

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIRURGIA

MESTRADO INTERINSTITUCIONAL:

FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL

“AVALIAÇÃO DO EFEITO ANALGÉSICO DO LUMIRACOXIBE,
COMPARADO COM PLACEBO, NAS PRIMEIRAS 24H DE PÓS-
OPERATÓRIO DE CIRURGIA DE MAMOPLASTIA DE AUMENTO:
ESTUDO RANDOMIZADO E DUPLO-CEGO”

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

VILMAR MOLON

ORIENTADOR:
PROF. Dr. CLEBER DARIO PINTO KRUEL

Dezembro - 2006

VILMAR MOLON

“AVALIAÇÃO DO EFEITO ANALGÉSICO DO LUMIRACOXIBE,
COMPARADO COM PLACEBO, NAS PRIMEIRAS 24H DE PÓS-
OPERATÓRIO DE CIRURGIA DE MAMOPLASTIA DE AUMENTO:
ESTUDO RANDOMIZADO E DUPLO-CEGO”

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Universidade de Caxias do Sul, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Medicina - Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. Cleber Dario Pinto Kruehl

Dezembro, 2006

À Isabel Peline Molon,
minha esposa e cúmplice há trinta anos, pela paciência e desvelo com
que tem apoiado todas as minhas missões, o
meu amor e carinho.

Aos meus filhos,

Roger Pelini Molon e Marcel Pelini Molon, jovens médicos
que souberam compreender e dar apoio incontestemente a este projeto,
sacrificando o nosso precioso tempo de estarmos juntos.

Muito obrigado!

Ao Professor Dr. Cleber Dario Pinto Krueh,
orientador e amigo, que, através de seus conselhos e ajuda,
tornou factível a realização deste projeto.

“Nenhuma mente que se abre para uma nova idéia voltará a ter o seu tamanho original.”

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

Muitas pessoas e entidades foram parceiras fundamentais para a conclusão do presente projeto, para as quais quero deixar meus agradecimentos.

– À Universidade de Caxias do Sul, através de sua Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, por ter facilitado a realização do presente mestrado em parceria com a Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

– Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia da UFRGS, em nome de todos os seus orientadores e, em especial, à competente chefia do Professor Luiz Rohde, pelo zelo e desprendimento com que nos conduziram ao longo deste mestrado.

– À secretária da Pós-Graduação da UFRGS, senhora Estela Maris Araripe, sempre solícita em auxiliar e orientar os mestrandos.

– À Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital do Circulo de Caxias do Sul, pelo pronto acolhimento, análise e aprovação do projeto de pesquisa que resultou na presente dissertação de mestrado.

– Às casas de saúde de Caxias do Sul onde o projeto foi desenvolvido, Hospital do Círculo, Hospital Unimed, Pronto Atendimento da Unimed e Clínica de Cirurgia Plástica Dr. Alexandre Frigeri Horn.

– À CAN – Clínica de Anestesiologia – e a todos os meus colegas de especialidade pelo apoio para a conclusão do presente estudo.

– Ao Laboratório Novartis, em nome de seu representante na Região da Serra gaúcha, Sr. Ildo Pereira, pelo pronto atendimento em fornecer-me tanto o fármaco como o placebo além do apoio científico sempre que foi necessário.

– Ao colega professor Wilson Spiandorello, pela inestimável ajuda na orientação estatística do presente trabalho.

– Aos colegas cirurgiões plásticos, Dr. Alexandre Frigeri Horn, Dr. Luiz Carlos Manozzo e Dr. Roberto Carpegiani, meu especial agradecimento por colocarem à minha disposição suas clínicas particulares para a seleção das pacientes inseridas no presente estudo.

– Aos colegas anestesiológicos, Dr. Delmar Celestino Fraguas e Dr. Fabiano de Campos, que, por vezes, voluntariamente me auxiliaram na condução de procedimentos cirúrgicos relacionados ao projeto.

– Aos doutorandos do Curso de Medicina da UCS, Desiré Tarso Maioli, Juliana Zanrosso Caran e Raquel Cristina Lovison, pela ajuda ao longo de todo o período de coleta e tabulação dos dados, além da redação do trabalho.

– Aos pacientes envolvidos no presente estudo, pois sem sua anuência ele não teria acontecido.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Analgesia preemptiva	(Anexo 2) 47
Figura 2 – Cascata do ácido aracdônico	(Anexo 3) 48
Figura 1 – Escala analógica visual de dor	31
Figura 4 – Tempos medidos	33
Figura 5 – Curva de Kaplan-Meyer	36
Figura 6 – Consumo total de analgésicos	(Anexo 4) 52
Figura 7 – Consumo de analgésicos nas primeiras 24h	(Anexo 5) 53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Crescimento na cirurgia ambulatorial nos EUA	(Anexo 1) 46
Tabela 2 – Característica das pacientes estudadas (Média – Desvio Padrão)	28
Tabela 3 – Efeitos colaterais	31
Tabela 4 - Dados gerais da amostra dividida em grupos	35
Tabela 5 – Resultados do estudo	35
Tabela 6 – Comparação das diferenças no consumo de analgésico entre os grupos (G2 –G1) em todo o estudo/nas primeiras 24h	40

LISTA DE ABREVIATURAS

AINEs	Antiinflamatórios não -esteróides
AMPA	Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico
ASA	American Society of Anesthesiologists
COX-1	Ciclooxigenase-1
COX-2	Ciclooxigenase-2
EAV	Escala analógica visual
EPD	Espaço peridural
G1	Grupo 1 – lumiracoxibe
G2	Grupo 2 – placebo
HT	Neurônio de alto limiar
LT	Neurônio de baixo limiar
MSE	Membro superior esquerdo
NMDA	N-metil-D-aspartato
SR	Sala de recuperação
WDR	Neurônio de abrangência ampla e dinâmica

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	VII
LISTA DE FIGURAS	VIII
LISTA DE TABELAS	IX
LISTA DE ABREVIATURAS	X
SUMÁRIO	XI
RESUMO	XII
ABSTRACT	XIII
1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	14
1.1 A cirurgia ambulatorial	14
1.2 A analgesia preemptiva	16
1.3 Inibidores seletivos da COX-2 <i>versus</i> AINEs na analgesia preemptiva	21
1.5 O lumiracoxibe	23
2 OBJETIVO	24
3 HIPÓTESE	25
4 PACIENTES E METODOLOGIA	26
4.1 Delineamento	26
4.2 População e amostra	26
4.3 Critérios de exclusão	28
4.4 Randomização	28
4.5 Fator em estudo	28
4.6 Desfecho	29
4.7 Planejamento e execução	31
4.8 Análise dos dados	33
5 RESULTADOS	34
6 DISCUSSÃO	36
7 CONCLUSÃO	40
8 PERSPECTIVAS	41
REFERÊNCIAS	42
ANEXOS	45

RESUMO

INTRODUÇÃO: O controle da dor pós-operatória em procedimentos de cirurgia plástica é fundamental visto que, em sua maioria, na atualidade, são realizados em regime ambulatorial. A isso se soma, também, o controle das náuseas e vômitos, sendo esses três componentes os maiores responsáveis pela baixa hospitalar de pacientes submetidos a procedimentos inicialmente programados para serem ambulatoriais. Náuseas e vômitos estão relativamente sob controle com o advento de novas drogas para esse fim. Permanece, no entanto, a dor. A analgesia preemptiva tem se mostrado uma alternativa viável à clássica analgesia multimodal, notadamente nos últimos anos, com o emprego dos inibidores seletivos da COX-2. **OBJETIVO:** Testar o *lumiracoxibe 400mg*, um inibidor seletivo da COX-2 de última geração contra um placebo, e avaliar o consumo de analgésico no pós-operatório de pacientes submetidas à cirurgia de mamoplastia de aumento sob anestesia peridural torácica. **MÉTODOS:** 60 pacientes do sexo feminino foram randomizadas em dois grupos de 30. As pacientes do grupo 1 (G1) receberam, sessenta minutos antes da cirurgia, uma cápsula de *lumiracoxibe 400mg*, enquanto que as pertencentes ao grupo 2 (G2) receberam uma cápsula de placebo. Foi anotado, no pós-operatório, o tempo médio de solicitação da primeira dose de analgésico dentro das primeiras vinte e quatro horas após o bloqueio anestésico, em ambos os grupos, através da aplicação da Escala Analógica Visual de Dor (EAV). Se os valores fossem de quatro ou menos, as pacientes recebiam *dipirona 15mg/kg*; se o valor declinado fosse cinco, seis ou sete, as pacientes recebiam *tramadol 50mg*. Anotou-se, também, nas primeiras vinte e quatro horas, o número total de doses de analgésico consumido e qual o tipo de analgésico. Anotou-se, da mesma forma, o número de doses de analgésico e, dessas, o número de doses de *dipirona* e de *tramadol* por um período de quatro dias subseqüentes ao primeiro dia. Os dados foram analisados pelo Teste U de Mann-Whitney e pelo teste T de Student. **RESULTADOS:** O tempo médio para solicitação de analgésico pela primeira vez no G1 foi de 535 minutos e no G2, de 334 minutos ($p = 0,02$). O número médio de doses de analgésico consumido no primeiro dia foi de 2,17 doses para o G1 e de 3,2 doses para o G2 ($p = 0,005$). Dessas, as de *dipirona* foram de 1,7 doses no G1 e de 2,13 doses no G2 ($p = 0,12$), enquanto que do *tramadol* foram de 0,47 doses para o G1 e de 1,07 para o G2 ($p = 0,02$). Nos quatro dias subseqüentes, o número médio de doses consumidas foi de 3,57 para o G1 e de 5,7 para o G2 ($p = 0,09$). As doses médias de *dipirona* consumidas neste período foram de 2,07 doses para o G1 e de 3,9 doses para o G2 ($p = 0,009$). Para o *tramadol*, o consumo, nesse mesmo período, foi de 1,5 doses para o G1 e de 1,27 doses para o G2 ($p = 0,69$). **CONCLUSÕES:** O grupo do *lumiracoxibe*, teve diminuída a necessidade pós-operatória de analgésicos quando comparado ao grupo do placebo, notadamente dentro das primeiras vinte e quatro horas. O emprego continuado, desse fármaco, no pós-operatório, poderia garantir uma analgesia de relevância clínica. Novos estudos, com grupos maiores e com aumento da dosagem inicial do *lumiracoxibe*, serão mais esclarecedores, pois o seu uso parece promissor para ser utilizado em analgesia preemptiva.

ABSTRACT

BACKGROUND: The control of the postoperative pain in procedures of plastic surgery is fundamental considering that, nowadays, most of them are carried out in an ambulatory basis. In addition to this, there is also the control of nausea and vomitings, taking into account that these three components are the majors responsible for the delay discharge following ambulatory surgery. Nausea and vomitings are relatively under control with the new available drugs, but it remains the pain. The preemptive analgesia has been a viable alternative to the classic multimodal analgesia, specially in the last years with the use of the COX-2 selective inhibitors. **OBJECTIVE:** The purpose of this work is to test preemptively the lumiracoxib 400mg, a COX-2 selective inhibitor from the last generation, and to avaliate the consume of analgesic during the postoperative procedures of patients undergone the breast aumentation surgery under thoracic epidural anesthesia. **METHOD:** 60 female patients were randomly chosen and put in two groups by 30 people each. Sixty minutes before the surgery, group 1 (G1) received one capsule of lumiracoxib 400mg. During the postoperative, the average time asking for the first dose of the analgesic in the first twenty-four hours after the anesthetic blocking were noting in both groups through the application of the Visual Analogic Scale of Pain (ASP). If the values from this scale were of four or less, the patients would receive dipirona 15mg/kg. If the value showed were five, six or seven, the patients would receive tramadol 50mg. It was also observed the kind of analgesic and the total number of doses of analgesic consumed in the first twenty-four hours. In the same way, the number of doses of analgesic and from these, the number of doses of dipirona and tramadol were also noted during a period of four days following after the first day. The data were analysed by the Mann-Whitney U Test and by the Student T test. **RESULTS:** The average time for asking for the analgesic for the first time in G1 was 535minutes and in G2 was 334 minutes($p=0,02$). The average number of doses of analgesic consumed in the first day was 2,17 doses by G1 and 3,2 doses by G2 ($p=0,005$). From these numbers, there were 1,7 doses of dipirona in G1 and 2,13 doses in G2 ($p=0,12$), while there were 0,47doses of tramadol for G1 and 1,07 for G2 ($p=0,02$). Over the four following days, the average number of doses was 3,57 for G1 and 5,7 for G2 ($p=0,09$). The average doses of dipirona consumed during this period was 2,07 doses for G1 and 3,9 doses for G2 ($p=0,009$). The consume of tramadol in the same time was 1,5doses for G1 and 1,27 doses for G2 ($p=0,69$). **CONCLUSIONS:** The lumiracoxib grup reduce the need of analgesics in postoperative period when compared to placebo grop, notably during the first twenty-four hours. Its continuous use during the postoperative period, asseverates an analgesia of clinic relevance. New studies with larger groups, and the increase of the initial lumiracoxib dosage will be more clearful, because it seems promiser to be used in preemptive analgesia.

