câncer, por exemplo, o componente somatossensitivo da dor pode ser menos importante do que o aspecto emocional. No ambiente clínico, bem como em diversos estudos publicados, a confiança apenas na intensidade da dor sugere que esta é a única dimensão importante a ser aferida, contudo há outras variáveis que devem ser consideradas para que a experiência dolorosa do paciente seja melhor compreendida por quem avalia e trata a dor do paciente. A intensidade da dor é influenciada pelo significado da dor para o paciente e sua duração esperada. O ambiente também influencia a experiência dolorosa, assim como as expectativas, atitudes e crenças. Dor é raramente causada por fatores psicológicos, mas está associada a efeitos psicológicos e emocionais, como medo, ansiedade e depressão. A avaliação da dor de forma holística é fundamental na prática clínica para tratar o paciente com qualidade, contudo esta quantidade de variáveis dentro do âmbito social e psicoemocional dificulta a aferição e análise da dor em estudos científicos, padronização de desfechos para comparação entre estudos e a retirada de conclusões. Por estes motivos, preferencialmente, a aferição da dor deve ser realizada através de ferramentas simples, que tenham validade externa em diversas ocasiões e que possibilitem padronizações.

Algumas das ferramentas de aferição de dor mais comumente utilizadas são as escalas analógica visual, a escala numérica verbal e a escala verbal. A escala analógica visual é apresentada como uma linha de 100mm, identificada por descritores nas extremidades, geralmente 'sem dor' e 'pior dor imaginável'. O paciente é solicitado a fazer uma marcação dentro desta linha para indicar a intensidade da dor. Utilizando-se uma escala milimétrica para medir a pontuação do paciente, será possível obter 101 níveis de intensidade de dor. Uma das limitações da escala analógica verbal é que ela deve ser administrada em papel ou eletronicamente. A escala numérica verbal é uma escala geralmente de 11 pontos, a depender da graduação estipulada. A escala numérica verbal pode ser entregue ao paciente de forma gráfica ou verbal. Quando apresentados graficamente, os números geralmente são incluídos dentro de caixas e a escala é representada como uma caixa para cada um dos 11 pontos da escala. A escala verbal compreende uma lista de adjetivos usados para denotar a intensidade da dor. As classificações mais utilizadas são: sem dor, dor leve, dor moderada e dor intensa. A escala verbal é uma variável qualitativa ordinal, e apresenta a desvantagem

de não possibilitar a análise estatística através de teste paramétricos(WILLIAMSON e HOGGART 2005)(Figura 2).

Escala analógica visual



Escala numérica verbal

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

Escala verbal

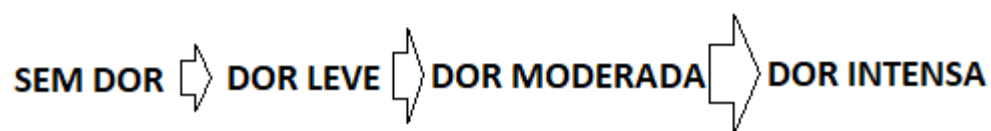


Figura 2 – Escala analógica visual, escala numérica verbal e escala verbal.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

O objetivo primário do estudo foi comparar a eficácia analgésica do bloqueio epidural torácico em relação à morfina endovenosa no tratamento da dor na síndrome pós-embolização hepática, através do consumo de morfina e do escore de dor da escala numérica verbal. O desfecho primário analisado foi o consumo médio de morfina no período pós-operatório total.

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

O objetivo secundário do estudo foi comparar a incidência de efeitos adversos (náuseas, vômitos, prurido, retenção urinária, depressão respiratória e sonolência) e o tempo de internação hospitalar entre os pacientes submetidos ao bloqueio epidural torácico e à morfina endovenosa no tratamento da síndrome pós-embolização hepática.

3 JUSTIFICATIVA

A terapêutica padrão utilizada para tratar a dor da SPEH atualmente não atinge taxas significativas de sucesso, por isso é importante buscar uma alternativa a este tratamento. Não há descrição na literatura da utilização do bloqueio epidural como técnica para anestesiarem pacientes submetidos a TAE/TACE ou tratar a SPEH. Na maioria dos estudos publicados, a TAE/TACE é um procedimento realizado sem a participação de um anestesiológico, apenas sob sedação e analgesia, que normalmente é realizada por profissionais de enfermagem orientados pelo próprio médico executor do procedimento. Talvez, a inexistência de descrição da utilização do bloqueio peridural em TAE/TACE seja ao menos em parte resultado da falta de participação de anestesiológico nestes procedimentos, e também devido a população limitada, uma vez que o procedimento é de alta complexidade e realizado apenas em grandes centros. O trabalho de Rizk et al. (RIZK et al. 2012) demonstra que existe embasamento teórico e prático suficiente para acreditar que o bloqueio epidural pode ser eficaz para tratar a dor da SPEH e eventualmente ser superior aos tratamentos com opioides sistêmicos. Se constatada a superioridade do bloqueio epidural diante dos tratamentos atuais a divulgação deste conhecimento pode trazer benefício ao paciente submetido a TAE/TACE ao tratar a dor da SPEH de forma mais eficaz. Desde antes da elaboração do projeto a organização dos serviços do A.C Camargo Cancer Center possui um anestesiológico disponível para todos os procedimentos realizados no Setor de Hemodinâmica, obrigatoriamente. Isto foi fator determinante na viabilização, escolha e desenho do projeto.

4 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo é um ensaio clínico randomizado controlado, unicego e desenhado para testar a superioridade da intervenção proposta. O projeto de estudo foi registrado e aprovado pelo Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos sob o número RBR-26gmvg em agosto de 2018 (ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-26gmvg), e pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Fundação Antônio Prudente em 6 de junho de 2018 sob o registro número 2541/18.

4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes do A.C. Camargo Cancer Center
- Pacientes com neoplasia hepática primária ou de origem metastática de qualquer outro órgão
- Pacientes com qualquer tipo histopatológico de neoplasia maligna ou benigna
- Paciente com indicação de TAE/TACE
- Pacientes maiores de dezoito anos de idade

4.2 CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO

- Plaquetas < 70.000 células/mm³
- Razão normalizada internacional do tempo de protrombina > 1.5
- Tempo de tromboplastina tecidual ativada relação doente/normal >1.5
- Neoplasia primária ou secundária em qualquer localização da coluna vertebral
- Dor crônica
- Alergia ou hipersensibilidade às medicações utilizadas nos protocolos
- Recusa à participação do estudo

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Utilização de heparina não fracionada nas 4 horas precedentes ao procedimento
- Utilização de heparina enoxaparina 1mg/Kg de 24/24horas nas 12 horas precedentes ao procedimento

- Utilização de heparina enoxaparina 1mg/Kg de 12/12horas nas 24 horas precedentes ao procedimento
- Utilização de rivaroxabana, dabigatrana ou apixabana nas 48 horas precedentes ao procedimento
- Utilização de ácido acetil salicílico em dose maior que 200mg nos 7 dias precedentes ao procedimento
- Pacientes intubados no período pós-operatório
- Pacientes inconscientes ou desorientados por qualquer motivo no período pós-operatório
- Falha do bloqueio epidural
- Complicações graves no período pós-operatório não relacionadas à SPEH
- Mal funcionamento da bomba de ACP

Os pacientes que tivessem o protocolo do estudo violado seriam excluídos, em quaisquer das etapas: avaliação da elegibilidade, randomização, alocação, realização da intervenção, aferição, coleta e análise dos dados.

4.4 AMOSTRAGEM

Baseado na eficácia do bloqueio epidural de estudo publicado por Allen et al., calculou-se o tamanho amostral através do teste exato de Fischer. O tamanho de amostra de 22 casos em cada grupo atingiu um poder de teste de 90%, considerando-se que no estudo de Allen et al., o qual foi utilizado para calcular o “n”, 26.4% dos pacientes do grupo que utilizou analgesia epidural controlada pelo paciente e 70.5% do grupo bomba de ACP morfina endovenosa necessitaram de medicação intravenosa adicional para tratar a dor (ALLEN et al. 2017). O erro alpha foi definido em 0.05. Ao tamanho amostral calculado somou-se a perda estimada de seguimento após o início do protocolo, equivalente a 10%, resultando no tamanho amostral ideal de 25 casos em cada grupo após determinada a alocação. O tamanho amostral ideal total calculado para os dois grupos foi de 50 casos.

A amostra populacional foi feita por conveniência, através da consulta regular à agenda de procedimentos cirúrgicos do setor de hemodinâmica. A consulta foi realizada por um anestesiológico. A agenda da semana seguinte foi checada uma vez por semana, sempre às sextas-feiras no período da tarde. Os agendamentos de TAE/TACE eram identificados e

em seguida o prontuário eletrônico era consultado para identificar critérios de inclusão e não inclusão, e desta forma avaliar a elegibilidade. O mesmo anestesologista que avaliou a elegibilidade era responsável por aplicar o termo de consentimento livre e esclarecido ao paciente no dia da admissão hospitalar, a qual era feita sempre um dia antes do procedimento cirúrgico.

4.5 RANDOMIZAÇÃO E ALOCAÇÃO

Uma enfermeira treinada conduziu a randomização e alocação no dia do procedimento cirúrgico. A enfermeira responsável pelo processo de randomização e alocação não participou de qualquer outra etapa do estudo e foi utilizado sigilo de alocação. O processo realizado pela enfermeira para realizar a randomização e alocação foi:

- O anestesista responsável pela avaliação da elegibilidade (realizada na sexta-feira anterior a semana para a qual estava agendada a TAE/TACE) e pela aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido (realizado na noite do dia anterior ao procedimento) informava a enfermeira os pacientes incluídos no estudo que seriam submetidos a TAE/TACE naquele dia.
- As informações necessárias para viabilizar a randomização sequencial; tamanho do maior tumor, idade e tipo histológico do tumor, foram obtidas pelo anestesologista que avaliou a elegibilidade, através da revisão de prontuário e dos exames complementares mais recentes disponíveis. Estas três variáveis foram informadas a enfermeira.
- A enfermeira, no início do dia que a TAE/TACE havia sido agendada, antes do paciente chegar no setor de hemodinâmica, reunia as informações dos pacientes incluídos e introduzia no programa desolvido pela equipe de estatística do A.C. Camargo Cancer Center através do software livre R versão 3.4, em sequências de um a três pacientes, a depender da quantidade de pacientes incluídos no estudo e que seriam submetidos a TAE/TACE naquele mesmo dia.
- A sequência de alocação gerada pelo software era impressa de forma codificada e entregue diretamente ao anestesologista escalado para realizar todas as anestésias dos pacientes incluídos no estudo naquele dia.

- A enfermeira responsável pela randomização e alocação não possuía a chave de codificação dos grupos de alocação, apenas o anestesiológista responsável por anestésiar o paciente possuía a chave de codificação.

