

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

**FABRÍCIO GOMES DA SILVA**

**USO DE PREGABALINA ORAL COMO ANALGESIA PREEMPTIVA EM  
HISTERECTOMIA ABDOMINAL: AVALIAÇÃO DA DOR PÓS-OPERATÓRIA EM  
UM ENSAIO CLINICO RANDOMIZADO**

ALFENAS/MG

2021

**FABRÍCIO GOMES DA SILVA**

**USO DE PREGABALINA ORAL COMO ANALGESIA PREEMPTIVA EM  
HISTERECTOMIA ABDOMINAL: AVALIAÇÃO DA DOR PÓS-OPERATÓRIA EM  
UM ENSAIO CLINICO RANDOMIZADO**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Larissa Helena Lobo Torres Pacheco

Coorientadora: Profa. Dra. Márcia Helena Miranda Cardoso Podestá

ALFENAS/MG

2021

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas

S586u Silva, Fabrício Gomes da.  
    Uso de Pregabalina oral como analgesia preemptiva em histerectomia abdominal: avaliação da dor pós-operatória em um ensaio clínico randomizado. / Fabrício Gomes da Silva. -- Alfenas/MG, 2021.  
    75f.: il. –

Orientadora: Larissa Helena Lobo Torres Pacheco.  
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Alfenas, 2021.  
Bibliografia.

1. Dor Pós-Operatória. 2. Anestesia e Analgesia. 3. Pregabalina. 4. Histerectomia. I. Pacheco, Larissa Helena Lobo Torres. II. Título.

CDD-615

FABRÍCIO GOMES DA SILVA

**“USO DE PREGABALINA ORAL COMO ANALGESIA PREEMPTIVA EM HISTERECTOMIA ABDOMINAL: AVALIAÇÃO DA DOR PÓS-OPERATÓRIA EM UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”**

A Banca examinadora abaixo-assinada aprova a Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Ciências Farmacêuticas.

Aprovado em: 26 de março de 2021

Profa. Dra. Larissa Helena Lobo Torres Pacheco  
Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Profa. Dra. Camila Squarzoni Dale  
Instituição: Universidade de São Paulo

Profa. Dra. Vanessa Bergamin Boralli Marques  
Instituição: Universidade Federal de Alfenas



Documento assinado eletronicamente por **Larissa Helena Lobo Torres Pacheco, Professor do Magistério Superior**, em 26/03/2021, às 10:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vanessa Bergamin Boralli Marques, Professor do Magistério Superior**, em 26/03/2021, às 10:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Camila Squarzoni Dale, Usuário Externo**, em 26/03/2021, às 10:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0486445** e o código CRC **F2B264E9**.

Dedico este trabalho primeiramente à Deus, pois em todos os momentos por mais que seja imperceptível, Ele sempre esteve junto a mim. Dedico também a minha família, aos meus pais Mônica e José Vitor, a minha pequena irmã, Ana Teresa, aos meus avós, e principalmente ao meu avô Donizetti, que sempre me apoiou em minhas ideias.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente as minhas orientadoras, Profa. Dra. Larissa Helena Lobo Torres Pacheco e a Profa. Dra. Márcia Helena Miranda Cardoso Podestá, que me ajudaram com tanto empenho nessa caminhada, me ensinaram e também tiveram muita paciência comigo durante a construção e elaboração deste trabalho.

Agradeço a Universidade Federal de Alfenas, e a todo programa de Ciências Farmacêuticas, que com profissionais ímpares puderam me auxiliar nessa jornada.

Agradeço aos colaboradores Thayná Coelho Silva, Tiago Marques dos reis, Milena Carla Espósito, Danielle Aparecida Ferreira de Oliveira Marrafon; que contribuíram para o desenvolvimento deste estudo.

Agradeço ao Professor Denismar pela ajuda na parte estatística do trabalho e por sua paciência para orientação e explicação para o desenvolvimento dos cálculos.

Agradeço a Santa Casa de Alfenas – MG, que foi o hospital onde fora realizado todas intervenções e coleta de dados.

Agradeço a todos meus colegas da equipe de Anestesiologia da Santa Casa de Alfenas, que além de me apoiarem, me auxiliaram por muitas vezes durante a elaboração desse trabalho.

Agradeço especialmente ao Dr. Carlos Marcelo de Barros, que me incentivou a iniciar a vida acadêmica com a elaboração deste trabalho e ainda permitiu que o mesmo acontecesse.

Agradeço a toda equipe de enfermagem da Santa Casa de Alfenas, que foram responsáveis também por auxiliar nos cuidados das pacientes submetidas no estudo.

Agradeço também a toda equipe de ginecologia da Santa Casa de Alfenas.

Agradeço ao Dr. Boaventura de Passos Vinha que foi o cirurgião chefe da equipe de ginecologia e devido a sua disposição em me ajudar, possibilitou a realização deste trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Também a todos os pacientes, minha eterna gratidão.

Na prática, muitas vezes imagina-se uma nova teoria que, na verdade, se trata de uma extensão da teoria precedente.

(HAWKING S; 1988)

## RESUMO

**Introdução.** A dor pós-operatória é um dos principais sintomas negativos decorrentes de uma cirurgia. No cenário mundial, a utilização de novos métodos para controle deste sintoma tem cada vez mais importância, estratégias poupadoras de opioides, como a analgesia multimodal, são tendências neste cenário. A pregabalina já tem seu uso bem estabelecido na dor neuropática, mas no contexto cirúrgico para analgesia pós-operatória seu uso ainda é controverso. O objetivo do presente estudo foi analisar o efeito da pregabalina na analgesia pós-operatória em pacientes submetidas a histerectomia abdominal.

**Métodos.** Este é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo controlado em que pacientes do sexo feminino submetidas a cirurgia de histerectomia abdominal foram randomizadas para utilizar pregabalina (grupo P1), 300 mg por via oral 2 horas antes da cirurgia, ou comprimidos idênticos de placebo (grupo P0). O desfecho principal é avaliar o índice de dor pós-operatória pela escala analógica visual (EVA) e pelo questionário de dor de McGill, desfechos secundários incluem consumo de opioides e a presença de efeitos adversos. Um valor de  $p < 0,05$  foi utilizado para rejeitar o erro do tipo I.

**Resultados.** Cinquenta e cinco pacientes foram randomizadas entre os grupos. Pacientes do grupo P1 apresentaram menores índices de dor, tanto em repouso como na movimentação ativa, pela escala EVA quando comparados ao grupo P0 ( $p < 0,001$ ). No questionário de McGill pacientes do grupo P1 também obtiveram menores índices de dor (12 x 28,5) com  $p < 0,001$ . Houve um consumo aproximadamente duas vezes maior de opioides entre pacientes do grupo P0 ( $p < 0,001$ ). Em relação a efeitos colaterais, houve diferença entre os 2 grupos somente para tonturas, sendo mais incidente no grupo P1 ( $p = 0,01$ ).

**Conclusões.** Os resultados do presente estudo sugerem que a pregabalina é um fármaco adjuvante importante no tratamento da dor pós-operatória de pacientes submetidos à cirurgia de histerectomia abdominal.

Palavras-chave: dor pós-operatória; analgesia multimodal; gabapentinoides; pregabalina; analgesia preemptiva; histerectomia abdominal.

## ABSTRACT

**Background.** Postoperative pain is one of the main negative symptoms resulting from surgery. Thus, the use of new methods to control postoperative pain is recommended and multimodal analgesia, an opioid-sparing strategies, has been widely used by several researchers. Pregabalin is already well established in neuropathic pain, but in the surgical context for postoperative analgesia its use is still controversial. The aim of the present study was to analyze the effect of pregabalin on postoperative analgesia in patients undergoing abdominal hysterectomy.

**Methods.** This is a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial in which female patients undergoing abdominal hysterectomy surgery were randomized to use pregabalin (Group P1), 300 mg orally 2 hours before surgery, or identical placebo tablets (Group P0). The main outcome is to evaluate the postoperative pain index using the visual analog scale (VAS) and the McGill pain questionnaire, secondary outcomes include opioid consumption and the presence of adverse effects. A value of  $p < 0.05$  was used to reject the type I error.

**Results.** Fifty-five patients were randomized between groups. Patients in the P1 group had lower pain rates, both at rest and active movement, using the EVA scale when compared with the P0 group ( $p < 0.001$ ). In the McGill questionnaire, patients in the P1 group also had lower pain rates (12 x 28.5) with  $p < 0.001$ . There was approximately twice the consumption of opioids among patients in the P0 group ( $p < 0.001$ ). Regarding side effects, the dizziness was more frequent in the P1 group compared with P0 group ( $p = 0.01$ ).

**Conclusion.** The results of the present study suggest that pregabalin is an important adjuvant drug in the treatment of postoperative pain in patients undergoing abdominal hysterectomy surgery.

key-words: postoperative pain; multimodal analgesia; gabapentinoids; pregabalin; preemptive analgesia; hysterectomy abdominal.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Estrutura molecular do GABA, pregabalina, gabapentina.....	16
Figura 2	- Topologia das subunidades do canal de cálcio dependente de voltagem.....	17
Figura 3	- Escala analógica visual (EVA) .....	20
Figura 4	- Envelope com os comprimidos entregues 02h antes do procedimento anestésico-cirúrgico aos pacientes.....	29
Figura 5	- Desenho experimental do estudo realizado de acordo com as normas do CONSORT 2010.....	30
Figura 6	- Média de dor analisada pela escala EVA, 24h de pós-operatório.....	37
Figura 7	- Avaliação de dor das pacientes 24h de pós-operatório pela questionário McGill de dor.....	38
Figura 8	- Avaliação do consumo de opioides até 24h de pós-operatório.....	40
Figura 9	- Variação da pressão arterial média durante a cirurgia.....	41
Figura 10	- Variação da frequência cardíaca durante a cirurgia.....	42
Figura 11	- Variação da escala de sedação de Ramsay durante a cirurgia.....	43

## LISTA DE QUADRO E TABELAS

Quadro 1 - Questionário McGill de dor.....	22
Tabela 1 - Escala Ramsay de sedação.....	22
Tabela 2 - Cálculo do tamanho amostral .....	26
Tabela 3 - Escala de Aldrete modificada.....	32
Tabela 4 - Distribuição das pacientes nos grupos P1 e P0 segundo dados sociodemográficos.....	35
Tabela 5 - Dados epidemiológicos e características da cirurgia.....	36
Tabela 6 - Dados referentes a dor pós-operatória pela escala EVA na SRPA, em repouso e movimentação ativa.....	36
Tabela 7 - Dados referentes a dor pós-operatória pelo questionário McGill, 24h após alta da SRPA.....	38
Tabela 8 - Número de descritores escolhidos no questionário McGill, 24h após alta da SRPA.....	39
Tabela 9 - Dados referentes ao consumo de opioides até 24h após alta da SRPA em cada grupo.....	39
Tabela 10 - Dados dos valores de pressão arterial média em cada grupo.....	40
Tabela 11 - Dados dos valores de frequência cardíaca em cada grupo.....	41
Tabela 12 - Dados dos valores de sedação pela escala de Ramsay.....	43
Tabela 13 - Complicações na SRPA e 24h após alta da SRPA.....	44

## LISTA DE ABREVIACOES

- ASA – *American Society of Anesthesiologists*
- BHE – Barreira hematoencefálica
- BPM – Batimentos por minuto
- Ca<sub>v</sub> – Canais de cálcio dependente de voltagem
- CONSORT – *Consolidated Standards of Reporting Trials*
- DHP – 1,4-dihidropiridina
- FC – Frequência cardíaca
- ERAS – *Enhanced recovery after surgery*
- EVA – Escala analógica visual
- GABA – cido gama-aminobutírico
- HIV – Vírus da imunodeficiência humana
- IASP – *International Association for the Study of Pain*
- NVPO – Náuseas e vômitos pós-operatrios
- PAM – Pressão arterial mdia
- SNC – Sistema nervoso central
- SRPA – Sala de recuperao ps-anestsica

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>14</b>
<b>2.1</b>	<b>Dor.....</b>	<b>14</b>
<b>2.2</b>	<b>Gabapentinoides.....</b>	<b>15</b>
<b>2.3</b>	<b>Histerectomia.....</b>	<b>18</b>
<b>2.4</b>	<b>Analgesia Multimodal.....</b>	<b>19</b>
<b>2.5</b>	<b>Escala Analógica Visual de Dor (EVA).....</b>	<b>20</b>
<b>2.6</b>	<b>Questionário McGill de dor.....</b>	<b>20</b>
<b>2.7</b>	<b>Escala Ramsay de sedação.....</b>	<b>22</b>
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>23</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>24</b>
<b>4.1</b>	<b>Objetivos específicos.....</b>	<b>24</b>
<b>5</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>25</b>
<b>5.1</b>	<b>Aspectos éticos e registros.....</b>	<b>25</b>
<b>5.2</b>	<b>Delineamento do estudo.....</b>	<b>25</b>
<b>5.3</b>	<b>Local e período do estudo.....</b>	<b>26</b>
<b>5.4</b>	<b>População amostral.....</b>	<b>26</b>
<b>5.5</b>	<b>Grupos e intervenções.....</b>	<b>27</b>
<b>5.6</b>	<b>Cegamento.....</b>	<b>25</b>
<b>5.7</b>	<b>Randomização.....</b>	<b>28</b>
<b>5.8</b>	<b>Desenho experimental.....</b>	<b>29</b>
<b>5.9</b>	<b>Procedimentos e medidas de avaliação.....</b>	<b>30</b>
<b>5.10</b>	<b>Desfechos.....</b>	<b>33</b>
<b>5.11</b>	<b>Análises estatísticas.....</b>	<b>33</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>34</b>
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>45</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>51</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>52</b>
	<b>APÊNDICES .....</b>	<b>57</b>
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>63</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O estresse provocado por uma cirurgia leva a diversas consequências no organismo com uma cascata de respostas inflamatórias e imunológicas. Estas respostas ao estresse cirúrgico podem levar a diversas disfunções orgânicas como: disfunção cardiopulmonar (atelectasias, pneumonias, arritmias, infarto agudo do miocárdio), disfunções do trato gastrointestinal (náuseas, vômitos, íleo paralítico), disfunções cognitivas (agitação, delirium), disfunções tromboembólicas entre outras (KEHLET, 2018). A partir do conhecimento de interações entre dor pós-operatória e possíveis disfunções orgânicas que a mesma pode levar, se fez necessário um estrito controle deste sintoma no cenário cirúrgico. Neste âmbito diversas estratégias e protocolos vêm sendo implementados nos últimos anos e a estratégia de uma analgesia multimodal, que consiste no uso de diferentes drogas com diversos sítios de ação para o controle algico, é um dos pilares do principal protocolo de recuperação do paciente no pós-operatório, o protocolo ERAS (*enanced recovery after surgery*) (BEVERLY *et al.*, 2017).

O protocolo ERAS foi criado em 2001 por um grupo de cirurgiões europeus com o objetivo primário de uma melhor recuperação do paciente no pós-operatório. Entre os seus diversos componentes, a presença de uma analgesia multimodal poupadora de opioides se constitui como um de seus pilares (LJUNGQVIST; SCOTT; FEARON, 2017). Este conceito poupador de opioide advém do fato de que estes medicamentos são fármacos analgésicos de alta potência que são utilizados a décadas no tratamento da dor aguda pós-operatória, mas devido a seus efeitos colaterais e seu perfil de segurança, se tornou necessário uma nova abordagem multimodal com outros fármacos não opioides para o controle algico no pós-operatório, a partir de tal fato, há aproximadamente duas décadas se introduziu o conceito de analgesia multimodal (KEHLET, 2018).

O uso de gabapentinoides, como a pregabalina e a gabapentina, no contexto da analgesia multimodal e do protocolo ERAS ainda não possui evidências suficientes que sustentem seu uso rotineiro. Estudos anteriores demonstraram uma redução de dor pós-operatória e um menor consumo de opioides com o uso destes medicamentos, mas ainda são necessários mais estudos para esclarecer suas indicações neste contexto (BEVERLY *et al.*, 2017).

Este estudo tem como objetivo avaliar uma melhor recuperação dos pacientes no pós-operatório, a partir do uso de 300 mg de pregabalina por via oral, duas horas antes do procedimento cirúrgico de histerectomia abdominal, com a finalidade de uma redução de dor na escala analógica visual (EVA) e no questionário de dor de McGill, uma redução do consumo

de opioides como droga de resgate analgésico em pacientes submetidos a cirurgias com maior intensidade de dor. Associado a redução do consumo de opioides, há o benefício de redução de efeitos colaterais que estariam relacionados ao seu uso como náuseas e vômitos, prurido, retenção urinária, constipação. Também será avaliado a presença de sedação, um efeito adverso do uso de gabapentinoides, através da escala de sedação de Ramsay.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Dor

Existem diversas definições para dor, como a da *International Association for the Study of Pain* (IASP) que define dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável, que é associada a lesões reais ou potenciais ou descrita em termos de tais lesões. A dor é sempre subjetiva. Cada indivíduo aprende a utilizar esse termo a partir de suas experiências” (APKARIAN, 2019), sendo um sentimento de experiência subjetiva, variando de indivíduo para indivíduo, associado a componentes sensitivos e emotivos (WILLIAMS & CRAIG, 2016).

Classicamente a dor pode ser definida de acordo com a sua duração em aguda e crônica. A dor aguda é uma resposta fisiológica normal a um estímulo nocivo, resultado da ativação de receptores da dor (nociceptores) no local onde houve dano tecidual, geralmente é autolimitante e se resolve ao longo de dias a semanas (KHALIDA, 2016). Já a dor crônica, de acordo com a IASP, se caracteriza por aquela dor com duração de três meses ou mais na “ausência de outros critérios”. Devido a este conceito amplo, diversas abordagens em relação a dor crônica vêm surgindo, como frequência da dor, taxonomia, intensidade e gravidade (STEINGRÍMSDÓTTIR *et al.*, 2017).

Este estudo visa uma abordagem direcionada à dor aguda, e principalmente aquela em que se origina após uma lesão tecidual cirúrgica programada (eletiva). Este sintoma corresponde a um dos principais agravantes no pós-operatório, que pode resultar em diversos efeitos adversos e gerar um aumento expressivo da morbimortalidade, quando abordado de forma inadequada (GAMERMANN *et al.*, 2017). Além de efeitos orgânicos como taquicardia, hipertensão arterial, diaforese, palidez (advindo de uma ativação autonômica simpática), a própria dor aguda inadequadamente tratada pode desencadear processos fisiopatológicos e se cronificar, sendo uma das possíveis etiologias para a dor crônica (KHALIDA, 2016).

Estudos prévios demonstraram uma alta incidência de dores agudas de severas a moderadas no pós-operatório, variando entre 13 a 46%, sendo que um percentual importante de pacientes relatou que a dor pós-operatória interferiu em sua rotina diária. Os efeitos colaterais mais comuns apresentados no pós-operatório foram sonolência (35%), constipação (22%) e prurido (10%) (BUVANEDRAN *et al.*, 2015). Todos estes efeitos acima citados podem estar associados ao uso de opioides durante e após o procedimento cirúrgico.

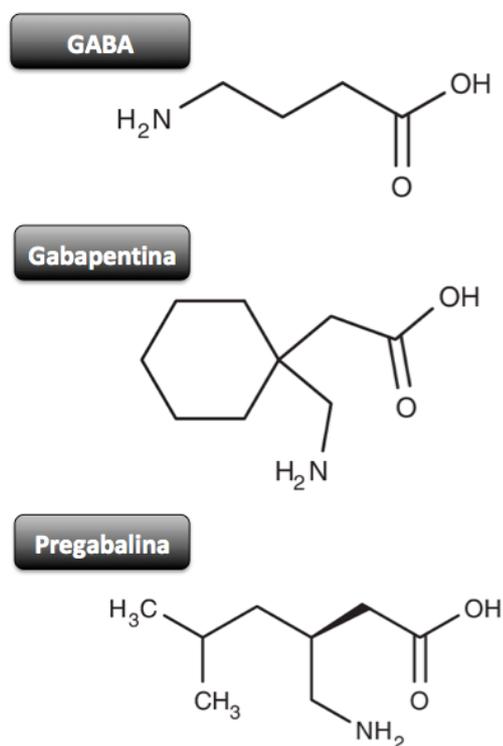
A dor aguda pós-operatória corresponde a uma dor nociceptiva e sua fisiopatologia se baseia em diversos processos neurofisiológicos denominados em conjunto de nocicepção. Estes processos podem ser subdivididos em: 1- transdução, que é a transformação de um estímulo nocivo (mecânico, térmico) em um estímulo elétrico através dos nociceptores; 2- condução, que se caracteriza pelo trajeto do impulso nervoso através do neurônio de primeira ordem até a sinapse com o neurônio de segunda ordem, 3- transmissão, em que ocorre a sinapse entre estes dois neurônios no corno dorsal da medula espinhal, 4- percepção, que é a experiência consciente real da dor, tanto sensorial como de aspecto afetivo, e por fim, 5- modulação, em que ocorre a modulação da dor no sistema nervoso central (SNC), alternando entre processos excitatórios e inibitórios (KHALIDA, 2016). Existem diversas medidas farmacológicas e não farmacológicas, que podem interferir em todos os pontos destes processos fisiopatológicos da dor, com objetivo de realizar analgesia.