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

1.1 A cirurgia ambulatorial

A partir dos anos 60, alguns fatores, como os avanços nas técnicas cirúrgicas, as inovações crescentes na anestesia, os avanços tecnológicos e a pressão econômica, fizeram com que se iniciasse o desenvolvimento vertical da cirurgia ambulatorial, até então restrita a poucos procedimentos.¹

Ferguson,² em 1947, fez a primeira descrição de técnicas anestésicas, agentes anestésicos e processos de seleção e cuidados para a recuperação e alta de pacientes a serem submetidos à anestesia em regime ambulatorial.

Nos Estados Unidos, em 1984, foi criada, dentro da própria Sociedade Americana de Anestesiologia, a Sociedade para Anestesia Ambulatorial (SAMBA), dedicada a desenvolver um ramo da anestesia exclusivamente para esse segmento da cirurgia.¹

Pandit,³ em 1999, mostrou a evolução da cirurgia ambulatorial nos EUA, que pode ser visualizada na Tabela 1 (Anexo 1), reproduzida por Pregler,⁴ onde se observa que até os anos 80 ela não tinha uma grande representatividade, mas que, a partir daí, teve um impulso significativo. Já na virada do século, atingiu uma percentagem acima de 70%.

Além das razões já citadas, outras mais auxiliaram a impulsionar a cirurgia ambulatorial. Dentre essas, destacam-se a baixa incidência de infecção pós-operatória, a diminuição da ansiedade do paciente e a praticidade do procedimento ambulatorial.⁵

A todas essas razões vieram somar-se novas tecnologias cirúrgicas que tornaram os procedimentos minimamente invasivos, como as cirurgias endoscópicas (laparoscopias, artroscopias, cirurgias com laser e litotripsia por ondas de choque).³

O avanço da anestesia nos últimos 20 anos tornou a cirurgia ambulatorial também mais factível, porque permitiu um manejo mais adequado da dor pós-operatória,⁶ uma recuperação mais rápida e suave e uma redução das complicações mais frequentes da anestesia, como náuseas, vômitos e sonolência prolongada.² Dentre esses avanços, cita-se o emprego da máscara laríngea que facilitou sobremaneira a anestesia e dispensou a intubação orotraqueal dos pacientes.^{7,8}

Em face disso, a complexidade dos procedimentos cirúrgicos realizados em nível ambulatorial cresceu muito, sendo hoje já postulada a realização de procedimentos como herniorrafia hiatal, esplenectomia e nefrectomia a este nível.³

Se a cirurgia ambulatorial apresenta um cortejo de vantagens sobejamente conhecidas, ela também inclui algumas desvantagens quanto à sua realização, tais como a impossibilidade de uma assistência imediata e segura em casa; ausência de um equipamento de reanimação à mão se necessário; necessidade de exclusão de pacientes residentes em locais muito distantes do centro cirúrgico, dentre outras.⁵

Por essas razões, os critérios de seleção dos pacientes a serem submetidos a um procedimento cirúrgico ambulatorial, muitas vezes, estão acima do próprio procedimento, devendo ser feito com todo o cuidado e seguindo regras rígidas para evitar maus resultados.⁹

Duas condições, porém, se tornaram fundamentais e estão diretamente relacionadas à precocidade da alta do paciente após cirurgia ambulatorial: 1. *o manejo correto da dor pós-operatória*; e 2. *o controle das náuseas e vômitos* também nesse período.¹⁰

A dor, em primeiro lugar, seguida de náuseas e vômitos, são as causas mais comuns de retardo na alta de pacientes ambulatoriais. Elas também são responsáveis por um número considerável de internações hospitalares pós-cirurgia ambulatorial.^{10,11} A dor, por ser um fator subjetivo, exterioriza-se de forma distinta nos diferentes tipos de pacientes. Alguns fatores, como a administração prévia de analgésicos ao longo da cirurgia, a extensão da cirurgia, o local anatômico, a tolerância aos analgésicos, os fatores emocionais e a própria resposta fisiológica do paciente à dor, são situações que determinam o comportamento do paciente no pós-operatório, determinando sua alta, precoce ou não.¹⁰

O tratamento inadequado da dor pós-operatória e a emese são as razões mais citadas de insatisfação do paciente no pós-operatório imediato.^{2,12}

Náuseas e vômitos são razoavelmente bem controlados com o emprego de drogas, como o ondansetron, metoclopramida, dexametasona, antihistamínicos ou fenotiazínicos, isolados ou de forma associada.¹¹ Uma hidratação trans-operatória adequada também reduz as náuseas e vômitos, além de outros efeitos adversos, como sede, sonolência e tonturas.¹²

A preocupação com o tratamento da dor pós-operatória em pacientes submetidos a procedimentos ambulatoriais tem sido a tônica em todas as especialidades cirúrgicas. Neste sentido, o tratamento da dor torna-se o fator crucial para o êxito dos procedimentos adotados. A condução errônea de seu tratamento propicia um aumento na incidência de complicações que acabam em hospitalização do paciente.^{13,14,15}

Genericamente, em todas as áreas cirúrgicas, o tratamento da dor pós-operatória tem sido exaustivamente estudado, mas, particularmente na cirurgia plástica, na qual 90% dos procedimentos cirúrgicos são realizados em ambulatório ou *day hospital*, poucas são as publicações com tal finalidade.^{16,17}

O tratamento da dor pós-operatória pode ser abordado de vários ângulos, porém as formas mais importantes e rotineiramente utilizadas na cirurgia ambulatorial são as seguintes:

1. Escolha correta da técnica anestésica – A anestesia regional, em suas várias formas, tem demonstrado vantagens sobre a anestesia geral,⁵⁰ visto que essa última propicia, por si só, uma incidência maior de náuseas e vômitos no pós-operatório, além de os pacientes referirem maior desconforto com retardo em sua alta.¹⁵
2. Analgesia multimodal – Consiste na administração simultânea de analgésicos com mecanismos de ação diferentes que permitem diminuir a dose total de cada um deles e, da mesma forma, diluir seus efeitos colaterais. As drogas utilizadas mais frequentemente nessa associação são os opióides, AINEs e acetaminofem, combinados entre si ou com anestésicos locais em diferentes concentrações.¹⁸ A superioridade dessa combinação é de até 40%, quando comparada como efeito obtido com um fármaco apenas.^{50, 51}
3. Analgesia preemptiva – Consiste na administração, previamente à incisão cirúrgica, de um analgésico com o objetivo de diminuir o consumo total de analgésicos no pós-operatório. Embora seja uma técnica controversa para alguns pesquisadores, outros demonstraram sua eficiência,^{19,20} e ainda há os que não encontraram evidências de sua efetividade, como demonstrou Moiniche et al.²¹ em extensa metanálise realizada sobre o assunto.

1.2 A analgesia preemptiva

A analgesia preemptiva consiste em se administrar um fármaco, por diferentes vias, previamente à incisão cirúrgica, com o objetivo de prevenir ou aliviar a dor pós-operatória.²⁰

As primeiras citações sobre analgesia preemptiva foram feitas por Crile,²² em 1913, que já defendia o tratamento da dor antes do seu início. Embora Crile propusesse tal técnica de analgesia para diminuir a mortalidade no pós-operatório, os adeptos da técnica ampliaram sua abrangência mostrando que ela também diminuía a intensidade e duração da dor pós-operatória.

O próprio conceito de analgesia preemptiva vem sofrendo modificações com o decorrer do tempo, sendo que a definição mais recente foi dada por Kissin¹⁹ que a define

como sendo “*um tratamento antinociceptivo que previne o estabelecimento de alterações no processamento central dos impulsos aferentes produzidas pelas lesões*”.

Esse conceito torna mais ampla a abrangência da analgesia preemptiva, suprimindo aquele conceito simplório de apenas prevenir a dor antes que ela aconteça.

Kelly,²³ estudando o conceito de analgesia preemptiva emitido por Kissin,¹⁹ aponta a existência de dois requisitos fundamentais embutidos neste conceito para que se possa falar efetivamente em analgesia preemptiva.

Primeiramente, o estabelecimento de um nível efetivo de analgesia é fundamental, ou seja, o bloqueio insuficiente dos estímulos dolorosos não pode ser rotulado como analgesia preemptiva.

O segundo quesito presente no conceito de Kissin¹⁹ diz que os estímulos nociceptivos, bem como os mediadores álgicos liberados ao longo do processo inflamatório causado pela lesão devem ser mantidos inibidos também no período pós-operatório e enquanto persistir o processo lesivo tecidual. Preenchidas essas duas condições pode-se afirmar que a analgesia preemptiva está presente.

As últimas duas décadas foram pautadas por um acentuado crescimento do conhecimento científico a respeito da fisiologia, fisiopatologia e farmacologia da dor, impulsionando sobremaneira os estudos a respeito da analgesia preemptiva.²⁴

As vias fisiológicas de transmissão da dor, desde a periferia até as estruturas centrais, são agora bem conhecidas, principalmente ao nível das sinapses, nas quais a função dos neurotransmissores é fundamental para que se possa entender o processo da analgesia preemptiva como um todo.²⁴

O estímulo doloroso é captado na periferia através das terminações nervosas livres. Essas terminações são estimuladas por lesão mecânica, extremos de temperatura ou por substâncias químicas irritantes. O estímulo gerado na periferia é conduzido em direção ao Sistema Nervoso Central (SNC) através de dois tipos de fibras, as A-delta (A δ) e a C. As fibras A δ são fibras grossas e mielinizadas, de condução rápida e de forma saltatória que conduzem à chamada “*primeira dor*”, que é a dor aguda. As fibras C são fibras finas, desmielinizadas, de condução lenta e que conduzem à chamada “*segunda dor*”, que é a dor dolente.²⁴

As fibras A δ e C fazem sinapse no corno dorsal da medula com o segundo neurônio da cadeia da dor. O segundo neurônio, que faz sinapse especificamente com as fibras A δ , decussam na comissura anterior e ascendem contralateralmente através do Trato Espinotalâmico, projetando-se na córtex cerebral. Por outro lado, o segundo neurônio, que faz

sinapse com as fibras C, não decussa e ascende homolateralmente através do Trato Espinal Anterolateral, projetando-se no tálamo e, a partir daí, a outros centros, inclusive no córtex sensorial.²⁴

A via da dor, ao longo de toda a sua extensão, apresenta quatro processos, os quais podem ser locais de ação de fármacos na analgesia preemptiva. São eles: transdução, transmissão, modulação e percepção.²⁴