Os pacientes foram alocados em dois grupos: grupo bloqueio epidural torácico (GE) e grupo morfina endovenosa (GV). Os pacientes e o anestesiológista responsável por realizar a anestesia não foram cegados em relação ao grupo de alocação. A técnica de randomização sequencial utilizada foi baseada em trabalho publicado por Fossaluzza et al. (FOSSALUZZA et al. 2009) para controlar a distribuição das variáveis com fator prognóstico importante e que poderiam eventualmente, se desbalanceadas entre os grupos, causar efeitos e resultados nas intervenções. Cada uma das três variáveis controladas foi categorizada em; idade (até 55 anos ou mais), tamanho (maior tumor com 37 mm de diâmetro ou mais) e o tipo histopatológico (CHC ou não CHC).

4.6 PROTOCOLO DE ANESTESIA DAS INTERVENÇÕES

Todos os pacientes foram monitorizados com oxímetro de pulso, pressão não invasiva, cardioscópio, termômetro, índice bispectral e capnógrafo. Obteve-se acesso venoso periférico seguido de hidratação com solução cristalóide e sedação com midazolam 0.05mg/Kg. Ambos os grupos foram submetidos a anestesia geral com fentanil 3mcg/Kg, propofol 2mg/Kg, rocurônio 0.6mg/Kg e manutenção com propofol e remifentanil em bomba de infusão contínua. Lidocaína intra-arterial hepática 1% 1mg/Kg aplicada antes da embolização arterial, dipirona 2g endovenosa (EV), dexametasona 10mg EV, palonosentrona 0.25mg EV, alizaprida 50mg EV, cefazolina 2g EV e sugammadex EV com dose guiada pelo monitor de bloqueio neuromuscular pela sequência de quatro estímulos, através do cálculo da razão do quarto pelo primeiro estímulo, e pela contagem pós-tetânica de 15 estímulos, foram utilizados em todos os pacientes. Se o paciente apresentasse uma medida de pressão arterial média menor que 60 mmHg deveria ser utilizado vasopressor, efedrina 10mg EV se a frequência cardíaca (FC) fosse menor que 60bpm e metaraminol 0,5mg EV se a FC fosse maior ou igual a 60 bpm. As doses predeterminadas de vasopressor foram repetidas até que fosse obtido a pressão arterial média de 60mmHg ou mais. Ambos os grupos receberam no pós-operatório dipirona 2g EV a cada seis horas e alizaprida 50 mg a cada oito horas em caso de náuseas ou vômitos.

Tabela 1 – Protocolo da reversão do bloqueio neuromuscular com sugammadex

	Razão: 4ºestímulo/1ºestímulo	Contagem pós- tetânica (estímulos)	Dose de sugammadex
Bloqueio neuromuscular recuperado	≤90%	-	0
Bloqueio neuromuscular moderado	0 a >90%	15	2mg/Kg
Bloqueio neuromuscular profundo	-	>0 a < 15	4mg/Kg
Bloqueio neuromuscular intenso	-	0	16mg/Kg

Os pacientes alocados no GE foram submetidos a:

- Bloqueio epidural torácico após administração de midazolam e antes da indução anestésica.
- Realizava-se infiltração de lidocaína 2% 5ml subcutânea, muscular e ligamentar, no trajeto da punção peridural, com agulha hipodérmica 25x0,7mm.
- A punção epidural foi realizada com agulha de Tuohy 17 gauge, em posição sentada, nos espaços intervertebrais T9/10 ou T10/11. Não foi utilizado cateter peridural.
- A solução injetada foi ropivacaína 0,5% 10 ml e morfina 2mg.

- O bloqueio foi testado com pedaço de algodão embebido em álcool isopropílico. Verificava-se a diferença somatossensitiva entre os dermatômos em um período mínimo de 5 minutos e máximo de 15 minutos. Se o paciente não relatasse diferença somatossensitiva em até 15 minutos considerava-se falha de bloqueio e o paciente era excluído do estudo.
- Após a confirmação do sucesso do bloqueio epidural o paciente era submetido a indução da anestesia geral.
- Após o término da anestesia era instalada uma bomba ACP morfina endovenosa em modo bolus.

Os pacientes alocados no GV foram submetidos a:

- Administração de morfina endovenosa 0.1mg/Kg no final do procedimento cirúrgico, antes da extubação.
- Após o término da anestesia era instalada uma bomba de ACP morfina endovenosa em modo bolus.

4.7 VARIÁVEIS ANALISADAS

As variáveis analisadas entre os grupos foram:

- Idade em anos
- Gênero: masculino e feminino
- Índice de massa corpórea (IMC)
- Tipo de tumor: CHC ou não CHC
- Classificação de Child-Pugh: A, B e C
- Presença de cirrose: sim ou não
- Quantidade de embolizações prévias
- Quantidade de tumores: 1, 2, 3, 4, 5 ou mais.
- Tamanho do maior tumor medido no maior eixo
- Classificação de risco anestésico da sociedade americana de anestesiologia (ASA): 1, 2, 3 e 4
- Consumo de morfina em miligramas

- Escore da ENV
- Tempo de internação hospitalar em dias
- Náuseas
- Vômitos
- Prurido
- Retenção urinária
- Depressão respiratória
- Sonolência

A idade foi medida em anos. Gênero masculino e feminino. O peso e altura para realizar o cálculo do IMC dos pacientes foram obtidos no dia da internação através de exame físico de admissão realizado pela equipe de enfermagem da unidade de internação. O tipo de tumor foi categorizado em CHC ou não CHC através de informação obtida em prontuário, exame histopatológico ou exames complementares de imagem que permitissem definir o diagnóstico. Os tumores categorizados em não CHC compreendiam qualquer tumor hepático com diagnóstico diverso do CHC. A classificação de Child-Pugh foi realizada através da utilização dos exames complementares mais recentes e história clínica coletada na internação. Os critérios para definir se o paciente tinha cirrose foram clínicos, laboratoriais e de imagem, dispensando-se a biópsia como critério exclusivo. A quantidade de embolizações prévias foi obtida através de anamnese. A quantidade de tumores foi discriminada de um tumor até cinco ou mais, em imagem de tomografia computadorizada feita durante o procedimento cirúrgico. O tamanho do maior tumor foi medido no seu maior eixo no exame complementar de imagem mais recente, tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética. A classificação de risco anestésico da ASA foi realizada em consulta ambulatorial, prévia a data de agendamento do procedimento cirúrgico, por anesthesiologista da equipe de anestesiologia do A.C. Camargo Cancer Center.

4.8 DEFINIÇÃO DOS MOMENTOS

A aferição das variáveis consumo de morfina, escore da ENV, náuseas, vômitos, prurido, retenção urinária, depressão respiratória e sonolência foram realizadas em mais de um momento de tempo no decorrer do estudo. Os momentos do estudo foram:

Período pós-operatório imediato (POI)

- Este momento compreende do término da anestesia, assim que o paciente despertasse e obtivesse condições clínicas de ser encaminhado da sala de cirurgia para a sala de recuperação pós-anestésica (SRPA), até a alta da SRPA para a unidade de internação. Se o destino do paciente fosse UTI, o momento compreendia do término da anestesia até a transferência para a UTI, independente se o paciente tivesse aguardado a transferência na SRPA ou na sala de cirurgia. A aferição das variáveis neste momento foi realizada a cada 30 minutos e o registro ocorria sempre no final deste momento, logo antes da transferência para a unidade de internação.

Primeiro dia pós-operatório (1 DPO)

- O momento 1 DPO compreende da chegada do paciente a unidade de internação após a saída da SRPA até a manhã do dia seguinte as 07:00 horas. A aferição e registro das variáveis era sempre realizada entre 07:00 e 08:00 horas.

Segundo dia pós-operatório (2 DPO)

- O momento 2 DPO compreende das 07:00 horas do 1 DPO até as 07:00 do dia seguinte. A aferição e registro das variáveis era sempre realizada entre 07:00 e 08:00 horas.

Período pós-operatório total

- Este momento compreende logo após o término da anestesia e chegada na SRPA até a alta hospitalar do paciente.

4.9 ANALGESIA ENDOVENOSA CONTROLADA PELO PACIENTE

Todos os pacientes de ambos os grupos utilizaram bomba de morfina endovenosa controlada pelo paciente. Os pacientes eram orientados sobre o que é a bomba de ACP e como utilizá-la em dois momentos. No dia do procedimento cirúrgico, após ser transferido da unidade de internação para o setor de hemodinâmica, o paciente era acolhido no posto de enfermagem e antes de ser encaminhado para a sala de procedimentos era orientado sobre a função, objetivo e programação da bomba de ACP. Após o término do procedimento e chegada na SRPA, após desperto, o paciente recebia novamente as mesmas orientações. O paciente era orientado a ativar o botão de bolus apenas se a dor fosse forte ou moderada, o alvo a ser atingido não era ausência de dor, era dor leve ($ENV \leq 4$). No momento que a dor atingisse ENV menor ou igual a 4 o paciente deveria parar de ativar o botão de bolus. Os pacientes também eram orientados a aguardar no mínimo 15 minutos após uma ativação do botão de bolus para solicitar outra dose.

A bomba de ACP era instalada logo após o término da anestesia, ainda na sala de procedimento. O modelo da bomba de ACP utilizada entre agosto e outubro de 2019 foi a GemStar® da marca Hospira, e de janeiro a dezembro de 2019 a bomba de ACP utilizada foi a CADD-Legacy® 1 Modelo 6400 da marca Smiths Medical. A solução utilizada foi morfina 0,5mg/ml. A programação inicial de todas as bombas era:

- Modo de infusão: bolus
- Quantidade do bolus: 1mg (2ml)
- Bloqueio de acionamento entre os bolus: 15 minutos.
- Dose máxima de morfina: 3mg/hora

Se o paciente, mesmo que em uso da bomba de ACP, apresentasse dor de difícil controle na SRPA, $ENV > 4$ por mais de uma hora, a programação era alterada para infusão contínua de morfina 1mg/h (2ml/h) e bolus. Após a programação para infusão contínua, se o paciente continuasse a queixar-se de dor forte ($ENV > 7$), ele era reavaliado pelo

anestesiologista, o qual poderia decidir se seria adequada a admissão em unidade de terapia intensiva (UTI).

Nos dias subsequentes ao dia do procedimento, os pacientes foram avaliados por um anestesiologista entre 07:00 e 08:00 horas. Se o paciente naquele momento da avaliação estivesse com dor leve ($ENV \leq 4$) a bomba de ACP era retirada, se a ENV fosse maior que 4 a bomba de ACP era mantida, na programação na qual estivesse, até a avaliação do dia seguinte, e a mesma era retirada quando obtínhamos $ENV \leq 4$.

4.10 AFERIÇÃO DA ENV E DO CONSUMO DE MORFINA

Os mesmos momentos nos quais os pacientes foram orientados a respeito do funcionamento da bomba de ACP, também foram orientados sobre o escore da escala numérica verbal. Foram orientados que neste escore de pontuação de dor é feita através da resposta verbal do paciente, em uma graduação de 0 a 10. Foram orientados que 0 era o mesmo que sem dor e o escore 10 era a maior dor possível que uma pessoa poderia experimentar. As respostas não poderiam ser números fracionados, apenas inteiros.