## 2.2 Gabapentinoides

Os gabapentinoides são análogos sintéticos ao ácido gama-aminobutírico (GABA). Atualmente existem três fármacos pertencentes à esta classe: gabapentina, o mais antigo, sintetizado pela primeira vez em 1977; pregabalina, sintetizada em 1991; e mirogabalina, a mais recente que ainda está sendo estudada (CALANDRE; VILLADEMOROS; SLIM, 2016). As diferenças moleculares entre a gabapentina e a pregabalina se baseiam em um anel de cicloexano apresentado pela gabapentina, enquanto a pregabalina apresenta um anel de isobutano lipofílico, como demonstrado na Figura 1 (BRUNTON; CHABNER, KNOLLMANN, 2012).

A gabapentina, como os demais gabapentinoides, apesar de sua similaridade molecular com a molécula do GABA, não possui afinidade com os receptores GABA-A ou GABA-B e também não influencia na captação neuronal ou na metabolização do GABA. Seu mecanismo de ação está ligado a canais de cálcio dependente de voltagem ( $Ca_v$ ) em suas subunidades acessórias  $\alpha 2$ - $\delta$ , sendo assim também denominados de ligantes  $\alpha 2$ - $\delta$  (GEE *et al.*, 1996).

Figura 1 - Estrutura molecular do GABA, pregabalina, gabapentina.

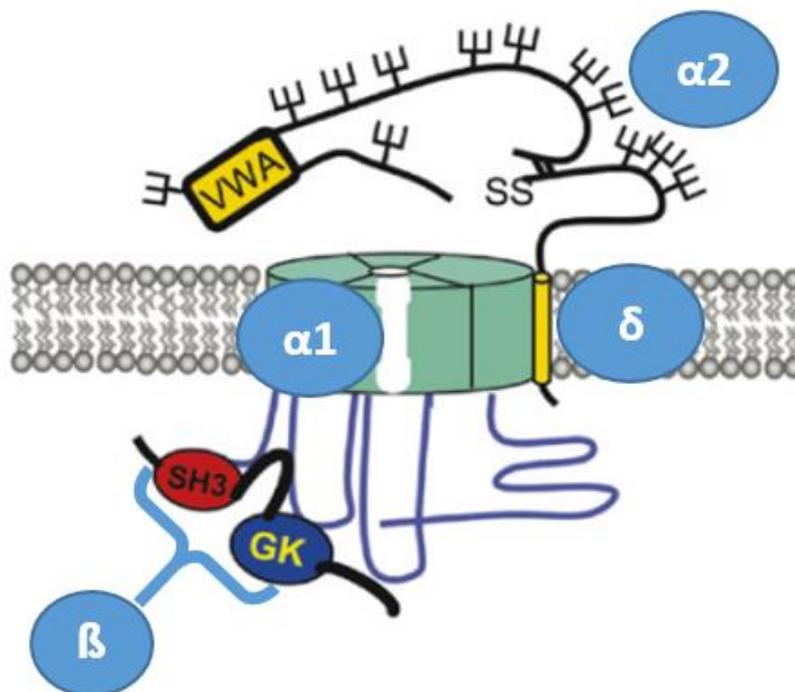


Fonte: Adaptado de PATEL; DICKENSON, 2016.

Inicialmente se identificaram os canais  $\text{Ca}_v$  a partir de sua interação com antagonistas 1,4-dihidropiridina (DHP) e a partir de sua purificação pode-se notar que este canal é composto por cinco subunidades:  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$ , que são expostas com proporção aproximadamente estequiométrica. A subunidade  $\alpha 1$  foi identificada com a subunidade que interagem com o DHP e se caracterizou com a subunidade porosa; já a subunidade  $\alpha 2$  foi identificada como uma subunidade que é produto de um gene que codifica tanto a subunidade  $\alpha 2$  como a subunidade  $\delta$ , portanto denominou-se esse gene de  $\alpha 2$ - $\delta$  (DAVIES *et al.*, 2007).

Existem quatro tipos de subunidades  $\alpha 2$ - $\delta$  identificados, a subunidade  $\alpha 2$ - $\delta 1$  que é a principal subunidade de interação com os gabapentinóides e é expressa em células neuronais e em músculos esqueléticos; a  $\alpha 2$ - $\delta 2$  expressa principalmente no SNC; a  $\alpha 2$ - $\delta 3$  encontrada no cérebro e também no coração e músculo esquelético; e a  $\alpha 2$ - $\delta 4$  que é restrita a alguns tecidos endócrinos (DAVIES *et al.*, 2007).

Figura 2 - Topologia das subunidades do canal de cálcio dependente de voltagem ( $Ca_v$ ).



Fonte: Adaptado de DAVIES, *et al.*, 2007.

Os gabapentinoides se ligam principalmente a subunidades  $\alpha_2$ - $\delta_1$  presentes no SNC, mas também exercem uma ação interagindo com subunidades  $\alpha_2$ - $\delta_2$ . Seu mecanismo de ação se baseia na inibição de correntes de cálcio através dos canais  $Ca_v$ , mas essa inibição é mais evidente em situações em que ocorre uma expressão aumentada de subunidades  $\alpha_2$ - $\delta$ , como em situações de dor neuropática (KUKKAR *et al.*, 2013; CHEN *et al.*, 2018). Evidências indicam que a inibição de correntes de  $Ca^{+2}$  provocada por gabapentinoides em situações fisiológicas não demonstra efeito significativo (DAVIES *et al.* 2007).

Em relação a sua farmacocinética, os gabapentinoides compartilham características em comuns, já que não apresentam ligação relevante às proteínas plasmáticas, seus tempos de meia-vida de eliminação variam entre 5 a 7 horas e sua principal via de eliminação é a excreção renal, o que torna fundamental o ajuste de dose destes medicamentos em pacientes nefropatas. Em relação às suas diferenças farmacocinéticas pode-se citar o tempo para atingir a máxima concentração sanguínea após administração oral, que é menor na pregabalina (menos de uma hora) quando comparada a gabapentina (aproximadamente três horas); e a biodisponibilidade, que se encontra acima de 90% para pregabalina e é dose-dependente para gabapentina. Independentemente da dose de pregabalina utilizada, sua farmacocinética não se altera e

mantém-se previsível, sendo que sua biodisponibilidade não varia com dosagens de até 600 mg (YÜCEL *et al.*; 2011). No caso da gabapentina, a absorção intestinal é limitada pela ação de um transportador localizado na parte superior do intestino delgado (CALANDRE; VILLADEMOROS; SLIM, 2016).

A pregabalina possui um melhor perfil farmacológico quando comparada com a gabapentina, devido a uma substituição de aminoácidos na terceira posição, que faz com que ela tenha maior solubilidade e difusão lipídica, atravessando mais facilmente a barreira hematocencefálica (BHE). Devido à ausência de metabolismo hepático, a pregabalina possui um menor índice de interações medicamentosas. É também considerada um análogo da molécula de GABA mais potente que a própria gabapentina, já que possui maior potência analgésica em modelos animais com dor neuropática (GHAI *et al.*; 2011).

Interações farmacodinâmicas da pregabalina podem ocorrer a partir de uso concomitante com outras substâncias depressoras como benzodiazepínicos ou opioides, devido a seus efeitos adversos no SNC, como sedação, sonolência e tonturas, diferentemente das interações farmacocinética que são praticamente ausentes (CALANDRE; VILLADEMOROS; SLIM, 2016).

Os usos clínicos da pregabalina já são bem estabelecidos no tratamento de dor neuropática, na neuralgia pós-herpética e na epilepsia. Estudos anteriores têm avaliado seu uso no contexto cirúrgico com objetivo de analgesia pós-operatória, sendo que a maioria dos ensaios utilizou doses variando de 75 a 300 mg, com administração de 1 a 2 horas antes do procedimento cirúrgico. Alguns autores evidenciaram o uso de gabapentinoides no perioperatório de cirurgias de histerectomia abdominal, mostrando efeitos benéficos em relação à redução dos escores de dor, redução de náuseas e vômitos e melhor recuperação do paciente (FARZI *et al.*, 2016; KOHLI *et al.*, 2011; GHAI *et al.*, 2011). De acordo com Tulandi *et al.* (2019), não há diferença significativa do uso de uma dose isolada no pré-operatório em relação a múltiplas doses pós-operatória, além da dose inicial pré-operatória.

### **2.3 Histerectomia**

A cirurgia ginecológica de histerectomia é um dos procedimentos mais comuns realizados atualmente, ocupando o segundo lugar, somente atrás da cirurgia cesariana. A histerectomia, quando realizada por via de laparotomia abdominal, é uma cirurgia de alto índice de dor pós-operatória, associada também à presença de náuseas e vômitos, o que resulta no

atraso na recuperação dos pacientes, gerando um maior tempo de internação, dor crônica e maior risco de eventos tromboembólicos (FARZI *et al.*, 2016).

## 2.4 Analgesia Multimodal

A maioria dos pacientes submetidos a procedimento cirúrgicos acabam por sofrerem a sensação de dor pós-operatória, sendo esse valor de aproximadamente 80%. Neste contexto, é de grande importância o conhecimento e preparo de estratégias terapêuticas para controle analgésico pós-operatório (KOHLI *et al.*, 2011). O consumo de opioides no pós-operatório imediato para o controle da dor aguda mostrou um crescimento exponencial, como demonstrado por Buvanendran *et al.* (2015), onde 61% dos pacientes de seu estudo estavam utilizando opioides fortes, duas semanas após o procedimento cirúrgico.

A América do Norte, principalmente os Estados Unidos, vive atualmente uma “epidemia” de uso de opioides. Neste contexto diversas estratégias estão sendo realizadas para frear esse consumo excessivo (MITRA *et al.*, 2018). O uso abusivo de opioides na América do Norte também tem gerado uma alta taxa de mortalidade que chegou até a ultrapassar as mortes relacionadas ao vírus da imunodeficiência humana (HIV). Pacientes que apresentam dor crônica são considerados de risco elevado para complicações e apresentam algumas das maiores taxas de morbi-mortalidade relacionada ao uso de opioides (VOON; KARAMOUZIAN; KERR, 2017).

No âmbito cirúrgico e da dor pós-operatória, a tentativa de controle da dor com diferentes medicamentos sinérgicos não opiáceos, que agem em diversos sítios e vias de dor, deu início a estratégia de analgesia multimodal, um dos principais pilares para uma melhor recuperação pós-operatória (MITRA *et al.*, 2018). Entre os diversos métodos para se realizar uma analgesia multimodal, tem-se o conceito de analgesia preemptiva pré-operatória, que surgiu inicialmente na década de 80. Atualmente, é definida como uma intervenção realizada anteriormente à incisão cirúrgica, gerando um benefício secundário desta analgesia, reduzindo o consumo de opioides no pós-operatório e assim diminuindo os efeitos adversos relacionados ao seu uso (HU *et al.*, 2018).

O uso de gabapentinoides como pregabalina ou gabapentina neste contexto é algo recente que possui boa perspectiva para controle de dor aguda pós-operatória e melhor recuperação do paciente (HU *et al.*, 2018), contudo, ainda não existe consenso na literatura que suportem a recomendação do uso de gabapentinoides na analgesia multimodal preemptiva. Mas diferentes estudos, assim como a *American Pain Society*, vêm apoiando o uso de

gabapentinoides neste método em diversos tipos de cirurgias (VERRET et al., 2019; TULANDI et al., 2018).

## 2.5 Escala Analógica Visual de Dor (EVA)

A dor apresentada pelo paciente é um sintoma subjetivo, o qual só pode ser avaliado pelo auto-relato do mesmo. Neste contexto, a avaliação da dor torna-se algo amplo, sendo necessário a avaliação de sua intensidade e de outros fatores como: data de início, localização, duração, periodicidade (FORTUNATO et al., 2013). No presente estudo, com o intuito de tornar este sintoma algo mensurável e comparativo entre pacientes, optou-se por utilizar o instrumento unidimensional EVA para avaliação da dor.

Esta escala consiste em uma reta de 10 centímetros (cm) graduada em intervalos de números naturais, iniciando-se pelo 0 (zero) até chegar ao 10 (dez). Associados aos números encontram-se desenhos relacionados à dor apresentada pelo paciente no momento, em que a ausência de dor (0) corresponde a uma face alegre, e a medida que o valor numérico aumenta, a face desenhada representará a intensidade de dor, até o valor de 10, onde encontra-se a face com características de choro. Um terceiro elemento visual presente nesta escala é a variação colorimétrica da escala, em que a coloração azul clara corresponde a ausência de dor, variando a tonalidade de acordo com a intensidade, chegando à dor intensa, representada pela coloração vermelha, conforme mostra a Figura 2 (BARBOSA, 2014).

Figura 3 - Escala analógica visual de dor (EVA).



Fonte: Adaptado de BARBOSA, 2014.

## 2.6 Questionário McGill de dor

Sabendo-se que dor é definida não somente como uma sensação desconfortável, mas também por diversas alterações físicas, psíquicas, afetivas e até sociais, optou-se neste estudo por uma avaliação de uma forma diversificada de dor do paciente em pós-operatório, utilizando

um instrumento multidimensional, o questionário de McGill. Um mesmo estímulo nocivo (cirurgia) pode gerar divergentes experiências dolorosas em pacientes diferentes ou até mesmo uma resposta díspar em um mesmo indivíduo, em momentos distintos. Por este motivo, a avaliação somente de aspectos físicos relacionados a dor torna-se ineficiente em um estado comparacional entre indivíduos diferentes (BANDEIRA *et al.*, 2017).

Este questionário foi elaborado há mais de quatro décadas por Melzack (1975) em Montreal no Canadá, na Universidade de McGill e validado no Brasil por Pimenta e Teixeira, (1996). É um dos métodos mais referenciados para se avaliar a dor aguda de um paciente, com foco nas multidimensões da dor. Sua confiabilidade, evidência de validade e poder discriminativo já são amplamente descritas na literatura por diversos estudos (BANDEIRA *et al.*, 2017; FORTUNATO *et al.*, 2013; MENDES *et al.*, 2016; SANTOS *et al.*, 2006).

O questionário (Tabela 1) é composto inicialmente por 20 grupos de palavras, sendo que cada grupo poderá conter de 2 a 6 palavras descritoras, estes descritores são posicionados em ordem crescente de magnitude em relação a intensidade. A esquerda de cada palavra se tem um valor numérico como tentativa de representar a intensidade do descritor. Estas palavras descritoras representam sensações que o paciente está apresentando no momento da avaliação. Os primeiros 10 grupos de palavras são classificados unificadamente como uma representação de respostas sensitivas à experiência de dor, sendo este, declarado como o grupo sensitivo. As palavras descritoras localizadas nos grupos de 11 a 15, compreendem respostas em relação a experiência afetiva, sendo denominado de grupo afetivo. O grupo 16, isoladamente, é de caráter avaliativo, e tem como objetivo uma avaliação da experiência global à resposta de dor, e os últimos grupos de palavras descritoras (17 a 20) são um conjunto de descritores não agrupados anteriormente, denominado grupo miscelânea (PIMENTA; TEIXEIRA, 1996).

Para análise estatística das respostas ao questionário de dor de McGill, pode-se utilizar diversos parâmetros, como o número de descritores escolhidos pelo paciente, que seria o número total de palavras escolhidas em cada subgrupo pelo paciente com o objetivo de qualificar sua dor. Neste parâmetro o valor mínimo seria 0 (zero), caso o paciente optasse por não escolher nenhum descritor, e o valor máximo seria de 20, pois o paciente só pode escolher um descritor para cada subgrupo. Pode-se avaliar também o índice quantitativo de dor, que representa a somatória dos valores de cada descritor escolhido pelo paciente, sendo o valor máximo 78 (PIMENTA; TEIXEIRA, 1996).

Quadro 1 - Questionário McGill de dor.

<b>1) Sensitivo</b> 1. Vibração 2. Tremor 3. Pulsante 4. Latejante 5. Como batida 6. Como pancada	<b>6) Sensitivo</b> 1. Fisgada 2. Puxão 3. Em torção	<b>11) Afetivo</b> 1. Cansativa 2. Exaustiva	<b>16) Avaliativo</b> 1. Chata 2. Que incomoda 3. Desgastante 4. Forte 5. Insuportável
<b>2) Sensitivo</b> 1. Pontada 2. Choque 3. Tiros	<b>7) Sensitivo</b> 1. Calor 2. Queimação 3. Fervente 4. Em brasa	<b>12) Afetivo</b> 1. Enjoada 2. Sufocante	<b>17) Miscelânea</b> 1. Espalhada 2. Irradia 3. Penetra 4. Atravessa
<b>3) Sensitivo</b> 1. Agulhada 2. Perfurante 3. Facada 4. Punhalada 5. Em lança	<b>8) Sensitivo</b> 1. Formigamento 2. Coceira 3. Ardor 4. Ferroada	<b>13) Afetivo</b> 1. Castigante 2. Atormentada 3. Cruel	<b>18) Miscelânea</b> 1. Aperta 2. Adormece 3. Repuxa 4. Espreme 5. Rasga
<b>4) Sensitivo</b> 1. Fina 2. Cortante 3. Estraçalha	<b>9) Sensitivo</b> 1. Mal localizada 2. Dolorida 3. Machucada 4. Doída 5. Pesada	<b>14) Afetivo</b> 1. Amedrontadora 2. Apavorante 3. Aterrorizante 4. Maldita 5. Mortal	<b>19) Miscelânea</b> 1. Fria 2. Gelada 3. Congelante
<b>5) Sensitivo</b> 1. Beliscão 2. Aperto 3. Mordida 4. Cólica 5. Esmagamento	<b>10) Sensitivo</b> 1. Sensível 2. Esticada 3. Efolante 4. Rachante	<b>15) Afetivo</b> 1. Miserável 2. Enlouecedora	<b>20) Miscelânea</b> 1. Aborrecida 2. Dá náusea 3. Agonizante 4. Pavorosa 5. Torturante

Fonte: Adaptado de PIMENTA; TEIXEIRA, 1996.

## 2.7 Escala Ramsay de sedação

Ao se utilizar gabapentinoides como medicação em analgesia preemptiva, além de proporcionar o efeito analgésico desejado, também se obtém um efeito sedativo. Diversas escalas para avaliar sedação de pacientes já foram desenvolvidas, entre elas, tem-se a escala Ramsay de sedação, validada no Brasil por Nassar Jr *et al.* (2008), uma das mais utilizadas para avaliar o grau de sedação em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (NAMIGAR *et al.*, 2017). Estudos anteriores demonstraram seu uso para avaliar o grau de sedação proporcionado pelo uso de gabapentinoides em atos cirúrgicos (KOHLLI *et al.*, 2011; FARZI *et al.*, 2016).

Tabela 1 - Escala Ramsay de sedação.

Pontos	Nível de atividade
1	Ansioso, agitado ou inquieto
2	Cooperativo, orientado e tranquilo
3	Dormindo, sonolento e respondendo fácil a comandos verbais
4	Dormindo e respondendo a estímulo na glabella
5	Dormindo e respondendo lentamente à pressão na glabella
6	Dormindo e não respondendo à pressão na glabella

Fonte: Adaptado de NAMIGAR *et al.*, 2017.

### 3 JUSTIFICATIVA

Uma das principais complicações cirúrgicas pós-operatória é a incidência de dor aguda e seu potencial de cronificação. Atualmente existem diversas estratégias para o controle da dor, como medidas farmacológicas pré-anestésicas, que vêm sendo cada vez mais utilizadas (GAMERMANN *et al.*, 2017). A cirurgia de histerectomia abdominal possui um grande potencial para levar a dor aguda pós-operatória, com consequente cronificação. Métodos convencionais para alívio desta dor por muitas vezes não são eficazes e também não são isentos de efeitos adversos.

A pregabalina, um anticonvulsivante gabapentinoide com ação para controle de dor crônica já consagrada e recentemente introduzido também para uso em dores de origem aguda (CALANDRE; VILLADEMOROS; SLIM, 2016), possui boa perspectiva para controle de dor aguda pós-operatória e melhor recuperação do paciente (HU *et al.*, 2018). Uma vez que ainda não existe consenso na literatura que suportem a recomendação do uso de gabapentídeos na analgesia multimodal preemptiva, analisar a utilização de uma medicação pré-anestésica não opioide como a pregabalina, torna-se relevante.

Espera-se que o uso de pregabalina como medicação pré-anestésica possa levar a redução de dor pós-operatória, a melhora na qualidade da recuperação do paciente, a redução do consumo de opioides e consequente redução de possíveis efeitos adversos relacionados ao seu uso.

## 4 OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo principal avaliar o uso da pregabalina por via oral na dose de 300 mg, duas horas antes de procedimentos cirúrgicos de histerectomias abdominais, visando a melhora na qualidade de recuperação pós-operatória com redução da dor e do desconforto causado pela cirurgia.