A transdução nada mais é do que a conversão da energia térmica, mecânica ou química liberada pelo estímulo nociceptivo em um impulso nervoso que vai se dirigir aos centros superiores através das fibras A δ e C. No corno da raiz dorsal da medula, essas fibras farão sinapse com o segundo neurônio da cadeia da dor. Mendell²⁵ descreveu uma classificação para os neurônios do corno dorsal envolvidos com a transmissão da nocicepção: 1. neurônio de abrangência ampla e dinâmica (WDR), que é aquele que recebe impulsos tanto das fibras que conduzem a dor (A δ e C) quanto das fibras A β que conduzem o tato; 2. neurônio de alto limiar (HT), que é estimulado apenas pelos impulsos nociceptivos (A δ e C); 3. neurônio de baixo limiar (LT), cuja estimulação só é feita pelas fibras não envolvidas na condução da dor, quais sejam as fibras A β .²⁴

Um estímulo doloroso intenso, que produza um dano tecidual de grandes proporções, provoca a liberação de uma gama muito grande de enzimas ou substâncias algógenas pelas células lesadas as quais incrementam o processo de transdução. As principais substâncias liberadas são os prostanóides (*prostaglandinas e leucotrienos*), resultantes da degradação final do ácido aracdônico. Tais substâncias são os principais mediadores envolvidos nesse processo, pois aumentam a sensibilidade das terminações nervosas livres, desencadeando uma resposta cada vez mais intensa ao estímulo doloroso subsequente (hiperalgesia).²⁶

Além dessas substâncias, são liberadas, ainda, cininas, sendo as mais importantes a *bradicinina e a calidina* que atuam provocando a liberação de prostaglandinas, citocinas e *radicais livres* por várias células, além de estimular a degradação dos mastócitos com conseqüente liberação de *histamina*. Os axônios lesados no local da injúria liberam *substância P*, um potente vasodilatador que leva ao aparecimento de edema no local. Essa vasodilatação provoca também a liberação de *histamina e serotonina*. A *serotonina (5-HT)* é o principal mediador do processo inflamatório na fase inicial deste.²⁴

Todas essas substâncias alteram profundamente a atividade e sensibilidade dos neurônios envolvidos com a transmissão da dor, tornando-os mais responsivos e, dessa forma, tendendo a perpetuar o processo doloroso.²⁴

Nessa fase, vários fármacos podem ser utilizados com o objetivo de bloquear a cascata de eventos antes que a dor inicie, impedindo a gênese do estímulo doloroso e, dessa forma, atuam como medicação preemptiva. Os principais fármacos com atividade no processo de transdução são: antiinflamatórios não-esteróides (AINEs), antihistamínicos, agentes estabilizadores da membrana celular e antagonistas da bradicinina e serotonina.²⁴

Transmissão – A extensão central do primeiro neurônio termina no corno posterior da medula onde faz sinapse com o segundo neurônio. As fibras tipo HT que aí chegam liberam um neurotransmissor que é a *substância P*. Junto a essa substância é liberado também o *octapeptídeo relacionado com a calcitonina* cuja função é potencializar a ação da substância P.²⁴

As fibras aferentes primárias liberam os aminoácidos excitatórios *glutamato e aspartato* que atuam sobre os receptores pós-sinápticos AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico) e NMDA (N-metil-D-aspartato), facilitando a passagem do estímulo doloroso. Nesse nível, ocorre a liberação de neurotransmissores inibitórios. Do equilíbrio resultante entre neurotransmissores excitatórios e inibitórios deriva a intensidade da informação que vai ascender em direção ao córtex sensorial.

Fármacos que atuam inibindo os neurotransmissores excitatórios ou estimulando os receptores inibitórios podem ter papel importante no processo da analgesia preemptiva.²⁴

Os anestésicos locais, atuando sob todas as formas de bloqueios, impedem que o estímulo chegue ao corno posterior da medula e, dessa forma, bloqueiam eficientemente a transmissão deste estímulo para a corticalidade.²⁴

Percepção – O segundo neurônio sensitivo tem seu corpo no corno posterior da medula e termina projetando-se no tálamo e daí ao córtex somatosensorial onde ocorre o processamento da informação nociceptiva. O bloqueio do estímulo nocivo nesse ponto é executado por fármacos como os anestésicos gerais e os opióides.²⁴

Modulação – Existem muitas vias descendentes a partir de estruturas centrais que têm a função específica de modular os estímulos ao nível da medula espinhal, mais precisamente ao nível do corno posterior que vão ascender ao córtex cerebral. Tais vias têm destacado papel no que se refere à modificação da informação aferente nociceptiva. As principais vias envolvidas no processo são: o trato corticoespinal, que inicia no córtex motor e faz sinapse no corno posterior da medula, mais precisamente nos neurônios WDR; as fibras eferentes hipotalâmicas, que iniciam no hipotálamo e se conectam com estruturas pontinas e com o corno posterior da medula; e as fibras eferentes, que partem da substância cinzenta periaquedutal e fazem sinapse no corno posterior da medula.²⁴

A estimulação dessas vias modula os estímulos nocivos que ascendem pelos tratos aferentes em direção ao córtex. Os neurotransmissores envolvidos nessas vias inibitórias de atuação no corno posterior são a *noradrenalina*, a *serotonina* e as *endorfinas*. Também têm papel destacado o *GABA* e a *glicina* como neurotransmissores inibitórios que atuam no corno posterior da medula.²⁴

Assim, a indução da analgesia preemptiva pode se dar em qualquer um desses quatro processos, como mostra a Figura 1 (Anexo 2), utilizando-se drogas específicas tais como:

1. anestésicos locais – podem bloquear os impulsos aferentes nociceptivos desde o local de sua gênese até o nível da medula, através das mais variadas formas de bloqueios anestésicos, periféricos ou centrais;
2. AINEs – fármacos que atuam ao nível da transdução, bloqueando as cicloxigenases e, dessa forma, impedindo a gênese das prostaglandinas que atuam sensibilizando as terminações nervosas livres. Nesse sentido, provocam uma estabilização da membrana celular, impedindo a liberação das substâncias álgicas. Os glicocorticóides, antidepressivos tricíclicos, antiarrítmicos e anestésicos locais também atuam estabilizando as membranas celulares;
3. opióides – em nível de medula espinhal, atuam bloqueando a liberação da substância P e glutamato. Em nível periférico, os opióides atuam impedindo a sensibilização das fibras nociceptoras pelas prostaglandinas;
4. antagonistas dos receptores NMDA (Ketamina) – atuam também na modulação dos estímulos nociceptivos em nível do corno posterior da medula;
5. agonistas dos receptores Alfa₂, como a dexmedetomidina, clonidina ou adrenalina, que agem tanto por ação na medula quanto ao nível do encéfalo.²⁴

De um lado, à luz desse conceito, os resultados existentes na literatura são diversos. Uma extensa metanálise publicada em 2002 por Moiniche et al.²¹ conclui que não há nenhum benefício claro com o emprego de AINEs preemptivamente. Já Dahl²⁷ afirma que alguns desses fármacos têm mostrado resultados positivos quando empregados preemptivamente.

Por outro lado, alguns estudos mostraram efetiva aplicabilidade da analgesia preemptiva,^{23,28} enquanto outros mostraram que ela só é efetiva com alguns fármacos analgésicos.²⁹ Katz,³⁰ por sua vez, afirma que a analgesia preemptiva depende de uma conjunção de fatores para ser efetiva.

1.3 Inibidores seletivos da COX-2 versus AINEs na analgesia preemptiva

Os fármacos classificados como AINEs têm sido empregados em vários ensaios clínicos como drogas ativas no processo da analgesia preemptiva. No entanto, sua ação inespecífica sobre as cicloxigenases e conseqüentes efeitos colaterais têm levado a diminuir o seu emprego, sendo substituídas pelos inibidores específicos da COX-2, os chamados coxibs.³¹

As cicloxigenases (COX) são enzimas envolvidas na conversão do *ácido aracdônico* proveniente da hidrolização dos fosfolipídios da membrana plasmática pela fosfolipase A₂, em *prostaglandinas e tromboxanos*. Os dois tipos de COX são a COX-1 e a COX-2. As duas isoformas têm estrutura protéica primária similar e catalisam essencialmente a mesma reação, ou seja, a síntese das prostaglandinas. A primeira está constitutivamente (fisiologicamente) expressa na maioria dos tecidos orgânicos, principalmente nos vasos sangüíneos, garantindo a integridade da hemostasia; nas plaquetas, atuando na trombogênese; no estômago, garantindo a citoproteção da mucosa; e ainda nos rins. A segunda é induzível diante da presença de citocinas (interleucina-1, interleucina-2 e fator α de necrose tumoral) e de endotoxinas, sendo expressa por células envolvidas no processo inflamatório, como macrófagos, monócitos, etc.³². A cascata de eventos desencadeada pela ação da COX é mostrada na Figura 2³¹ (Anexo 3).

Um grupo grande de fármacos conhecidos como antiinflamatórios não-esteróides (AINEs) têm sido utilizados ao longo de mais de um século com o fim precípua de obter analgesia através do bloqueio da síntese das prostaglandinas que atuam aumentando a sensibilidade das terminações nervosas livres quando estas sofrem uma lesão. O primeiro fármaco estudado com tal objetivo foi o ácido salicílico,³² seguido por diversos outros grupos farmacológicos.

Todos esses agrupamentos farmacológicos atuam por mecanismo semelhante, ou seja, o bloqueio inespecífico de ambas as COX, impedindo a produção das prostaglandinas e, conseqüentemente, bloqueando o aparecimento de seus efeitos fisiológicos.³³ Dessa forma, inúmeros efeitos colaterais são relatados com o emprego subagudo ou crônico desses fármacos. Os mais importantes são efeitos gastrintestinais (dispepsia, dor abdominal, sangramento, úlcera e perfuração gástrica ou duodenal),³² distúrbios da coagulação sangüínea, asma, broncoespasmo e alterações da função renal.³⁴

Devido a esse quadro, estudos começaram a ser desenvolvidos no sentido de se obterem fármacos que atuassem de forma específica sobre a COX-2, evitando, assim, os

efeitos colaterais que aparecem quando a COX-1 também é bloqueada. A partir desse fato, surgiram os chamados inibidores específicos da COX-2 (coxibs) que permitiram tratar o processo inflamatório e doloroso com eficácia analgésica equipotente³⁵ sem afetar a COX-1, cuja função final é a proteção gástrica e renal além da hemostasia.³³

Muito embora esses compostos de última geração apresentem menor toxicidade para o trato gastrointestinal, outros efeitos adversos graves têm sido atribuídos a eles, como insuficiência renal, complicações cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio, trombose, angina instável e parada cardíaca súbita.^{33,36,37,38,39}

No entanto, outros grandes estudos não têm conseguido atribuir diretamente aos coxibs a capacidade de aumentar o risco de eventos cardiovasculares com seu emprego, mostrando que os mesmos guardam riscos similares aos AINEs tradicionais com relação a esses paraefeitos.^{40,41}

Chaiamnuay,⁴² em recente trabalho, faz uma explanação das controvérsias com relação ao efeito cardiovascular dos coxibs, seus benefícios como protetores gástricos, custo efetividade e finalmente faz recomendações para seu uso. Conclui seu trabalho dizendo textualmente: “Os provedores de saúde devem considerar a eficácia, riscos para eventos gastrintestinais ou cardiovasculares, uso concomitante de outras medicações e custos ao determinar uma terapêutica com coxibs”.

Hoje existem protocolos bem estabelecidos para o emprego dos coxibs,^{43,44,45} cujos preceitos gerais são os seguintes:

1. estão contra-indicados em pacientes com doença coronareana isquêmica ou insuficiência cardíaca;
2. devem ser prescritos com cuidado em pacientes portadores de fatores de risco para doença cardíaca, como na hipertensão, dislipidemia, diabetes, fumo ou doença arterial periférica.

Em recente metanálise, Ong et al.,⁴⁶ levantando os dados constantes na literatura mundial a respeito do uso de AINEs em analgesia preemptiva, mostraram que eles possuem um bom potencial para serem utilizados nessa técnica. Na metanálise, quase todos os estudos randomizados analisados apresentavam como fármaco ativo inibidores inespecíficos da COX, como o cetarolaco, diclofenaco, tenoxicam ou piroxicam.