No momento POI as variáveis ENV, consumo de morfina, náuseas e vômitos foram aferidos pela enfermeira da SRPA, especificamente treinada para isto. A enfermeira não sabia a qual grupo o paciente pertencia. O consumo de morfina foi aferido pela bomba de ACP, e o consumo total do momento POI era registrado na ficha de coleta de dados pela enfermeira responsável logo antes da transferência para a unidade de internação. Após registrado o consumo de morfina do POI, o banco de dados da bomba de ACP era zerado antes da transferência para a unidade de internação. O escore da ENV era aferido pela enfermeira a cada 30 minutos enquanto o paciente estivesse na SRPA, e ao fim do momento POI a enfermeira registrava na ficha de coleta de dados apenas o maior escore registrado neste momento. Náuseas e vômitos no momento POI foram registrados de forma qualitativa pela mesma enfermeira.

Nos momentos 1 DPO e 2 DPO as variáveis foram aferidas e registradas por anestesiologista que não havia participado do procedimento e não sabia a qual grupo o paciente pertencia. O consumo de morfina assim como no momento POI foi aferido pela bomba de ACP e registrado pelo anestesiologista, o qual novamente zerava o banco de dados da bomba se a mesma não fosse retirada. O escore de ENV registrado na ficha de

coleta de dados neste momento foi o maior escore relatado pelo paciente dentro do momento da avaliação. O anestesiolegista questionava ao paciente qual havia sido o maior escore de ENV que ela havia tido desde a última avaliação do dia anterior. Além da dor aferida pela ENV e do consumo de morfina, foram aferidos pelo anestesiolegista náuseas, vômitos, prurido, retenção urinária, sonolência e depressão respiratória (saturação periférica de oxigênio <90% ou frequência respiratória <10rpm), todos de forma qualitativa, não foram dimensionados quanto à intensidade, apenas a se foram presentes ou não.

4.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística entre variáveis independentes qualitativas foi feita através do teste Qui-quadrado. O teste U de Mann-Whitney de amostras independentes foi utilizado para a comparação entre variável independente qualitativa com até duas categorias e dependente quantitativa. Quando a variável qualitativa tinha três ou mais categorias, usou-se o teste de Kruskal-Wallis. A análise entre variáveis quantitativas foi feita através do coeficiente de correlação de Pearson.

5 RESULTADOS

Foram randomizados cinquenta casos submetidos a TAE/TACE entre agosto de 2018 e dezembro de 2019, 25 casos foram alocados no GV e 25 no GE. Dez pacientes foram submetidos a embolização hepática duas vezes, com intervalo mínimo de um mês entre as embolizações, e foram analisados como casos independentes a cada TAE/TACE que foram submetidos. Os 50 casos submetidos ao protocolo do estudo correspondem a 40 pacientes. Dois casos do GV foram excluídos, um por causa de falha na bomba de ACP e outro que evoluiu com perfuração duodenal no período pós-operatório. Foram excluídos do GE três pacientes, por causa de perda do seguimento, falha do bloqueio epidural e alteração inadvertida da programação da bomba de ACP. Concluíram o protocolo e foram analisados 45 casos, 23 do GV e 22 do GE, representados por 37 pacientes.

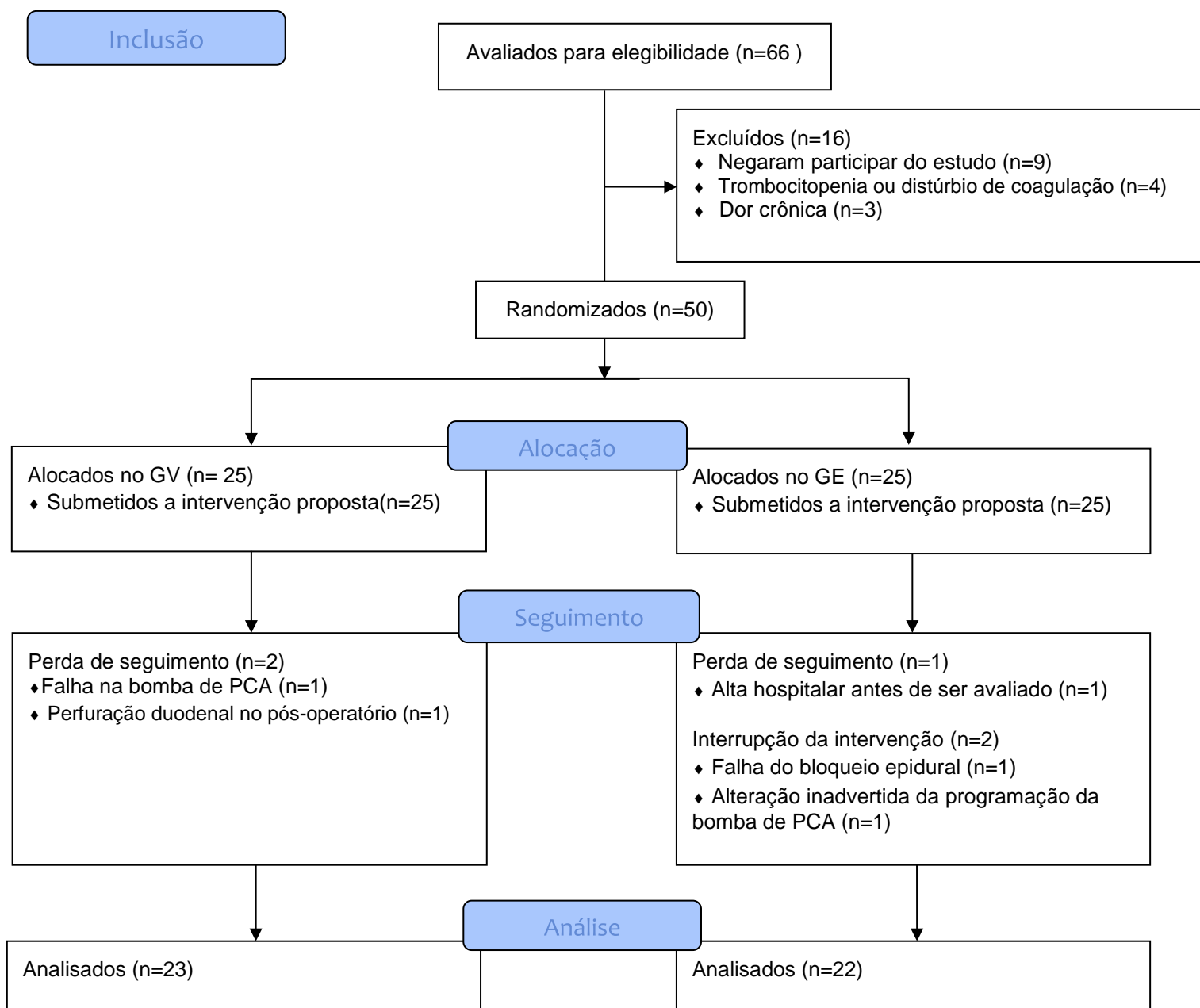


Figura 3 - Fluxograma CONSORT 2010 (*Consolidated Standards of Reporting Trials*)

A tabela 2 compara as características demográficas do paciente e do procedimento cirúrgico entre os grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa das variáveis idade, gênero, IMC, tipo do tumor, Classificação de Child-Pugh, cirrose, quantidade de embolizações prévias, tamanho do maior tumor, número de tumores e classificação de ASA ($p > 0.05$).

Tabela 2 - Características do paciente e da embolização entre os grupos

	<i>GV</i>	<i>GE</i>	<i>Valor de p</i>
Idade (anos)	58.39 ±11.85	63.91 ±12.91	0.14 ^a
Gênero			0.45 ^b
Masculino	56.3% (18)	43.8% (14)	
Feminino	38.5% (5)	61.5% (8)	
IMC	28.36 ±4.75	27.94 ±5.66	0.86 ^a
ASA			1.0 ^b
1	100% (1)	0% (0)	
2	48.1% (13)	51.9% (14)	
3	52.9% (9)	47.1% (9)	
Child-Pugh			0.48 ^b
A	48.8% (21)	51.2% (22)	
B	100% (2)	0% (0)	
Cirrose			0.92 ^b
Sim	46.2% (6)	53.8% (7)	
Não	53.1% (17)	46.9% (15)	
Embolizações prévias			0.47 ^b
0	50% (11)	50% (11)	
1	61.5% (8)	38.5% (5)	
2	50% (1)	50% (1)	
3	0% (0)	100% (3)	
4	60% (3)	40% (2)	
Tamanho do maior tumor (mm)	72.35 ±42.28	63.73 ±41.05	0.46 ^a
Quantidade de tumores			0.73 ^u
1	50% (4)	50% (4)	
2	66.7% (4)	33.3% (2)	
3	75% (3)	25% (1)	
4	33.3% (1)	66.7% (2)	
≥ 5	45.8% (11)	54.2% (13)	

Legenda: Dados apresentados como média ±desvio padrão ou frequência %(n), teste U de Mann-Whitney de amostras independentes (^a) e teste Qui-quadrado(^b).

A tabela 3 apresenta a frequência dos tipos tumorais de acordo com a classificação histopatológica. O hepatocarcinoma foi o diagnóstico mais frequente, seguido do adenocarcinoma de cólon.

Tabela 3 – Frequência dos tipos tumorais de acordo com a classificação histopatológica

<i>Tipo de tumor</i>	<i>Frequência</i>
Hepatocarcinoma	40% (18)
Adenocarcinoma colorretal	22.2% (10)
Tumor neuroendócrino	13.3% (6)
Adenocarcinoma de mama	6.7% (3)
Leiomiossarcoma	4.4% (2)
Tumor adenóide cístico de glândula salivar	4.4% (2)
Adenocarcinoma de pâncreas	2.2% (1)
Colangiocarcinoma	2.2% (1)
GIST	2.2% (1)
Total	100% (45)

A análise das variáveis pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), FC e saturação periférica de oxigênio (SpO₂) nos momentos pós-indução e pós extubação são apresentados na tabela 4. A tabela 5 apresenta a utilização de vasopressor (efedrina e/ou metaraminol) a qualquer momento da cirurgia entre os grupos, através de tabulação cruzada. Foi utilizado vasopressor em 15 casos do GE e em 10 casos no GV. Não houve diferença estatisticamente significativa.

Tabela 4 – Comparação dos sinais vitais entre os grupos.