### 4.1 Objetivos específicos

São objetivos específicos relacionados a este trabalho:

- a) realizar o acompanhamento terapêutico analgésico de pacientes submetidas a cirurgia de histerectomia abdominal;
- b) avaliar o controle da dor pós-operatória e a qualidade da recuperação de pacientes submetidas a cirurgias de histerectomias abdominais com e sem o uso de pregabalina como medicação em analgesia preemptiva;
- c) comparar a necessidade de uso de opioides para controle de dor pós-operatória em pacientes que utilizaram e que não utilizaram pregabalina como medicação pré-anestésica;
- d) avaliar a presença de efeitos adversos como náuseas e vômitos, prurido e depressão respiratória, devido ao uso de opioides para controle analgésico;
- e) avaliar o grau de sedação provocada pelos gabapentinoides.

## 5 MÉTODOS

### 5.1 Aspectos éticos e registros

Todas as pacientes anteriormente a serem admitidas no estudo foram elucidadas sobre o processo metodológico do mesmo, o processo de randomização e cegamento, a garantia de confidencialidade, sobre possíveis efeitos colaterais das intervenções e também sobre os riscos e benefícios de participar do estudo e a anuência de custos para participação no mesmo. Após esclarecimento de quaisquer dúvidas e o consentimento em participação das pacientes, fora assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), ao qual uma das cópias fora entregue a paciente e outra cópia ficando arquivada com os pesquisadores do estudo (APÊNDICE C).

De acordo com a Resolução N° 466 de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, que trata das diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIFAL-MG sob o número de parecer 3.397.410 na data de 17 de junho de 2019 (ANEXO A). Esta pesquisa também foi registrada na base de dados norte americana para registro de ensaios clínicos, *Clinical Trials* (clinicaltrials.gov), sob o protocolo NCT04495374 (ANEXO B).

### 5.2 Delineamento do estudo

Este estudo caracteriza-se por ser um ensaio clínico experimental intervencionista, randomizado, cego e placebo controlado. O ensaio contou somente com pacientes do sexo feminino, que foram submetidas à cirurgia de histerectomia abdominal sob raquianestesia. Após randomização as pacientes foram alocadas em dois grupos, grupo placebo controlado (P0) e o grupo pregabalina 300 mg (P1).

Todo o estudo foi realizado conforme protocolo de pesquisa de acordo com as recomendações do *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) (ANEXO C). A declaração CONSORT revisada em 2010 é composta por uma lista de 25 itens em uma tabela que configuram um *check-list* com orientações para o desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados com grupos paralelos, nesta declaração também consta um fluxograma para orientar o desenho experimental do estudo (SCHULZ *et al.*, 2010).

### 5.3 Local e período do estudo

Todos os procedimentos, intervenções e coletas de dados deste estudo foram realizadas na Santa Casa de Alfenas – MG (Casa de Caridade Nossa Senhora do Perpétuo Socorro). A inclusão de pacientes no estudo e a coleta de dados ocorreu no período de setembro de 2019 a setembro de 2020.

### 5.4 População amostral

Inicialmente o tamanho da amostra foi calculado a partir de um estudo piloto realizado com 10 pacientes, estabelecendo um nível de confiança de 95% e um poder acima de 80% a partir de testes não paramétricos (teste de Mann-Whitney). Assim, para os desfechos primários do estudo foi decidido por realizar uma alocação inicial de 51 pacientes em cada grupo do estudo, totalizando 102 pacientes. Estas 10 pacientes do estudo piloto também foram incluídas na versão final do estudo.

Até setembro de 2020, 58 pacientes (P0: 30; P1: 28) haviam sido habilitadas para serem incluídas no estudo, mas devido a violações do protocolo três pacientes foram excluídas das análises do estudo, sendo então realizado novo cálculo amostral, que mostrou efeito e poder estatístico de 1,84 e 99.9 para escala EVA; 1,16 e 94.4 para McGill; 1,21 e 99,6 para os resultados obtidos na escala de sedação de Ramsay; e 1,63 e 99.9 para o consumo de opioides, como mostra a Tabela 2. Considerando que tais dados apresentam nível de confiança de 95% e um poder acima de 80%, o estudo foi finalizado com população amostral final de 58 pacientes.

Tabela 2 – Cálculo do tamanho amostral de acordo o tamanho do efeito a partir da análise das pacientes elegíveis para o estudo.

	Variáveis			
	Escala EVA	Questionário McGill	Escala de Ramsay	Consumo de opioides
Média P0	4.5	2.178571	2	4.25
Média P1	2.148148	1.037037	2.62963	1.5925
Desvio padrão P0	1.347151	1.055973	0.4714	1.917
Desvio padrão P1	1.199478	0.897924	0.56488	1.278
Poder	99.9	94.4	99.6	99.9
<i>Effect size</i>	1.84	1.16	1.21	1.63

Fonte: do autor.

A seguir são detalhados os critérios de inclusão, sendo que todos são de caráter obrigatório, e também os critérios de exclusão utilizados para a definição da população amostral.

*Critérios de inclusão:*

- (1) Pacientes do sexo feminino;
- (2) Idade entre 20 e 65 anos;
- (3) Pacientes submetidas a cirurgia de histerectomia abdominal eletiva devido a patologias benignas;
- (4) Serem classificadas como estado físico pela *Society of Anesthesiologists* (ASA) como ASA I (indivíduo saudável) ou ASA II (paciente com doença sistêmica leve e controlada);

*Critérios de exclusão:*

- (1) Alergia ou intolerância previamente conhecida à pregabalina ou opioides;
- (2) Pacientes portadores de dor crônica ou fibromialgia;
- (3) Pacientes em uso crônico de opioides;
- (4) Portadoras de neoplasias malignas;
- (5) Gestantes;
- (6) Portadores de doença cardiovascular ativa não controlada;
- (7) Portadores de doença renal e/ou hepática;
- (8) Pacientes que apresentem deformidades da coluna vertebral que impossibilitam a realização de raquianestesia;
- (9) Presença de distúrbios de coagulação ou terapia anticoagulante que não possa ser suspensa para o ato cirúrgico;
- (10) Presença de sepse ativa;

Após aceitarem participar do estudo e assinarem o TCLE, os dados sociodemográficos de todas as pacientes foram coletados através de um questionário (APÊNDICE A), para posterior análise.

## **5.5 Grupos e intervenções**

Por ser tratar de um ensaio clínico randomizado, esse estudo envolveu dois grupos experimentais: grupo P0, designado como placebo controlado, e grupo P1, constituído pelos pacientes participantes do grupo intervenção. Assim:

- *Grupo P0*: Receberam dois comprimidos de placebo compostos por amido e *aerosil* (dióxido de silício coloidal).

- *Grupo P1*: Receberam dois comprimidos idênticos aos comprimidos do grupo P0, mas nesse caso, os comprimidos eram compostos cada um por pregabalina na dosagem de 150 mg, totalizado uma dosagem total de 300 mg de pregabalina.

Todos os comprimidos foram elaborados na mesma farmácia de manipulação, sob condições previstas nas boas práticas de fabricação, para evitar vieses.

## 5.6 Cegamento

Para se evitar o viés de aferição, após elaboração os comprimidos foram colocados em envelopes opacos e lacrados, sendo identificados somente como fórmula A ou fórmula B. Um pesquisador externo, que não esteve envolvido na randomização e nem na coleta de dados, era o responsável pelo cegamento, sendo o único pesquisador a saber a composição de cada fórmula. Ao final do estudo, este pesquisador informou ao restante da equipe a composição de cada fórmula, sendo a fórmula A composta por dois comprimidos de 150 mg de pregabalina cada, e a fórmula B composta por dois comprimidos de placebo.

As pacientes incluídas no estudo, o pesquisador responsável pela randomização e administração dos medicamentos, assim como o pesquisador responsável pelo acompanhamento e coleta de dados não possuíam conhecimento sobre a composição das intervenções (fórmula A e fórmula B).

## 5.7 Randomização

Após a determinação da população amostral e a preparação das intervenções em envelopes lacrados e opacos, foi realizado o procedimento de randomização simples, realizada por ordem de entrada no estudo, em que o primeiro paciente a ser admitido no estudo recebeu a intervenção fórmula A, e o segundo recebeu a fórmula B, e assim por diante. Para realizar o processo de alocação aleatória, um pesquisador externo era responsável por administrar ao paciente um envelope lacrado e opaco contendo a intervenção (placebo ou pregabalina 300 mg) em um período de 02 horas anteriormente ao início do procedimento anestésico-cirúrgico. Um outro pesquisador era o responsável pelo acompanhamento perioperatório do paciente e pela coleta de dados.

Figura 4 - Envelopes com os comprimidos entregues 02 h antes do procedimento anestésico-cirúrgico aos pacientes.

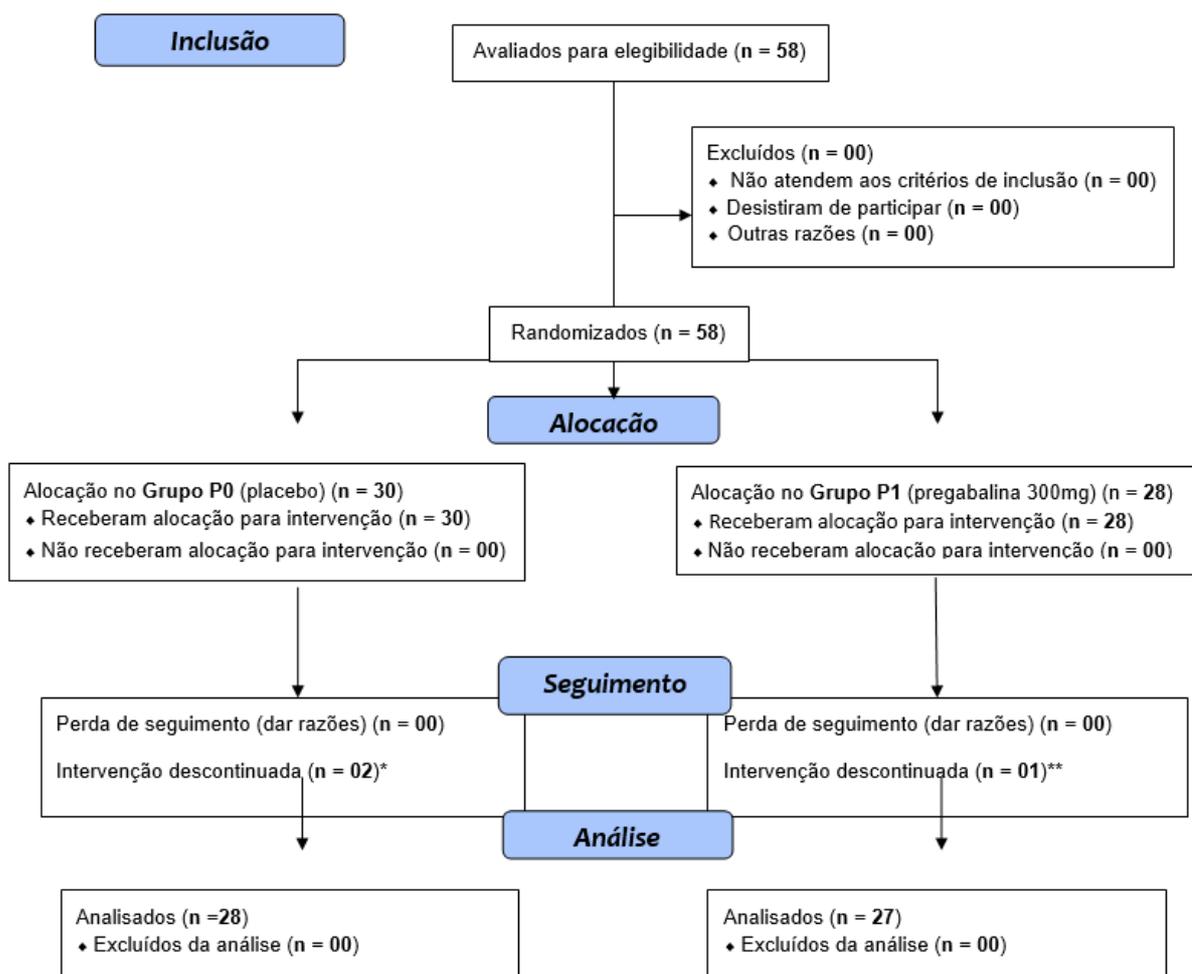


Fonte: do autor.

## 5.8 Desenho experimental

A Figura 5 mostra o desenho do estudo realizado de acordo com os normas do CONSORT 2010. Cinquenta e oito pacientes foram selecionados para a pesquisa. Após randomização, 30 pacientes foram alocados no grupo P0 (placebo), mas durante o seguimento duas foram excluídas, uma por uso de morfina subaracnóidea e outra devido ao uso de medicações analgésicas (tramadol) no pós-operatório imediato, o qual não constava no protocolo do estudo. Já no grupo P1 (pregabalina 300 mg), foram alocadas 28 pacientes, sendo que uma paciente teve que ser excluída devido ao uso de morfina subaracnóidea durante a anestesia. Assim, as análises foram realizadas com um total de 28 pacientes no grupo P0 e um total de 27 pacientes no grupo P1.

Figura 5 - Desenho experimental do estudo realizado de acordos com as normas do CONSORT 2010.



Fonte: do autor.

## 5.9 Procedimentos e medidas de avaliação

Após o processo de inclusão das pacientes, a realização do cegamento e da alocação aleatória nos grupos, as pacientes participantes do grupo P0 receberam um envelope lacrado contendo dois comprimidos de placebo, já pacientes pertencentes ao grupo P1 receberam um envelope idêntico contendo dois comprimidos de 150 mg pregabalina cada, todos os comprimidos foram administrados em um período de duas horas anteriormente do início da cirurgia, no quarto de enfermaria onde as pacientes estavam internadas.

Na sala de cirurgia foi realizada a venóclise com jelco n° 18 ou n° 20, e a infusão de 08 ml.kg<sup>-1</sup> de solução cristalóide (ringer lactato). As pacientes foram devidamente monitoradas com oximetria de pulso, cardioscópio, e monitor de pressão arterial não invasiva. Após monitorização, as pacientes foram pré-medicadas com midazolam intravenoso (IV) na dosagem de 0,03 mg.kg<sup>-1</sup>

Para realização da anestesia raquidiana, as pacientes foram posicionadas sentadas na maca cirúrgica pela equipe de enfermagem. Foi realizado a assepsia e antisepsia no local da punção com solução de clorexidina alcoólica. Após colocação de campos estéreis foi realizado anestesia local com lidocaína 2,0% sem vasoconstritor. Realizou-se a primeira tentativa de punção subaracnóidea, em técnica mediana, entre os níveis intervertebrais L3-L4 ou L4-L5 ou L5-S1, com agulha Quincke 25G para anestesia subaracnóidea. Caso ocorresse dificuldade técnica na punção, optou-se pela técnica de punção paramediana. A confirmação da correta punção foi a partir da aspiração de líquido. A anestesia foi realizada com o anestésico local bupivacaína 0,5% na dosagem de  $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ , injetado a partir de uma seringa descartável de 5 ml. Após a anestesia as pacientes foram posicionadas em decúbito dorsal, e o nível correto da anestesia foi comprovado com provas de sensibilidade térmica a partir do uso de algodão embebido com solução alcoólica. Após a anestesia atingir o nível sensorial da vértebra torácica T4, foi permitido a equipe cirúrgica o início do procedimento. Anteriormente ao início da incisão cirúrgica, em todas as pacientes foi realizado sondagem vesical de demora de acordo com a indicação do cirurgião. Todas as cirurgias foram realizadas por uma mesma equipe de cirurgiões.

Alterações hemodinâmicas da pressão arterial foram controladas com uso de medicação vasoativas como efedrina ou metaraminol. Para profilaxia de náuseas e vômitos pós-operatórios (NVPO) foi administrado ondansetrona na dosagem de 4 mg por via intravenosa (IV) 30 minutos antes do término da cirurgia. Foi prescrito para todas pacientes tenoxicam na dosagem de 20 mg IV com intervalos regulares de 12 em 12 horas com objetivo de ação anti-inflamatória e analgésica. Para alívio analgésico também foi prescrito dipirona IV na dosagem  $50 \text{ mg.kg}^{-1}$  em intervalos regulares de 06 em 06 horas. Durante a cirurgia, e também ao término da mesma, as pacientes foram avaliadas quanto ao grau de sedação utilizando-se a escala de Ramsay de sedação como base.

Ao final da cirurgia as pacientes foram encaminhadas a SRPA, onde foram novamente monitorizadas, e passaram pelo processo de avaliação de dor por meio da escala analógica visual (EVA) em relação a dor em repouso e “movimentação” (foi solicitada a paciente que realize o movimento de tosse forçada), através de pergunta direta com demonstração da escala. Dores caracterizadas como leve (0 – 2 EVA) não receberam nenhuma medicação, além das já prescritas; dores caracterizadas como moderada (3 – 7 EVA) receberam morfina IV na dosagem de  $0,025 \text{ mg.kg}^{-1}$ ; e dores intensas (8 - 10 EVA) receberam morfina IV na dosagem de  $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$  a cada 01 h até controle analgésico.

Para serem consideradas aptas a terem alta da SRPA, para acompanhamento clínico em enfermarias, as pacientes deveriam atingir uma pontuação  $\geq 9$  na Escala de Aldrete modificada (Tabela 3) e possuírem escores de dor pela EVA  $\leq 2$ .

Tabela 3 - Escala de Aldrete modificada.

Itens de avaliação	Pontos	Condição
<b>Consciência</b>	<b>2</b>	Completamente acordado
	<b>1</b>	Acorda quando chamado
	<b>0</b>	Não acorda quando chamado
<b>Atividade Motora</b>	<b>2</b>	Consegue movimentar os 4 membros voluntariamente ou sob comando
	<b>1</b>	Consegue movimentar apenas 2 membros voluntariamente ou sob comando
	<b>0</b>	Não consegue movimentar membro algum
<b>Respiração</b>	<b>2</b>	Consegue respirar profundamente e tossir
	<b>1</b>	Dispneia ou limitação para respirar
	<b>0</b>	Apneia (em ventilação mecânica)
<b>Circulação</b>	<b>2</b>	PA com alteração até 20% dos níveis pré-anestésico
	<b>1</b>	PA com alteração até 20% à 49% dos níveis pré-anestésico
	<b>0</b>	PA com alteração $\geq 50$ % dos níveis pré-anestésico
<b>Saturação de O<sub>2</sub></b>	<b>2</b>	Mantém saturação > 92% em ar ambiente
	<b>1</b>	Necessita de oxigenação para manter saturação > 90%
	<b>0</b>	Apresenta saturação < 90% mesmo com oxigenação

Fonte: Adaptado de RACHADEL, 2010.

Ao chegarem à enfermaria as pacientes foram avaliadas periodicamente em intervalos regulares em relação a intensidade da dor, com o auxílio de uma equipe de enfermeiras devidamente treinada e capacitada para tal. Para as pacientes que apresentaram dor de intensidade moderada (EVA  $\geq 2 < 8$ ) ou dor classificada como intensa (EVA  $\geq 8$ ), foi administrado morfina IV na dosagem de 1 mg e 2 mg respectivamente, conforme prescrição médica. Todas as medicações analgésicas utilizadas foram registradas em prontuário do paciente.

Após 24 h da alta da SRPA, na enfermaria, a paciente foi avaliada pelo mesmo examinador que realizou a avaliação na SRPA, que realizou novamente a estratificação da dor pela EVA e avaliação com o questionário de McGill.

Durante todo o período de internação hospitalar das pacientes do estudo o uso de fármacos depressores do SNC (exemplo: cetamina, droperidol, prometazina) e/ou fármacos analgésicos que não constem no protocolo do estudo foi evitado. Caso alguma das pacientes fosse medicada com tais fármacos, esta seria excluída do estudo para evitar vieses na análise estatística.

Os dados relacionados à cirurgia (pré, trans e pós-operatório) foram coletados para análise estatística, conforme APÊNDICE B, em que foram descritos, por exemplo, a duração total da cirurgia em minutos; o total de líquidos intravenosos infundidos; os valores da pressão arterial média e frequência cardíaca no pré, intra e no pós-operatório; a presença ou não, bem como a quantidade, de NVPO na SRPA e após 24h; presença ou não de tonturas como possível efeito colateral, entre outros.

### 5.10 Desfechos

O desfecho primário foi a avaliação de dor pós-operatória por meio de duas escalas diferentes, a tradicional escala analógica visual (EVA) e o Questionário McGill de dor. Já o desfecho secundário foi o consumo de opioides no pós-operatório, avaliando tanto a dosagem total de opioides utilizadas, como também o tempo entre o final da cirurgia e a solicitação para a primeira dose de resgate analgésico.

Foram analisados outros desfechos como, a variação de dados hemodinâmicos das pacientes durante os tempos cirúrgicos (pré, intra e pós-operatório imediato), o grau de sedação pela escala de Ramsay e a presença de efeitos colaterais como náuseas e vômitos, prurido e tonturas. Outras variáveis independentes foram analisadas como idade, peso, índice de massa corporal, nível de escolaridade, profissão, renda familiar.