Uma revisão sistemática publicada neste ano por Straube et al.⁴⁷ mostrou que os coxibs ou inibidores seletivos da COX-2 (celecoxibe, rofecoxibe, parecoxibe valdecoxibe), quando administrados preemptivamente, reduzem, de forma significativa, a dor e o consumo de analgésicos no pós-operatório quando comparados com um placebo. Os estudos

randomizados incluídos nessa revisão sistemática, que comparam o desempenho dos coxibs com os AINEs não seletivos (diclofenaco, cetarolaco, tenoxicam, piroxicam, ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno, etc.), foram inconclusivos para buscar uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.⁴⁷

Em vista disso, Straube⁴⁷ afirma serem necessários estudos mais aprofundados para buscar evidências mais convincentes de diferenças entre os inibidores seletivos da COX-2 e os AINEs, como drogas para serem utilizadas na analgesia preemptiva e até em estudos comparativos entre os diferentes coxibs, com o objetivo de verificar qual das drogas pode ter uma utilidade terapêutica melhor e com menores efeitos colaterais em tal situação.⁴⁷

1.4 Lumiracoxibe

O *lumiracoxibe* é um inibidor seletivo da COX-2 de última geração, com perfil farmacocinético e farmacodinâmico distinto dos demais inibidores seletivos da COX-2. Foi desenvolvido, inicialmente, para o tratamento de osteoartrite, artrite reumatóide e dores agudas.

Possui uma boa biodisponibilidade quando utilizado por via oral. É rapidamente absorvido e possui um pico máximo plasmático de duas horas, fixando-se em grande quantidade às proteínas plasmáticas. Sua meia-vida de eliminação do plasma é curta, ao redor de quatro horas. A maior parte do lumiracoxibe é metabolizada antes de ser excretada. A sua excreção e de seus metabólitos ocorre por via renal e fecal em proporções idênticas.⁴⁸

Dentre os coxibs disponíveis no mercado atual, o *lumiracoxibe* é o que apresenta a maior seletividade à COX-2⁴⁹. Essa seletividade está associada à sua baixa incidência de erosão gastroduodenal quando comparada com o naproxeno, e à sua ineficácia em alterar a permeabilidade intestinal.⁴⁸

O lumiracoxibe não apresenta interações importantes com qualquer uma das medicações rotineiramente utilizadas em clínica, como o ácido salicílico, o omeprazol, o warfarin, entre outros.⁴⁰

Além disso, possui eficácia similar aos outros inibidores seletivos da COX-2. No entanto, dada a facilidade de administração, a grande biodisponibilidade e seu potente e prolongado efeito analgésico apresenta-se como um promissor componente para o combate da dor pós-operatória. Administrado em dose única diária, ocorre uma inibição acima de 90% da COX-2⁵⁴. Por essas razões, mostra-se como um fármaco que apresenta características que podem ser exploradas em analgesia preemptiva.⁴⁸

2 OBJETIVO

Avaliar o efeito analgésico do lumiracoxibe, comparado com placebo, no pós-operatório de pacientes submetidas à mamoplastia de aumento sob anestesia peridural.

3 HIPÓTESE

H0 – A potência do lumiracoxibe, expressa através do número de doses utilizadas de analgésicos no pós-operatório, e o tempo decorrido entre o bloqueio anestésico e a primeira solicitação de analgésico no pós-operatório É IGUAL ao do placebo.

H1 – A potência do lumiracoxibe, expresso através do número de doses de analgésicos utilizadas no pós-operatório, e o tempo decorrido entre o bloqueio anestésico e a primeira solicitação de analgésico no pós-operatório É DIFERENTE à do placebo.

4 PACIENTES E METODOLOGIA

4.1 Delineamento

Trata-se de um ensaio clínico randomizado e duplo-cego, cuja coleta de dados foi realizada em quatro ambientes cirúrgicos diferentes, entre o período de março a agosto de 2006. O objetivo foi testar o efeito analgésico pós-operatório do *lumiracoxibe*, comparado com um placebo, quando administrado previamente no início da cirurgia.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital do Círculo de Caxias do Sul e executado conforme suas determinações éticas. Participaram também, com a devida obtenção de permissão para o desenvolvimento do projeto, o Hospital da Unimed, o Pronto Atendimento da Unimed e a Clínica de Cirurgia Plástica Dr. Alexandre Frigeri Horn, todos localizados em Caxias do Sul.

4.2 População e amostra

Foram incluídas no presente estudo 60 pacientes do sexo feminino com faixa etária entre 18 e 57 anos, sem discriminação de cor ou classe social, cujas condições gerais de saúde se enquadraram nos estados físicos I e II da classificação proposta pela American Society of Anesthesiologists (ASA) e que se submeteram à cirurgia de mamoplastia de aumento (prótese mamária) como procedimento único. Essas pacientes foram divididas em dois grupos iguais de 30 pacientes cada: o G1 que recebeu no pré-operatório *lumiracoxibe*, e o G2 que recebeu placebo. Da mesma forma, todas as pacientes foram submetidas a bloqueio peridural alto entre os níveis T⁵-T⁸, sendo empregado sempre o mesmo anestésico, a ropivacaína a 0,7%.

O recrutamento das pacientes candidatas à mamoplastia de aumento foi feito pelo pesquisador durante a avaliação pré-anestésica. Ao longo da entrevista, o pesquisador procurou traçar um perfil da paciente frente a situações de dor em procedimentos cirúrgicos prévios. Nenhuma paciente incluída no estudo relatou experiência desagradável em procedimentos cirúrgicos anteriores.

O Termo de Consentimento Livre e Informado (Anexo 6) era lido pelo pesquisador à paciente e explicado em todos os seus detalhes. Somente após o perfeito entendimento do termo e havendo concordância, ele era assinado em duas vias sendo que uma ficava em poder do pesquisador e a outra era entregue à paciente.

As características das pacientes estudadas, indicadas na Tabela 2, estão expressas em médias e com desvio padrão. Os dados demonstram uma boa homogeneidade entre os grupos, com exceção da idade, uma vez que no G1 mostrou uma média de 29 anos e no G2 de 33 anos. Os demais itens foram muito semelhantes. A diferença, embora não significativa, na idade entre os dois grupos ($p = 0,15$) foi devida ao fato de que na randomização as seis pacientes mais velhas (57, 55, 54, 54, 52, 51 anos) ficaram alocadas no G2.

Tabela 2 – Características das pacientes estudadas (média e desvio padrão)

Categorias	Grupos	
	<i>Lumiracoxibe</i> (G1) (n = 30)	Placebo (G2) (n = 30)
Idade (anos)	29 (7,34)	33 (13,35)
Peso (kg)	55 (6,69)	56 (6,32)
Altura (cm)	165 (5,3)	165 (5,34)
Estado Físico ASA I	25	25
ASA II	5	5
Grau de Escolaridade		
- 1° Grau Completo	-	2
- 2° Grau Incompleto	-	1
- 2° Grau Completo	8	4
- Superior Incompleto	14	11
- Superior Completo	8	12

Foram convidadas a participar do estudo setenta pacientes que preenchiam os requisitos de inclusão. Destas, dez foram excluídas porque preferiram anestesia geral ao invés de submeterem-se ao bloqueio espinhal. Todos os procedimentos foram realizados em nível ambulatorial, não havendo nenhum caso que tenha sido convertido para internação hospitalar.

4.3 Critérios de exclusão

Foram excluídas do estudo todas as pacientes com história de reações alérgicas aos AINEs e coxibs; as portadoras de asma brônquica ou outras doenças pulmonares obstrutivas; as pacientes com história de doença ácido-péptica pregressa ou em atividade, estando ou não em tratamento; e as pacientes portadoras de cardiopatia isquêmica e hipertensão arterial sistêmica.

4.4 Randomização

As pacientes recrutadas foram divididas em dois grupos, com 30 pacientes cada, através de randomização. Um dos grupos utilizou a droga *lumiracoxibe* (G1) e o outro, placebo (G2).

Foram utilizados sessenta envelopes pardos, numerados de 1 a 60, contendo, cada um, uma drácea de *lumiracoxibe* ou placebo, alocados de forma aleatória.

Uma pessoa fora do projeto recebeu 30 dráceas de *lumiracoxibe* 400mg e 30 dráceas de placebo. Os envelopes numerados e vazios foram colocados dentro de uma urna fechada, sendo que esta pessoa tomava qualquer uma das dráceas à mão e a seguir sorteava um envelope colocando a drácea dentro e fechando-o imediatamente. Na seqüência, iniciava o preenchimento de uma planilha numerada de 1 a 60, sendo que, ao lado do número correspondente ao envelope sorteado, escrevia o nome da substância nele contido (*lumiracoxibe* ou placebo). Esta operação continuou sucessivamente até o sorteio e fechamento de todos os envelopes. Os 60 envelopes fechados, então, voltaram à urna e esta ao pesquisador.

A planilha foi colocada em um envelope lacrado e entregue ao pesquisador para ser aberto somente após a coleta completa dos dados.

4.5 Fator em estudo

O fator em estudo foi o *lumiracoxibe*.

4.6 Desfecho

Para medir o efeito analgésico pós-operatório do lumiracoxibe, foram analisados o tempo decorrido entre o bloqueio peridural e a primeira solicitação de analgésico dentro das primeiras 24h de pós-operatório. A quantidade de analgésicos consumida no pós-operatório – *dipirona e/ou tramadol* - também foi estudada das formas como seguem abaixo:

1. analisando-se o número total de doses de analgésico consumidas nas primeiras 24h;
2. verificando-se o número de doses de *dipirona* e de *tramadol* que foram utilizadas nas primeiras 24h;
3. analisando-se o número total de doses de analgésicos consumidas a partir das primeiras 24h até o final do estudo, quatro dias depois;
4. verificando-se quantas doses de *dipirona* e *tramadol* foram consumidas a partir das primeiras 24h até o final do estudo, quatro dias depois;
5. analisando-se o número total de doses de analgésico consumidas durante todo o estudo e, dessas dosagens, quantas de *dipirona* e quantas de *tramadol*.

O analgésico administrado ao paciente foi escolhido conforme intensidade da dor pós-operatória medida através do emprego da *escala analógica visual (EAV) de dor* (Figura 3). Os valores dessa escala oscilam entre zero e dez, sendo que o zero corresponde a nenhuma dor, e o dez, à dor insuportável. Quando os valores apontados pela paciente eram iguais ou menores que quatro, utilizaram-se 15mg/kg de *dipirona* EV até um máximo de 1grama. Essa dose poderia ser repetida a cada seis horas se os valores da EAV, nesse momento, fossem iguais ou menores que quatro. Decorridos 30 minutos da administração da *dipirona*, a paciente era submetida novamente à EAV. Se a dor persistisse ou aumentasse de intensidade, era utilizado, então, o *tramadol*.

Se os valores apontados pela paciente, na EAV de dor, fossem de cinco, seis ou sete, eram utilizados 50mg de *tramadol* EV. Também aqui, após 30 minutos, a paciente era novamente submetida à EAV e se o valor informado permanecesse igual ou aumentasse, a paciente passaria a receber *meperidina 0,5mg/kg EV*. O *tramadol* poderia ser repetido a cada 8 horas se, decorrido esse tempo, a paciente referisse valores na EAV de de cinco, seis ou sete.

Valores de oito, nove ou dez na EAV eram tratados com *meperidina 0,5mg EV*, a qual poderia também ser repetida de quatro em quatro horas se os valores referidos pela paciente, decorrido este tempo, permanecessem no mesmo patamar inicial.

Na sala de recuperação pós-anestésica, a EAV era manipulada pela chefe de enfermagem, treinada pelo pesquisador para interpretar a informação da paciente. A escala era apresentada apenas quando a paciente solicitasse analgésico, que também era aplicado apenas pela chefe de enfermagem e, de acordo com o resultado informado pela paciente.

ESCALA ANALÓGICA VISUAL (EAV)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sem dor			Dor moderada					Dor intensa		

Figura 3: Escala analógica visual (EAV)

A medicação venosa era utilizada somente enquanto a paciente permanecesse na sala de recuperação do hospital. Após a alta, as doses endovenosas foram substituídas por equivalentes via oral.

No momento da alta, mais uma vez, a paciente era esclarecida pelo pesquisador sobre como utilizar a escala toda vez que fosse tomar o analgésico. Também, nesse momento, eram reforçados os critérios de preenchimento da planilha que a paciente levaria para casa.

Os critérios empregados como referência para a alta hospitalar foram que a paciente tivesse, na EAV, valores inferiores a três; ausência de náuseas ou vômitos; sinais vitais estáveis, ou seja, pressão arterial com valores não inferiores a um terço dos valores iniciais, eupneica, frequência cardíaca menor que 100bpm e saturação da hemoglobina igual ou acima de 95%.

Os efeitos colaterais referidos pelas pacientes, ao longo do estudo, são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3 – Efeitos colaterais

Efeito Colateral	(G1) Lumiracoxibe	(G2) Placebo
Náuseas e/ou vômitos	6	5
Cefaléia	3	3
Dor lombar	4	2
Tonturas	1	1
Febre	1	1
Insônia		1
Tremores	1	
Síncope		1
Tosse		1

4.7 Planejamento e execução

A paciente, previamente selecionada para o estudo, recebeu, de 45 minutos a uma hora antes do início do procedimento cirúrgico, uma cápsula de *lumiracoxibe* ou *placebo*, conforme prévia randomização, a qual foi ingerida com um mínimo de água. O envelope com a substância foi aleatoriamente retirado da urna e seu conteúdo administrado à paciente sem que o investigador tivesse qualquer contato visual com ele. O investigador apenas recebia de volta o envelope numerado para controle do protocolo.

Nenhuma paciente recebeu medicação pré-anestésica específica, visto que todos os procedimentos foram realizados em nível ambulatorial.

O horário da administração da substância era anotado no protocolo (t_0).

Após as rotinas que o procedimento impunha, a paciente foi posicionada em decúbito dorsal, realizada venóclise, preferentemente no MSE com cateter G20 e iniciava-se infusão de solução de Ringer Lactato 7ml/kg/h.

Ato contínuo, ela foi monitorada (oximetria, ECG e pressão arterial média não invasiva) e após recebeu oxigenação adicional através de cateter nasal e foi posicionada em decúbito lateral esquerdo em posição fetal. Seguiu-se, então, a administração de 3 a 4,5mg de *midazolan* endovenoso. Procedeu-se à realização do bloqueio peridural realizado nos intervalos T_5 e T_8 ($T_5 - T_6$ (G1 = 4 e G2 = 4), $T_6 - T_7$ (G1 = 15 e G2 = 18) e $T_7 - T_8$ (G1 = 11 e G2 = 8)), optando-se pelo intervalo que se mostrasse mais facilmente alcançável.

Uma vez localizado o espaço peridural (EPD), foi injetado o anestésico, posicionado o cateter peridural, ao mesmo tempo em que foi anotado no protocolo o momento do início do bloqueio (t_1). O anestésico utilizado foi a *ropivacaína* 0,7% sem vasoconstritor em volumes de 0,5ml/kg (3,5mg/kg), porém nunca ultrapassando uma massa anestésica total de 230mg, considerada limítrofe para segurança.

A paciente foi reposicionada em decúbito dorsal, o campo cirúrgico foi preparado e, após latência mínima de quinze minutos, foi iniciado o procedimento cirúrgico. Os horários do início do procedimento cirúrgico (t_2) bem como de seu término (t_3) foram devidamente anotados no protocolo.

Ao longo do procedimento cirúrgico, a paciente foi mantida sedada com doses intermitentes de *midazolan*. Havendo ocorrência de hipotensão arterial, esta foi corrigida com doses fracionadas de *efedrina*.

Concluído o procedimento, a paciente foi enviada à sala de recuperação pós-anestésica onde permaneceu por período não inferior a cinco horas e, somente após prévia reavaliação do pesquisador, foi liberada para sua residência.

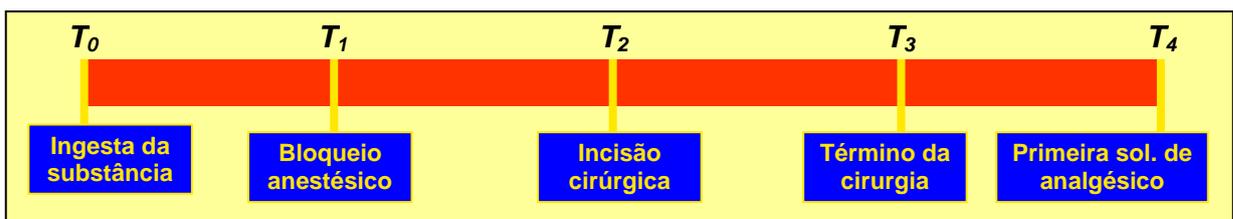
Nesse ínterim, enquanto estava na SR e solicitava analgésico pela primeira vez, a paciente era submetida à EAV e, de acordo com sua leitura, recebeu o fármaco adequado à intensidade da dor referida.

A hora da solicitação do analgésico pela primeira vez (t_4), bem como as demais solicitações efetuadas durante o período em que permaneceu na SR, foi anotada no protocolo.

Quando da alta hospitalar, a paciente recebeu uma EAV junto com um protocolo onde deveria anotar as datas, horários e tipo de medicação que utilizou em sua residência ao longo dos subseqüentes quatro dias. Quando do recebimento da EAV e do protocolo, a paciente era novamente orientada de como proceder quando da utilização da EAV para aferir o grau de sua dor e, a partir dessa aferição, utilizar de forma correta os analgésicos bem como preencher corretamente o protocolo. Posteriormente, essa ficha foi recolhida pelo pesquisador para compor seu banco de dados.

A Figura 4 mostra os tempos medidos para os diversos eventos até a solicitação da primeira dose de analgésico no pós-operatório.

Figura 4 – Tempos medidos



Os fármacos utilizados pela paciente em sua residência foram os mesmos utilizados no hospital, somente transcritos para a forma de gotas e cápsulas, mantendo, porém, a posologia inicial.

4.8 Análise dos dados

As variáveis não paramétricas foram analisadas através do teste U de Mann Whitney, enquanto que as variáveis paramétricas foram analisadas através do teste t de Student.

Os tempos em que as pacientes estiveram livres do uso de analgésico foram analisados através da curva de Kaplan-Meier, e a comparação entre os grupos, pelo teste de Log Rank. O nível de significância adotado foi de $\alpha = 0,05$. O poder do estudo foi de 70%. Os dados foram analisados com o auxílio do Programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) em sua versão 11.0.

5 RESULTADOS

Os dados gerais da distribuição da amostra nos dois grupos (G1 = lumiracoxibe) e (G2 = placebo) são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 – Dados gerais da amostra dividida em dois grupos

	Tratamento	N	Média	dp	Diferença das médias	p
Volume de anestésico injetado (ml)	Lumiracoxibe	30	26	2,97	0,43	0,59
	Placebo	30	26	3,24		
Tempo entre a ingesta e o início do bloqueio (min)	Lumiracoxibe	30	39	10,85	0,43	0,90
	Placebo	30	40	16,80		
Tempo entre a ingesta e o início da cirurgia (min)	Lumiracoxibe	30	59	12,42	2,66	0,47
	Placebo	30	61	15,82		
Tempo da duração da cirurgia (min)	Lumiracoxibe	30	88	30,29	3,26	0,69
	Placebo	30	85	34,35		

dp = desvio padrão

O resultado do estudo pode ser visto na Tabela 5.

Tabela 5 – Resultados do estudo

	Tratamento	N	Média	dp	Diferença das médias	p
Tempo desde a realização do bloqueio até a primeira dose de analgésico no primeiro dia (min)	Lumiracoxibe	30	535	387,93	191,72	0,02
	Placebo	30	344	240,38		
Número de tomadas de analgésicos nas primeiras 24 horas do bloqueio	Lumiracoxibe	30	2,17	1,34	1,03	0,005
	Placebo	30	3,2	1,40		
Número de vezes de uso de dipirona no primeiro dia	Lumiracoxibe	30	1,7	1,17	0,43	0,12
	Placebo	30	2,13	0,97		
Número de vezes de uso de tramadol no primeiro dia	Lumiracoxibe	30	0,47	0,73	0,6	0,02
	Placebo	30	1,07	1,20		
Número de tomadas de analgésicos utilizados após o primeiro dia	Lumiracoxibe	30	3,57	3,37	1,6	0,09
	Placebo	30	5,17	3,96		
Número de vezes de uso da dipirona após o primeiro dia	Lumiracoxibe	30	2,07	2,11	1,8	0,009
	Placebo	30	3,9	3,03		
Número de vezes de uso do tramadol após o primeiro dia	Lumiracoxibe	30	1,5	2,76	0,23	0,69
	Placebo	30	1,27	1,78		
Número total de tomadas de analgésicos	Lumiracoxibe	30	5,73	4,05	2,63	0,02
	Placebo	30	8,37	4,57		
Dipirona	Lumiracoxibe	30	3,77	2,97	2,26	0,005
	Placebo	30	6,03	2,97		
Tramadol	Lumiracoxibe	30	1,97	2,91	0,3	0,601
	Placebo	30	2,33	2,46		

dp = desvio padrão

Ao longo de todo o estudo, não houve perda de nenhum protocolo, seja por falha na técnica anestésica, seja por afastamento de algum paciente do estudo por qualquer razão. Tampouco houve utilização de *meperidina* por parte de qualquer paciente em qualquer grupo.

Os resultados obtidos foram analisados em duas etapas: a primeira iniciou no momento da realização do bloqueio anestésico até vinte e quatro horas depois, tempo aproximado da ação do *lumiracoxibe*; e a segunda etapa iniciou após o final da primeira, estendendo-se por mais quatro dias.

Para representar o tempo em que o paciente ficou sem receber medicação no pós-operatório, foi construída a curva de Kaplan-Meyer (ver Figura 5). Para o G1, o tempo mediano em que as pacientes ficaram sem receber analgésico foi de 415 minutos. O intervalo de confiança (CI) de 95% foi de 237 a 593 minutos. Já para o G2, o tempo mediano em que as pacientes ficaram sem receber analgésico foi de 298 minutos. O intervalo de confiança de 95% foi de 269 a 326 minutos. O teste de Log Rank resultou em $p = 0,01$.

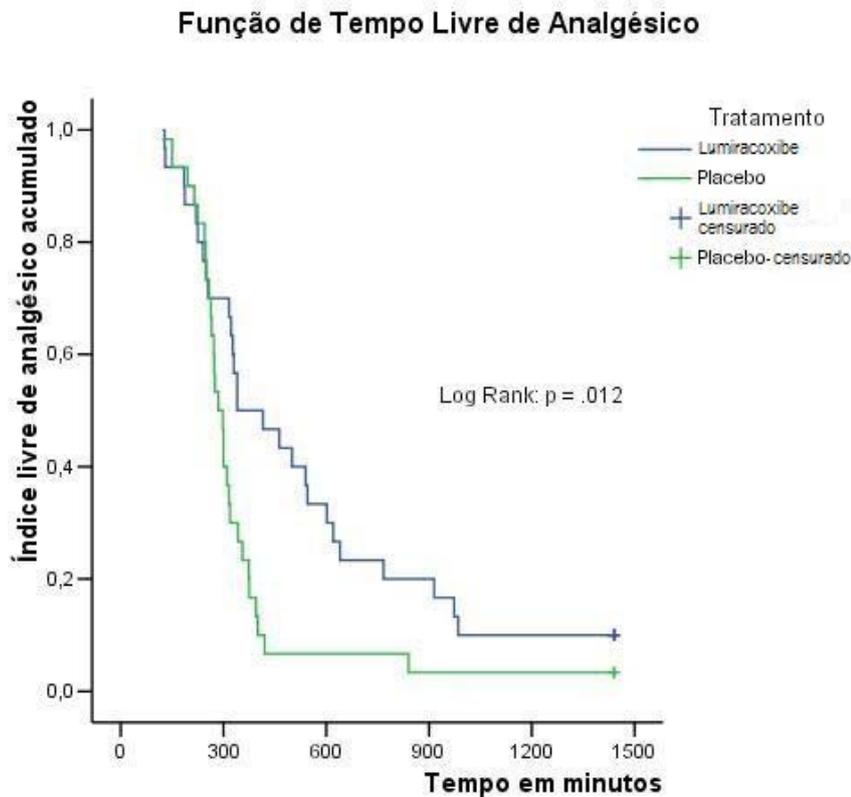


Figura 5: Curva de Kaplan-Meier

6 DISCUSSÃO

O estudo dos resultados obtidos foi dividido em duas etapas.

A primeira foi contada desde o momento da realização do bloqueio anestésico até o fechamento das primeiras vinte e quatro horas, período que corresponde, de certa forma, ao tempo de ação do *lumiracoxibe*.

O tempo contado desde a realização do bloqueio anestésico até a primeira solicitação de analgésico, nesse intervalo, mostrou uma diferença significativa entre os grupos. As pacientes que receberam o *lumiracoxibe* fizeram uso de analgésico num tempo médio de 535 minutos, enquanto que as que usaram placebo solicitaram analgésico num tempo médio de 344 minutos, com uma diferença entre eles de 191 minutos ($p = 0,02$).

Resultado semelhante mostrou a Curva de Kaplan-Meier, cujo tempo mediano calculado para o G1 foi de 415 minutos, com um intervalo de confiança (IC) de 95% estabelecido entre 237 a 593 minutos, e para o G2 foi de 298 minutos, com um IC entre 269 a 326 minutos. O teste de Log Rank mostrou um $p = 0,01$.

Também nessa etapa, o número de tomadas de analgésico pelas pacientes mostrou uma diferença de 1,03 doses com valores para o G1 de 2,17 doses e para o G2 de 3,2 doses e um $p = 0,005$. Convertendo tais valores para percentagem, há uma diminuição no consumo de analgésicos igual a 32% no G1.

Separando-se os analgésicos consumidos nessa etapa pela sua potência, observa-se que a *dipirona*, que é um analgésico pouco potente, foi consumida em média 1,7 doses para cada paciente no G1 contra 2,13 doses no G2. A diferença entre os grupos foi de 0,43 doses, ou seja, o consumo de *dipirona* foi 20% menor no G1, valor que não é significativo estatisticamente ($p = 0,12$). No entanto, com relação ao consumo do *tramadol*, analgésico com potência intermediária, observa-se uma diferença significativa entre os grupos. No G1, o número médio de tomadas do fármaco foi de 0,47 doses, enquanto que no G2 foi de 1,07 doses, mostrando uma diferença entre os grupos de 0,6 doses e um $p = 0,02$. Esses valores representam um consumo 56% menor de *tramadol* no G1.

A conjunção dos valores medidos apontam para uma diminuição global no consumo de analgésicos, nessa etapa, pelas pacientes que receberam o *lumiracoxibe* previamente à cirurgia, assim como tiveram um período significativamente maior sem a necessidade deles. Essa constatação vai ao encontro dos estudos contidos na literatura que mostram ter os coxibs efetividade analgésica quando utilizados preemptivamente.^{33, 46, 52}

Embora não haja estudos na literatura médica mostrando o uso preemptivo do *lumiracoxibe*, seu comportamento farmacocinético e farmacodinâmico é semelhante aos demais inibidores seletivos da COX-2, como o *celecoxibe*, *rofecoxibe* e *valdecoxibe*.⁵³

A análise dos dados estatísticos, na segunda etapa, que se estende desde o final das primeiras vinte e quatro horas até o fechamento de mais quatro dias, mostra uma paridade no consumo de analgésico entre os grupos, visto que praticamente inexistiu mais efeito do *lumiracoxibe* e, sendo assim, os grupos passam a ter um comportamento semelhante. O número médio de doses de analgésicos utilizadas neste período foi de 3,57 para o G1 e de 5,17 para o G2, com uma diferença entre os grupos de 1,6 doses, porém com um $p = 0,09$, sem significância estatística. Percentualmente, há um consumo 31% menor para o G1.

Por outro lado, o número médio de vezes que a *dipirona* foi usada nesse período mostrou uma diferença significativa entre os grupos, com 2,07 doses para o G1 e 3,9 doses para o G2. A diferença das médias foi de 1,8 doses com um $p = 0,009$. O G1 consumiu 47% a menos de *dipirona* que o G2.

A associação de um número médio menor de doses de analgésico consumidas (30% menos) com um número menor de tomadas de *dipirona* (47% menos) em favor do G1 pode permitir um raciocínio que existe um efeito analgésico residual do *lumiracoxibe* que se estende além das vinte e quatro horas iniciais.

O consumo de *tramadol*, em termos de doses médias totais nessa etapa, foi praticamente idêntico em ambos os grupos, ou seja, 1,5 doses no G1 e 1,27 doses no G2, com uma diferença de apenas 0,23 doses entre os grupos ($p = 0,69$).

A análise do consumo de *tramadol* nesse período reforça a tese de que, enquanto havia um efeito residual do *lumiracoxibe*, o consumo de *dipirona* foi menor no G1 e, quando esse efeito cessou, o consumo de *tramadol* foi praticamente o mesmo, apenas com uma diferença de 16% para mais no G1.

Por fim, a análise dos dados encontrados desde o início do bloqueio até o final do estudo, num tempo total de cinco dias, também apontam para valores que favorecem a hipótese do *lumiracoxibe* apresentar um efeito preemptivo.

O número médio total de doses de analgésico consumidas ao longo do estudo mostrou que cada paciente do G1 consumiu, em média, 5,73 doses de analgésico, enquanto que as do G2 consumiram 8,37 doses em média cada uma, havendo uma diferença entre os grupos de 2,63 doses ($p = 0,02$). Essa diferença equivale a 32% menos de doses de analgésico tomadas pelas pacientes do G1.

Considerando-se apenas o consumo médio total de *dipirona*, observa-se que para o G1 foi de 3,77 doses e para o G2 foi de 6,03 doses, com uma diferença entre os grupos de 2,26 doses ($p = 0,005$), significando um consumo a menos de *dipirona* de 38% pelo G1. Em relação ao *tramadol*, o consumo médio total aponta 1,97 doses para o G1 e 2,33 doses para o G2, com uma diferença entre os grupos de 0,3 doses ($p = 0,601$) que, em termos percentuais, equivale a 15% a menos em favor de G1.

O consumo total de analgésico ao longo de todo o estudo está sintetizado na Figura 6 (Anexo 4)

Observando-se a Figura 4, constata-se que, efetivamente, existe uma diferença significativa no consumo de analgésico entre os dois grupos, ou seja, as pacientes do G1 consumiram 2,63 doses de analgésico a menos que as do G2, mostrando um $p = 0,02$ significativo. Tem-se que observar, no entanto, que essas 2,63 doses consumidas a menos pelo G1 então distribuídas ao longo de cinco dias, tempo analisado no presente estudo. Então, a relevância clínica dessa diferença torna-se menor sob esse ponto de vista. O mesmo raciocínio pode ser aplicado na diferença do consumo global de *dipirona* em que a diferença é de 2,26 doses, também distribuídas ao longo de cinco dias. Da mesma forma, com relação ao *tramadol*, cuja diferença é ainda menor, ou seja, de apenas 0,3 doses distribuídas ao longo de cinco dias.

Fazendo-se a análise da Figura 7 (Anexo 5), na qual se observa o comportamento do consumo de analgésicos dentro das primeiras vinte e quatro horas, período em que as pacientes do G1 estão sob a ação do *lumiracoxibe*, permite que se façam algumas inferências diferentes de quando se estudam os grupos na sua plenitude do tempo.

Aqui também se constata uma diferença no consumo de analgésico que se traduz em 1,03 doses a menor para o G1, com um $p = 0,005$. Também há uma pequena diferença no consumo de *dipirona* a menor para o G1 nesse período, que é de 0,43 doses com $p = 0,12$. O consumo a menor de *tramadol* em favor do G1 foi de 0,6 doses com um $p = 0,02$.

Colocando-se em termos de diferença percentual de ganho quando se compara o consumo de analgésico entre G1 e G2, ao longo de todo o estudo e dentro das primeiras vinte e quatro horas, como mostra a Tabela 6, constata-se que não há diferenças entre os períodos em relação ao consumo total de analgésico. Mas, considerando-se apenas o consumo de *dipirona*, existe uma diferença de 18% a menor para o G1 nas primeiras vinte e quatro horas. Em relação ao *tramadol* tal diferença sobe para 41%.

Tabela 6 – Comparação das **diferenças** no consumo de analgésico entre os grupos (G2 – G1) em todo o estudo/nas primeiras 24 horas (%)

	Todo o Estudo	Primeiras 24 horas	Diferença
Doses Totais	Menos 32% pró G1	Menos 32% pró G1	-
Dipirona	Menos 38% pró G1	Menos 20% pró G1	18%
Tramadol	Menos 15% pró G1	Menos 56% pró G1	41%

A análise final mostra que o *lumiracoxibe* apresenta um efeito analgésico preemptivo palpável transcrito pela diferença percentual de consumo, principalmente de *tramadol* dentro das primeiras 24 horas.

7 CONCLUSÃO

O *lumiracoxibe* 400mg, quando empregado no pré-operatório em mamoplastia de aumento sob anestesia peridural, mostrou-se efetivo no combate à dor pós-operatória reduzindo em 20% o consumo de dipirona e em 56% o consumo de tramadol nas primeiras vinte e quatro horas, período em que sua ação farmacológica se faz sentir.

Da mesma forma, o *lumiracoxibe* aumentou em 191 minutos o tempo de solicitação de analgésico pela primeira vez pelas pacientes.

8 PERSPECTIVAS

Novos estudos devem ser conduzidos com o emprego desse fármaco preemptivamente, aumentando-se a sua dosagem e o número de pacientes para obterem-se resultados mais aprofundados.

O perfil da droga mostrado no estudo indica que ela pode ser utilizada de forma continuada também no pós-operatório tardio, com ganho em qualidade analgésica e com parâmetros menores que os analgésicos convencionalmente utilizados.

REFERÊNCIAS

1. Burden N. Outpatient Surgery: A View Through History. *Journal of PeriAnesthesia Nursing* 2005;20(6):435-37.
2. Ferguson LK. A survey of the field of ambulatory surgery. In: *Surgery of the ambulatory patient*. Philadelphia: Lippincott; 1947. p. 1-3.
3. Pandit SK. Ambulatory anesthesia and surgery in América: a historical background and recent innovations. *J Perianesth Nursing* 1999;14(5): 270-4.
4. Pregler, J., Kapur P.: The development of ambulatory anesthesia and future challenges. *Anesthesiol Clin North America* 2003;21:207-228.
5. Poole EL. Ambulatory surgery: The growth of an industry. *J Perianesth Nursing* 1999; 14(4): 201-6.
6. Kamming D, Chung F, Williams D, McGrath BM, Curti B. Pain Management in Ambulatory Surgery. *Journal of PeriAnesthesia Nursing* 2004;19(3):174-182.
7. Pandit SK, Green CR. General anesthetic techniques. *Int Anesthesiol Clin* 1994; 32: 55-79.
8. Brain AJ. Development of laryngeal mask: A brief history of the invention, early clinical studies and experimental work from which the laryngeal mask evolved. *Eur J Anesthesiol* 1991; 4(supl): 5-17.
9. Lermite J, Chung F. Patient selection in ambulatory surgery. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2005;18:598-602.
10. Pavlin D.J., Chen C., Penaloza D.A., Polissar N.L., Buckley F.P.: Pain as a Factor Complicating Recovery and Discharge After Ambulatory Surgery. *Anesth Analg* 2002;95:627-34.
11. Pavlin DJ, Chen C, Pharm D, Penaloza DA, Buckley FP. A survey of pain other sintoms that affect the recovery process after discharge from an ambulatory surgery unit. *J. Clin. Anesth.*2004;16:200-206.
12. Shaikh S. Chung F. Imarengiaye C. Yung D. Bernstein M. Pain, nausea, vomiting and ocular complications delay discharge following ambulatory microdiscectomy. *Can J Anesth* 2003;50(5):514-518.
13. White P. The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2002;94:577-585.
14. Mc Hugh GA, Thomas GMM. The management of pain following day-case surgery. *Anaesthesia* 2002;57:266-283.
15. Rocchi A, Chung F, Forte L. Canadian survey of postsurgical pain and pain medications experiences. *Can J Anaesth* 2002;49:1053-1056.
16. Manassa, E. H., Hellmich, S., Ronert, M., Hofheinz, M. D., Olbrisch, Rolf-Ruediger: Pain management after lipoplasty: a study of 303 cases. *Plast Reconstr Surg* 2005;115: 1715-1721.
17. Mahabir R. C. Peterson B. D. Williamson J. S. Valnicek S. T. Williamson D. G. East W. E. Locally administered ketarolac and bupivacaine for control of postoperative pain in breast augmentation pacients. *Plast Reconstr Surg* 2004;114/7:1910-16.
18. Kehlet H, Dahl JB. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993;77:1048-1056.
19. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000;93:526-527.
20. Pavlin D, Horvath K, Pavlin E, et al. Pre-incisional treatment to prevent pain after ambulatory hernia surgery. *Anesth Analg* 2003;97:1627-1632.
21. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB: A quantitative and qualitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: The role of timing of analgesia. *Anesth Analg* 2002;96:725-741.
22. Crile GW, Lower WE. *Anoci-Association*. Philadelphia: Saunders, 1914: 223-5.
23. Kelly, DJ, Ahmad M, Brull, SJ. Preemptive analgesia II: Recent advances and current trends. *Can. J. Anesth* 2001;48:1091-101.

24. Kelly, DJ, Ahmad M, Brull, SJ. Preemptive analgesia I: Physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anesth* 2001;48(10):1000-1010.
25. Mendell LM. Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Exp Neurol* 1966;16:316-32.
26. Birrel GJ, McQueen DS, Iggo A, Coleman RA, Grubb BD. PGI₂-induced activation and sensitization of articular mechanonociceptors. *Neurosci Lett* 1991;124:5-8.
27. Dahl JB, Moiniche S. Pre-emptive analgesia. *British Medical Bulletin* 2004;71:13-27.
28. Wilder-Smith O. H. Pre-emptive analgesia and surgical pain. *Prog Brain Res* 2000;129:505-24.
29. Niv, D., Lang, E., Devor, M. The effect of preemptive analgesia on acute postoperative pain. *Minerva Anestesiol* 1999;65:127-140.
30. Katz, J., McCartney, C. J. L. Current status of preemptive analgesia. *Cur Opin Anaesthesiol*.2002;15:435-41.
31. Sinatra R. Role of COX-2 inhibitors in the evolution of acute pain management. *Journal of Pain and Symptom Management* 2002;24(1S):18-27.
32. Carvalho WA, Carvalho RDS, Rios-Santos. Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenase-2: avanços terapêuticos. *Rev Bras Anestesiol* 2004;54(3):448-464.
33. Recart A, Issioui T, White PF, Klein K, Watcha MF, Stool L, et al. The efficacy of celecoxib premedication on postoperative pain and recovery times after ambulatory surgery: a dose-ranging study. *Ambulatory Anesthesia* 2003;96:1631-1635.
34. Camu F, Vanlersberghe C. Pharmacology of systemic analgesics. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2002;16(4):475-488.
35. Romsing J, Moiniche S. A systematic review of COX-2 inhibitors compared with traditional NSAIDs, or different COX-2 inhibitors for post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:525-546.
36. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Grup. *N Engl J Med*. 2000; 343:1520-8.
37. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*. 2005; 352:1092-102.
38. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1071-80.
39. Caldwell B, Aldington S, Wetherall M et al. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med*. 2006; 99: 132-40.
40. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity com celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*. 2000; 284:1247-55.
41. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 364:675-684.
42. Chaiamnuay S, Allison JJ, Curtis JR. Risks versus benefits of cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Health-Syst Pharm*. 2006; 63:1837-51.
43. CMS. <http://www.mca.gov.uk/aboutagency/regframework/csm/csmhome.htm>.
44. EMEA. <http://www.emea.eu.int>.
45. MHRA. <http://www.mhra.gov.uk>.
46. Ong, C. K. S., Lirk, P., Seymour R. A., Jenkins, B. J. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: A meta-analysis. *Anesth Anal* 2005;100:757-73.

47. Straube, S., Derry, S., McQuay, H. J., Moore R. A. Effect of preoperative Cox-II-selective NSAIDs (coxibs) on postoperative outcomes: A systematic review of randomized studies. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:601-913.
48. Rordorf CM, Choi L, Marshall P, Mangold JB. Clinical Pharmacology of Lumiracoxib A Selective Cyclo-Oxygenase-2 Inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(12):1247-1266.
49. Warner TD, Mitchell JÁ. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J* 2004;18:790-802.
50. Mulroy MF, McDonald SB: Regional anesthesia for outpatient surgery. *Anesthesiol Clin North America* 21:289-303, 2003.
51. Dahl J, Kehlet H: Non-steroidal anti-inflammatory drugs: Rationale for use in severe postoperative pain. *Br J Anaesth* 66:703-712, 1991.
52. Korpela R, Korvenoja P, Meretoja AO: Morphine sparing effects of acetaminophen in pediatric day-case surgery. *Anesthesiology* 91:442-47, 1999.
53. Karamanoglu B, Turan A, Memis D, Türe M: Preoperative Oral Rofecoxib Reduces Postoperative Pain and Tramadol Consumption in Patients After Abdominal Hysterectomy. *Anesth Analg* 98:1039-43, 2004.
54. Bannwarth B, Berenbaum F: Clinical pharmacology of lumiracoxib, a second-generation cyclooxygenase 2 selective inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005 Apr; 14(4):521-33.

ANEXO 1**Tabela 1** – Crescimento na cirurgia ambulatorial nos EUA

Ano	Porcentagem (%)
1979	< 10
Início de 80	16 – 18
1987	40 – 45
1990	50
1997	60 – 70
2000	> 70

Fonte: Dados obtidos de Pandit SK. Ambulatory anesthesia and surgery in América: a historical background and recent innovations. J Perianesth Nursing 1999;14(5):270-4

ANEXO 2

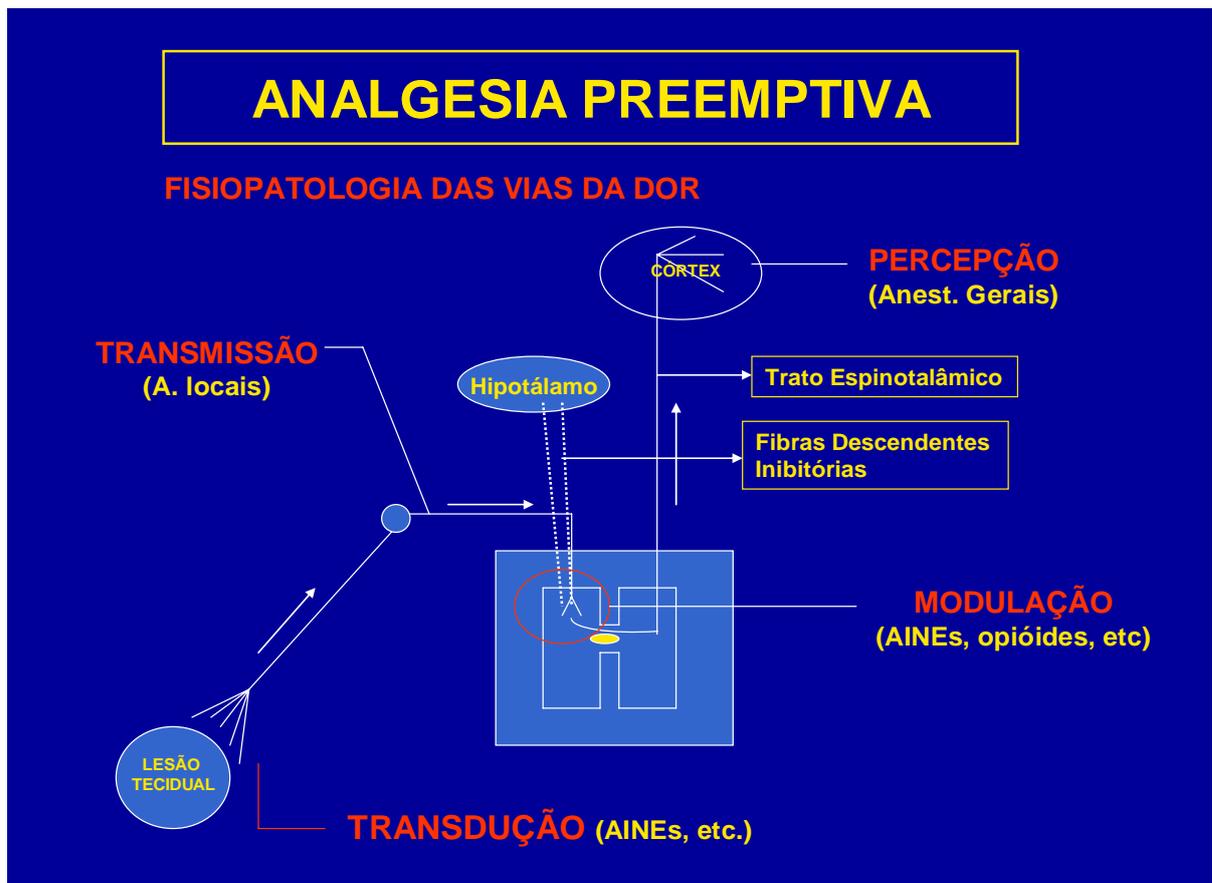


Figura 1: Analgesia preemptiva

ANEXO 3

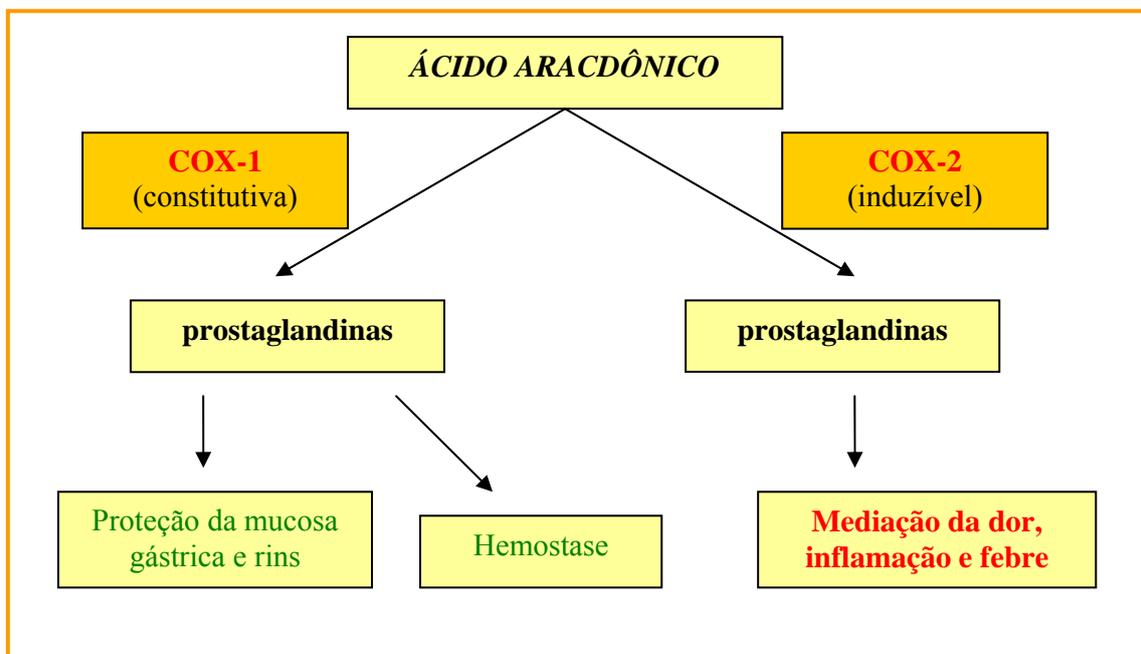


Figura 2: Cascata do ácido aracdônico

ANEXO 4

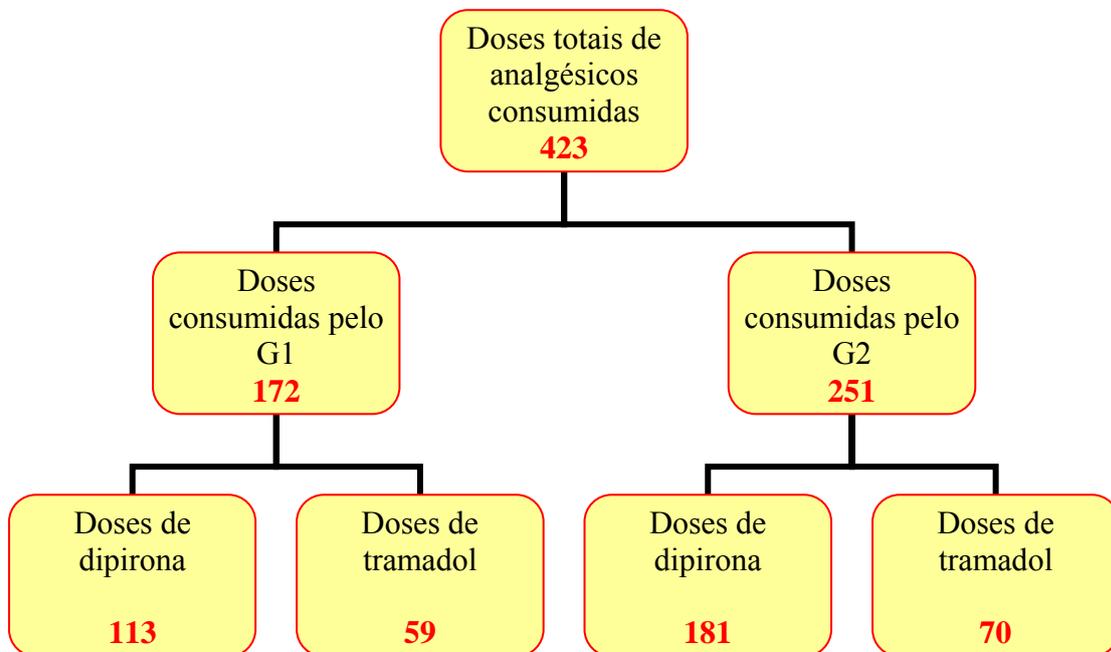


Figura 6: Consumo total de analgésicos (doses)

ANEXO 5

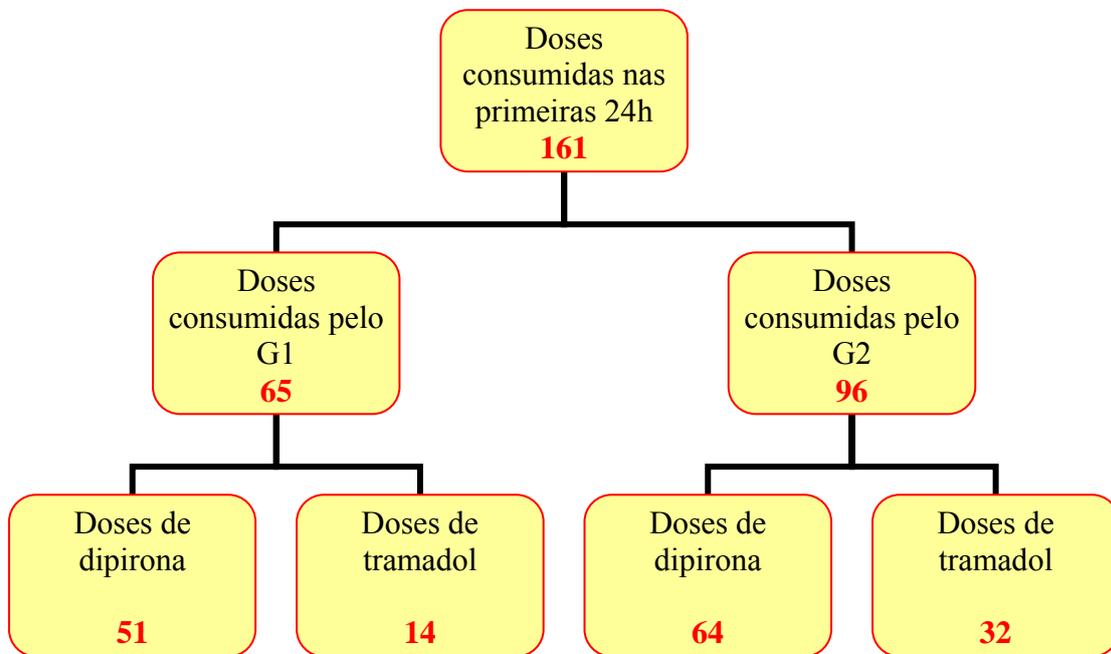


Figura 7: Consumo de analgésicos nas primeiras 24h (doses)

ANEXO 6**CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
AUTORIZAÇÃO PARA PARTICIPAR DO PROJETO DE PESQUISA**

“AVALIAÇÃO DO EFEITO ANALGÉSICO DO LUMIRACOXIBE, COMPARADO COM PLACEBO, NAS PRIMEIRAS 24H DE PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA DE MAMOPLASTIA DE AUMENTO: ESTUDO RANDOMIZADO E DUPLO-CEGO”.

NÚMERO DO PROTOCOLO: _____

**PATROCINADOR: CAN – CLINICA DE ANESTESIOLOGIA SOCIEDADE
SIMPLES LTDA**

INSTITUIÇÃO: UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL

TELEFONE: 91181425

Você está sendo convidada a participar de um estudo clínico de pesquisa, patrocinado por **CAN – CLINICA DE ANESTESIOLOGIA SOCIEDADE SIMPLES LTDA**, que testará o medicamento *lumiracoxibe* (Prexige[®]) para o tratamento da dor pós-operatória. Para verificar o seu efeito analgésico, será feita uma comparação com uma droga *placebo* (substância sem efeito farmacológico). O lumiracoxibe é um fármaco seguro, aprovado pelo Ministério da Saúde do Brasil, para uso como antiinflamatório e analgésico, sendo utilizado rotineiramente no tratamento da dor no pós-operatório devido a sua baixa toxicidade e bom efeito analgésico. Ele pertence ao grupo de fármacos conhecido como **Antiinflamatórios Não Esteróides (AINEs)**, assim como o celecoxibe (Celebra[®]), o parecoxibe (Bextra[®]) e outros. Neste estudo, o objetivo será de utilizá-lo antes da cirurgia e testar o seu efeito analgésico no pós-operatório.

Sua participação neste estudo é voluntária. A decisão de não participar, ou de se retirar depois de te-lo iniciado, não ocasionará prejuízo ao atendimento médico e ao procedimento cirúrgico a que será submetida.

A avaliação pré-anestésica, que compreende a análise de suas condições clínicas e avaliação de seus exames complementares, identificou a sua plena condição para submeter-se à

cirurgia de mamoplastia de aumento e de ingressar no presente estudo. Caso houver concordância em participar, um protocolo com seus dados pessoais será preenchido. Outros dados sobre dor pós-operatória serão verificados no pós-operatório utilizando-se uma Escala Analógica Visual de Dor que lhe será explicada em detalhes.

Você irá ingerir uma cápsula 60 minutos antes do início da cirurgia. Esta poderá ser o analgésico lumiracoxibe ou o placebo. Somente uma pessoa, fora do estudo, saberá com exatidão qual a cápsula que lhe foi administrada, nem você e tampouco o pesquisador saberão antes do final da pesquisa.

Ao sentir dor no pós-operatório, você consultará a escala analógica visual de dor para verificar qual será o analgésico mais adequado para o tratamento desta. Serão medidas a quantidade de analgésico e o número de vezes que esse será utilizado. O tempo de duração do estudo será de quatro dias; portanto, as informações serão registradas mesmo quando você já estiver em sua casa, após a alta hospitalar e deverão ser feitas por você. Para o registro do consumo de analgésico você receberá uma planilha elaborada especialmente para este estudo. Ao final dos quatro dias, o pesquisador resgatará esta planilha, ou você poderá enviá-la por fax ou e-mail ao pesquisador.

No pós-operatório, você não poderá utilizar qualquer medicação analgésica a não ser aquela prescrita pelo pesquisador (*dipirona* ou *tramadol*), nas dosagens e horários por ele determinado. Em caso de desistência em continuar participando do estudo, você deverá informar ao pesquisador antes de desistir.

Os efeitos colaterais do *lumiracoxibe* (Prexige®) mais freqüentes descritos na literatura médica são: náuseas e vômitos, dores abdominais e dificuldade de evacuar. Efeitos mais raros e de baixa ocorrência são descritos no bulário deste fármaco. Eventualmente poderão surgir sintomas ainda não relatados.

O pesquisador responsável pelo estudo poderá excluí-la do estudo sem o seu consentimento, pelas seguintes razões:

- I – se não houver sido preenchido corretamente a planilha sobre o uso dos analgésicos no pós-operatório conforme orientação do pesquisador;
- II – se houver sido ingerido outro analgésico que não aqueles constantes do presente protocolo;
- III – se a Comissão de Ética e/ou as autoridades da Secretaria da Saúde decidirem interromper o estudo por questões de segurança.

As informações de seu histórico médico, assim como seus dados pessoais serão processados, mantidos confidencialmente e utilizados apenas para a pesquisa em pauta. Somente o investigador, o patrocinador e as agências governamentais terão acesso a estes dados.

Sua assinatura de consentimento neste protocolo permite que os resultados do estudo sejam publicados em revistas médicas e apresentados em congressos, eventos científicos ou a autoridades sanitárias, sem todavia mencionar sua identidade em parte alguma.

Se você sofrer danos com a ingestão destes fármacos (*lumiracoxibe* ou placebo), os cuidados médicos para saná-los estarão a sua disposição através do Dr. VILMAR MOLON, coordenador do presente estudo, que cobrirá todos os gastos referentes ao seu tratamento.

Se durante o estudo clínico você precisar esclarecer dúvidas sobre a conduta deste estudo, entre em contato com o Dr. VILMAR MOLON pelo telefone 91181425, a qualquer hora.

DECLARAÇÃO DO PACIENTE

Eu, _____, de forma voluntária, concordo em participar do estudo ***AVALIAÇÃO DO EFEITO ANALGÉSICO DO LUMIRACOXIBE, COMPARADO COM PLACEBO, NAS PRIMEIRAS 24H DE PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA DE MAMOPLASTIA DE AUMENTO: ESTUDO RANDOMIZADO E DUPLO-CEGO.***

Declaro ter lido, ter sido explicado e que compreendi os termos desta declaração de consentimento, sendo que estou ciente de todos os dados importantes sobre o presente estudo.

Declaro, também, que recebi uma cópia deste acordo de consentimento informado.

Assinatura do paciente:

_____ Data ____/____/____

Nome da pessoa que conduziu a discussão do consentimento:

_____ Data ____/____/____

Assinatura da pessoa que conduziu a discussão do consentimento

_____ Data ____/____/____