		Média	DP	Valor de p ^a
PAS pós-indução	GV	105,09	19,40	<0.01
	GE	87,82	22,24	
PAS extubação	GV	142,35	22,73	0.01
	GE	126,59	15,47	
PAD pós-indução	GV	66,00	15,35	<0.01
	GE	53,23	14,03	
PAD extubação	GV	82,78	11,17	0.01
	GE	73,27	12,53	
FC pós-indução	GV	76,09	12,50	0.06
	GE	71,00	12,93	
FC extubação	GV	80,57	13,24	0.01
	GE	70,27	11,09	
SpO2 pós-indução	GV	99,78	0,51	0.6
	GE	99,23	2,24	
SpO2 extubação	GV	96,91	3,89	0.71
	GE	97,09	2,54	

Legenda: teste U de Mann-Whitney (^a)

Tabela 5 – Análise da utilização de vasopressor (efedrina e/ou metaraminol) a qualquer momento da cirurgia

	GV	GE	Valor de p ^a
Sim	10 (40%)	15 (60%)	0.172
Não	13(65%)	7 (35%)	

Legenda: Dados apresentados como frequência % (n) e teste Qui-quadrado (^a).

Não houve diferença estatisticamente significativa no consumo de morfina no período pós-operatório em relação a gênero, tipo de tumor, quantidade de embolizações prévias e quantidade de tumor, enquanto cirrose e tamanho do tumor apresentaram diferença estatisticamente significativa. Pacientes sem cirrose usaram em média quantidade de morfina dezesseis vezes maior do que os pacientes cirróticos [5.19mg (SD±9.9) vs. 0.31mg (SD±1.1), $p < 0.01$] (tabela 6). Apesar do coeficiente de correlação Pearson ter sido baixo (0.38), houve diferença significativa ($p < 0.01$) entre tamanho do tumor e consumo de

morfina. O coeficiente de correlação de Pearson entre idade e consumo de morfina na internação não apresentou diferença estatisticamente significativa, $p=0.52$ (tabela 7).

Tabela 6 - Análise do consumo médio de morfina na internação com as características do paciente e da embolização

	Consumo de morfina	Desvio padrão	p
Gênero			0.25 ^a
Masculino	5.0 (32)	9.98	
Feminino	0.77 (13)	1.42	
Tipo de tumor			0.06 ^a
CHC	3.39 (18)	10.03	
Não CHC	4.04 (27)	7.75	
Cirrose			<0.01 ^a
Sim	0.31 (13)	1.1	
Não	5.19 (32)	9.9	
Embolizações prévias			0.60 ^b
0	4.95 (22)	10.56	
1	4.08 (13)	8.1	
2	0 (2)	0	
3	1 (3)	1	
4	1 (5)	2.23	
Quantidade de tumores			0.67 ^b
1	2.0 (8)	4.03	
2	2.33 (6)	4.08	
3	2.25 (4)	1.7	
4	0.33 (3)	0.57	
≥5	5.42 (24)	11.27	

Legenda: Dados apresentados como quantidade média de morfina em mg (n), teste U de Mann-Whitney^(a) e teste de Kruskal-Wallis de amostras independentes^(b).

Tabela 7 – Análise de correlação entre idade, tamanho do tumor e consumo de morfina no período pós-operatório

	Coeficiente de correlação	p ^a
Idade x consumo de morfina	-0.09	0.52
Tamanho do tumor x consumo de morfina	0.38	<0.01

Legenda: Teste de correlação de Pearson ^(a)

Não houve diferença do escore médio de dor aferido pela ENV quando foi comparado entre gênero, quantidade de embolizações prévias e quantidade de tumores no

POI e 1DPO. Tipo de tumor e cirrose não apresentaram diferença do escore médio de dor no POI, contudo no 1DPO houve diferença significativa. Pacientes com tumor não CHC apresentaram maior escore médio de dor comparado a tumor CHC [3.0 (SD±2.89) vs. 1.28 (SD±2.56), p=0.02] (tabela 8).

Tabela 8 - Análise do escore médio da ENV com as características do paciente e da embolização

	ENV POI	p	ENV 1DPO	p
Gênero				
Masculino	2.16 ±3.37	0.12 ^a	2.69 ±3.07	0.23 ^a
Feminino	0.38 ±0.96		1.28 ±2.1	
Tipo de tumor				
CHC	1.28 ±2.8	0.41 ^a	1.28 ±2.56	0.02 ^a
Não CHC	1.89 ±3.13		3.0 ±2.89	
Cirrose				
Sim	0.46 ±1.12	0.13 ^a	0.38 ±1.38	<0.01 ^a
Não	2.13 ±3.36		3.09 ±2.95	
Embolizações prévias				
0	1.95 ±3.25	0.6 ^b	2.14 ±2.53	0.34 ^b
1	2.08 ±3.35		3.54 ±3.45	
2	0		0	
3	0		1.67 ±2.88	
4	0.8 ±1.7		1.2 ±2.68	
Quantidade de tumores				
1	1.5 ±3.2	0.65 ^b	1.75 ±3.28	0.18 ^b
2	1.33 ±3.26		1.5 ±2.51	
3	1.75 ±1.5		5.25 ±1.70	
4	0		1.33 ±2.3	
≥5	2.13 ±3.24		2.33 ±2.88	

Legenda: Dados apresentados como média ±desvio padrão, teste U de Mann-Whitney (^a) e teste de Kruskal-Wallis de amostras independentes (b).

A ENV e o tamanho do tumor no POI e 1DPO não apresentaram correlação, enquanto apesar da ENV e idade não terem apresentado correlação no POI, foi demonstrado correlação inversamente proporcional no 1DPO, coeficiente de correlação de Pearson -0.4 e p < 0.01 (tabela 9).

Tabela 9 – Análise de correlação entre idade, tamanho do tumor e ENV

	Coeficiente de correlação POI	p ^a	Coeficiente de correlação 1DPO	p ^a
Idade x ENV	-0.28	0.06	-0.4	<0.01
Tamanho do tumor x ENV	0.16	0.28	0.18	0.23

Legenda: Teste de correlação de Pearson (ª)

No POI não houve significância estatística do escore médio da ENV e do consumo de morfina entre os grupos. No 1DPO os pacientes do GE apresentaram menor escore médio da ENV e menor consumo médio de morfina com diferença significativa em ambas as variáveis. O GV teve consumo médio de morfina no período pós-operatório quase quatorze vezes maior que o GE [6.91mg (SD± 11.26) vs. 0.5mg (SD± 1.01), p< 0.01] (tabelas 10 e 11). O segundo dia pós-operatório não foi analisado pois apenas dois pacientes necessitaram da bomba de ACP por dois dias, e nenhum deles a usou por três dias ou mais. Três pacientes do GV tiveram alta da SRPA com a bomba de ACP em modo de infusão contínuo e bolus, no GE todos os pacientes tiveram alta com modo bolus, e a partir do 1DPO nenhum paciente de ambos os grupos necessitou da bomba de ACP em modo de infusão contínua.

Tabela 10 - Dor no período pós-operatório

	POI		
	GV	GE	p
ENV	2.65 ±3.73	0.59 ±1.33	0.06ª
	1DPO		
ENV	3.77 ±3.03	0.82 ±1.73	<0.01ª

Legenda: Dados apresentados como média ±desvio padrão. Teste U de Mann-Whitney (ª).

Tabela 11 – Consumo médio de morfina no período pós-operatório

POI			
	GV	GE	p
Morfina			0.13 ^a
Sim	77.8% (7)	22.2% (2)	
Não	44.4% (16)	55.6% (20)	
1DPO			
Morfina	6.3mg ±9.79	0.45mg ±0.85	<0.01 ^b
Período pós-operatório total			
Morfina	6.91mg ±11.26	0.5mg ±1.01	<0.01 ^b

Legenda: Dados apresentados como média ±desvio padrão ou frequência % (n), teste Qui-quadrado (^a) e teste U de Mann-Whitney (^b).

Apenas dois pacientes do GE ficaram internados por mais de um dia, enquanto no GV oito pacientes receberam alta no segundo, terceiro ou quarto dia de pós-operatório. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa no tempo de internação hospitalar (tabela 12).

Tabela 12 – Tempo de internação hospitalar

	GV	GE	p
Tempo de internação hospitalar (dias)			0.08 ^a
1	42.9% (15)	57.1% (20)	
2	85.7% (6)	14.3% (1)	
3	50% (1)	50% (1)	
4	100% (1)	0% (0)	

Legenda: Dados apresentados como frequência % (n). Teste Qui-quadrado (^a).

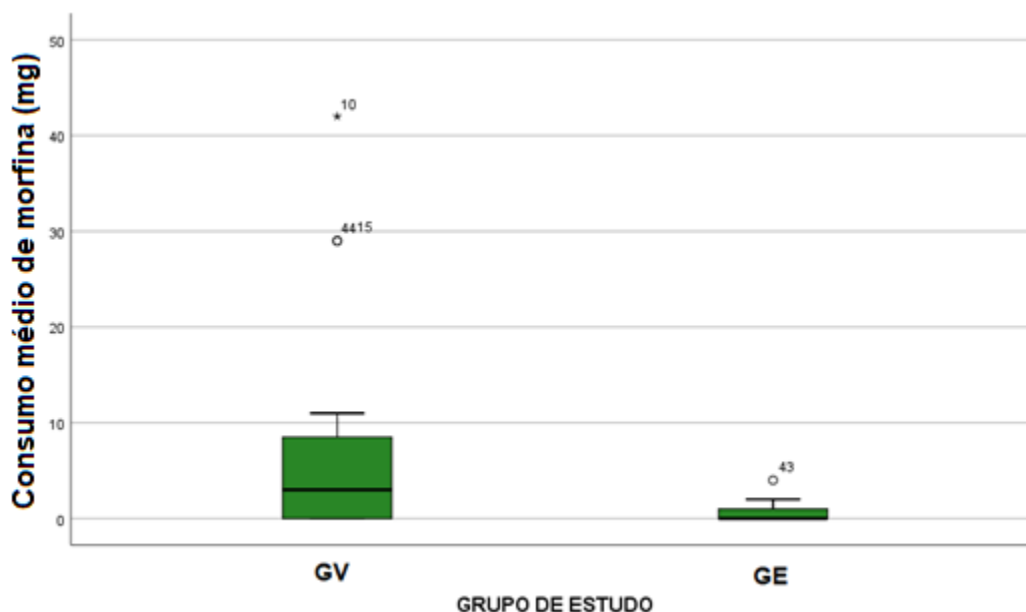


Figura 4 – Consumo médio de morfina no período pós-operatório total

Categorizamos a ENV em duas categorias, escore da ENV menor ou igual a quatro e ENV maior que quatro, a segunda denominada como dor clinicamente significativa (ENV>4). Nenhum paciente do GE apresentou ENV >4 no POI, enquanto no GV sete evoluíram com dor clinicamente significativa ($p < 0.01$). No 1DPO a incidência de dor clinicamente significativa também foi maior no GV comparado ao GE [10 (83.3%) vs. 2 (16.7%)], $p = 0.02$ (tabela 13).