### 5.11 Análises estatísticas

Foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para avaliar a distribuição normal das variáveis, as que seguiram uma distribuição normal foram analisadas utilizando o teste t para amostras independentes em comparação entre grupos, e teste t emparelhado para diferentes momentos do mesmo paciente. As variáveis que não seguiram a distribuição normal foram analisadas por testes não paramétricos. Para comparação dos grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney e entre os tempos em cada grupo foi utilizado o teste de Wilcoxon para as amostras relacionadas. As variáveis qualitativas foram avaliadas pelo teste de Qui-quadrado de Pearson ou Exato de Fisher.

Os dados foram expressos em frequências ou mediana e média  $\pm$  desvio padrão. Todos os dados obtidos foram digitalizados e analisados por meio do software SPSS<sup>®</sup> versão 20, sendo considerados significativamente diferentes para valores de  $p < 0,05$ . Para elaboração dos gráficos o programa utilizado foi o *GraphPad Prism* versão 5.00.

## 6 RESULTADOS

Foram selecionadas e randomizadas 58 pacientes entre os dois grupos, porém após a alocação e seguimento, três pacientes foram excluídas, totalizando 55 pacientes participantes do estudo. Não houve diferença estatística na análise sociodemográfica entre os grupos, evidenciando que a randomização entre os grupos foi adequada, como mostra a Tabela 4. Os dados mostram que houve predomínio de pacientes de cor branca (n = 27 / 49,0%), que tem como ocupação principal “do lar” (n = 17, 30,9%). Aproximadamente 64% são casadas (n = 32) e possuem uma renda familiar média de um até três salário mínimo (n = 36 / 72%). Em relação ao nível de escolaridade, notou-se que 50,9% não estudaram além do ensino fundamental completo (n = 28) e somente 7 (12,7%) das pacientes possuíam ensino superior completo.

Observou-se que não houve diferença estatística nos dados epidemiológicos presentes nos dois grupos. A mediana de idade foi de 41,5 anos para pacientes do grupo P0 (placebo) e de 45 anos para pacientes do grupo P1 (pregabalina 300 mg). Já a mediana para o índice de massa corporal (IMC) foi de 28,2 no grupo P1 e de 27,3 no grupo P0. A predominância nos dois grupos foi de pacientes ASA II em relação a classificação do estado físico pela *American Society of Anesthesiologists* (ASA). Também não houve diferença na duração média da cirurgia entre os dois grupos e a mediana da quantidade de líquidos intravenosos administrados em pacientes dos dois grupos foi de 1.500 ml de solução cristalóide. Todos estes dados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 4 – Distribuição das pacientes nos grupos P1 (pregabalina 300mg) e P0 (placebo) segundo cor, profissão, renda familiar e nível de escolaridade. Representação em valor absoluto (n) e em porcentagem (%).

	Grupo P0 (placebo)		Grupo P1 (pregabalina 300mg)	
	N	%	N	%
Cor	28	100	27	100
Branca	14	50,0	13	48,1
Parda	9	32,1	9	33,3
Preta	5	17,8	5	18,5
Profissão	28	100	27	100
Agricultora	4	14,2	4	14,8
Artesã	-	-	1	3,7
Comerciante	2	7,1	-	-
Costureira	-	-	2	7,4
Cozinheira	1	3,5	1	3,7
Cuidadora	1	3,5	2	7,4
Do lar	10	35,7	7	25,9
Enfermeira	-	-	1	3,7
Faxineira	2	7,1	4	14,8
Fonoaudióloga	1	3,5	-	-
Orientadora social	1	3,5	-	-
Professora	1	3,5	-	-
Secretária	1	3,5	3	11,1
Segurança	1	3,5	-	-
Serviços gerais	3	10,7	2	7,4
Renda Familiar	28	100	27	100
Até 1 salário mínimo	7	25	8	29,6
1 a 3 salários mínimos	18	64,2	18	66,6
3 a 6 salários mínimos	3	10,7	1	3,7
Nível de escolaridade	28	100	27	100
Analfabeto	-	-	-	-
Ensino fundamental incompleto	7	25,9	6	22,2
Ensino fundamental completo	7	25,9	8	29,6
Ensino médio incompleto	2	7,1	2	7,4
Ensino médio completo	7	25,0	6	22,2
Ensino superior incompleto	2	7,1	1	3,7
Ensino superior completo	3	10,7	4	14,8

Fonte: do autor.

- para dados numéricos iguais a zero não resultante de arredondamento.

Tabela 5 - Dados epidemiológicos e características da cirurgia representados por mediana (média ± desvio padrão). P0: placebo; P1: pregabalina 300 mg.

	Grupo P0	Grupo P1	p valor
N	28	27	
Idade (anos)	41,5 (42,7 ± 7,86)	45 (44,7 ± 4,15)	p = 0,237
IMC (kg.M <sup>2</sup> )	27,3 (26,5 ± 2,99)	28,2 (27,4 ± 2,54)	p = 0,238
Duração da cirurgia (min)	98,5 (103,2 ± 25,6)	101 (105,1 ± 21,5)	p = 0,772
Líquidos intravenosos (ml)	1.500 (1.596 ± 264,2)	1.500 (1.574 ± 238,3)	p = 0,24
ASA - Estado físico	2 (1,71 ± 0,46)	2 (1,77 ± 0,42)	p = 0,589

Fonte: do autor.

Nota: Teste t para amostras independentes para a comparação de grupos nos parâmetros idade, IMC, duração da cirurgia.

Teste não paramétrico de Mann-Whitney para comparação de grupos no parâmetro líquidos intravenosos.

Teste do qui-quadrado de Pearson para comparação de grupos em relação ao estado físico (ASA).

A Tabela 6 mostra os resultados da análise de dor no pós-operatório por meio da escala EVA. No pós-operatório imediato (SRPA) na admissão da SRPA não houve diferença estatística entre os níveis médios de dor pela escala EVA entre as pacientes do grupo P0 e P1 tanto em repouso (p = 1,00) como a movimentação ativa (tosse; p = 0,313). Já no momento da alta da SRPA, pacientes do grupo P0 apresentaram maiores níveis de dor tanto em repouso (p = 0,046) como em movimentação ativa (p = 0,026). Houve diferença estatística para a presença de dor 24 h após a alta da SRPA entre os dois grupos, sendo que os pacientes do grupo P0 queixaram-se de apresentar maiores índices de dor na escala EVA tanto em repouso (4,5; p < 0,001) como na movimentação ativa (6,82; p < 0,001), como mostra a Figura 6.

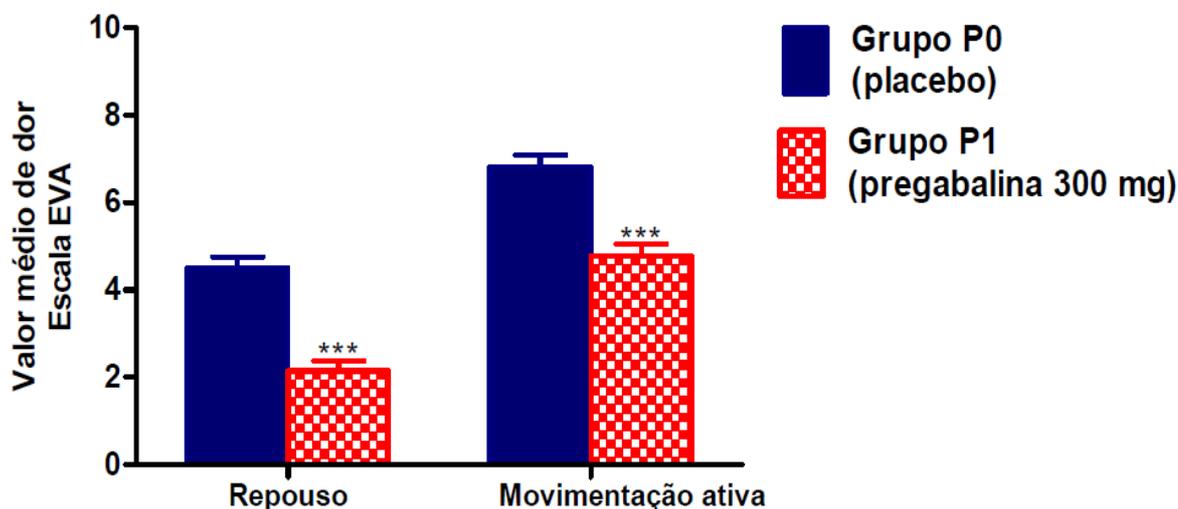
Tabela 6 - Dor pós-operatória imediata pela escala analógica visual (EVA) em repouso e quando solicitado a movimentação ativa (tosse) durante a admissão e a alta da sala de recuperação pós-anestésica (SRPA), e a dor pós-operatória 24h após alta da SRPA. Dados apresentados por mediana (média ± desvio padrão). P0: placebo; P1: pregabalina 300 mg.

	Grupo P0 n = 28	Grupo P1 n = 27	p valor
<b>Admissão na SRPA</b>			
Dor em repouso	0 (0,21 ± 1,13)	0 (0,07 ± 0,38)	p = 1,00
Dor ao tossir	0 (0,60 ± 1,98)	0 (0,14 ± 0,76)	p = 0,313
<b>Alta da SRPA</b>			
Dor em repouso	0 (0,71 ± 1,62)	0 (0,07 ± 0,38)	p = 0,046*
Dor ao tossir	0 (1,35 ± 2,58)	0 (0,18 ± 0,96)	p = 0,026*
<b>24h após alta da SRPA</b>			
Dor em repouso	5 (4,5 ± 1,34)	2 (2,14 ± 1,19)	p < 0,001***
Dor ao tossir	7 (6,82 ± 1,41)	4 (4,77 ± 1,39)	p < 0,001***

Fonte: do autor.

Nota: Teste de Mann-Whitney para a comparação de grupos entre os valores de dor pela EVA.

Figura 6 - Média de dor analisada pela escala analógica visual (EVA) em repouso e quando solicitado ao paciente para realizar esforço de tosse (movimentação ativa) 24 h após a alta da sala de recuperação pós-anestésica (SRPA). Dados expressos em scores da Escala EVA (média  $\pm$  EPM). P0: placebo; P1: pregabalina 300 mg. \*\*\* $p < 0,001$ .



Fonte: do autor.

Os resultados de dor 24 h após alta da SRPA obtidos no questionário de McGill foram coerentes com os obtidos na escala EVA. O grupo P1 apresentou pontuação total menor em relação ao grupo P0 (12 x 28,5;  $p < 0,001$ ) Em relação ao número de descritores, os pacientes do grupo P1 escolheram metade (6) do número de descritores para a dor pós-operatória enquanto os pacientes do grupo P0 escolheram uma mediana de 12 descritores ( $p < 0,001$ ), como observado na Tabela 7 e na Figura 7.

A Tabela 8 detalha os diversos componentes do questionário do McGill. Houve diferença estatisticamente significativa em relação ao número de descritores de caráter sensitivo, sendo que no grupo P1 a mediana de descritores escolhidos foi de 3 e no grupo P0 houve o dobro de descritores, 6 ( $p < 0,001$ ). O grupo de descritores afetivos também apresentou uma diferença significativa entre os grupos, sendo a mediana de 1 no grupo P1 e de 3 no Grupo P0 ( $p < 0,001$ ). Em relação aos descritores avaliativos e no quesito miscelânea também foi observado uma diferença significativa entre os grupos, sendo que pacientes pertencentes ao grupo P1 escolheram um menor número de descritores nessas categorias,  $p$  valor  $< 0,001$  para ambos.

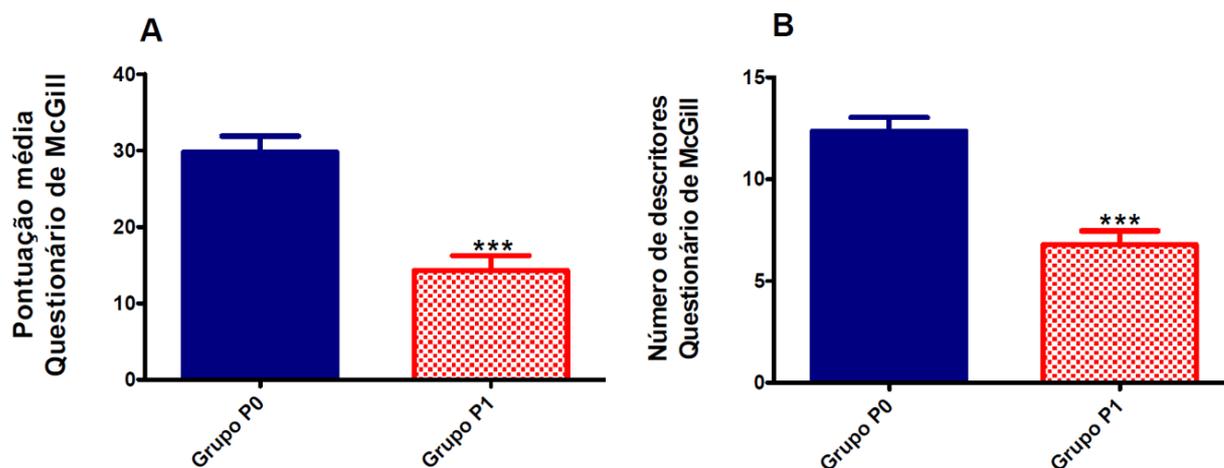
Tabela 7 - Dor pós-operatória pelo questionário de McGill 24h após alta da sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) representados por mediana (média  $\pm$  desvio padrão). P0: placebo; P1: pregabalina 300 mg. \*\*\* $p < 0,001$ .

	Grupo P0 n = 28	Grupo P1 n = 27	p valor
24h após alta da SRPA			
Pontuação no questionário de McGill	28,5 (29,8 $\pm$ 11,0)	12 (14,2 $\pm$ 10,0)	$p < 0,001$ ***
Número de descritores no questionário de McGill	12 (12,3 $\pm$ 3,54)	6 (6,77 $\pm$ 3,55)	$p < 0,001$ ***

Fonte: do autor.

Nota: Teste de Mann-Whitney para a comparação de grupos entre os valores de dor pelo questionário de McGill 24h após alta da SRPA.

Figuras 7 - Dados obtidos no questionário de McGill. Avaliação de dor 24h após alta da sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) (A) e o número médio de descritores escolhidos em cada grupo (B). Dados expressos média  $\pm$  EPM. P0: placebo; P1: pregabalina 300 mg. \*\*\* $p < 0,001$ .



Fonte: do autor.

Tabela 8 - Descritores escolhidos no questionário de McGill 24h após alta da sala de recuperação pós-anestésica representados por mediana (média  $\pm$  desvio padrão). P0: placebo; P1: pregabalina 300 mg. \*\*\*p < 0,001.

	Grupo P0 n = 28	Grupo P1 n = 27	p valor
Descritores sensitivos	6 (6,42 $\pm$ 1,95)	3 (3,81 $\pm$ 1,92)	p < 0,001***
Descritores afetivos	3 (2,78 $\pm$ 1,66)	1 (1,22 $\pm$ 1,21)	p < 0,001***
Descritores avaliativos	1 (0,96 $\pm$ 0,18)	1 (0,70 $\pm$ 0,46)	p < 0,001***
Descritores miscelânea	2 (2,17 $\pm$ 1,05)	1 (1,03 $\pm$ 0,89)	p < 0,001***

Fonte: do autor.

Nota: Teste de Mann-Whitney para a comparação de grupos pelo número de descritores sensitivos, afetivos e no grupo miscelânea escolhidos através do questionário de McGill de dor, 24h após alta da SRPA.

Teste Exato de Fisher para a comparação de grupos pelo número de descritores avaliativos escolhidos através do questionário de McGill de dor, 24h após alta da SRPA.

A análise do consumo de opioides mostrou que no grupo P1 houve menor consumo de opioides, 2 doses por pacientes, em relação ao grupo P0, que apresentou uma mediana de 4 doses por paciente (p < 0,001). O tempo necessário para o primeiro resgate analgésico, ou seja, o tempo entre o final da cirurgia e a solicitação para infusão de uma dose de opioide por via intravenosa (delta T), foi mais elevado no grupo P1 em relação ao grupo P0 (P0:106 minutos, P1: 170 minutos; p = 0,065), como mostra a Figura 8 e a Tabela 9.

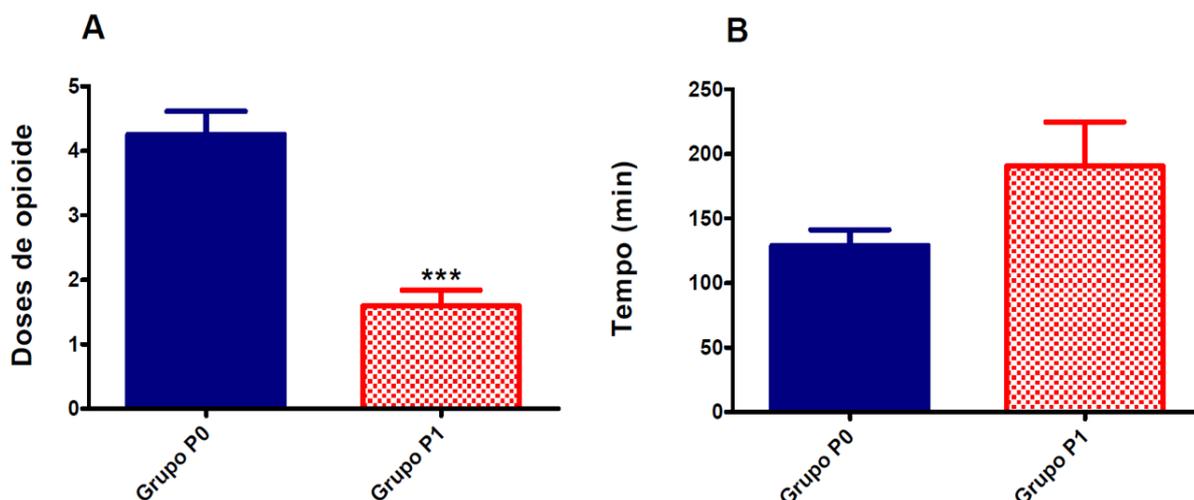
Tabela 9 - Dados referentes ao consumo de opioides até 24h após alta da sala de recuperação pós-anestésica em cada grupo representados por mediana (média  $\pm$  desvio padrão). P0: placebo; P1: pregabalina 300 mg. \*\*\*p < 0,001.

	Grupo P0 n = 28	Grupo P1 n = 27	p valor
Número de doses de opioides	4 (4,25 $\pm$ 1,91)	2 (1,59 $\pm$ 1,27)	p < 0,001***
Tempo entre final da cirurgia e primeiro resgate analgésico opioide	106 (129,0 $\pm$ 64,8)	170 (190,5 $\pm$ 177,6)	p = 0,065

Fonte: do autor.

Nota: Teste de Mann-Whitney para a comparação de grupos entre o consumo e o tempo para solicitação de opioides no pós-operatório.

Figuras 8 - Consumo de opioides. Número de doses utilizadas até 24 h após alta da sala de recuperação pós-anestésica em cada grupo (A), tempo entre o fim da cirurgia e a utilização da primeira dose de opioide como resgate analgésico (delta T) (B). Dados expressos média  $\pm$  EPM. P0: placebo; P1: pregabalina 300 mg. \*\*\* $p < 0,001$ .



Fonte: do autor.

Não houve diferenças significativamente estatísticas nos valores de pressão arterial média (PAM) entre os grupos experimentais no pré ( $p = 0,272$ ) intra ( $p = 0,924$ ) e pós-operatório ( $p = 0,918$ ) em comparação ao pré-operatório (Figura 9). Contudo, é possível observar que em ambos os grupos houve uma queda inicial nos valores de PAM trinta minutos após aplicação da anestesia (intra- operatório;  $p < 0,001$ ), sendo mantida no pós-operatório (intra;  $p < 0,001$ ). Os valores da pressão arterial média no pré-operatório, trinta minutos após aplicação da anestesia e no pós-operatório imediato estão representados na Tabela 10 e ilustrados na Figura 9.

Tabela 10 - Dados referentes aos valores da pressão arterial média (PAM) durante o pré, intra e pós-operatório imediato representados por mediana (média  $\pm$  desvio padrão). P0: placebo; P1: pregabalina 300 mg. ###  $p < 0,001$ .