Tabela 13 – Comparação de dor clinicamente significativa (ENV>4) entre os grupos

	ENV>4 POI	Valor de p	ENV>4 1DPO	Valor de p ^a
GV	7 (100%)	<0.01	10 (83.3%)	0.02
GE	0 (0%)		2 (16.7%)	

Legenda: Dados apresentados como frequência % (n) e teste Qui-quadrado (^a).

Náuseas, vômitos, retenção urinária, depressão respiratória, e sonolência não apresentaram diferença significativa na incidência em nenhum momento do estudo. Prurido foi mais prevalente no GE do que no GV [18.2% (4) vs. 0% (0) ($p = 0.04$)] (tabela 14).

Tabela 14 – Comparação de efeitos adversos entre os grupos

	POI		Valor de p ^a
	GV	GE	
Náuseas	13% (3)	0% (0)	0.23
Vômitos	4.3% (1)	0% (0)	1
1DPO			
Náuseas	43.5% (10)	31.8% (7)	0.61
Vômitos	34.8% (8)	27.3% (6)	0.82
Prurido	0% (0)	18.2% (4)	0.04
Retenção urinária	0% (0)	9.1% (2)	0.23
Depressão respiratória	4.3% (1)	0% (0)	1
Sonolência	0% (0)	0% (0)	

Legenda: Dados apresentados como frequência % (n) e teste Qui-quadrado^(a).

6 DISCUSSÃO

O estudo mostrou que os pacientes submetidos ao bloqueio epidural tiveram melhor analgesia no 1DPO. A diferença do consumo médio de morfina e do escore médio de dor entre os grupos não foi observada no POI porque, provavelmente, os pacientes do GV ainda estavam sob efeito da morfina endovenosa, que possui duração de efeito clínico aproximado de 3 horas, administrada durante o procedimento, enquanto a ropivacaína e a morfina por via epidural possuem duração de efeito clínico em torno de 5 e 24 horas, respectivamente (BUJEDO 2014; CONCEPCION et al. 1990; LUGO e KERN 2002). Devido à distribuição dos dados do consumo de morfina no POI foi necessário categorizar o uso de morfina em “sim”, para os pacientes que precisaram de qualquer dose, e “não” para os pacientes que não usaram morfina de resgate no POI, e aplicar o teste Qui-quadrado para possibilitar a análise estatística. A demanda de morfina registrada pela bomba de analgesia controlada pelo paciente é um parâmetro objetivo para avaliar a dor, menos sujeito ao viés do observador do que a ENV, por este motivo foi adotada como desfecho primário.

Em comparação a outros métodos de analgesia analisados em outros estudos, o uso do bloqueio epidural mostrou-se superior à oxycodona de liberação controlada 20mg por via oral administrada às 0, 12 e 24 horas, após a realização do procedimento, em estudo realizado por Zhou et. al (ZHOU et al. 2012). Neste estudo os pacientes obtiveram escore médio de dor avaliado pela ENV de 3.8 e de 1.8, no período pós-operatório imediato, e no primeiro dia pós-operatório respectivamente, enquanto os pacientes do nosso estudo que foram tratados com bloqueio epidural obtiveram escore médio de 0.59 e de 0.82. Outras vantagens do bloqueio epidural compreendem a menor incidência de depressão respiratória (0.59% vs. 1.86%), quando comparado à administração de morfina sistêmica, através de bomba de ACP (SHAPIRO et al. 2005), e o efeito procinético causado pela inibição do sistema nervoso autônomo simpático. No âmbito da SPEH, onde a incidência de náuseas e vômitos pode chegar a 38.6% dos casos, é importante intervir de forma profilática nestes sintomas. Apesar do estudo não ter demonstrado diferença das técnicas de analgesia utilizadas em relação à incidência de náuseas e vômitos, o uso de morfina sistêmica, comparado ao bloqueio epidural, está associada a maior incidência de íleo paralítico, náuseas e vômitos (CARLI et al. 2011). A analgesia preemptiva multimodal deve ser sempre

utilizada com o objetivo de diminuir a demanda de opioides, assim como o uso profilático de antieméticos para prevenir a SPEH. Dentre os pacientes que evoluem com SPEH, 44.2% ficam internados por mais de 24 horas, enquanto que os pacientes que não apresentam nenhum sintoma, apenas 11.1% permanecem internados mais de um dia (LEUNG et al. 2001). A febre, apesar de fazer parte da tríade da SPEH, não foi abordada neste estudo pois possui pouca importância no desfecho do paciente (BLACKBURN e WEST 2016).

Apesar do melhor controle algico obtido nos pacientes do GE, o estudo não foi eficaz em demonstrar que houve menor tempo de internação hospitalar e diferença na incidência de admissão em UTI no POI. Ainda que a analgesia do bloqueio epidural tenha sido melhor, acreditamos que a terapia analgésica multimodal aplicada no GV tenha sido eficaz o suficiente para evitar incidência alta de dor não controlada ainda que a bomba de ACP fosse programada no modo de infusão contínua e necessitasse de tratamento em UTI exclusivamente por causa da dor. Foram admitidos em UTI dois pacientes do GV, um exclusivamente por causa de dor incontrolável, e o outro apenas para monitorização pós-operatória devido a doença cardiovascular prévia. Ao considerarmos que a admissão em UTI de paciente que o motivo da indicação pudesse ter sido evitado está atrelada ao risco de aumento do tempo de internação hospitalar em 1.69 vezes, ao maior custo de internação e à menor satisfação do paciente na experiência da internação (GUALANDI et al. 2019; THEVATHASAN et al. 2019) acreditamos que o bloqueio epidural deve ser melhor estudado com o objetivo de testar a hipótese de que o melhor controle da dor diminui as admissões em UTI.

Este estudo foi inicialmente desenhado para utilizar a média aritmética do escore da ENV para avaliar a dor. Desta forma encontramos uma diferença no 1DPO, sendo que os pacientes do GV tiveram maior escore de dor que os do GE. Contudo, traduzir a experiência somatossensitiva de um indivíduo em número pode não representar de forma adequada a realidade. A experiência da dor não pode ser replicada de forma igual em outro indivíduo ainda que o estímulo nociceptivo seja da mesma natureza e intensidade, pois o limiar para a compreensão pessoal de um estímulo como dor é definido por características como personalidade, ambiente socioculturais e estado psicoemocional de determinado momento (BAUMBAUER et al. 2020). Devido a esta dificuldade de traduzir em um escore médio o que a dor representa, também realizamos a análise de forma categórica. Moore et al. publicou artigo de revisão no qual discorreu sobre a dificuldade de aferir a dor, e o autor propôs que

o melhor desfecho a ser aferido seria tão simples quanto “no worse than mild pain”. Revisou publicações que avaliaram diferentes formas de aferir a dor e observou que o conceito de dor leve tinha variações, contudo correspondia a no máximo o escore 4 quando a referência era a ENV. Nós categorizamos a dor em clinicamente significativa se $ENV > 4$ e analisamos a incidência entre os grupos. O resultado corrobora com o achado de maior escore médio de dor pela ENV no 1DPO no GV, e além disso também apresenta diferença expressiva e estatisticamente significativa no POI com maior ocorrência de dor clinicamente significativa no GV. Este mesmo escore ($ENV > 4$) foi adotado no protocolo do estudo para mudar a programação da bomba de ACP para o modo bolus mais contínuo em caso da refratariedade do tratamento, não por coincidência pois escores mais elevados de dor estão associados a menores medidas de qualidade de vida, a sono ruim, a dificuldade para realizar atividades físicas necessárias as rotinas laboral e domiciliar e a desempenho sexual ruim (MOORE et al. 2013).

O caso de depressão respiratória apresentado no grupo morfina endovenosa manifestou-se como saturação periférica de oxigênio igual a 88%, e foi tratado apenas com oferta suplementar de oxigênio por cateter nasal. O prurido foi o único efeito adverso com diferença estatisticamente significativa, sua maior ocorrência é esperada quando a administração da morfina é feita pela via epidural, em relação a via endovenosa (LI et al. 2019). Fizemos a análise estatística da PAS e PAD média entre os grupos em dois momentos, pós-indução e extubação. Da forma como era esperado, o GE evoluiu com menor média da pressão arterial nos dois momentos (BORGHI et al. 2002). Contudo, não houve diferença na utilização de vasopressor entre os grupos, o qual de acordo com o protocolo do estudo deveria ser utilizado apenas se a pressão arterial média fosse menor que 60 mmHg.

Idade mais jovem e tumores grandes são fatores de risco para a dor, enquanto o CHC está diretamente relacionado à cirrose, a qual é fator de proteção (BENZAKOUN et al. 2017; KHALAF et al. 2019; LIMA et al. 2018). Para evitar viés de confusão a distribuição dessas três variáveis foi controlada na alocação. Os achados do estudo quanto às variáveis relacionadas a risco aumentado do paciente evoluir com dor foram concordantes com a literatura mencionada. No 1DPO a idade apresentou correlação inversa com a ENV, coeficiente de correlação fraco, contudo estatisticamente significativa. Os pacientes com cirrose apresentaram escore de dor médio menor que os pacientes que não tinham cirrose. Não há publicação indexada que analise a variável tipo de tumor, contudo considerando que a

inflamação crônica do parênquima hepático é fator determinante da patogênese da cirrose e do CHC, seja de etiologia viral, etílica, metabólica ou criptogênica, pacientes com CHC podem ter cirrose associada por terem fator causal em comum (CENI et al. 2014). O tumor não CHC, pelo fato de não estar sujeito a inflamação crônica e associação a cirrose devido a histopatogênese distinta do CHC, poderia ser fator de risco para dor. Acreditamos que esta é a explicação lógica para o resultado positivo encontrado entre ENV médio e tipo do tumor no 1DPO. Pacientes com tumor não CHC tiveram maior escore médio de dor, indicando que talvez haja uma correlação cruzada entre cirrose e tipo do tumor.

Devido ao estigma criado ao longo do tempo em torno do bloqueio epidural, causado pelo risco de complicações, apesar de comprovado seus benefícios e riscos mínimos diante da performance de técnica adequada por anesthesiologista experiente, optamos por desenhar o estudo de forma unicega (MURA et al. 2017). Desta forma, o paciente poderia desistir a qualquer momento caso não se sentisse seguro para ser submetido ao bloqueio epidural.

Apesar do bloqueio epidural ter apresentado-se eficaz no controle da dor de forma indiscriminada entre pacientes de diferentes perfis, acreditamos que ele deva ser recomendado aos pacientes com maior probabilidade de evoluir com dor forte no período pós-operatório, e que não teriam controle adequado da dor apenas com medicamentos aplicados de forma sistêmica. Possivelmente pacientes jovens, com tumores grandes e de tipo histopatológico diverso ao CHC, como colangiocarcinoma e metástases hepáticas, são os que mais se beneficiariam desta técnica. Acrescentamos ainda que quando o bloqueio epidural for realizado em pacientes com cirrose, os testes de coagulação e a contagem de plaquetas devem ser recentes, visto que estes pacientes frequentemente encontram-se em situações limítrofes para a realização desta técnica, e pode ocorrer variação importante em um intervalo de tempo pequeno (FUKUI et al. 2016). Acreditamos que a realização de analgesia epidural controlada pelo paciente pode trazer grande benefício para pacientes selecionados, que tenham história prévia de dor de difícil controle e não apresentem nenhum sinal de coagulopatia. Nós não adotamos este método de analgesia no protocolo porque a população estudada incluiu pacientes com níveis limítrofes de função da coagulação, a qual poderia ser agravada após a TAE/TACE, e desta forma dificultar a retirada do cateter epidural e atrasar a alta hospitalar do paciente, assim como aumentar o risco de hematoma epidural. Reconhecemos que a reinclusão de pacientes, assim como nos estudos

de Benzakoun et al., Khalaf et al. e Leung et al., o desenho unicego e a heterogeneidade da população do estudo em relação ao tipo do tumor são limitações do estudo (BENZAKOUN et al. 2017; KHALAF et al. 2019; LEUNG et al. 2001; MURA et al. 2017).

7 CONCLUSÃO

O bloqueio epidural torácico foi superior à morfina endovenosa no tratamento da dor na síndrome pós-embolização hepática. O bloqueio epidural torácico foi eficaz em reduzir o consumo de morfina endovenosa no período pós-operatório total e em reduzir o escore médio da escala numérica verbal no primeiro dia pós-operatório.

A incidência de náuseas, vômitos, retenção urinária, depressão respiratória, sonolência e tempo de internação hospitalar não foram diferentes entre os grupos em qualquer momento do estudo. O prurido foi mais frequente nos pacientes submetidos ao bloqueio epidural.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Allen S, DeRoche A, Adams L, et al. Effect of epidural compared to patient-controlled intravenous analgesia on outcomes for patients undergoing liver resection for neoplastic disease. **J. Surg. Oncol.** 2017; 115:402–406.
- Barbosa FCP, Ferreira FG, Ribeiro MA, Szutan LA. [Pre-operative care for liver disease patients]. **Rev. Assoc. Med. Bras.** 2010; 56:222–6.
- Baumbauer KM, Ramesh D, Perry M, et al. Contribution of COMT and BDNF Genotype and Expression to the Risk of Transition from Acute to Chronic Low Back Pain. **Clin. J. Pain** 2020; 36:430–439.
- Benzakoun J, Ronot M, Lagadec M, et al. Risks factors for severe pain after selective liver transarterial chemoembolization. **Liver Int.** 2017; 37:583–591.
- Blackburn H, West S. Management of Postembolization Syndrome Following Hepatic Transarterial Chemoembolization for Primary or Metastatic Liver Cancer. **Cancer Nurs.** 2016; 39:E1–E18.
- Borghetti B, Casati A, Iuorio S, et al. Frequency of hypotension and bradycardia during general anesthesia, epidural anesthesia, or integrated epidural-general anesthesia for total hip replacement. **J. Clin. Anesth.** 2002; 14:102–6.
- BREEDIS C, YOUNG G. The blood supply of neoplasms in the liver. **Am. J. Pathol.** 1954; 30:969–77.
- Bujedo BM. Current Evidence for Spinal Opioid Selection in Postoperative Pain. **Korean J. Pain** 2014; 27:200.
- Carli F, Kehlet H, Baldini G, et al. Evidence basis for regional anesthesia in multidisciplinary fast-track surgical care pathways. **Reg. Anesth. Pain Med.** 2011; 36:63–72.
- Castells A, Bruix J, Ayuso C, et al. Transarterial embolization for hepatocellular carcinoma. Antibiotic prophylaxis and clinical meaning of postembolization fever. **J. Hepatol.** 1995; 22:410–5.
- Ceni E, Mello T, Galli A. Pathogenesis of alcoholic liver disease: Role of oxidative metabolism. **World J. Gastroenterol.** 2014; 20:17756–17772.
- Concepcion M, Arthur GR, Steele SM, Bader AM, Covino BG. A new local anesthetic, ropivacaine. Its epidural effects in humans. **Anesth. Analg.** 1990; 70:80–5.
- De Baere T, Deschamps F, Teriittheau C, et al. Transarterial Chemoembolization of Liver

- Metastases from Well Differentiated Gastroenteropancreatic Endocrine Tumors with Doxorubicin-eluting Beads: Preliminary Results. **J. Vasc. Interv. Radiol.** 2008; 19:855–861.
- Eipel C, Abshagen K, Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited. **World J. Gastroenterol.** 2010; 16:6046–57.
- Fiorentini G, Aliberti C, Benea G, et al. TACE of liver metastases from colorectal cancer adopting irinotecan-eluting beads: beneficial effect of palliative intra-arterial lidocaine and post-procedure supportive therapy on the control of side effects. **Hepatogastroenterology.** 2008; 55:2077–82.
- Fossaluzza V, Diniz JB, Pereira B DE B, Miguel EC, Pereira CA DE B. Sequential allocation to balance prognostic factors in a psychiatric clinical trial. **Clinics (Sao Paulo).** 2009; 64:511–8.
- Freise H, Van Aken HK. Risks and benefits of thoracic epidural anaesthesia. **Br. J. Anaesth.** 2011; 107:859–68.
- Fukui H, Saito H, Ueno Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. **J. Gastroenterol.** 2016; 51:629–50.
- Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind J-FH. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. **J. Vasc. Interv. Radiol.** 2005; 16:1653–9.
- Gualandi R, Masella C, Viglione D, Tartaglioni D. Exploring the hospital patient journey: What does the patient experience? **PLoS One** 2019; 14:e0224899.
- Guo Z, Zhong Y, Hu B, Jiang J, Li L, Xiang B. Hepatic resection or transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma within Milan criteria: A propensity score matching analysis. **Medicine (Baltimore).** 2017; 96:e8933.
- Kamarajah SK, Frankel TL, Sonnenday C, Cho CS, Nathan H. Critical evaluation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th edition staging system for patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC): A Surveillance, Epidemiology, End Results (SEER) analysis. **J. Surg. Oncol.** 2018; 117:644–650.
- Khalaf MH, Sundaram V, AbdelRazek Mohammed MA, et al. A Predictive Model for Postembolization Syndrome after Transarterial Hepatic Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma. **Radiology** 2019; 290:254–261.
- Lautt WW. Hepatic Circulation. **Colloq. Ser. Integr. Syst. Physiol. From Mol. to Funct.** 2009; 1:1–174.
- Leung DA, Goin JE, Sickles C, Raskay BJ, Soulen MC. Determinants of postembolization

syndrome after hepatic chemoembolization. **J. Vasc. Interv. Radiol.** 2001; 12:321–6.

Li Y, Dong H, Tan S, Qian Y, Jin W. Effects of thoracic epidural anesthesia/analgesia on the stress response, pain relief, hospital stay, and treatment costs of patients with esophageal carcinoma undergoing thoracic surgery: A single-center, randomized controlled trial.

Medicine (Baltimore). 2019; 98:e14362.

Lima M, Dutra S, Gomes FV, Bilhim T, Coimbra É. Risk Factors for the Development of Postembolization Syndrome after Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma Treatment. **Acta Med. Port.** 2018; 31:22.

Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised controlled trial. **Lancet** 2002; 359:1734–1739.

Lo C-M, Ngan H, Tso W-K, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. **Hepatology** 2002; 35:1164–71.

Lugo RA, Kern SE. Clinical pharmacokinetics of morphine. **J. Pain Palliat. Care Pharmacother.** 2002; 16:5–18.

Moore RA, Straube S, Aldington D. Pain measures and cut-offs - 'no worse than mild pain' as a simple, universal outcome. **Anaesthesia** 2013; 68:400–412.

Moraca RJ, Sheldon DG, Thirlby RC. The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice. **Ann. Surg.** 2003; 238:663–73.

Mura P, Sardo S, Finco G. Fear of the back. Are we justified to refrain from neuraxial anesthesia? **Minerva Anesthesiol.** 2017; 83:773.

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. **Am. J. Clin. Oncol.** 1982; 5:649–55.

Pomoni M, Malagari K, Moschouris H, et al. Post embolization syndrome in doxorubicin eluting chemoembolization with DC bead. **Hepatogastroenterology.** 2012; 59:820–5.

Puippe G, Pfammatter T, Schaefer N. Arterial Therapies of Non-Colorectal Liver Metastases. **Viszeralmedizin** 2015; 31:414–22.

Pusceddu C, Mameli S, Pili A, Podda G. [Percutaneous neurolysis of the celiac plexus under CT guidance in the invasive treatment of visceral pain caused by cancer]. **Tumori** 2003; 89:286–91.

Rizk MK, Tolba R, Kapural L, et al. Differential epidural block predicts the success of visceral

- block in patients with chronic visceral abdominal pain. **Pain Pract.** 2012; 12:595–601.
- Shapiro A, Zohar E, Zaslansky R, Hoppenstein D, Shabat S, Fredman B. The frequency and timing of respiratory depression in 1524 postoperative patients treated with systemic or neuraxial morphine. **J. Clin. Anesth.** 2005; 17:537–42.
- Tadavarthy SM, Knight L, Ovitt TW, Snyder C, Amplatz K. Therapeutic transcatheter arterial embolization. **Radiology** 1974; 112:13–6.
- Talenfeld AD, Sista AK, Madoff DC. Transarterial therapies for primary liver tumors. **Surg. Oncol. Clin. N. Am.** 2014; 23:323–51.
- Thevathasan T, Copeland CC, Long DR, et al. The Impact of Postoperative Intensive Care Unit Admission on Postoperative Hospital Length of Stay and Costs: A Prespecified Propensity-Matched Cohort Study. **Anesth. Analg.** 2019; 129:753–761.
- Vogl TJ, Lahrso M. The Role of Conventional TACE (cTACE) and DEBIRI-TACE in Colorectal Cancer Liver Metastases. **Cancers (Basel).** 2022; 14:1503.
- Wheeler PG, Melia W, Dubbins P, et al. Non-operative arterial embolisation in primary liver tumours. **Br. Med. J.** 1979; 2:242–4.
- Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. **J. Clin. Nurs.** 2005; 14:798–804.
- Yazici C, Niemeyer DJ, Iannitti DA, Russo MW. Hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: an update. **Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.** 2014; 8:63–82.
- Yinglu F, Changquan L, Xiaofeng Z, Bai L, Dezeng Z, Zhe C. A new way: alleviating postembolization syndrome following transcatheter arterial chemoembolization. **J. Altern. Complement. Med.** 2009; 15:175–81.
- Youlden DR, Cramb SM, Dunn NAM, Muller JM, Pyke CM, Baade PD. **The descriptive epidemiology of female breast cancer: An international comparison of screening, incidence, survival and mortality** *Cancer Epidemiol.* Elsevier Ltd, , 2012; .
- Zhou B, Wang J, Yan Z, Shi P, Kan Z. Liver cancer: effects, safety, and cost-effectiveness of controlled-release oxycodone for pain control after TACE. **Radiology** 2012; 262:1014–21.