	Grupo P0	Grupo P1	p valor
Pré-operatório	102 (99,8 $\pm$ 13,0)	95 (95,9 $\pm$ 12,9)	$p = 0,272$
Intra-operatório	79 (80,1 $\pm$ 8,67)###	77 (80,4 $\pm$ 9,17)###	$p = 0,924$
Pós-operatório	86 (84,7 $\pm$ 7,00)###	84 (84,4 $\pm$ 9,50)###	$p = 0,918$

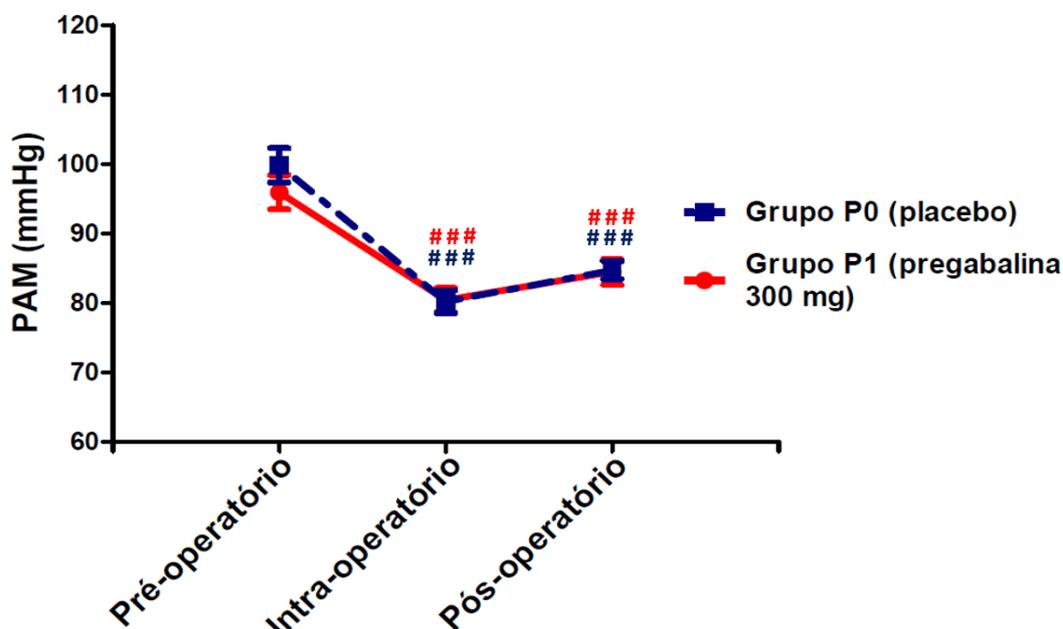
Fonte: do autor.

Nota: # Em comparação ao pré-operatório no mesmo grupo experimental.

Teste t para amostras independentes para a comparação de grupos entre os valores de PAM durante o pré, intra e pós-operatório

Teste t emparelhado para a comparação dos valores de PAM durante diferentes momentos em pacientes de um mesmo grupo experimental.

Figura 9 - Variação da pressão arterial média (PAM) durante a cirurgia, no pré, intra e pós-operatório imediato, demonstrando uma queda nos valores de PAM durante o intra e o pós-operatório nos dois grupos. Dados expressos em mmHg (média  $\pm$  EPM). P0: placebo; P1: pregabalina 300 mg. # Em comparação ao pré-operatório no mesmo grupo experimental. ###  $p < 0,001$ .



Fonte: do autor.

Em relação aos valores da frequência cardíaca, nenhuma diferença estatística foi observada entre os grupos experimentais no pré ( $p = 0,334$ ), intra ( $p = 0,108$ ) e pós-operatório imediato ( $p = 0,781$ ). Também não houve diferença estatística quando foram comparados os momentos cirúrgicos pré e intra-operatório de um mesmo grupo (P0:  $p = 0,896$ ; P1:  $p = 0,513$ ). Contudo, houve redução nos valores de frequência cardíaca entre o pós e o pré-operatório tanto do grupo P0 ( $p = 0,004$ ) como do grupo P1 ( $p = 0,041$ ), como representado na Tabela 11 e na Figura 10.

Tabela 11 - Dados referentes aos valores da frequência cardíaca (FC) durante o pré, intra e pós-operatório imediato representados por mediana (média  $\pm$  desvio padrão). P0: placebo; P1: pregabalina 300 mg. #  $p < 0,05$ ; ##  $p < 0,01$ .

	Grupo P0	Grupo P1	p valor
Pré-operatório	78,5 (83,5 $\pm$ 14,0)	79 (79,9 $\pm$ 12,7)	$p = 0,334$
Intra-operatório	80,5 (83,8 $\pm$ 11,6)	77 (78,4 $\pm$ 12,9)	$p = 0,108$
Pós-operatório	75 (76 $\pm$ 11,9)##	71 (75,0 $\pm$ 12,6)#	$p = 0,781$

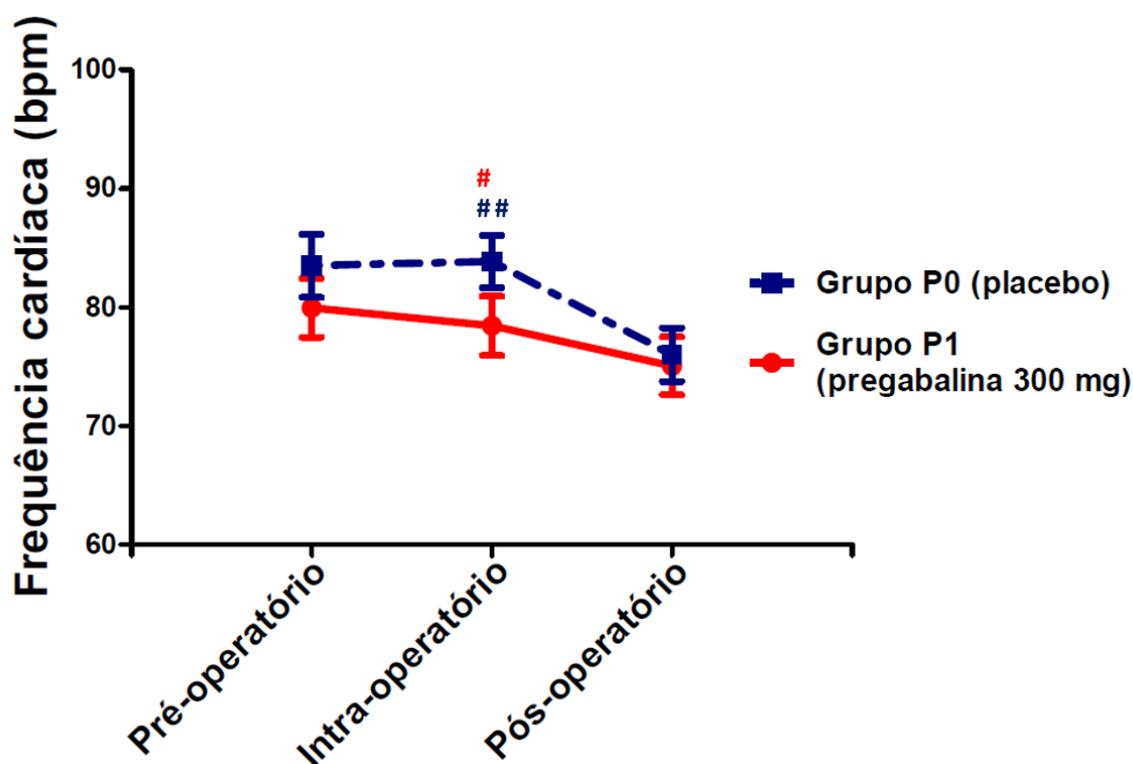
Fonte: do autor.

Nota: # Em comparação ao pré-operatório no mesmo grupo experimental.

Teste t para amostras independentes para a comparação de grupos entre os valores de FC durante o pré, intra e pós-operatório.

Teste t emparelhado para a comparação dos valores de FC durante diferentes momentos em pacientes de um mesmo grupo experimental.

Figura 10 - Variação da frequência cardíaca (FC) durante a cirurgia, no pré, intra e pós-operatório imediato. Dados expressos em batimentos por minuto (bpm; média  $\pm$  EPM). P0: placebo; P1: pregabalina 300 mg. # Em comparação ao pré-operatório no mesmo grupo experimental. #  $p < 0,05$ ; ##  $p < 0,01$ .



Fonte: do autor.

A sedação, um efeito adverso comum da medicação usada no estudo, foi avaliada pela escala de Ramsay (Figura 11). Os pacientes pertencentes ao Grupo P1 apresentaram maior índice de sedação quando comparado aos pacientes do Grupo P0 durante o intra ( $p < 0,001$ ) e o pós-operatório imediato ( $p < 0,001$ ). A avaliação da escala de Ramsay no pré-operatório não demonstrou diferença entre os grupos ( $p = 0,06$ ). Ao se avaliar o mesmo paciente evolutivamente durante a cirurgia, notou-se que pacientes de ambos os grupos apresentaram maiores índices de sedação pela escala de Ramsay durante o intra-operatório quando comparados ao pré-operatório ( $p < 0,001$ ). Pacientes do grupo P1 apresentaram maiores valores de sedação ao final da cirurgia (pós-operatório) quando comparado ao pré-operatório ( $p = 0,002$ ), diferença que não foi notada entre pacientes do grupo P0 ( $p = 0,059$ ). Os dados relacionados ao nível de sedação dos pacientes no pré-operatório, trinta minutos após aplicação da anestesia e no pós-operatório imediato estão representados na Tabela 12 e Figura 11.

Tabela 12 - Dados referentes aos valores de sedação pela escala de Ramsay em cada grupo durante o pré, intra e pós-operatório imediato representados por mediana (média  $\pm$  desvio padrão). P0: placebo; P1: pregabalina 300 mg. \*\*\* $p < 0,001$ ; #  $p < 0,05$ ; ##  $p < 0,01$ ; ###  $p < 0,001$ .

	Grupo P0	Grupo P1	p valor
Pré-operatório	2 (1,82 $\pm$ 0,39)	2 (2,07 $\pm$ 0,54)	$p = 0,06$
Intra-operatório	3 (3,07 $\pm$ 0,71)###	5 (4,66 $\pm$ 0,67)###	$p < 0,001$ ***
Pós-operatório	2 (2 $\pm$ 0,47)	3 (2,62 $\pm$ 0,56)##	$p < 0,001$ ***

Fonte: do autor.

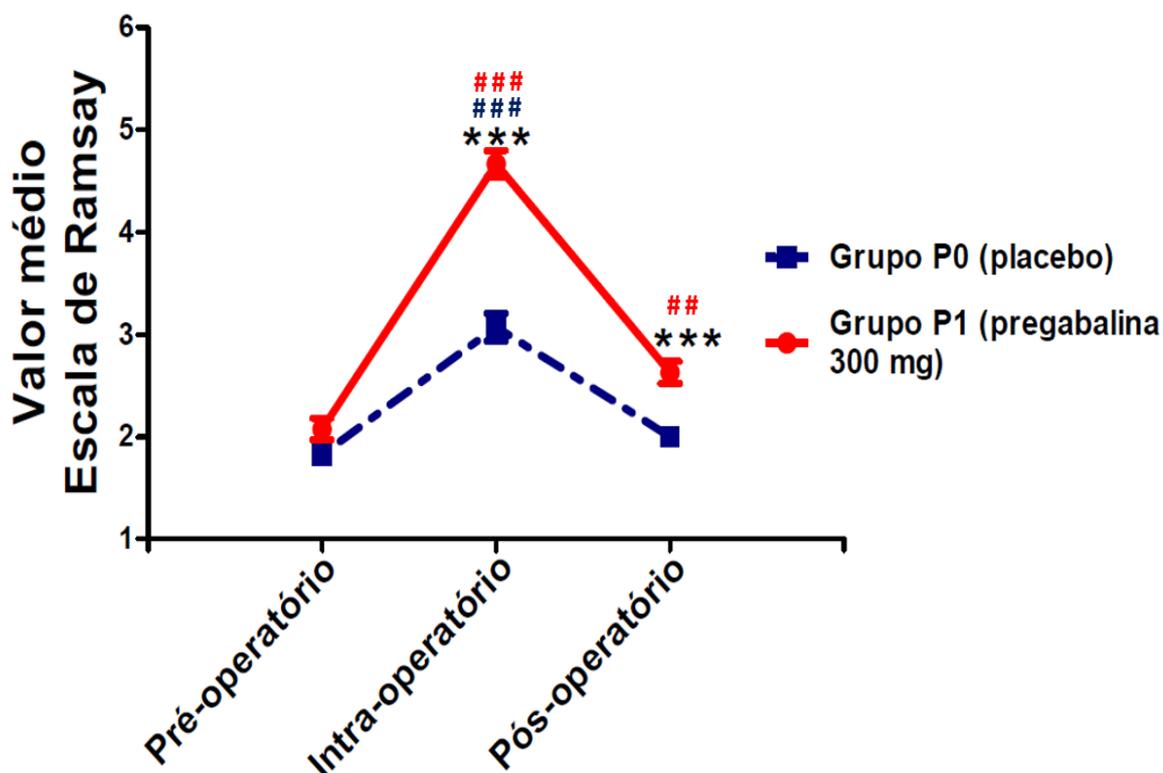
Nota: \*P1 em comparação a P0.

# Em comparação com o pré-operatório no mesmo grupo experimental.

Teste de Mann-Whitney para a comparação de grupos entre os valores de sedação pela escala de Ramsay durante o pré, intra e pós-operatório.

Teste de Wilcoxon emparelhado para a comparação dos valores de sedação pela escala de Ramsay durante diferentes momentos entre pacientes de um mesmo grupo experimental.

Figura 11. Variação do valor médio de sedação pela escala de Ramsay durante a cirurgia, no pré, intra e pós-operatório imediato. Dados expressos em por média  $\pm$  EPM. P0: placebo; P1: pregabalina 300 mg. \*P1 em comparação a P0. # Em comparação ao pré-operatório no mesmo grupo experimental. \*\*\*  $p < 0,001$ ; ##  $p < 0,01$ ; ###  $p < 0,001$ .



Fonte: do autor.

A Tabela 13 mostra os principais efeitos adversos relacionados ao tratamento. Houve diferença estatística significativa para tontura, sendo observada em sete pacientes do grupo P1 na SRPA e em nenhum paciente do grupo P0 ( $p = 0,004$ ). Além disso, vinte e quatro horas após

a alta da SRPA verificou-se que 59% dos pacientes do grupo P1 (n = 16) apresentaram tontura (59%), enquanto no grupo P0 este valor foi de 25 % (n = 7) (p = 0,01). Não houve diferença estatística entre os grupos P0 e P1 para náuseas e vômitos e prurido. Dezesesseis pacientes do grupo P1 e dezenove pacientes do grupo P0 apresentaram náuseas e vômitos após 24 h, sendo que na SRPA se observou somente dois casos de náuseas e vômitos para pacientes de cada grupo. Nenhum paciente apresentou prurido na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) em nenhum dos dois grupos. Contudo, 24 h após a alta da SRPA houve dois casos de prurido no grupo P1 e um caso no grupo P0.

Tabela 13 - Efeitos adversos relacionados ao tratamento na SRPA e 24h após alta da SRPA representadas por valor absoluto (n) e percentual. P0: placebo; P1: pregabalina 300 mg. \*p <0,05; \*\*p < 0,01.

	Tonturas (n)	Náuseas e vômitos (n)	Prurido (n)
<b>SRPA</b>			
Grupo P0 (n = 28)	0 (0 %)	2 (7,1 %)	0 (0 %)
Grupo P1 (n = 27)	7 (25,9 %)	2 (7,4 %)	0 (0 %)
	p = 0,004**	p = 0,97	-
<b>24h após alta da SRPA</b>			
Grupo P0 (n = 28)	7 (25 %)	19 (67,8 %)	1 (3,5 %)
Grupo P1 (n = 27)	16 (59,2 %)	16 (59,2 %)	2 (7,4 %)
	p = 0,01*	p = 0,508	p = 0,531

Fonte: do autor.

Nota: \*P1 em comparação a P0.

- para dados numéricos iguais a zero não resultante de arredondamento.

Teste de qui-quadrado para a comparação de grupos nos critérios de náuseas e vômitos, tonturas e prurido.

## 7 DISCUSSÃO

Nesse estudo pode-se evidenciar que pacientes submetidos à histerectomia abdominal que foram pré-medicados com pregabalina 300 mg no pré-operatório apresentaram menores índices de dor pós-operatória quando avaliados tanto pela escala EVA quanto pelo questionário McGill. Esses dados são contundentes com estudos anteriores que demonstraram uma melhor recuperação pós-operatória em pacientes que utilizaram gabapentinoides (FARZI *et al.*, 2016; MISHRIKY *et al.*, 2014; JOKELA *et al.*, 2008; KOHLI *et al.*, 2011; KUMAR *et al.*, 2013; YÜCEL *et al.*, 2011).

Ao se analisar a intensidade da dor pós-operatória, notou-se que pacientes do grupo intervenção (pregabalina 300 mg) obtiveram menores índices de dor pela escala EVA tanto em repouso, quanto em movimentação ativa, indicando uma superioridade na recuperação de pacientes deste grupo. De acordo com Main (2016), um único parâmetro como medida de avaliação de dor de um paciente não é eficaz, sendo necessário avaliar as várias dimensões que podem interferir na resposta de um indivíduo ao sentimento de dor. O questionário de McGill para avaliação de dor possibilita uma avaliação mais ampla neste aspecto (MENDES *et al.*, 2016; MELZACK 1975). No estudo atual, ao se avaliar as respostas do questionário de McGill de dor, evidenciou-se que pacientes do grupo placebo apresentaram maior pontuação total de dor e também escolheram um maior número de descritores, sugerindo uma pior qualidade de recuperação pós-operatória, sendo assim, o uso de pregabalina como uma medicação para analgesia preemptiva representa uma boa alternativa para uma melhor recuperação pós-operatória. Um estudo semelhante conduzido por Alves (2016), no qual utilizou a duloxetine como medicação preemptiva, demonstrou uma melhor resposta no grupo intervenção a partir da avaliação pelo questionário de qualidade global de recuperação (QoR-40), em contraste com resultados não tão contundentes ao se analisar somente o consumo de opioides.

No presente estudo também foi possível observar que pacientes que receberam pregabalina pré-operatória apresentaram um menor consumo de opioides no pós-operatório, um fato benéfico, pois com a redução do uso analgésicos opioides, também há redução dos efeitos adversos provocados por esta medicação, como prurido, náuseas e vômitos e retenção urinária (KOCHHAR *et al.*, 2017). O uso de pregabalina pré-operatória é condizente com as tendências atuais de novos métodos analgésicos no contexto cirúrgico-anestésico, sendo que a analgesia multimodal, uma das estratégias poupadoras de opioides, vem tomando cada vez mais espaço nesse cenário (MITRA *et al.*, 2018), especialmente em casos de cirurgias que cursam com altos

índices de dor pós-operatória, como a histerectomia (FARZI *et al.*, 2016). O uso da pregabalina como medicação preemptiva para analgesia é somente um dos pilares que compõe essa importante estratégia para melhor recuperação dos pacientes. No presente estudo, além do gabapentinoide, os pacientes receberam tenoxicam, um anti-inflamatório não esteroidal não seletivo, dexametasona, um corticoide de alta potência e longa duração, e dipirona, um analgésico não narcótico. A associação destas diversas estratégias visa primariamente uma melhor recuperação do paciente, e também proporcionar menor consumo de opioides. As-Saine *et al.* (2017) relataram em seu estudo a presença de uma prescrição indiscriminada de opioides para pacientes submetidos a histerectomia, o que contribui em parte para a “epidemia” do uso de opioides que ocorre em território norte americano.

Em um ensaio clínico randomizado duplo-cego placebo controlado, evidenciou-se que a pregabalina teve efeito como analgesia preemptiva maior que o placebo na cirurgia de laminectomia lombar. Porém quando comparado ao tramadol, o grupo pregabalina mostrou uma ação analgésica inferior, resultado que se manteve quando analisado o consumo de analgesia de resgate. No entanto, é importante destacar que pacientes do grupo tramadol apresentaram uma maior taxa de efeitos colaterais como náuseas, vômitos e sonolência (KUMAR *et al.*, 2013). No presente estudo, pôde-se observar que pacientes do grupo P1 (pregabalina 300 mg) consumiram menor quantidade de opioide no pós-operatório, apresentando maior taxa de tonturas e sedação, enquanto não houve diferença em relação à presença de náuseas e vômitos e prurido entre os dois grupos.

Ao se avaliar a dosagem e a posologia para o uso da pregabalina como medicação preemptiva, observou-se que em uma metanálise realizada em 2015 não foi evidenciado mudança no efeito analgésico da pregabalina relacionado a dosagem maiores ou menores do medicamento (EIKE *et al.*, 2015). Já em outra metanálise, em que se avaliaram mais de 7.000 pacientes que utilizaram gabapentínicos como analgesia multimodal, houve uma redução significativa no consumo de opioides nas primeiras 24 h de pós-operatório, sendo que não foi sugestivo que o uso de mais de uma dose foi superior ao uso de dose única no pré-operatório (FABRITIUS *et al.*, 2017). Ainda, uma metanálise com 55 estudos que avaliou o impacto da pregabalina na dor aguda pós-operatória em diversos tipos de cirurgia evidenciou uma redução significativa em escores de dor em repouso e movimento, além de um menor consumo de opioides em pacientes que utilizaram a pregabalina quando comparados ao grupo placebo, sendo que não houve diferença entre grupos que utilizaram dosagem única ou múltiplas administrações de pregabalina (MISHRIKY *et al.*, 2014). Jokela *et al.* (2008) compararam duas doses de pregabalina 150 mg e 300 mg com administração pré-anestésica e também repetição

da dose 12 horas após, e observaram melhores efeitos analgésicos no grupo que recebeu a dosagem de 300 mg, em contrapartida este grupo também apresentou um maior índice de efeitos adversos, como tonturas e turvação visual. Por tais motivos, optou-se no presente estudo pela utilização da dosagem de 300 mg de pregabalina em administração única, no período de duas horas anteriormente ao início do procedimento cirúrgico, protocolo que, de acordo com os resultados, se mostrou eficaz como analgesia preemptiva.

Em um estudo conduzido por Kohli *et al.* (2011), que avaliaram a eficácia da pregabalina administrada no pré-operatório em pacientes submetidos a cirurgia de histerectomia abdominal sob raquianestesia, os autores mostraram um maior tempo de analgesia pós-operatória no grupo de pacientes que receberam pregabalina como medicação analgésica preemptiva, sendo condizente com o tempo de meia vida da droga de aproximadamente 4,6 a 6,8 horas. Os autores ainda observaram que o maior efeito analgésico não teve relação com critérios de instabilidade hemodinâmica e que os grupos apresentaram efeitos semelhantes em relação à redução no grau de ansiedade e na incidência de efeitos adversos como náuseas e vômitos. Tais resultados são condizentes aos observados no presente estudo, em que pacientes do grupo P1, que receberam 300 mg de pregabalina no pré-operatório, obtiveram um maior tempo de analgesia após aplicação da raquianestesia não relacionado a presença de instabilidade hemodinâmica, sendo assim, o uso desta posologia de pregabalina como parte de um esquema de analgesia multimodal pode trazer grandes benefícios com poucos efeitos indesejados, principalmente em relação ao sistema hemodinâmico do paciente.

Em relação a sedação provocada pelos gabapentinóides, estudos anteriores demonstraram maiores índices de sedação em pacientes que utilizaram a pregabalina como estratégia para analgesia multimodal (Kohli *et al.*, 2011; Ghai *et al.*, 2011; Yücel *et al.*, 2011; Farzi *et al.*, 2016). Notou-se neste estudo que pacientes do grupo P1 (pregabalina 300 mg) obtiveram maiores índices na escala Ramsay de sedação, sendo que durante o intra e o pós-operatório imediato as diferenças entre os grupos foram mais evidentes. Ainda, ambos os grupos apresentaram graus mais elevados de sedação nestes momentos, fato que se deve ao uso de midazolam, um benzodiazepínico com papel sedativo e ansiolítico, no início da cirurgia. Assim, houve um efeito de sinergismo na sedação provocada pelo uso da medicação pré-operatória, principalmente observado no grupo intervenção (pregabalina 300 mg).

Yücel *et al.* (2011) avaliaram o efeito do uso de pregabalina em duas doses (04 h antes da indução anestésica e após 12 h de pós-operatório) em noventa pacientes submetidas a cirurgia de histerectomia abdominal sob anestesia geral, e não observaram diferenças nos efeitos adversos entre os grupos. Farzi *et al.* (2016) indicaram que doses mais elevadas de

gabapentinoides está associada a presença de mais efeitos colaterais. Uma metanálise evidenciou que pacientes utilizaram a pregabalina como estratégia multimodal apresentaram uma maior taxa de efeitos adversos, sendo que a utilização de múltiplas doses sugeriu um maior risco para o aparecimento destes eventos (FABRITIUS *et al.*, 2017). Tais resultados são condizentes com este estudo, que demonstrou uma diferença estatística em relação a presença de tontura entre os dois grupos, sendo mais incidente no grupo P1 (pregabalina 300 mg). Os demais efeitos colaterais não demonstraram diferença entre os grupos. Por mais que a incidência de tontura tenha sido maior entre os pacientes que utilizaram pregabalina, esse sintoma não provocou efeitos indesejados a este grupo, sendo considerado um efeito adverso leve.

Apesar do estudo atual ser com pacientes submetidos a cirurgia ginecológicas, diversos outros estudos mostraram efeitos benéficos na analgesia a partir do uso da pregabalina como medicação preemptiva. Ensaios clínicos com pacientes submetidos a colecistectomia, mastectomias eletivas, gastrectomias demonstraram uma melhor analgesia pós-operatória e menor consumo de medicações de resgate analgésico (SINGH *et al.*, 2014; KIM *et al.*, 2011; SCHULMEYER *et al.*, 2010). Contudo, os efeitos analgésicos mais evidentes da pregabalina foram em cirurgias em que o mecanismo lesão resultou em dores de origem neuropática como em cirurgias de artoplastia de joelho e cirurgias de coluna vertebral (JAIN *et al.*, 2012; HEGARTY *et al.*, 2011).

De fato, pesquisas pré-clínicas realizadas com a pregabalina em modelos animais avaliando a dor neuropática a partir da lesão direta de nervo espinhal mostraram uma maior eficácia para controle de estímulos de receptores NMDA, que estão com sua expressão e atividade aumentada nestes modelos, possuindo assim uma maior ação analgésica (CHEN *et al.*, 2018; PATEL; DICKENSON, 2016). Ao se analisar o mecanismo de ação dos gabapentinoides em estudos pré-clínicos, evidenciando sua ação sobre correntes de  $Ca^{++}$  geradas em canais de cálcio voltagem-dependentes, a partir da interação destes medicamentos com a subunidade  $\alpha 2-\delta$ , notou-se que essa ação é mais pronunciada em processos patológicos como epilepsia e dores neuropáticas (KUKKAR *et al.*, 2013; CHEN *et al.*, 2018; DAVIES *et al.*, 2007). Neste estudo, mesmo avaliando um modelo de dor de origem não neuropática, podemos evidenciar uma redução nos índices de dor com uma melhor recuperação pós-operatória em pacientes que utilizaram a pregabalina como medicação preemptiva.

Em uma metanálise com 43 ensaios clínicos randomizados que utilizaram pregabalina como medicação preemptiva observou-se uma redução de dor pós-operatória, tanto em repouso como em movimentação ativa, avaliada por escalas numéricas. Contudo, essa melhor

recuperação analgésica somente foi demonstrada com significância estatísticas em estudos em que o modelo etiológico da dor era pró-nociceptivo, como em cirurgias de coluna vertebral, artroplastias e amputações. Ao se analisar cirurgias que envolviam dores de origem não pró-nociceptiva, como em cirurgias ginecológicas, os resultados positivos para a pregabalina não apresentaram nível de significância (EIKE *et al.*, 2015). Uma outra metanálise, com mais de 70 ensaios clínicos, comparou o efeito analgésico e a presença de efeitos adversos a partir do uso de pregabalina em diferentes tipos de cirurgia, e demonstrou que há uma grande variabilidade dos efeitos da pregabalina de acordo com o contexto cirúrgico e possível mecanismo fisiopatológico da dor (LAM *et al.*, 2015).

É interessante observar que Ghai *et al.* (2011) obtiveram resultados favoráveis ao utilizarem gabapentinoides, tanto a pregabalina como a gabapentina, após cirurgias de histerectomia abdominal. Analisando separadamente o uso de pregabalina, não existe um consenso na literatura sobre seus benefícios na analgesia em contexto de cirurgias ginecológicas, mais especificamente em histerectomias abertas. Estudos anteriores em contextos divergentes (procedimentos sob anestesia geral, posologias diferentes, múltiplas doses) demonstraram uma redução da dor em repouso e do consumo total de morfina em 24 horas de pós-operatório (KOHLI *et al.*, 2011; YÜCEL *et al.*, 2011; LAM *et al.*, 2015; FARZI *et al.*, 2016). No entanto, um ensaio clínico com pacientes submetidas a procedimentos ginecológicos menores sob anestesia geral, utilizando pregabalina 100 mg como medicação para analgesia preemptiva (01 h antes do procedimento) mostrou resultados diferente dos demais estudos citados, em que não houve benefício de redução de dor em escore analógico visual no grupo intervenção; porém, concordante com os demais estudos, a pregabalina potencializou a presença de efeitos colaterais como sedação e tontura (PAECH *et al.*, 2007). A presença de resultados divergentes encontrados na literatura indica que são necessários mais estudos de intervenção clínica para avaliar o uso da pregabalina no contexto perioperatório de cirurgias que cursem com dor de origem não neuropática. No presente estudo, pacientes do grupo intervenção (P1) obtiveram menores índices de dor 24 h após a cirurgia tanto pela escala EVA quanto avaliados pelo questionário McGill de dor, sugerindo um efeito benéfico dos gabapentinoides neste contexto de dor pós-operatória.

Entre as limitações deste estudo, a falta de acompanhamento das pacientes após 24 horas da cirurgia, para avaliar parâmetros como dor crônica e consumo de opioides domiciliar, impossibilita ultrapassar estes resultados para um ambiente extra-hospitalar. Todas as pacientes admitidas no estudo foram submetidas a histerectomia abdominal, uma cirurgia sabidamente com maiores índices de dor, o que inviabiliza que os resultados encontrados sejam utilizados

como base para pacientes submetidas a histerectomia laparoscópica ou outros tipos de cirurgia, pois, como demonstrado por Tulandi *et al.* (2018), o nível de dor de uma histerectomia laparoscópica pode ser muito baixo para ser influenciado pelo uso de gabapentinoides no pré-operatório. Um ponto a ser questionado seria o início tardio da pregabalina como medicação preemptiva e a utilização de somente uma dose, mas estudos anteriores demonstraram a eficiência de uma única dose no pré-operatório com efeitos benéficos para o tratamento de dor aguda pós-operatória (MISHRIKY *et al.*, 2014), resultados que foram confirmados pelo presente estudo.

## 8 CONCLUSÃO

Nossos resultados mostram que pacientes do grupo P1 (pregabalina 300 mg) obtiveram menores índices de dor pós-operatória, tanto na sala de recuperação pós-anestésica como 24 h após, apresentaram menor pontuação de dor no questionário de McGill e apresentaram menor consumo de opioides no pós-operatório em comparação ao grupo placebo.

As pacientes pertencentes ao grupo intervenção (P1) também apresentaram maiores índices de sedação na escala de Ramsay e queixaram-se mais de apresentar tonturas. A presença de náuseas ou vômitos e prurido não teve diferença entre os pacientes dos dois grupos. Alterações hemodinâmicas foram evidenciadas nos dois grupos sem diferença significativa entre eles, sendo estas provavelmente relacionadas a anestesia e não ao uso das medicações do estudo.

## REFERÊNCIAS

- ALVES, L. J. S. C. **Duloxetina para melhoria na qualidade de recuperação anestésica em histerectomia abdominal**. 2016. 55f. Dissertação (Mestrado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”, Botucatu, SP, 2016.
- APKARIAN, A. V. Definitions of nociception, pain, and chronic pain with implications regarding science and society. Illinois, **Neuroscience Letters**, v. 29, p. 702-703, 2019.
- AS-SAINE, S. *et al.* Opioid prescribing patterns, patient use, and postoperative pain after benign hysterectomy. Michigan, **Obstetrics & Gynecology**, v. 130, n. 6, p. 1261–8, Dec. 2017.
- BANDEIRA, R. A. *et al.* Correlação da ansiedade pré-operatória com a dor pós-operatória aguda em idosos submetidos à prostatectomia transvesical. São Paulo. **Revista da Dor**, v. 18, n. 4, p. 291-297, Oct./Dec. 2017.
- BARBOSA, M. O. **Características da dor neuropática em indivíduos com lesão medular: a propósito de diferentes instrumentos de avaliação**. 2014. 44f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) – Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, PB, 2014.
- BEVERLY, A. *et al.* Essential elements of multimodal analgesia in enhanced recovery after surgery (ERAS) guideline. **Anesthesiology Clinics**, New Orleans, v. 35, p. e115-143, 2017.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas e terapêuticas de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: Mc Graw Hill, Artmed. 2012.
- BUVANEDRAN, A. *et al.* The incidence and severity of postoperative pain following inpatient surgery. **Pain Medicine**, Chicago, v. 16, n. 12, p. 2277 – 2283, 2015.
- CALANDRE, E. P; VILLADEMOROS, F. R; SLIM, M. Alpha2delta ligands, gabapentin, pregabalina and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 16, p. 1263-1277, 2016.
- CHEN J. *et al.* The  $\alpha\delta$ -1-NMDA Receptor Complex Is Critically Involved in Neuropathic Pain Development and Gabapentin Therapeutic Actions. **Cell Reports**, China, v. 27, n. 22, p. 2307–2321, 2018.
- DAVIES, A. *et al.* Functional biology of the  $\alpha$ 2- $\delta$  subunits of voltage-gated calcium channels. **TRENDS in Pharmacological Sciences**, London, v. 28, n. 5, p. 220-228, 2007.
- EIPE, N. *et al.* Perioperative use of pregabalin for acute pain - a systematic review and meta-analysis. **Pain**, Ottawa, v. 156, p. 1284 – 1300, 2015.
- FABRITIUS, M. L. *et al.* Benefit and harm of pregabalin in acute pain treatment: a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. **British Journal of Anaesthesia**, Copenhagen, v. 119, n. 4, p. 775 – 791, 2017.

FARZI, F. *et al.* Postoperative pain after abdominal hysterectomy: A randomized, double-blind, controlled trial comparing the effects of tramadol and gabapentin as premedication. **Anesthesiology and Pain Medicine**, v. 6, n. 1, 2016.

FORTUNATO J. G. S. *et al.* Escala da dor no paciente crítico: uma revisão integrativa. **Revista Universitária Pedro Ernesto**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 3, p. 110-17, jul./set. 2013.

GAMERMANN, P. W.; STEFANI L, C.; FELIX, A. E. **Rotinas em Anestesiologia e medicina perioperatória**. Porto Alegre: Artmed. 2017.

GEE, N. S. *et al.* The novel anticonvulsant drug, gabapentin (neurontin), binds to the  $\alpha 2$ - $\delta$  subunit of a calcium channel. **The Journal of Biological Chemistry**, Cambridge, v. 271, n. 10, p. 5768-5776, 1996.

GHAI, A. *et al.* A randomized controlled trial to compare pregabalin with gabapentin for postoperative pain in abdominal hysterectomy. **Saudi Journal of Anaesthesia**, India, v. 5, n. 3, p. 252–257, July./Sept. 2011.

HAWKING S. W. **Uma breve história do tempo**. Rio de Janeiro: Editora Intrínseca. 2015.

HEGARTY, N. *et al.* A Randomised, Placebo-controlled Trial of the Effects of Perioperative Pregabalin on Pain Intensity and Opioid Consumption following Lumbar Discectomy. **The Korean Journal of Pain**, Cork, v. 24, p. 22 – 30, 2011.

HU, J. *et al.* Effects of a single dose of preoperative pregabalin and gabapentin for acute postoperative pain: a network meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Pain Research**, China, v. 11, p. 2633-46, 2018.

JAIN, P. *et al.* Evaluation of efficacy of oral pregabalin in reducing postoperative pain in patients undergoing total knee arthroplasty. **Indian Journal of Orthopaedics**, New Delhi, v. 46, p. 646 – 652, 2012.

JOKELA, R. *et al.* A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy. **Helsinki. Pain**, v. 134 p. 106 - 112. 2008.

KEHLET, H. Postoperative pain, analgesia, and recovery-bedfellows that cannot be ignored. **Pain**, Copenhagen, v. 159, n. 9, p. S11-S16, 2018.

KHALIDA, A. Pathophysiology of pain. **Disease-a-Month**, v. 62, p. 324 – 329, 2016.

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

KOCHHAR A. *et al.* Gabapentinoids as a part of multi-modal drug regime for pain relief following laparoscopic cholecystectomy: A randomized study. **Anesthesia: Essays and Researches**, v. 11, p. 676 -680, 2017.

KOHLI, M. *et al.* Optimization of Subarachnoid Block by Oral Pregabalin for Hysterectomy. **Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology**, v. 27, n. 1, p. 101–105, 2011.

KUKKAR A. *et al.* Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain. **Archives of Pharmacal Research**, India, v. 36, n. 3, p. 237-251, 2013.

KUMAR, K. P. Pregabalin versus tramadol for postoperative pain management in patients undergoing lumbar laminectomy: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. **Journal of Pain Research**, v. 6, p. 471 – 478, 2013.

LAM, D. M. *et al.* Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain under different surgical categories. **Medicine**, Baltimore, v. 96, n. 46, 2015.

LJUNGQVIST, O.; SCOTT, M.; FEARON, K. C. Enhanced recovery after surgery a review. **JAMA Surgery**, v. 153, n. 2, p. 292-8, 2017.

MAIN, C. J. Pain assessment in context: a state of the science review of the McGill pain questionnaire 40 years on. **Pain**, Reino Unido, v. 157. n. 7, p. 1387-99, 2016.

MANICA, J. **Anestesiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Artmed. 2018.

MENDES, P. M. *et al.* Aplicação da escala de McGill para avaliação da dor em pacientes oncológicos. **Revista da Escola de Enfermagem da UFPE**, Recife, v. 10, n.11, p. 4051-7, 2016.

MELZACK, R. The McGill pain questionnaire: major properties and scoring methods. **Pain**, v. 1, p. 277-99, 1975.

MISHRIKY, B. M. *et al.* Impact of pregabalin in acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. **British Journal of Anaesthesia**, Duke, v. 114, n. 1, p. 10 – 31, 2014.

MITRA, S. *et al.* New advances in acute postoperative pain management. **Current Pain and Headache Reports**, Chandigarh, v. 22, n. 33, p. 2-11, 2018.

MURTA, E. F. C. *et al.* Histerectomias: Estudo retrospectivo de 554 casos. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Uberaba, v. 27, n. 5, p. 307-311, 2000.

NAMIGAR, T. *et al.* Correlação entre a escala de sedação de Ramsay, escala de sedação-agitação de Richmond e escala de sedação-agitação de Riker durante sedação com midazolam-remifentanil. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Campinas, v. 67, n. 4, p. 347-54, July./Aug. 2017.

NASSAR JR, A. P. *et al.* Validade, confiabilidade e aplicabilidade das versões em português de escalas de sedação e agitação em pacientes críticos. **Med. J.**, Sao Paulo, v. 126, n. 4, p.215-9, 2008.

PAECH, M. J. *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of preoperative oral pregabalin for postoperative pain relief after minor gynecological surgery. **Anesthesia & Analgesia**, v. 105, n. 5, p. 1449-53, 2007.

- PATEL, R; DICKENSON, A. H. Mechanisms of the gabapentinoids and  $\alpha 2\delta$ -1 calcium channel subunit in neuropathic pain. **Pharmacology Research & Perspectives**, London, v. 4. n. 2. 2016.
- PIMENTA, C. A. M.; TEIXEIRA, M. J. Questionário de dor McGill: Proposta de adaptação para a língua portuguesa. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 30, n. 3, p. 473-483, 1996.
- RACHADEL, A. N. S. da. **Sala de recuperação pós-anestésica: uma proposta de revisão do instrumento de registro da assistência de enfermagem**. 2010. 44f. Monografia (Especialização em Assistência de Enfermagem no Centro Cirúrgico) - Universidade do Sul de Santa Catarina, Florianópolis, SC, 2010.
- SANTOS, C. C. *et al.* Aplicação da versão brasileira do questionário de dor McGill em idosos com dor crônica. **Revista Acta Fisiátrica**, Belo Horizonte, v. 13, n. 2, p. 75-82, 2006.
- SCHULMEYER, M. C. C. *et al.* Analgesic effects of a single preoperative dose of pregabalin after laparoscopic sleeve gastrectomy. **Obesity Surgery**, v. 20, n. 12, p. 1678 – 1681, 2010.
- SCHULZ K. F. *et al.* CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **BMJ**, v. 340. p. 698 – 702, mar. 2010.
- SINGH, T. H. *et al.* Perioperative for Post-Cholecystectomy Pain Relief – A Study on the Response of Two Different Doses. **Imphal, International Journal of Health Sciences and Research**, v. 4, p. 159 – 168, 2014.
- STEINBERG, A. C. *et al.* Preemptive analgesia for postoperative hysterectomy pain control: systematic review and clinical practice guidelines. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, Orlando, v. 217, n. 3, p. 303-313, Mar. 2017.
- STEINGRÍMSDÓTTIR, Ó. A. Defining chronic pain in epidemiological studies – a systematic review and meta-analysis. **Pain**, v. 158. n. 11, p. 2092-2107, 2017.
- TULANDI, T. *et al.* A Triple-Blind Randomized Trial of Preemptive Use of Gabapentin Before Laparoscopic Hysterectomy for Benign Gynaecologic Conditions. **Journal of Obstetrics and Gynaecologic Canada**, v. 41, n. 9, p. 1282-1288, 2019.
- VERRET, M. *et al.* Perioperative use of gabapentinoids for the management of postoperative acute pain: protocol of a systematic review and meta- analysis. **Systematic Reviews**, Québec, v. 8. n. 24, 2019.
- VOON, P.; KARAMOUZIAN, M.; KERR, T. Chronic pain and opioids misuse: a review of reviews. British Columbia, Substance Abuse Treatment, **Prevention, and Policy**, v. 12, n. 36, p. 2-9, 2017.
- WILLIAMS, A. C.; CRAIG K. D. Updating the definition of pain. **Pain**, v. 11, p. 2420 – 2423, 2016.

YÜCEL, A. *et al.* Effects of 2 different doses of pregabalin on morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy: A randomized, double-blind clinical trial. **Current Therapeutic Research**, Turkey, v. 72, n. 4, p. 173–183, ago. 2011.

## APÊNDICE A – Dados sociodemográficos

### A. Identificação *(preenchido pelo pesquisador)*

Data da entrevista: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ Número de identificação no estudo: \_\_\_\_\_

Nome do entrevistador: \_\_\_\_\_

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

### B. Epidemiologia

1. Data de nascimento: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_                      2. Idade: \_\_\_\_\_ anos

3. Peso: \_\_\_\_\_ kg    4. Altura: \_\_\_\_\_ m

5. IMC: \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

6. Profissão: \_\_\_\_\_

7. Escolaridade (nível máximo de estudos)

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Analfabeto                    | <input type="checkbox"/> Ensino médio completo      |
| <input type="checkbox"/> Ensino fundamental completo   | <input type="checkbox"/> Ensino superior incompleto |
| <input type="checkbox"/> Ensino fundamental incompleto | <input type="checkbox"/> Ensino superior completo   |
| <input type="checkbox"/> Ensino médio incompleto       | <input type="checkbox"/> Outro: _____               |

8. Cor (Etnia)

- |                                 |                                       |
|---------------------------------|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Preto  | <input type="checkbox"/> Amarela      |
| <input type="checkbox"/> Branca | <input type="checkbox"/> Indígena     |
| <input type="checkbox"/> Parda  | <input type="checkbox"/> Outro: _____ |

9. Estado civil

- Solteira  
 União estável\*  
 Casada  
 Separada / divorciada / dequitada  
 Viúva

*\*Relacionamento com o mesmo indivíduo por no mínimo 6 meses, sem contrato legal ou religioso, residindo ou não em mesmo domicílio*

10. Nível de renda familiar mensal (em salários mínimos)

- Menos de um salário mínimo por mês  
 De um a três salários mínimos por mês  
 De três a seis salários mínimos por mês  
 De seis a dez salários mínimos por mês  
 Mais de dez salários mínimos por mês

## APÊNDICE B – Dados cirúrgicos

### A. Identificação *(preenchido pelo pesquisador)*

Data da cirurgia: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_      Número de identificação no estudo: \_\_\_\_\_

Nome do cirurgião: \_\_\_\_\_

### B. Cirurgia

1. ASA: \_\_\_\_\_

2. Tempo cirúrgico

Início da cirurgia: \_\_\_: \_\_\_ h

Fim da cirurgia: \_\_\_: \_\_\_ h

Duração total da cirurgia: \_\_\_\_\_ min

3. Líquidos intravenosos infundidos

( ) Cristaloides (NaCl 0,9% / Ringer lactato): \_\_\_\_\_ ml

( ) Coloides: \_\_\_\_\_ ml

( ) Transfusões: \_\_\_\_\_ ml

- Total de líquidos: \_\_\_\_\_ ml

4. Pressão arterial média		
Pré-operatório	Intraoperatório (30min após anestesia)	Pós-operatório imediato (SRPA)
_____ mmHg	_____ mmHg	_____ mmHg

5. Frequência cardíaca mínima		
Pré-operatório	Intraoperatório (30min após anestesia)	Pós-operatório imediato (SRPA)
_____ bpm	_____ bpm	_____ bpm

6. Escala Ramsay de sedação		
Pré-operatório	Intraoperatório (30min após anestesia)	Pós-operatório imediato (SRPA)
_____	_____	_____

7. Complicações na SRPA		
Náuseas e Vômitos	Tonturas	Prurido
( ) SIM: _____ ( ) NÃO	( ) SIM ( ) NÃO	( ) SIM ( ) NÃO

8. Escore de dor (EVA)			
Admissão na SRPA		Alta da SRPA	
Dor em repouso	Dor ao tossir	Dor em repouso	Dor ao tossir
_____	_____	_____	_____

**C. Avaliação após 24h**

1. Escore de dor (EVA) após 24h

- Dor em repouso: \_\_\_\_\_

- Dor ao tossir: \_\_\_\_\_

2. Náuseas e vômitos

( ) SIM: \_\_\_\_\_ ( ) NÃO

3. Tonturas

( ) SIM ( ) NÃO

4. Prurido

( ) SIM ( ) NÃO

4. Tempo necessário para primeiro resgate analgésico: \_\_\_\_\_ min

5. Consumo cumulativo de opioides ( morfina) no pós-operatório: \_\_\_\_\_ doses

6. Pontuação no questionário McGill de dor

6.1. Total de descritores escolhidos (0 – 20): \_\_\_\_\_

6.2. Índice quantitativo de dor (0 – 78): \_\_\_\_\_

6.3. Número de descritores – Grupo Sensitivo: \_\_\_\_\_

6.4. Número de descritores – Grupo Afetivo: \_\_\_\_\_

6.5. Número de descritores – Grupo Avaliativo: \_\_\_\_\_

6.3. Número de descritores – Grupo Miscelânea: \_\_\_\_\_

### APÊNDICE C – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

Você está sendo convidado (a) a participar, como voluntário (a), da pesquisa – **Uso de pregabalina oral como analgesia preemptiva em histerectomia abdominal: avaliação da dor pós-operatória e o consumo de opioides**. No caso de você concordar em participar, favor assinar ao final do documento. Sua participação não é obrigatória, e, a qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador (a) ou com a instituição. Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e endereço do pesquisador (a) principal, podendo tirar dúvidas do projeto e de sua participação.

**TÍTULO DA PESQUISA:** Uso de pregabalina oral como analgesia preemptiva em histerectomia abdominal: avaliação da dor pós-operatória e o consumo de opioides

**PESQUISADOR (A) RESPONSÁVEL:** Profa. Dra. Larissa

Helena Lobo Torres Pacheco. **ENDEREÇO:** Rua Gabriel

Monteiro da Silva, 700 - **TELEFONE:** 3701 9513

**PESQUISADORES PARTICIPANTES:** Fabrício Gomes daSilva

**OBJETIVOS:** Este estudo tem como objetivo avaliar o uso de uma medicação oral antes de procedimento cirúrgico de histerectomia, visando a melhora na qualidade de recuperação pós-operatória

**JUSTIFICATIVA:** Uma das principais complicações cirúrgicas pós-operatória é a ocorrência de dor aguda, métodos convencionais para alívio desta dor por muitas vezes não são eficazes e também não são isentos de efeitos adversos. Este trabalho visa analisar a utilização de uma medicação pré-anestésica por via oral possa levar a redução de dor pós operatória, melhor qualidade na recuperação do paciente.

**PROCEDIMENTOS DO ESTUDO:** Serão acompanhados dois grupos: controle e intervenção, separados por sorteio. O grupo controle irá receber o tratamento tradicional por via oral e acompanhamento terapêutico para controle analgésico pós-operatório. O grupo intervenção receberá um comprimido pregabalina por via oral e também receberá acompanhamento terapêutico para controle analgésico pós-operatório. Todos os pacientes serão acompanhados por uma equipe devidamente treinada, incluindo o acompanhamento do uso dos medicamentos. Para avaliar a eficácia dos tratamentos serão aplicados questionários de avaliação de reações adversas e da qualidade de recuperação pós-operatória. Os pacientes deste estudo serão acompanhados durante o período de internação hospitalar e até vinte e quatro hora após o término da cirurgia.

**RISCOS E DESCONFORTOS:** Os pacientes do grupo intervenção receberão a medicação

pregabalina por via oral. Esta medicação pode levar a efeitos colaterais, sendo os mais comuns tonturas, sonolência, e alterações visuais. Caso o paciente apresente algum destes sintomas, a equipe médica estará preparada para dar o suporte. Os riscos relacionados à anestesia são febre, dor de cabeça, tremores, reações alérgicas e reações anafiláticas, hipotensão, náuseas, infecção local ou infecção de tecidos adjacentes (meningite), hematoma local, hematoma subdural, paraparesias/paraplegias, dificuldade respiratória, alterações de consciência e morte. Já os riscos relacionados ao procedimento cirúrgico variam de hemorragias, lesões de órgãos próximos (trato gastrointestinal, vias urinárias), sangue ao urinar, dificuldade para urinar, infecção da ferida operatória, infecções sistêmicas tardias até óbito. Caso o paciente apresente qualquer complicação relacionada ao uso de medicações, a anestesia ou a cirurgia, o mesmo será acompanhado e receberá tratamento adequado. Caso o paciente apresente dor no período pós-operatório, será realizada medicação analgésica por via oral e o paciente será observado até controle da dor. O paciente poderá desistir de participar do estudo a qualquer momento, e mesmo assim, ainda continuará recebendo suporte clínico e terapêutico para controle da dor pós-operatória.

**BENEFÍCIOS:** Este estudo visa diversos benefícios, entre eles, tem-se a redução do consumo de opioides como droga para analgesia em pacientes submetidos a cirurgias com maior intensidade de dor, também a redução de efeitos colaterais que estariam relacionados ao seu uso como náuseas e vômitos, coceira, retenção urinária, constipação, tonturas, sedação e dificuldade respiratória. O uso da medicação pregabalina por via oral antes da cirurgia visa também reduzir a dor pós-operatória e promover uma melhor qualidade de recuperação do paciente após a cirurgia. Ainda, os pacientes também poderão manter contato com a equipe médica responsável pelo projeto de pesquisa a qualquer momento, tanto por telefone celular quanto por e-mail.

**CUSTO/REEMBOLSO PARA O PARTICIPA:** não haverá nenhum gasto com sua participação. Você também não receberá nenhum pagamento com a sua participação. Esclarecimentos a respeito da pesquisa poderão ser obtidos a qualquer momento, sendo que, caso queira desistir, basta solicitar a sua saída bastando informar ao pesquisador.

**CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA:** Os dados coletados pelos pesquisadores serão sigilosos e todos os resultados poderão ser utilizados para elaboração de trabalhos científicos, onde, porém não constará a identificação ou dados pessoais da paciente.

Assinatura do Pesquisador Responsável:

---

Eu, \_\_\_\_\_, declaro que li as informações contidas nesse documento, fui devidamente informado (a) pelo pesquisador (a) - Larissa Helena Lobo Torres Pacheco – dos procedimentos que serão utilizados, riscos e desconfortos, benefícios, custo/reembolso dos participantes, confidencialidade da pesquisa, concordando ainda em participar da pesquisa. Foi-me garantido que posso retirar o consentimento a qualquer momento, sem qualquer penalidade ou interrupção de meu

acompanhamento/assistência/tratamento. Declaro ainda que recebi uma cópia desse Termo de Consentimento. Poderei consultar o pesquisador responsável (acima identificado) ou o CEPUNIFAL-MG, com endereço na Universidade Federal de Alfenas, Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700, Centro, CEP - 37130-001, Fone: (35) 3701-9153, no e-mail: comite.etica@unifal-mg.edu.br sempre que entender necessário obter informações ou esclarecimentos sobre o projeto de pesquisa e minha participação no mesmo. Os resultados obtidos durante este estudo serão mantidos em sigilo, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas, desde que meus dados pessoais não sejam mencionados.

Alfenas, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_.

---

(Nome por  
extenso)  
(Assinatura)

## ANEXO A – Parecer do comitê de ética em pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
ALFENAS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Uso de pregabalina oral como analgesia preemptiva em histerectomia abdominal: avaliação da dor pós-operatória e o consumo de opioides

**Pesquisador:** LARISSA HELENA LOBO TORRES PACHECO

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 13514519.5.0000.5142

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS - UNIFAL-MG

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.397.410

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa (pós-graduação) orientado e co-orientado por docentes da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNIFAL/MG, com financiamento próprio dos pesquisadores e sem conflito de interesse relatado. O estudo prevê a realização de ensaio clínico duplo-cego randomizado, placebo controlado, em que mulheres submetidas a cirurgia de histerectomia abdominal por patologias benignas serão submetidas ou não, previamente à cirurgia, ao tratamento com pregabalina, para avaliação dos efeitos deste procedimento sobre a dor e recuperação pós-operatória. O estudo será desenvolvido na Santa Casa do Perpétuo Socorro de Alfenas/MG e será conduzido em 100 pacientes.

#### Objetivo da Pesquisa:

O objetivo primário do trabalho é avaliar o uso da pregabalina por via oral na dose de 300 mg, 2 horas antes de procedimento cirúrgico de histerectomia abdominal, sobre a recuperação pós-operatória. São objetivos secundários: 1) Realizar o acompanhamento terapêutico analgésico destas pacientes; 2) Avaliar o controle da dor pós-operatória e a qualidade da recuperação nas mesmas; 3) Comparar a necessidade de uso de opioides para controle de dor pós-operatória entre pacientes que utilizaram e que não utilizaram pregabalina como medicação pré-anestésica; e 4) Avaliar a presença de efeitos adversos como náuseas e vômitos, prurido, retenção urinária e depressão respiratória, devido ao uso de opioides para controle analgésico.

**Endereço:** Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700

**Bairro:** centro

**CEP:** 37.130-001

**UF:** MG

**Município:** ALFENAS

**Telefone:** (35)3701-9153

**Fax:** (35)3701-9153

**E-mail:** comite.etica@unifal-mg.edu.br

Continuação do Parecer: 3.397.410

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os autores avaliam bem os riscos e benefícios da realização do projeto, destacando que os riscos inerentes à anestesia e ao procedimento cirúrgico já existem e são independentes da realização do estudo. Em relação especificamente ao tratamento com pregabalina, os autores informam que podem ocorrer efeitos colaterais, sendo os mais comuns tonturas, sonolência, e alterações visuais. Caso o paciente apresente algum destes sintomas ou qualquer complicação relacionada ao uso de medicações, o médico responsável pelo estudo estará preparado para dar o suporte. Caso a paciente apresente dor no período pós-operatório, será realizada medicação analgésica convencional por via oral e a paciente será observada até controle da dor. Os benefícios superam os riscos e relacionam-se ao possível efeito da pregabalina em reduzir a dor pós-operatória e promover uma melhor qualidade de recuperação das pacientes após a cirurgia.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto está bem escrito e fundamentado, os objetivos são claros e pertinentes, e a metodologia adequada ao alcance dos objetivos propostos. O cronograma está adequado ao tempo de tramitação do projeto no CEP, com início da seleção dos pacientes em 01/08/2019.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- a. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – presente e adequado
- b. Termo de Assentimento (TA) – não se aplica
- c. Termo de Assentimento Esclarecido (TAE) – não se aplica
- d. Termo de Compromisso para Utilização de Dados e Prontuários (TCUD) – presente e adequado
- e. Termo de Anuência Institucional (TAI) – presente e adequado
- f. Folha de rosto - presente e adequada
- g. Projeto de pesquisa completo e detalhado - presente e adequado
- h. Outro (questionários de avaliação sociodemográfica, cirúrgica e pós-cirúrgica) – presentes e adequados

#### **Recomendações:**

Não há.

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Recomenda-se a aprovação do projeto.

#### **Considerações Finais a critério do CEP:**

Após discussão em reunião, o colegiado emite parecer.

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700	CEP: 37.130-001
Bairro: centro	
UF: MG	Município: ALFENAS
Telefone: (35)3701-9153	Fax: (35)3701-9153
	E-mail: comite.etica@unifal-mg.edu.br

Continuação do Parecer: 3.397.410

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1353383.pdf	31/05/2019 08:50:48		Aceito
Outros	TCUD.pdf	31/05/2019 08:47:23	LARISSA HELENA LOBO TORRES PACHECO	Aceito
Outros	Anexo.pdf	10/05/2019 22:18:19	LARISSA HELENA LOBO TORRES PACHECO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TAI.pdf	10/05/2019 22:16:17	LARISSA HELENA LOBO TORRES PACHECO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	10/05/2019 22:02:31	LARISSA HELENA LOBO TORRES PACHECO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetodetalhado.pdf	10/05/2019 22:01:19	LARISSA HELENA LOBO TORRES PACHECO	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	10/05/2019 21:59:58	LARISSA HELENA LOBO TORRES PACHECO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ALFENAS, 17 de Junho de 2019

Assinado por:

 Angel Mauricio Castro Gamero  
 (Coordenador(a))

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700  
 Bairro: centro CEP: 37.130-001  
 UF: MG Município: ALFENAS  
 Telefone: (35)3701-9153 Fax: (35)3701-9153 E-mail: comite.etica@unifal-mg.edu.br

## ANEXO B – Registro no Clinical Trials

**ClinicalTrials.gov PRS**  
Protocol Registration and Results System

ClinicalTrials.gov PRS **DRAFT Receipt (Working Version)**

Last Update: 07/29/2020 23:22

ClinicalTrials.gov ID: NCT04495374

### Study Identification

Unique Protocol ID: 3.334.050

Brief Title: Oral Pregabalin as Preemptive Analgesia in Abdominal Hysterectomy

Official Title: Use of Oral Pregabalin as Preemptive Analgesia in Abdominal Hysterectomy:  
Evaluation of Postoperative Pain and Opioid Consumption

Secondary IDs:

### Study Status

Record Verification: July 2020

Overall Status: Recruiting

Study Start: September 2, 2019 [Actual]

Primary Completion: December 30, 2020 [Anticipated]

Study Completion: April 2, 2021 [Anticipated]

### Sponsor/Collaborators

Sponsor: Universidade Federal de Alfenas

Responsible Party: Principal Investigator

Investigator: Larissa Helena Lobo Torres Pacheco [larissalobotorres]

Official Title: Principal Investigator

Affiliation: Universidade Federal de Alfenas

Collaborators:

### Oversight

U.S. FDA-regulated Drug: No

U.S. FDA-regulated Device: No

Unapproved/Uncleared Device: No

U.S. FDA IND/IDE: No

Human Subjects Review: Board Status: Approved

Approval Number: 3.334.050

Board Name: Comitê de ética em pesquisa humana - UNIFAL

Board Affiliation: Universidade Federal de Alfenas

Phone: + 55 (35) 3701-9153

Email: comite.etica@unifal-mg.edu.br

Address:

Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700, Centro, Alfenas - MG, CEP: 37130-001

Data Monitoring: Yes

FDA Regulated Intervention: No

## Study Description

**Brief Summary:** Postoperative pain affects 80% of surgical patients and is one of the main negative symptoms resulting from surgery. It impairs the recovery of patient since it is related to chronic pain, nausea and vomiting and longer hospital stay, generating higher cost to the health system. Thus, the use of new methods to control postoperative pain is recommended and multimodal analgesia, an opioid-sparing strategies, has been widely used by several researchers. Studies show that gabapentins have beneficial effects on postoperative pain control when used as pre-anesthetic medication, also showing a reduction in opioid consumption, with few adverse effects. Among gynecological surgeries, abdominal hysterectomy is one of the procedures that generates the highest degree of acute postoperative pain. Thus, the aim of the present study is to investigate the effect of oral pregabalin (300 mg) two hours before abdominal hysterectomy procedures on postoperative pain. This study is a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. Patients submitted to abdominal hysterectomy for benign pathologies will be selected and divided into two groups: the placebo controlled group (P0) and the pregabalin 300 mg group (P1). Group P0 will receive a placebo tablet one hour before the procedure, while group P1 will receive a 300 mg tablet of pregabalin identical to the placebo tablet. The reduction of postoperative pain and the best quality of patient recovery will be evaluated using the Visual Analogue Pain Scale (VAS) and the McGill Pain Questionnaire. Also, it will be evaluated the consumption of opioids as a rescue analgesic medication and the presence of adverse effects such as nausea and vomiting.

**Detailed Description:** The sample population of this study is 102 female patients (50 already included in the study), who have undergone abdominal hysterectomy surgery for benign conditions, with or without joint oophorectomy / salpingectomy. The patients received spinal anesthesia, at hospital "Santa Casa de Alfenas" - Minas Gerais / Brazil ("Casa de Caridade Nossa Senhora do Perpétuo Socorro"). All surgeries were performed by the same team of surgeons.

All patients were evaluated and followed from the preoperative period, up to 24 hours postoperatively, passing through the intraoperative period. During all stages, patients were assisted by a properly trained multi-professional team, consisting of a doctor, nurse and nursing technician.

For the patient to be included in the study, she must have understood and agreed with the informed consent form that was explained in detail to all possible candidates in the preoperative period.

This is a double blind randomized study. The patients were randomly allocated to 02 groups, in which Group 1 received medication A (designated in the study as medication 1), whereas Group 2 received medication B (designated in the study as medication 2).

Study participants and researchers were blinded as to the use of drug / placebo to avoid measurement bias. To carry out the blinding process, an external researcher was assigned to randomize the groups and prepare the pills in opaque and closed envelopes characterized only by a control identification (A or B), which is known only to this researcher. Patients in both groups received identical sealed envelopes, 02h before the start of the anesthetic procedure, only identified as medication A or B, which contained two pills in each envelope. A second researcher is responsible for collecting data and monitoring the

patient from the intraoperative period up to 24 hours after discharge from the post-anesthetic recovery room (PARR).

In the operating room, venoclysis was performed with jelco No. 18 or No. 20, and an infusion of 08 ml.kg<sup>-1</sup> of crystalloid solution (lactated ringer). The patients were properly monitored with pulse oximetry, cardiocope, and non-invasive blood pressure monitor. After monitoring, patients were premedicated with intravenous (IV) midazolam at a dosage of 0.03 mg.kg<sup>-1</sup>.

To perform spinal anesthesia, the patients were seated on the surgical stretcher by the nursing team. Asepsis and antisepsis were performed at the puncture site with alcoholic chlorhexidine solution. After placement of sterile drapes, local anesthesia was performed with 2.0% lidocaine without vasoconstrictor. The first attempt at subarachnoid puncture was performed, using the median technique, between the intervertebral levels L3-L4 or L4-L5 or L5-S1, with a 25 gauge Quincke needle for subarachnoid anesthesia. If there was a technical difficulty in the puncture, the paramedian puncture technique was chosen. The confirmation of the correct puncture was based on the aspiration of cerebrospinal fluid. Anesthesia was performed with the local anesthetic 0.5% bupivacaine at a dosage of 0.3 mg.kg<sup>-1</sup>, injected from a 5 ml disposable syringe. After anesthesia, the patients were placed in the supine position, and the correct level of anesthesia was proven with thermal sensitivity tests using cotton soaked with alcoholic solution. After the anesthesia reached the sensory level of the T4 thoracic vertebra, the surgical team was allowed to start the procedure. Prior to the beginning of the surgical incision, a delayed bladder probe was performed in all patients according to the surgeon's indication.

Hemodynamic changes in blood pressure were controlled with the use of vasoactive medications such as ephedrine or metaraminol. For prophylaxis of postoperative nausea and vomiting (PONV) ondansetron was administered at a dosage of 4 mg intravenously (IV) 30 minutes before the end of surgery. Tenoxicam was prescribed for all patients at a dosage of 20 mg IV at regular intervals every 12 hours for the purpose of anti-inflammatory and analgesic action. For analgesic relief, dipyron IV was also prescribed at a dosage of 50 mg.kg<sup>-1</sup> at regular intervals every 6 hours. During the surgery, and also at the end of the surgery, the patients were evaluated for the degree of sedation using the Ramsay sedation scale as a basis.

At the end of the surgery, the patients were referred to the post-anaesthesia care unit, where they were monitored again, and went through the pain assessment process using the visual analog scale (VAS) in relation to pain at rest and "movement" (the patient was asked to perform the forced cough movement), through a direct question with scale demonstration. Pains characterized as mild (0 - 2 VAS) received no medication other than those already prescribed; pain characterized as moderate (3 - 7 EVA) received IV morphine at a dosage of 0.025 mg.kg<sup>-1</sup>; and severe pain (8 - 10 VAS) received IV morphine at a dose of 0.05 mg.kg<sup>-1</sup> every 01 h until analgesic control.

To consider themselves able to be discharged from the post-anaesthesia care unit for clinical follow-up in wards, patients should reach a score  $\geq 9$  on the modified Aldrete Scale and have VAS pain scores  $\leq 2$ .

In the infirmary, patients were tested at regular intervals for pain intensity, by of a team of nurses trained and qualified to do so. The patients had pain classified as moderate (VAS  $\geq 2$  <8) or severe (VAS  $\geq 8$ ), receiving drugs with morphine IV in the dose of 1 mg and 2 mg respectively, according to the medical prescription.

24 h after discharge from the post-anaesthesia care unit, in the ward, all the patient was assessed by the same examiner who performed an assessment at the post-anaesthesia care unit, who stratified the patient again from the EVA and assessed using the McGill questionnaire.

During the entire hospitalization period, the use of central nervous system (CNS) depressant drugs (example: ketamine, droperidol, promethazine) and / or analgesic drugs that do not contain any study protocol was avoided. If some patients were medicated with these drugs, they were excluded from the study.

The data related to surgery (pre, trans and postoperative) were collected for statistical analysis, according to Annex II, in which a total duration of surgery in minutes; the total intravenous medication infused; the values of mean arterial pressure and heart rate in the pre, intra and postoperative period; a presence or not, as well as a quantity, of PONV in the post-anaesthesia care unit and after 24h; presence or not of dizziness as a possible side effect; among others.

All data selected through the study will be digitized and analyzed using the Statistic® 7.0 software. The data will be compared using repeated measures ANOVA, followed by Newman-Keuls post-hoc, being considered for  $p < 0.05$ .

## Conditions

Conditions: Pain, Postoperative  
Analgesia  
Gabapentin Adverse Reaction  
Opioid Abuse

Keywords: postoperative pain  
multimodal analgesia  
pregabalin  
preemptive analgesia  
abdominal hysterectomy  
gabapentins

## Study Design

Study Type: Interventional  
Primary Purpose: Prevention  
Study Phase: Phase 4  
Interventional Study Model: Parallel Assignment  
Number of Arms: 2  
Masking: Triple (Participant, Care Provider, Investigator)  
Allocation: Randomized  
Enrollment: 102 [Anticipated]

## Arms and Interventions

Arms	Assigned Interventions
Placebo Comparator: Group P(0) - Placebo Patients were randomly allocated to Group P(0) – Placebo by a double blind randomized study. Group P(0) received two placebo tablets as medication, 02h before the start of the anesthetic-surgical procedure in identical sealed envelopes, only identified as medication A or B	Placebo Group P0 will receive a placebo tablet, 02h before the surgical procedure  Other Names: • Controls
Experimental: Group P(1) - Pregabalin 300mg Patients were randomly allocated to Group P(1) – Pregabalin 300mg by a double blind randomized	Drug: Pregabalin 300mg Group P1 will receive a 300 mg tablet of pregabalin, 02h before the surgical procedure

Arms	Assigned Interventions
study. Group P(1) received two tablets of pregabalin 150mg, 02h before the start of the anesthetic-surgical procedure in identical sealed envelopes, only identified as medication A or B	Other Names: • Preemptive analgesia

## Outcome Measures

### Primary Outcome Measure:

1. Postoperative pain assessed 24 hours after abdominal hysterectomy surgery using the visual analog scale (VAS)  
Postoperative pain assessment, 24 hours after abdominal hysterectomy surgery, in patients who used a single dose of pregabalin 300mg or placebo as preemptive analgesia, using the visual analog scale (VAS) consisting of a 10 cm (cm) line ) graduated in natural number intervals, starting at 0 (zero) until reaching 10 (ten), associated with the numbers, drawings related to the pain presented by the patient at the moment, in which the absence of pain (0 ) there is a happy face, and as the numerical value increases, the drawn face will represent the intensity of pain, up to the value of 10, where a face with crying characteristics is found, indicating greater pain.  
[Time Frame: End of the first postoperative day of abdominal hysterectomy surgery (24 hours after the end of surgery)]
2. Postoperative pain assessed 24 hours after abdominal hysterectomy surgery, using the McGill Pain Questionnaire  
Postoperative pain assessment, 24 hours after abdominal hysterectomy surgery, in patients who used a single 300mg dose of pregabalin or placebo as preemptive analgesia, using the McGill pain questionnaire, which consists of 20 word groups , and each group can contain from 2 to 6 descriptive words, these descriptors are placed in an increasing order of magnitude in relation to the intensity. The left of each word has a numerical value in an attempt to represent the intensity of the descriptor. For the analysis of the answers, the total number of words chosen in each subgroup by the patient was used to qualify his pain, the minimum value being equal to 0 (zero), if the patient chose not to choose any descriptor, and the maximum value would be 20, as the patient can choose only one descriptor for each subgroup. The quantitative pain index was also evaluated, which represents the sum of the values of each descriptor chosen by the patient, with a minimum value of 0 and a maximum of 78.  
[Time Frame: End of the first postoperative day of abdominal hysterectomy surgery (24 hours after the end of surgery)]

### Secondary Outcome Measure:

3. Number of doses of opioids used as analgesic rescue in the postoperative period  
Evaluation of the number of intravenous opioid doses used within 24 hours of postoperative abdominal hysterectomy surgery in patients who used pregabalin 300mg or not as preemptive analgesia  
[Time Frame: End of the first postoperative day of abdominal hysterectomy surgery (24 hours after the end of surgery)]
4. Time required for the use of the first dose of opioid as an analgesic rescue in the postoperative period  
• Evaluation of the time between the end of abdominal hysterectomy surgery and the patient's request for the use of the first dose of intravenous opioid as an analgesic rescue, comparing between patients who used or not pregabalin 300mg as preemptive analgesia  
[Time Frame: First postoperative day of abdominal hysterectomy surgery]
5. Adverse effects comparing between the intervention and control groups  
• Assess the presence of adverse effects such as nausea and vomiting, itching and dizziness, comparing the intervention group that used pregabalin with the placebo group  
[Time Frame: End of the first postoperative day of abdominal hysterectomy surgery (24 hours after the end of surgery) and also immediately in the post-anesthetic recovery room]

## Eligibility

Minimum Age: 20 Years

Maximum Age: 65 Years

Sex: Female

Gender Based: Yes  
Female patients

Accepts Healthy Volunteers: No

Criteria: Inclusion Criteria:

1. Patients who will undergo elective abdominal hysterectomy surgery due to benign pathologies;
2. Be classified as physical status by the Society of Anesthesiologists (ASA) as ASA I (healthy individual) or ASA II (patient with mild and controlled systemic disease);

Exclusion Criteria:

1. Allergy or intolerance previously known to pregabalin or opioids;
2. Patients with chronic pain or fibromyalgia;
3. Patients on chronic opioid use;
4. Carriers of malignant neoplasms;
5. Pregnant women;
6. People with active uncontrolled cardiovascular disease;
7. Patients with kidney and / or liver disease;
8. Patients who have spinal deformities that make spinal anesthesia impossible;
9. Presence of coagulation disorders or anticoagulant therapy that cannot be suspended for surgery;
10. Presence of active sepsis.

### Contacts/Locations

Central Contact Person: Larissa H Torres, PhD  
Telephone: + 55 (35) 3701-9513  
Email: larissa.torres@unifal-mg.edu.br

Central Contact Backup:

Study Officials: Larissa H Torres, PhD  
Study Principal Investigator  
Universidade Federal de Alfenas

Marcia H Podestá, PhD  
Study Chair  
Universidade Federal de Alfenas

Fabício G Silva, BSc  
Study Chair  
Universidade Federal de Alfenas

Thayná C Silva, BSc  
Study Chair  
Santa Casa de Alfenas

Tiago M Reis, PhD  
Study Chair  
Universidade Federal de Alfenas

Denismar A Nogueira, PhD  
Study Chair  
Universidade Federal de Alfenas

Milena C Espósito, PhD  
Study Chair

Universidade Federal de Alfenas

Danielle A Oliveira, BSc  
Study Chair  
Universidade Federal de Alfenas

Carla S Ceron, PhD  
Study Chair  
Universidade Federal de Alfenas

Locations: **Brazil**

Universidade Federal de Alfenas  
[Recruiting]

Alfenas, Minas Gerais, Brazil, 37130-001

Contact: Larissa H Torres, PhD + 55 (35) 3701-9513 larissa.torres@unifal-mg.edu.br

Sub-Investigator: Fabricio G Silva, MD

Sub-Investigator: Marcia H Podestá, PhD

Principal Investigator: Larissa H Torres, PhD

### IPDSharing

Plan to Share IPD: No

### References

Citations: Hu J, Huang D, Li M, Wu C, Zhang J. Effects of a single dose of preoperative pregabalin and gabapentin for acute postoperative pain: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pain Res.* 2018 Nov 2;11:2633-2643. doi: 10.2147/JPR.S170810. eCollection 2018. PubMed 30519075

As-Sanie S, Till SR, Mowers EL, Lim CS, Skinner BD, Fritsch L, Tsodikov A, Dalton VK, Clauw DJ, Brummett CM. Opioid Prescribing Patterns, Patient Use, and Postoperative Pain After Hysterectomy for Benign Indications. *Obstet Gynecol.* 2017 Dec;130(6):1261-1268. doi: 10.1097/AOG.0000000000002344. PubMed 29112660

Farzi F, Naderi Nabi B, Mirmansouri A, Fakoor F, Atrkar Roshan Z, Biazar G, Zarei T. Postoperative Pain After Abdominal Hysterectomy: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial Comparing the Effects of Tramadol and Gabapentin as Premedication. *Anesth Pain Med.* 2016 Jan 17;6(1):e32360. doi: 10.5812/aapm.32360. eCollection 2016 Feb. PubMed 27110531

Ghai A, Gupta M, Hooda S, Singla D, Wadhera R. A randomized controlled trial to compare pregabalin with gabapentin for postoperative pain in abdominal hysterectomy. *Saudi J Anaesth.* 2011 Jul;5(3):252-7. doi: 10.4103/1658-354X.84097. PubMed 21957402

Hu J, Huang D, Li M, Wu C, Zhang J. Effects of a single dose of preoperative pregabalin and gabapentin for acute postoperative pain: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pain Res.* 2018 Nov 2;11:2633-2643. doi: 10.2147/JPR.S170810. eCollection 2018. PubMed 30519075

Kohli M, Murali T, Gupta R, Khan P, Bogra J. Optimization of subarachnoid block by oral pregabalin for hysterectomy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2011 Jan;27(1):101-5. PubMed 21804717

Main CJ. Pain assessment in context: a state of the science review of the McGill pain questionnaire 40 years on. *Pain*. 2016 Jul;157(7):1387-99. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000457. Review. PubMed 26713423

Steinberg AC, Schimpf MO, White AB, Mathews C, Ellington DR, Jeppson P, Crisp C, Aschkenazi SO, Mamik MM, Balk EM, Murphy M. Preemptive analgesia for postoperative hysterectomy pain control: systematic review and clinical practice guidelines. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Sep;217(3):303-313.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2017.03.013. Epub 2017 Mar 27. Review. PubMed 28351670

Tulandi T, Krishnamurthy S, Mansour F, Suarathana E, Al-Malki G, Ballesteros LER, Moore A. A Triple-Blind Randomized Trial of Preemptive Use of Gabapentin Before Laparoscopic Hysterectomy for Benign Gynaecologic Conditions. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019 Sep;41(9):1282-1288. doi: 10.1016/j.jogc.2018.11.019. Epub 2019 Jan 25. PubMed 30686609

Verret M, Lauzier F, Zarychanski R, Savard X, Cossi MJ, Pinard AM, Leblanc G, Turgeon AF. Perioperative use of gabapentinoids for the management of postoperative acute pain: protocol of a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2019 Jan 16;8(1):24. doi: 10.1186/s13643-018-0906-3. PubMed 30651123

Yücel A, Ozturk E, Aydoğan MS, Durmuş M, Colak C, Ersoy MÖ. Effects of 2 different doses of pregabalin on morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy: a randomized, double-blind clinical trial. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2011 Aug;72(4):173-83. doi: 10.1016/j.curtheres.2011.06.004. PubMed 24648587

Links:

Available IPD/Information:

## ANEXO C – Checklist CONSORT 2010



## Lista de informações CONSORT 2010 para incluir no relatório de um estudo randomizado

Seção/Tópico	Item No	Itens da Lista	Relatado na pg No
<b>Título e Resumo</b>			
	1a	Identificar no título como um estudo clínico randomizado	<u>1</u>
	1b	Resumo estruturado de um desenho de estudo, métodos, resultados e conclusões para orientação específica, consulte CONSORT para resumos	<u>6</u>
<b>Introdução</b>			
Fundamentação e objetivos	2a	Fundamentação científica e explicação do raciocínio	<u>14, 15</u>
	2b	Objetivos específicos ou hipóteses	<u>27</u>
<b>Métodos</b>			
Desenho do estudo	3a	Descrição do estudo clínico (como paralelo, factorial) incluindo a taxa de alocação	<u>28, 29</u>
	3b	Alterações importantes nos métodos após ter iniciado o estudo clínico (como critérios de elegibilidade), com as razões	<u>29, 30</u>
Participantes	4a	Crítérios de elegibilidade para participantes	<u>30</u>
	4b	Informações e locais de onde foram coletados os dados	<u>29</u>
Intervenções	5	As intervenções de cada grupo com detalhes suficientes que permitam a replicação, incluindo como e quando eles foram realmente administrados	<u>31, 32</u>
Desfechos	6a	Medidas completamente pré-especificadas definidas de desfechos primários e secundários, incluindo como e quando elas foram avaliadas	<u>36</u>
	6b	Quaisquer alterações nos desfechos após o estudo clínico ter sido iniciado, com as razões	<u>Não aplicável</u>
Tamanho da amostra	7a	Como foi determinado o tamanho da amostra	<u>29</u>
	7b	Quando aplicável, deve haver uma explicação de qualquer análise de interim e diretrizes de encerramento	<u>29</u>
<b>Randomização:</b>			
Seqüência geração	8a	Método utilizado para geração de seqüência randomizada de alocação	<u>31, 32</u>
	8b	Tipos de randomização, detalhes de qualquer restrição (tais como randomização por blocos e tamanho do bloco)	<u>31, 32</u>
Alocação mecanismo	9	Mecanismo utilizado para implementar a seqüência de alocação randomizada (como recipients numerados seqüencialmente), descrevendo os passos seguidos para a ocultação da seqüência até as intervenções serem	<u>31, 32</u>

de ocultação	atribuídas		
Implementação	10	Quem gerou a sequência de alocação randomizada, quem inscreveu os participantes e quem atribuiu as intervenções aos participantes	<b>31, 32</b>
Cegamento	11a	Se realizado, quem foi cegado após as intervenções serem atribuídas (ex. Participantes, cuidadores, assessores de resultado) e como	<b>31</b>
	11b	Se relevante, descrever a semelhança das intervenções	<b>Não aplicável</b>
Métodos estatísticos	12a	Métodos estatísticos utilizados para comparar os grupos para desfechos primários e secundários	<b>36, 37</b>
	12b	Métodos para análises adicionais, como análises de subgrupo e análises ajustadas	<b>36, 37</b>
<b>Resultados</b>			
Fluxo de participantes ( é fortemente recomendado a utilização de um diagrama)	13a	Para cada grupo, o número de participantes que foram randomicamente atribuídos, que receberam o tratamento pretendido e que foram analisados para o desfecho primário	<b>32, 33</b>
	13b	Para cada grupo, perdas e exclusões após a randomização, junto com as razões	<b>32, 33</b>
Recrutamento	14a	Definição das datas de recrutamento e períodos de acompanhamento	<b>29</b>
	14b	Dizer os motivos de o estudo ter sido finalizado ou interrompido	<b>29</b>
Dados de Base	15	Tabela apresentando os dados de base demográficos e características clínicas de cada grupo	<b>39, 40</b>
	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluídos em cada análise e se a análise foi realizada pela atribuição original dos grupos	<b>39</b>
Desfechos e estimativa	17a	Para cada desfecho primário e secundário, resultados de cada grupo e o tamanho efetivo estimado e sua precisão (como intervalo de confiança de 95%)	<b>49</b>
	17b	Para desfechos binários, é recomendada a apresentação de ambos os tamanhos de efeito, absolutos e relativos	<b>49</b>
Análises auxiliares	18	Resultados de quaisquer análises realizadas, incluindo análises de subgrupos e análises ajustadas, distinguindo-se as pré-especificadas das exploratórias	<b>29</b>
Danos	19	Todos os importantes danos ou efeitos indesejados em cada grupo (observar a orientação específica CONSORT para danos)	<b>49</b>
<b>Discussão</b>			
Limitações	20	Limitações do estudo clínico, abordando as fontes dos potenciais vieses, imprecisão, e, se relevante, relevância das análises	<b>54</b>
Generalização	21	Generalização (validade externa, aplicabilidade) dos achados do estudo clínico	<b>51, 52, 53, 54</b>
<i>Lista de informações CONSORT 2010</i>			
			<i>Página 2</i>
Interpretação	22	Interpretação consistente dos resultados, balanço dos benefícios e danos, considerando outras evidências relevantes	<b>53, 54</b>
<b>Outras informações</b>			
Registro	23	Número de inscrição e nome do estudo clínico registrado	<b>28</b>
Protocolo	24	Onde o protocolo completo do estudo clínico pode ser acessado, se disponível	<b>28</b>
Fomento	25	Fontes de financiamento e outros apoios (como abastecimento de drogas), papel dos financiadores	<b>4</b>

\* Recomendamos fortemente a leitura desta norma em conjunto com o CONSORT 2010. Explicação e Elaboração de esclarecimentos importantes de todos os itens. Se relevante, também recomendamos a leitura das extensões do CONSORT para estudos cluster randomizados, estudos de não-inferioridade e de equivalência, tratamentos não-farmacológicos, intervenções de ervas e estudos pragmáticos. Extensões adicionais estão por vir: para aquelas e até dados de referências relevantes a esta lista de informações, ver [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)