ANEXOS

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



COMITÊ DE ÉTICA
EM PESQUISA - CEP

APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **05/06/2018**, **aprovaram** a realização do projeto nº. **2541/18** intitulado: **“ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO SOBRE A EFICÁCIA E BENEFÍCIOS DO BLOQUEIO PERIDURAL NO CONTROLE DA SÍNDROME PÓS-EMBOLIZAÇÃO HEPÁTICA, COMPARADO A ANALGESIA VENOSA”**

Pesquisador Responsável: Giane Nakamura
Aluno: Michael Madeira de La Cruz Quezada (Mestrado)

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

São Paulo, 14 de junho de 2018.

Atenciosamente,


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

1/1

Anexo 2 – Classificação de Child-Turcotte-Pugh

Pontuação de Child-Turcotte-Pugh (CTP)			
	1	2	3
Encefalopatia	Ausente	Graus 1 e 2	Graus 3 e 4
Ascite	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina	1-2 mg/dl	2-3 mg/dl	>3 mg/dl
Albumina	>3,5 g/dl	2,8-3,5 g/dl	<2,8 g/dl
Tempo de protrombina acima do controle	1-4 seg	4-6 seg	>6 seg

Classe A, 5-6 pontos; classe B, 7-9 pontos; classe C, 10-15 pontos

Adaptado de (BARBOSA et al. 2010).

Anexo 3 – Escala de capacidade funcional pelo *performance status - Eastern Cooperative Oncology Group*

Escala ECOG
PS 0 - Atividade normal
PS 1 - Sintomas da doença, mas deambula e leva seu dia a dia normal
PS 2 - Fora do leito mais de 50% do tempo
PS 3 - No leito mais de 50% do tempo, carente de cuidados mais intensivos
PS 4 - Preso ao leito

PS (Performance status)

Adaptado de (OKEN et al. 1982).

Anexo 4 - Classificação TNM do CHC pela *American Joint Commission on Cancer 8th edition staging system*

	Tumor primário (T)		Linfonodo regional (N)		Metástase a distância (M)
T1a	Tumor único ≤2cm com ou sem invasão vascular		Nx	Não é possível definir a existência de metástase linfonodal regional	M0 Não há metástase a distância
T1b	Tumor único >2cm sem invasão vascular		N0	Não há metástase linfonodal regional	M1 Metástase a distância presente
T2	Tumor único >2cm com invasão vascular ou tumor multifocal, não >5cm		N1	Metástase regional linfonodal presente	
T3	Tumor multifocal com ao menos um tumor >5cm				
T4	Tumor único ou multifocal de qualquer tamanho envolvendo um ramo principal da veia porta ou hepática, tumores com invasão direta de outros órgãos adjacentes, excluindo a vesícula biliar, ou com perfuração do peritônio visceral				
Estadio IA	T1a		N0	M0	
Estadio IB	T1b		N0	M0	
Estadio II	T2		N0	M0	
Estadio IIIA	T3		N0	M0	
Estadio IIIB	T4		N0	M0	
Estadio IVA	Qualquer T		N1	M0	
Estadio IVB	Qualquer T		Qualquer N	M1	

Fonte: (KAMARAJAH et al. 2018)

Anexo 5 – Comprovante de submissão de trabalho na Revista Plos One

PLOS ONE

Thoracic Epidural Block Compared to Intravenous Morphine in the Treatment of Pain in Hepatic Post-Embolization Syndrome: A Randomized Controlled Clinical Trial --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	PONE-D-21-37523R1
Article Type:	Clinical Trial
Full Title:	Thoracic Epidural Block Compared to Intravenous Morphine in the Treatment of Pain in Hepatic Post-Embolization Syndrome: A Randomized Controlled Clinical Trial
Short Title:	Thoracic epidural block in the post-embolization syndrome
Corresponding Author:	Michael Quezada, M.D. Hospital AC Camargo: ACCamargo Cancer Center São Paulo, São BRAZIL
Keywords:	hepatic transarterial chemoembolization; hepatic post-embolization syndrome; thoracic epidural block; Analgesia
Abstract:	<p>Background: Hepatic transarterial embolization is a procedure that causes significant postoperative pain. This study tested the hypothesis that thoracic epidural block is effective to reduce morphine consumption and pain score compared to intravenous morphine in post-embolization syndrome.</p> <p>Methods: A total of 50 patients undergoing hepatic transcatheter arterial embolization were randomized and allocated into two groups: intravenous morphine group (IG) underwent to a morphine dose in the operating room and thoracic epidural block group (EG) underwent to a single-shot epidural injection. All patients used intravenous patient-controlled analgesia (PCA) in postoperative period. The primary outcome analyzed was intravenous morphine consumption during hospitalization. Secondary outcomes were pain measured by numerical rating scale [NRS (0-10)], length of hospital stay, nausea, vomiting, and adverse effects.</p> <p>Results: Morphine consumption during hospitalization in IG was 6.91 mg (SD \pm11.26) vs. 0.5 mg (SD \pm1.01) in EG, $p < 0.01$. There was no difference in the mean morphine consumption and NRS in the immediate postoperative (IPO) period. On postoperative day (POD) 1, the IG mean morphine consumption was 6.3 mg (SD \pm9.79) vs. 0.45 mg (SD \pm0.85) in EG, $p < 0.01$. NRS in IG was 3.77 (SD \pm3.03) vs. 0.82 (SD \pm1.73) in EG, $p < 0.01$. POD 2 was not analyzed separately as a time period because only two patients needed the PCA pump, and none of them used it for 3 days or more. There was no difference in the length of hospital stay, nausea, and vomiting. Pruritus was observed in 18.2% of EG patients and none in the IG ($p = 0.04$).</p> <p>Conclusions: Epidural block reduced the mean morphine consumption during hospitalization and provided lower mean NRS score in POD 1.</p>
Order of Authors:	Michael Quezada, M.D. Jorge Kiyoshi Mitsunaga Jr., P.h.D. Mariana Frid Rossi, M.D. Eduardo Sakai, M.D. Adriana Mayumi Handa, M.D. Alessandra Bittencourt Oliveira Eduardo Joaquim Giroud, M.D. Giane Nakamura, P.h.D.
Opposed Reviewers:	
Response to Reviewers:	March 06, 2022 Response to reviewers Dear Editor:

	<p>I am pleased to resubmit for publication the revised version of "Thoracic epidural block compared to intravenous morphine in the treatment of pain in hepatic post-embolization syndrome: a randomized controlled clinical trial". I appreciated the constructive criticisms of the Associate Editor. I have addressed each of his concerns as outlined below.</p> <p>1. Introduction section: the authors need to increase the following topic: "mainly better describe the Hepatic intraarterial administration of lidocaine as well as oral and intravenous opioid analgesics are effective to control pain, but some patients cannot obtain satisfactory analgesia even with PCA[11,12]." Mainly expandir the description of different drug, but also critically evaluated their disadvantages and advantages.</p> <p>Response:</p> <p>As requested by the editor, we have increased and improved the description of the most commonly used analgesic modalities to treat pain in postembolization syndrome (PES). We analyzed the different drugs used and listed advantages and disadvantages. The bibliographic references of this part of the text have been changed. At first, we had not carried out this more detailed analysis to keep the "Introduction" section smaller, with the objective of making only a brief presentation of the topic, however we understand the relevance of the editor's request.</p> <p>2. Did the sample size calculation perform? Please add.</p> <p>Response:</p> <p>The calculated sample size considering the results of a previous study (cited in the bibliographic references), test power of 90% and alpha level 0.05 were 44 cases, 22 cases in each study arm. When adding the ideal sample size to the estimated loss to follow-up of 10% of cases, we find an approximate amount of 50 cases, 25 in each arm. The calculated sample size had a good performance, once the study analyzed 45 cases, 23 in IG and 22 in EG, and had enough power to detect a statistically significant difference in primary outcome. This note, requested by the editor, was added to the end of the first paragraph of the "Results" section.</p> <p>3. More details regarding the allocation concealment is need. Please add. also, clarify when the assigned group was opened.</p> <p>Response:</p> <p>We thank the editor for requesting the revision of the allocation concealment, as we realized that during the translation process there was a confusion with some terms and the text was controversial and unclear. We changed some points, which can be seen in the "Revised manuscript with track changes" file and we hope that the allocation concealment has become clear. Although we noticed errors and made corrections, we didn't fully understand what the editor meant by "when the assigned group was opened". Our questions were: if the editor doubt was to know when the allocation was made; at which moment the professionals involved in the intervention were informed to which group the patient belonged; or to know when the blinded professionals who performed the outcome assessment were informed to which group the patient belonged. Despite this doubt that we had, we revised the "Methods" text and hope that the enrollment, randomization and allocation process have been clarified.</p> <p>4. Who is the person that conducts the randomization? Please add.</p> <p>Response:</p> <p>A trained nurse conducted the randomization and the allocation. More information about the issue was detailed in the revision.</p> <p>5. According to the description of Block randomization, there are many variables (8) for a very few sample size (50). Please clarify.</p>
--	--

	<p>Response:</p> <p>Only three variables were used to control the distribution of patients between groups, not eight. Age, tumor size and tumor type. Each of these variables was categorized into two categories: age (up to 55 years or more), size (diameter of the largest tumor up to 37 mm or more), and histopathological type (HCC or non-HCC). Since young patients, large tumors and non-HCC tumors are strongly related to the development of PES, the distribution was controlled in an effort to reduce the unbalanced risk of PES occurrence between the groups. We do not know in which part of the manuscript the editor understood that eight variables were controlled with block randomization. Anyway, in the review, we made it clear that the variables used were age, tumor size and tumor type.</p> <p>6. "Ten patients underwent hepatic embolization twice, with a minimum interval of 1 month between procedures.": this situation create a dependency between part of the data. Please consult a statistician for more details.</p> <p>Response: We are aware that this situation causes dependency between the data. Patients with liver tumors undergoing TAE/TACE usually perform the procedure several times to obtain adequate control of the disease, due to this characteristic, many studies analyze each procedure performed as one case rather than excluding the patient from the study if it is submitted again to another TAE/TACE session. We understand this is a limitation of the study, and we make this clear in the "Discussion" section. Below are examples of studies that performed the analysis in a similar way.</p> <p>[1][2][3]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Khalaf MH, Sundaram V, AbdelRazek Mohammed MA, Shah R, Khosla A, Jackson K, et al. A Predictive Model for Postembolization Syndrome after Transarterial Hepatic Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma. <i>Radiology</i>. 2019;290: 254–261. doi:10.1148/radiol.2018180257 2. Leung DA, Goin JE, Sickles C, Raskay BJ, Soulen MC. Determinants of postembolization syndrome after hepatic chemoembolization. <i>J Vasc Interv Radiol</i>. 2001;12: 321–6. doi:10.1016/s1051-0443(07)61911-3 3. Lima M, Dutra S, Gomes FV, Bilhim T, Coimbra É. Risk Factors for the Development of Postembolization Syndrome after Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma Treatment. <i>Acta Med Port</i>. 2018;31: 22. doi:10.20344/amp.8976 <p>Observation: We copied, pasted and colored in RED the editor's questions in highlights of the manuscript marked copy, aiming the editor can understand easier the manuscript changes.</p> <p>Michael Quezada E-mail address: michael.quezada@gmail.com</p>
Additional Information:	
Question	Response
Financial Disclosure Enter a financial disclosure statement that describes the sources of funding for the	The authors received no specific funding for this work.

APÊNDICES

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO SOBRE A EFICÁCIA E BENEFÍCIOS DO BLOQUEIO PERIDURAL NO CONTROLE DA SÍNDROME PÓS-EMBOLIZAÇÃO HEPÁTICA, COMPARADO A ANALGESIA VENOSA.

Pesquisador Responsável: DRA GIANE NAKAMURA

Pesquisador: DR MICHAEL MADEIRA DE LA CRUZ QUEZADA

Instituição a que pertence os Pesquisadores: FUNDAÇÃO ANTÔNIO PRUDENTE – HOSPITAL ACCAMARGO

Telefones para contato: (11) 2189-5000 – ramal 5116

Nome do participante de pesquisa: _____

Idade: _____ anos Atendimento: _____ RGH: _____

O Sr. (a) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa "AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E BENEFÍCIOS DO BLOQUEIO PERIDURAL NO CONTROLE DA SÍNDROME PÓS-EMBOLIZAÇÃO HEPÁTICA, COMPARADO A ANALGESIA VENOSA", de responsabilidade da pesquisadora DRA GIANE NAKAMURA.

Este projeto objetiva comparar duas técnicas analgésicas, bloqueio peridural e analgesia venosa, no controle da síndrome pós-embolização hepática, especialmente a dor.

Os benefícios do estudo são a identificação da possível superioridade de uma técnica sobre a outra no controle da dor, náuseas e vômitos.

As complicações são as mesmas inerentes a qualquer procedimento anestésico.

O participante de pesquisa será avaliado desde o pós-operatório imediato até a sua alta hospitalar e, caso venha a apresentar dor, náuseas e vômitos, será realizado tratamento adequado.

Apesar de tomados todos os cuidados para proteger a confidencialidade dos participantes de pesquisa, sendo identificados através das suas iniciais e numeração sequencial, há sempre o risco mínimo de que ocorra, haja visto que o prontuário médico pode ser consultado.

O participante de pesquisa terá a plena liberdade de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma.

Eu, _____, declaro ter sido informado e concordo em participar, como participante de pesquisa, do projeto de pesquisa acima descrito e não abro mão de nenhum direito legal ao participar desta pesquisa.

São Paulo, ____ de _____ de _____

Participante de pesquisa/responsável legal

Pesquisador

"Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/ esclarecimentos suficientes, por favor entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – Hospital do Câncer – A.C. Camargo/SP pelo telefone (11) 2189-5000, ramal 5020 e 2069. De segunda-feira à quinta-feira das 8 horas às 18 horas e sexta-feira das 8 horas às 17 horas."

27 de Março de 2018

Versão 1

Apêndice 2 – Instrumento de coleta de dados pré-operatório

Identificação

Nome:

RGH:

No atendimento:

Data da cirurgia: / /

Grupo Anestesia:

Horário de início da cirurgia:

Avaliação Pré Anestésica

Idade: _____ anos Peso: _____ Kg Altura: _____ m Sexo: Masculino Feminino

ASA: _____ Comorbidades:

Medicamentos em uso:

Tumor: _____

Localização: Direita Esquerda Bilobar

Cirrose Esteatose

Child:

Causa: HBV HCV Cirrose alcoólica NASH Outras/desconhecida

Quantidade de tumores: _____

Tamanho do maior tumor: _____ x _____ cm Distância do tumor a cápsula hepática: _____ cm

Quantidade de quimioembolizações prévias: _____

PERIDURAL	
NÍVEL DA PUNÇÃO	T9/T11
MIDAZOLAM	0,05mg/kg
<i>SOLUÇÃO PERIDURAL</i>	
ROPIVACAÍNA 1%	5 ml
MORFINA	2 mg
SF 0,9%	3 ml
GERAL	
MIDAZOLAN	0,05 mg/kg
FENTANIL	3 ug/kg
PROPOFOL	2 mg/kg
ROCURÔNIO	0,6 mg/kg
MANUTENÇÃO	
PROPOFOL/REMIFENTANIL	
ANALGESIA	
DIPIRONA ¹ AO TÉRMINO DA CIRURGIA	2 g
LIDOCAÍNA 1% INTRA-ARTERIAL	1 mg/Kg
MORFINA AO TÉRMINO DA CIRURGIA APENAS NO GRUPO ANESTESIA GERAL	0,1mg/Kg

Legenda: Hepatite B (HBV), Hepatite C (HCV), esteatohepatite não-alcoólica (NASH).

PROFILAXIA NVPO	
PALONOSETRONA	0,25mg
DEXAMETASONA	4 mg
ALIZAPRIDA	50mg
RPA	
PCA MORFINA IV PRESCRIÇÃO PADRÃO	BOLUS
EM CASO DE DOR DE DIFÍCIL CONTROLE, ENV>4, COM PCA BOLUS, INICIAR INFUSÃO CONTÍNUA+BOLUS.	
DRAMIN B6 RESGATE	30 mg

¹.se não tiver contra indicação

Dados da embolização

Extensão da embolização: Superseletiva Segmentar Lobar

Agente embolizante:

Quimioterápico: Doxorubicina Irinotecano Dose:

ENFERMARIA PRESCRIÇÃO FEITA PELA RADIOINTERVENÇÃO	
DIPIRONA	2g 6/6h
PALONOSETRONA	0,25mg/dia
ALIZAPRIDA RESGATE	50mg 8/8h

Apêndice 3 - Instrumento de coleta de dados intra-operatório

Avaliação Intra Operatório

	PA	FC	SAT	CO2	BIS	PROPOFOL	REMIFENTANIL	EFEDRINA	ARAMIN	HIDRATAÇÃO
ENTRADA										
PRÉ INDUÇÃO										
PÓS INDUÇÃO										
PRÉ EMBOLIZAÇÃO										
10 MINUTOS PÓS EMBOLIZAÇÃO										
30 MIN										
60 MIN										
1 H										
1 H 30 MIN										
2 H										
2 H 30 MIN										
3 H										

	PA	FC	SAT	ENV ² (0-10)
EXTUBAÇÃO				

2 – ENV: Escala numérica verbal

Legenda: pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC), saturação periférica de oxigênio (SAT), capnometria (CO2) e índice bispectral(BIS).

Apêndice 4 - Instrumento de coleta de dados SRPA

Avaliação RPA

	PA	FC	SAT	ENV ² (0-10)	PCA IV MORFINA ³	PCA CONTINUA	RASS
ENTRADA						<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	
30 MIN						<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	
1 H						<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	
1 H 30 MIN						<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	
2 HS						<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	
2 HS 30 MIN						<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	
3 HS						<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	
3 HS 30 MIN						<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	
4 HS						<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	

	NVPO ⁴	PCA CONTINUA	DOSE TOTAL DE MORFINA NA RPA
ALTA RPA	<input type="checkbox"/> Náuseas <input type="checkbox"/> Vômitos N° de episódios:	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	mg

3 - Horário do bolus

4 - Náuseas e vômitos pós-operatórios

Destino do paciente

ENFERMARIA UTI

NO CASO DE UTI, MOTIVO: CONTROLE DA DOR OUTROS

Apêndice 5 - Instrumento de coleta de dados período pós-operatório

Nome:

RGH:

No atendimento:

Data da cirurgia:

Avaliação Pós-operatória

	ENV ² (0-10)	DOSE TOTAL DE MORFINA	HORÁRIOS DOS BOLUS	REAÇÕES ADVERSAS	NVPO ⁴
1°PO		mg		<input type="checkbox"/> PRURIDO <input type="checkbox"/> CONSTIPAÇÃO <input type="checkbox"/> SONOLÊNCIA <input type="checkbox"/> RETENÇÃO URINÁRIA <input type="checkbox"/> DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA ⁵	<input type="checkbox"/> Náuseas <input type="checkbox"/> Vômitos N° de episódios:
2°PO		mg		<input type="checkbox"/> PRURIDO <input type="checkbox"/> CONSTIPAÇÃO <input type="checkbox"/> SONOLÊNCIA <input type="checkbox"/> RETENÇÃO URINÁRIA <input type="checkbox"/> DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA ⁵	<input type="checkbox"/> Náuseas <input type="checkbox"/> Vômitos N° de episódios:
3°PO		mg		<input type="checkbox"/> PRURIDO <input type="checkbox"/> CONSTIPAÇÃO <input type="checkbox"/> SONOLÊNCIA <input type="checkbox"/> RETENÇÃO URINÁRIA <input type="checkbox"/> DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA ⁵	<input type="checkbox"/> Náuseas <input type="checkbox"/> Vômitos N° de episódios:
4°PO		mg		<input type="checkbox"/> PRURIDO <input type="checkbox"/> CONSTIPAÇÃO <input type="checkbox"/> SONOLÊNCIA <input type="checkbox"/> RETENÇÃO URINÁRIA <input type="checkbox"/> DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA ⁵	<input type="checkbox"/> Náuseas <input type="checkbox"/> Vômitos N° de episódios:
5°PO		mg		<input type="checkbox"/> PRURIDO <input type="checkbox"/> CONSTIPAÇÃO <input type="checkbox"/> SONOLÊNCIA <input type="checkbox"/> RETENÇÃO URINÁRIA <input type="checkbox"/> DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA ⁵	<input type="checkbox"/> Náuseas <input type="checkbox"/> Vômitos N° de episódios:
6°PO		mg		<input type="checkbox"/> PRURIDO <input type="checkbox"/> CONSTIPAÇÃO <input type="checkbox"/> SONOLÊNCIA <input type="checkbox"/> RETENÇÃO URINÁRIA <input type="checkbox"/> DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA ⁵	<input type="checkbox"/> Náuseas <input type="checkbox"/> Vômitos N° de episódios:
7°PO		mg		<input type="checkbox"/> PRURIDO <input type="checkbox"/> CONSTIPAÇÃO <input type="checkbox"/> SONOLÊNCIA <input type="checkbox"/> RETENÇÃO URINÁRIA <input type="checkbox"/> DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA ⁵	<input type="checkbox"/> Náuseas <input type="checkbox"/> Vômitos N° de episódios:

5 – DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA: FR<10 ou SPO2<88%

TEMPO DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR:

TEMPO DE INTERNAÇÃO EM UTI:

CUSTO DA INTERNAÇÃO HOSPITALAR: