



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Marcelo de Jesus Martins**

**Pregabalina para melhoria na qualidade de recuperação  
anestésica em cirurgia bariátrica: Ensaio clínico  
randomizado, duplo cego, placebo controlado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de  
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para  
obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

**Orientadora: Profa. Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo**

**Coorientador: Dr. Rodrigo Leal Alves**

Botucatu  
2017

Marcelo de Jesus Martins

Pregabalina para melhoria na qualidade de recuperação anestésica  
em cirurgia bariátrica: ensaio clínico randomizado, duplo cego,  
placebo controlado

Tese apresentada Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientadora: Profa Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo

Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Leal Alves

Botucatu

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TEC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Martins, Marcelo de Jesus.

Pregabalina para melhoria na qualidade de recuperação anestésica em cirurgia bariátrica : ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado / Marcelo de Jesus Martins. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu  
Orientador: Norma Sueli Pinheiro Módolo  
Coorientador: Rodrigo Leal Alves  
Capes: 40102130

1. Cirurgia bariátrica. 2. Dor pós-operatória. 3. Dor aguda. 4. Pregabalina. 5. Anestesia. 6. Período de recuperação da anestesia.

Palavras-chave: Adjuvantes; Cirurgia bariátrica; Dor aguda pós-operatória; Pregabalina; Qualidade em anestesia.

Marcelo de Jesus Martins

Pregabalina para melhoria na qualidade de recuperação anestésica em  
cirurgia bariátrica: ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo  
controlado

Tese apresentada Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

*Presidente e Orientadora: Profa Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo  
Departamento de Anestesiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Câmpus de Botucatu*

*Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Leal Alves  
Departamento de Anestesiologia, Faculdade de Medicina da UFBA*

COMISSÃO EXAMINADORA

*Prof. Adj. Paulo do Nascimento Junior  
Departamento de Anestesiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Câmpus de Botucatu*

*Profa. Dra. Laís Helena Navarro e Lima  
Departamento de Anestesiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Câmpus de Botucatu*

*Prof. Dr. Nazel Oliveira Filho  
Departamento de Anestesiologia, Faculdade de Medicina da UFBA*

*Prof. Dr. João José Borges de Barros dos Santos  
Departamento de Anestesiologia, Faculdade de Medicina da UFBA*

## *Dedicatória*

*Ao meu pai, exemplo de ética, dedicação e determininismo, nunca mediu esforços para que os sonhos dos seus filhos se concretizassem.*

*À minha Mãe, por seu amor incondicional e todo seu esforço na minha educação e formação pessoal.*

*Aos meus irmãos, eternos companheiros e amigos pessoais.*

*À Caroline, alicerce familiar, companheira incansável e que sempre me apoiou nessa longa jornada.*

*À Maria Luísa, por me demonstrar o real sentido da vida.*

## *Agradecimentos Especiais*

*À Professora Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo, pela dedicação de uma vida voltada à produção do conhecimento. Pelo acolhimento, amizade e carinho despendido ao longo de todos esses anos.*

*Eternamente grato!*

*Ao Professor Rodrigo Leal Alves, por, desde a residência médica, guiar minha formação na qualidade da assistência, produção científica e pós-graduação.*

*Minha gratidão!*

## *Agradecimentos*

*À Universidade Estadual Paulista (Unesp), por oferecer acesso ao ensino e pesquisa de qualidade.*

*Aos professores do Departamento de Anestesiologia da FMB-UNESP, pelos ensinamentos.*

*Aos funcionários do Departamento de Anestesiologia da FMB-UNESP, pela dedicação e competência.*

*Aos colegas da pós-graduação que compartilharam, inúmeros momentos agradáveis ao longo desses anos.*

*Aos anesthesiologistas, cirurgiões, residentes e equipe de enfermagem e internos do Hospital Tereza de Lisieux, pelo apoio na execução desse projeto.*

## *Epigrafe*

*"A arte de escutar é como uma luz que dissipa a escuridão da ignorância."*

Dalai Lama



Martins MJ. Pregabalina para melhoria da qualidade de recuperação anestésica em cirurgia bariátrica: Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado [tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista (Unesp); 2017. 60p.

## RESUMO

**Justificativa:** a obesidade é uma doença crônica caracterizada por acúmulo excessivo de gordura corporal. Devido aos riscos associados, é considerada um grande problema de saúde pública nos países desenvolvidos. A cirurgia bariátrica (gastroplastia aberta) tem sido usada como uma estratégia importante para tratar esta condição nos países em desenvolvimento, especialmente quando associada a outras comorbidades. A qualidade de recuperação, no entanto, tem sido uma preocupação frequente no manejo pós-operatório desses pacientes. A pregabalina é um análogo estrutural do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) que se liga à subunidade alfa-2 do canal de cálcio voltagem dependente, bloqueando o desenvolvimento da hiperalgesia e a sensibilização central à dor. **Objetivo:** o objetivo principal da pesquisa foi avaliar o efeito da pregabalina perioperatória *versus* placebo na qualidade de recuperação pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. **Métodos:** trata-se de estudo prospectivo, randomizado, controlado com placebo, duplo cego. Após a aprovação do Comitê de Ética, setenta pacientes submetidos à gastroplastia abdominal foram randomizados para receber pregabalina, grupo 1 (75 mg por via oral 1 hora antes da cirurgia) ou uma pílula de placebo idêntica, grupo 2. O desfecho primário foi a avaliação da qualidade da recuperação (questionário QoR-40) em 24 horas. Os resultados secundários incluíram o consumo de opioides e os escores de dor pós-operatória. Um valor de  $P < 0,05$  foi usado para rejeitar erro de tipo I. **Resultados:** foram randomizados setenta pacientes e 60 indivíduos completaram o estudo. A mediana dos escores globais de recuperação (qualidade de recuperação QoR-40) às 24 horas após a cirurgia no grupo de pregabalina foi de 185 (176-191) x 184 (174-192) no grupo placebo ( $P = 0,95$ ). O consumo total de opioides nas 24 horas não apresentou diferença

estatisticamente significativa entre os grupos. Além disso, a incidência de náusea, o vômitos e o tempo de alta da unidade de cuidados pós-anestésicos não foram significativamente reduzidos no grupo pregabalina em comparação com o placebo. **Conclusões:** o uso pré-operatório de pregabalina não resulta em melhora na qualidade da recuperação pós-operatória, redução dos escores de dor, bem como redução do consumo de opioides em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica.

**Palavras chave:** adjuvantes; pregabalina; dor aguda pós operatória; cirurgia bariátrica; qualidade em anestesia.

Martins MJ. Pregabalin to improve postoperative recovery after bariatric surgery: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. [Ph.D. thesis]. Botucatu: Medical School, São Paulo State University (Unesp); 2017. 60p.

## **ABSTRAC**

**Background:** obesity is a chronic disease characterized by excessive accumulation of body fat. Due to the associated risks, it has been considered a major public health problem in developed countries. Bariatric surgery (open gastroplasty) has been used as an important strategy to treat this condition in developing countries, especially when associated with other comorbidities. The quality of recovery, however, has been a frequent concern in the postoperative management of these patients. Pregabalin is a structural analogue of the gamma-aminobutyric acid neurotransmitter (GABA) that binds to the alpha-2-subunit of the voltage-dependent calcium channel, blocking the development of hyperalgesia and central pain sensitization. **Objective:** the main objective of the current investigation was to evaluate the effect of perioperative pregabalin versus placebo on postoperative quality of recovery in patients undergoing bariatric surgery. **Methods:** the study was a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. After ethics committee approval, seventy patients undergoing abdominal gastroplasty were randomized to receive pregabalin, group 1 (75 mg orally 1 hour before surgery) or an identical placebo pill, group 2. The primary outcome was the quality of recovery-40 score at 24 hours. Secondary outcomes included opioid consumption and postoperative pain scores. A  $P$  value  $<0.05$  was used to reject type I error. **Results:** seventy patients were randomized and 60 subjects completed the study. The median in global recovery scores (quality of recovery-40) at 24 hours after surgery in pregabalin group was 185 (176-191) x 184 (174-192) in placebo group ( $P = 0.95$ ). Total opioid consumption in the 24 hours did not present a statistically significant difference between the groups. In addition, nausea, vomiting, and time to post-anesthesia care unit discharge were not significantly reduced in the pregabalin

group compared with placebo. **Conclusions:** preoperative use of pregabalin showed no improve in quality of postoperative recovery, no better pain relief as well as reduction of opioid consumption in patients submitted to bariatric surgery.

**Keywords:** adjuvants; pregabalin; acute postoperative pain; bariatric surgery; quality in anesthesia.

## Lista de Ilustrações

<b>Figura 1</b>	Mecanismo de ação da pregabalina. Adaptado de Winfield (2010).....	20
<b>Figura 2</b>	Estrutura do canal de cálcio. Adaptado de Gajraj (2007).....	21
<b>Figura 3</b>	Fluxograma de participação dos pacientes no estudo.....	31
<b>Figura 4</b>	Qualidade recuperação mensurada pelo QoR-40 entre grupos controle e pregabalina.....	33
<b>Figura 5</b>	Consumo de Morfina no pós-operatório conforme grupo estudado.....	35

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b>	Dados demográficos conforme grupo de intervenção.....	32
<b>Tabela 2</b>	Qualidade de recuperação mensurada pelo QoR40 (40 a 200) e tempo de internamento conforme grupo de intervenção.....	33
<b>Tabela 3</b>	Subcomponentes do questionário QoR-40 por grupos de estudo avaliado 24h após a cirurgia.....	34
<b>Tabela 4</b>	Ocorrência de dor no pós-operatório avaliada pela Escala Numérica Visual (0 a 10) em repouso e após estímulo (tosse) conforme grupo de intervenção.....	34
<b>Tabela 5</b>	Consumo de morfina no pós-operatório conforme grupo de intervenção.....	35
<b>Tabela 6</b>	Ocorrência de náusea e vômitos no pós-operatório conforme grupo de intervenção.....	36

## Abreviaturas e Siglas

AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
AMPA	Ácido aminometilfosfônico
ASA	<i>American Society of Anesthesia</i>
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
cm	Centímetro
COX2	Ciclo oxigenase 2
DAPO	Dor aguda pós-operatória
DCA	Dacriocistorrinossomia
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio padrão
DPO	Dia pós operatório
ENV	Escala Numérica Visual
GABA	Ácido Gama Amino Butírico
GDNF	Fator neurotrófico derivado da glia
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IMC	Índice de massa corporal
IRQ	Inter quartil rate (intervalo interquartil)
IV	Intravenoso
Kg/m <sup>2</sup>	Quilograma/metro quadrado
mg	Miligrama
NGF	Fator de crescimento neural
NVPO	Náusea e vômito pós-operatório
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCA	<i>Patient controlled analgesia</i>
PCI	Peso corporal ideal
pH	Potencial hidrogeniônico
QoR-40	<i>Quality of Recovery-40</i>
RPA	Recuperação pós-anestésica
SNC	Sistema nervoso central

## Lista de Símbolos

$\alpha$	Alfa
$\beta$	Beta
$\gamma$	Gama
$\delta$	Sigma



## Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	16
1.1 Qualidade em anestesia.....	16
1.2 Dor aguda pós-operatória.....	17
1.3 Pregabalina: farmacologia.....	19
1.4 Obesidade e cirurgia bariátrica.....	22
2 HIPÓTESE.....	25
3 OBJETIVOS.....	26
3.1 Primários.....	26
3.2 Secundários.....	26
4 MÉTODOS.....	27
4.1 Análise estatística.....	29
5 RESULTADOS.....	30
6 DISCUSSÃO.....	37
7 CONCLUSÕES.....	42
8 REFERÊNCIAS.....	43
APÊNDICE A - Ficha de coleta de dados.....	49
ANEXOS - Anexo A – QoR-40 em português.....	51
Anexo B - QoR-40 em inglês.....	53
Anexo C – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	55
Anexo D – Submissão do artigo para publicação no periódico Anesthesia & Analgesia.....	59

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Qualidade em anestesia

A preocupação com os resultados referentes à qualidade da assistência em anestesia tem tomado grande importância na prática anestésica no contexto atual. Há mais de duas décadas, alguns autores têm se empenhado sobre desfechos e indicadores de qualidade em anestesia, com o objetivo de aprimorar e tornar mais segura a prática da especialidade.<sup>1-3</sup>

A definição de intercorrências ou desfechos anestésicos, não previstos, utilizados na maioria dos estudos iniciais era descrita como "a ocorrência de uma complicação ou morte inesperada durante ou após a anestesia que poderia ser atribuída a um anestésico". Denominações específicas de desfechos anestésicos variam bastante entre os estudos, e isso constituía fator limitante quando se comparavam diversos trabalhos. O espectro de variáveis identificadas englobava desde mortalidade a eventos menores, como dor de cabeça pós-operatória. Estudos subsequentes incluíram itens como admissão não esperada em unidade de terapia intensiva, readmissões hospitalares em cirurgias ambulatoriais e satisfação do paciente como desfechos relacionados à qualidade do ato anestésico.<sup>1</sup>

Myles et al.<sup>2</sup> inovaram ao propor um modelo mais amplo de avaliação da qualidade de recuperação anestésica ao estudarem um questionário com 9 questões que avaliava itens como habilidade para respirar, caminhar, cuidar da aparência, passando pela presença ou não de náuseas ou vômitos até a graduação dos escores de dor vivenciados pelos pacientes. Estes pontos avaliados foram identificados e sinalizados por toda equipe envolvida no cuidado dos pacientes, que incluía cirurgiões, anestesistas, enfermeiras, familiares e o próprio paciente.

Estudos subsequentes culminaram com o desenvolvimento do QoR-40, questionário com quarenta questões e 5 domínios (estado emocional, conforto

físico, suporte psicológico, independência física e dor), com escores que variam de 40-200, onde escores mais baixos corresponderiam a pior qualidade de recuperação e valores próximos de 200 estavam relacionados a melhor recuperação pós-anestésica.<sup>3</sup>

Desde então a classificação do estado de saúde do paciente ou a qualidade de vida tornou-se desfecho importante nos estudos clínicos, pois representa, em parte, a percepção do paciente quanto ao resultado dos cuidados, uma vez que a má qualidade da recuperação frequentemente prolonga a duração da permanência na sala de recuperação ou atrasa a alta hospitalar, ambas com implicações significativas para a utilização dos recursos na saúde.<sup>4</sup> Estudos recentes têm dado grande enfoque na preocupação da qualidade de recuperação pós-operatória nos mais diversos contextos.<sup>5</sup>

Trabalhos que utilizaram o QoR-40 têm sido utilizados para avaliação de diferentes tipos de anestesia e protocolos cirúrgicos em busca de diferenças nos desfechos relacionados à qualidade de recuperação, além de avaliar estratégias de analgesia preemptiva e multimodal para melhoria de satisfação dos pacientes.<sup>5-7</sup>

## **1.2 Dor aguda pós-operatória (DAPO)**

A dor aguda pós-operatória continua a ser um grande desafio para a equipe assistencial do paciente cirúrgico. Pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos eletivos têm dor pós-operatória clinicamente significativa, mesmo quando a administração de opioides orais e adjuvantes não opioides são otimizados. Atualmente, sabe-se que a etiologia e o tratamento da dor produzida por cirurgia são diferentes das outras condições de dor clínica, como artrite reumatoide, fibromialgia ou herpes zoster agudo.<sup>8</sup>

O mecanismo fisiopatológico da dor aguda envolve a ativação dos nociceptores e hiperalgesia por meio de uma série de mecanismos fisiológicos:

- mediadores liberados local e sistematicamente durante e após a cirurgia que contribuem para a sensibilização dos nociceptores:

prostaglandinas, interleucinas, citocinas e neurotrofinas (por exemplo, fator de crescimento neural (NGF), fator neurotrófico derivado da glia (GDNF), neurotrofina (NT) -3, NT -5, e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF);

- diminuição do pH do tecido e redução da tensão de oxigênio e consequente aumento da concentração de lactato que persistem no local cirúrgico por vários dias. Estas respostas podem contribuir para a sensibilização periférica e comportamento de dor espontânea após uma incisão;
- lesão de nervos durante a cirurgia e, que portanto, podem sofrer despolarização espontaneamente. Os potenciais de ação espontâneos nos nervos danificados podem explicar aspectos qualitativos da dor neuropática que podem estar presentes no início do pós-operatório e podem evoluir para dor neuropática crônica.<sup>8,9</sup>

Associado a estas alterações está o processo de sensibilização central que envolve o local e extensão do sítio cirúrgico além de:

- ativação do receptor A-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) - mediada por sensibilização espinal e que contribui para dor e hiperalgesia após incisão (fosforilação unidade GluR1 do receptor AMPA o torna permeável ao cálcio, permitindo o influxo deste íon para o meio intracelular neuronal);
- alteração de mecanismos inibitórios espinais que podem prevenir a sensibilização central após a cirurgia, por exemplo através de adrenoceptores  $\alpha$ -espinal, receptores de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) ou transportadores de glutamato aprimorados, entre outros mecanismos.<sup>10,11</sup>

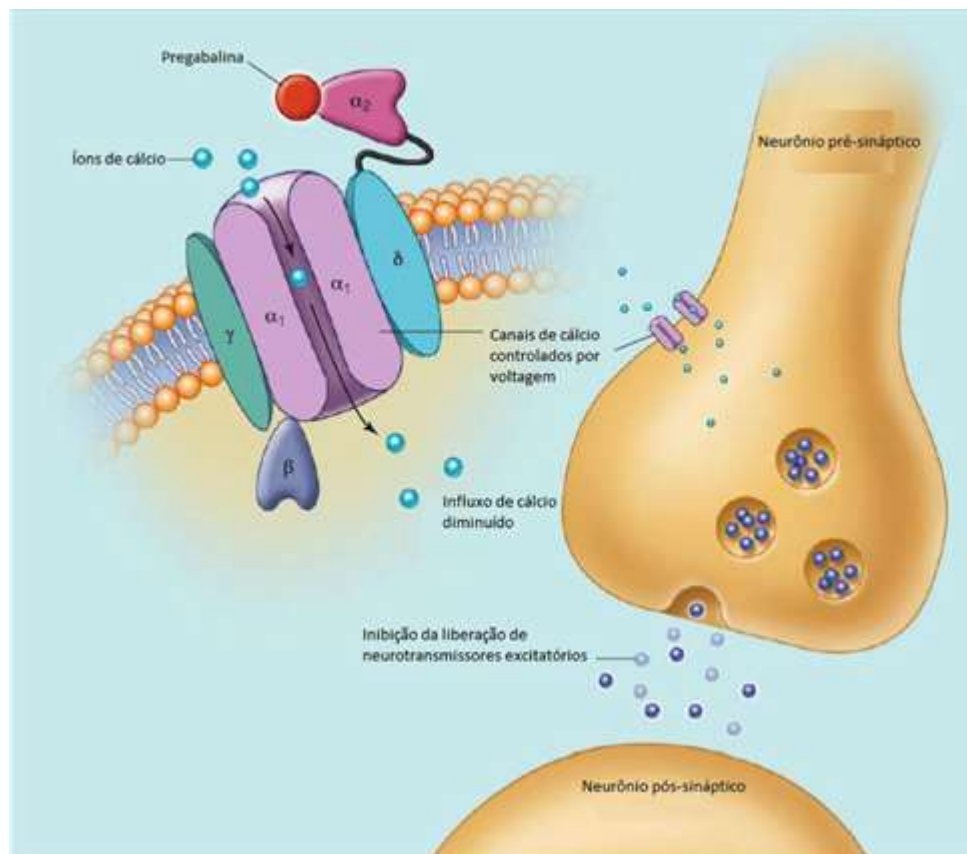
### 1.3 Pregabalina: farmacologia

Várias classes de analgésicos têm sido utilizadas no tratamento da DAPO. As medicações básicas para a analgesia pós-operatória, no entanto, ainda estão restritas a um pequeno número de medicamentos, incluindo paracetamol, dipirona, AINEs, anestésicos locais e opioides. Além disso, a maioria dessas medicações têm efeitos colaterais, o que limita seu uso na prática clínica.<sup>12</sup>

O conceito de analgesia preventiva, que consiste na abordagem analgésica iniciado antes do procedimento cirúrgico, foi introduzido para proteger o sistema nervoso central (SNC) dos efeitos deletérios dos estímulos nocivos e o paciente da hiperalgesia resultante, alodínia e aumento da dor.<sup>13</sup>

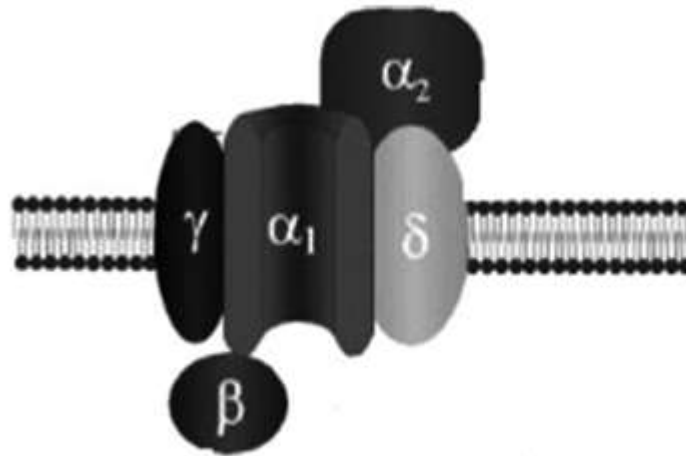
A pregabalina é um análogo estrutural do neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA), porém não funcionalmente relacionado a ele.

Assim como a gabapentina, ela se liga a subunidade alfa-2-delta do canal de cálcio voltagem-dependente, reduzindo a liberação de uma grande variedade de neurotransmissores excitatórios, e bloqueando o desenvolvimento de hiperalgesia e sensibilização central.<sup>14</sup> A diminuição do influxo de  $Ca^{2+}$  reduz a liberação de aminoácidos excitatórios (ex: glutamato) levando à diminuição da ativação do receptor AMPA e à liberação de noradrenalina no cérebro (Figura 1). Dentro deste contexto, a pregabalina atua na modulação inibitória em áreas como neocortex, amígdala e hipocampo.



**Figura 1** - Mecanismo de ação da pregabalina. Adaptado de Wilfield, 2010.<sup>15</sup>

Os canais de cálcio voltagem dependentes são complexos transmembrana de subunidades múltiplas que promovem a despolarização celular por meio do influxo de cálcio nas células (Figura 2). Os canais de cálcio controlados por voltagem funcionam no acoplamento excitação-contração. Foram descritas duas classes de canais de cálcio controlados por voltagem. A primeira classe são canais de alta voltagem, ativados por correntes mais fortes e o segundo tipo, são os canais despolarizados por baixas voltagem, também conhecidos como canais de cálcio tipo T. A purificação bioquímica revelou que os canais de cálcio de alta voltagem são compostos por quatro subunidades, incluindo  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2\delta$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ .<sup>16</sup>



**Figura 2** – Estrutura do canal de cálcio. Adaptado de Gajraj, 2007.<sup>17</sup>

A gabapentina é um anticonvulsivante também utilizado como medicação para tratamento de dor neuropática. Aprovada para uso na Europa e Reino Unido em 1993 e nos Estados Unidos, em 1994. A administração da gabapentina é limitada pela saturação do transporte ativo, dependente da dose no trato gastrointestinal. Portanto, doses menores, administradas com maior frequência, são necessárias para melhorar a sua captação. A absorção de pregabalina não é saturável, resultando em um perfil farmacocinético linear. Em voluntários saudáveis, a pregabalina é rapidamente absorvida com concentrações máximas no sangue dentro de uma hora. A biodisponibilidade média é superior a 90% e é independente da dose, o que pode produzir uma resposta ao paciente mais previsível. A meia-vida de eliminação da pregabalina varia de 5,5 a 6,7 horas e é independente da administração de doses repetidas.<sup>17,18</sup>

A pregabalina não sofre metabolismo hepático e não está ligada às proteínas plasmáticas. É excretada por via renal e 98% da dose absorvida é excretada inalterada na urina. A eliminação de pregabalina é quase proporcional à depuração da creatinina. A depuração da pregabalina é reduzida em indivíduos com insuficiência renal.<sup>19</sup>

A pregabalina possui efeitos anticonvulsivantes, anti-hiperalgésico e ansiolítico semelhante a gabapentina, entretanto possui um perfil farmacocinético mais favorável. Produz menos efeitos colaterais e possui potência muito superior a gabapentina.

Nos últimos anos, a pregabalina tem sido introduzida como adjuvante no contexto do manejo multimodal da analgesia pós-operatória. Numerosos estudos têm investigado a eficácia e os efeitos adversos da pregabalina em reduzir a DAPO. A pregabalina demonstrou ser um agente valioso em diferentes situações no manejo da dor, incluindo cirurgias odontológicas, de coluna vertebral, urológicas, histerectomias e colecistectomias com diferentes regimes e dosagens, além do efeito bem estabelecido no tratamento da dor neuropática.<sup>20,21</sup>

#### **1.4 Obesidade e cirurgia bariátrica**

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal. Pelos riscos associados, vem sendo considerada um grande problema de saúde pública nos países desenvolvidos. Estima-se que de 2% a 8% dos gastos em tratamentos de saúde em vários países do mundo sejam destinados à obesidade.<sup>22</sup>

A OMS classifica a obesidade baseando-se no Índice de Massa Corporal (IMC) e no risco de mortalidade associada. Assim, considera-se obesidade quando IMC encontra-se acima de 30 kg/m<sup>2</sup>. Quanto à gravidade, a OMS define obesidade grau I quando o IMC situa-se entre 30 e 34,9 kg/m<sup>2</sup>, obesidade grau II quando IMC está entre 35 e 39,9 kg/m<sup>2</sup> e por fim, obesidade grau III quando IMC ultrapassa 40 kg/m<sup>2</sup>.<sup>23</sup>

São candidatos a tratamento cirúrgico (cirurgia bariátrica) os pacientes com IMC > 40kg/m<sup>2</sup> ou com IMC > 35kg/m<sup>2</sup> associado a comorbidades (hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes tipo 2, apneia do sono, entre outras).



Atualmente, diferentes técnicas cirúrgicas são reconhecidas e recomendadas no mundo inteiro, podendo ser realizadas por laparotomia ou laparoscopia. Informações sobre seus resultados e riscos estão disponíveis em importantes publicações médicas científicas e experiências multicêntricas. Estes desfechos vão desde a redução do IMC até o controle da glicemia e níveis pressóricos nestes pacientes.<sup>24</sup>

Essas intervenções classificam-se pelo mecanismo de funcionamento em Cirurgias Restritivas, Cirurgias Mistas (predominantemente disabsortivas e predominantemente restritivas como exemplo de derivações gástricas em “Y de Roux”), com ou sem anel de contenção que são as mais utilizadas atualmente e objeto da abordagem do presente estudo.

A gastroplastia aberta, ainda é uma técnica muito utilizada em diversos serviços em países em desenvolvimento. Consiste em incisão ao nível do apêndice xifoide (abdome superior), e dissecação por planos para abordagem do estômago. Associa-se à técnica, uso de afastadores que podem elevar ainda mais o estímulo álgico pós-operatório.

Mais de 80% dos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos experimentam dor aguda pós-operatória e aproximadamente 75% das pessoas com dor pós-operatória relatam a gravidade como moderada, grave ou intensa.<sup>25</sup> Algumas evidências sugerem que menos de metade dos pacientes submetidos à cirurgia relatam alívio adequado da dor pós-operatória.<sup>26</sup> Poucos trabalhos abordaram até o momento a qualidade de recuperação pós-cirúrgica em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. Um ensaio clínico utilizando uma dose de 100 mg de gabapentina no pré-operatório demonstrou redução dos escores de dor em pacientes submetidos à gastroplastia videolaparoscópica.<sup>26</sup> Estes autores, entretanto não conseguiram demonstrar redução no uso de opioides pelos pacientes. Irvy M et al.<sup>27</sup> estudaram o efeito da administração da melatonina pré-operatória nos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica e evidenciaram melhora dos escores de recuperação pós-anestésica por meio do QoR-15.

Com base na literatura revisada, nosso estudo é o primeiro a avaliar o uso da pregabalina pré-operatória, não apenas para redução dos escores de dor e consumo de opioides, como também para melhoria da qualidade de recuperação anestésica em cirurgias bariátricas abertas utilizando o questionário QoR-40.

## **2 HIPÓTESE**

O uso da pregabalina perioperatória melhora a qualidade de recuperação pós-cirúrgica em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, diminuindo os escores de dor e, conseqüentemente, o consumo de opioides.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Primário**

Avaliar se o uso da pregabalina administrada uma hora antes da cirurgia promove uma melhor recuperação pós-cirúrgica em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica aberta pela aplicação do QoR-40

#### **3.2 Secundários**

Entre os dois grupos de estudo, comparar:

- escores de dor avaliados pela escala numérica visual;
- quantidade de opioide utilizada no pós-operatório;
- as incidências de náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO).

## 4 MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado, duplo cego, placebo, controlado e iniciado após a aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Santo Antônio, Salvador, Bahia (Anexo C). O trabalho foi descrito de acordo com a declaração *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)*. O registro do ensaio clínico foi realizado plataforma de Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos com o identificador: RBR-2g89x8. Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, concordando em participar da pesquisa, 70 pacientes (18 a 64 anos), submetidos à cirurgia bariátrica (gastroplastia aberta), ASA I-III, foram randomizados e incluídos no estudo. Os pacientes foram avaliados e incluídos no estudo de julho a novembro de 2016. Foram excluídos da pesquisa os indivíduos alérgicos à pregabalina; incapazes de compreender a natureza do estudo; portadores de doença renal ou hepática ou se estivessem tomando opioides e / ou antidepressivos cronicamente.

As razões para a exclusão, após a randomização, foram violações de protocolo (pedido do cirurgião ou do paciente). Os indivíduos foram randomizados usando uma tabela gerada por *software* de computador com números aleatórios para receber pregabalina 75 mg ou uma pílula placebo, ambos administrados oralmente 1 hora antes da cirurgia. As cápsulas de cada grupo foram seladas em envelopes opacos numerados de acordo com a tabela de randomização gerada pelo *software* de computador e aberto após a inclusão do paciente no estudo.

Após a chegada à sala de cirurgia, os pacientes foram monitorizados seguindo o padrão da *American Society of Anesthesiologists (ASA)*. Todos os pacientes foram submetidos à anestesia geral após posicionamento adequado e pré-oxigenação. A indução anestésica foi realizada com propofol (2 mg/kg de peso corporal ideal - PCI), sufentanil (0,5 mcg/kg-IBW) e rocurônio (0,5 mg/kg PCI). A anestesia geral foi mantida com anestésico volátil (sevoflurano, uma

Concentração Alveolar Mínima - 1 CAM). Todos os indivíduos receberam 4 mg de dexametasona no início da cirurgia e 4 mg de ondansetron no final da cirurgia para prevenir náuseas e/ou vômitos pós-operatórios. A analgesia intraoperatória incluiu administração intravenosa de 2 g de dipirona associada a 100 mg de cetoprofeno, além de 0,1 mg/kg-PCI de morfina. A ferida operatória foi infiltrada com anestésico local (bupivacaína 0,25%, 20 mL) ao final da cirurgia.

Na unidade de recuperação pós-anestésica (RPA), os pacientes foram avaliados quanto a presença de dor à chegada e em intervalos regulares de 15 minutos utilizando a escala de classificação numérica visual de 0 a 10 (ENV), onde 0 significa que não há dor e 10 é a pior dor imaginável. Os escores foram avaliados com os pacientes em repouso e após o esforço de tosse. O sulfato de morfina (1 a 2 mg IV) foi administrado a cada 15 minutos para manter o escore de dor ENV <4 (1 mg para dor <7/10 e 2 mg para dor ≥7/10). A incidência de náusea foi avaliada nos mesmos intervalos e registrada como presente ou ausente. O número de episódios de vômitos também foi registrado. A alta do RPA foi realizada utilizando-se a escala de Aldrete modificada a cada 15 minutos até que os pacientes preenchessem os critérios de alta (pontuação ≥9). A presença de náuseas e ou vômitos no pós-operatório foi tratada com 10 mg de metoclopramida IV.

Após a alta do sala de recuperação pós-anestésica, a avaliação da dor foi realizada pela equipe de enfermagem da enfermaria a cada 4 horas. Para analgesia no pós-operatório, os pacientes receberam cetoprofeno 100 mg IV a cada 8 horas e dipirona 2 g IV a cada 6 horas. O sulfato de morfina em doses de 1 a 2 mg IV foi utilizado conforme necessário para manter um escore de dor de ENV <4 (1 mg para dor <7/10 e 2 mg para dor ≥7/10).

Os dados perioperatórios coletados incluíram: idade, altura, peso, classificação do estado físico ASA, duração da cirurgia, quantidade total de líquidos IV, pontuação da dor em repouso e após a tosse e quantidade total de morfina na RPA e nas 24 horas após a cirurgia (Apêndice A). A coleta de dados perioperatórios foi realizada por pesquisadores que não estavam envolvidos com o atendimento ao paciente que estavam cegos na alocação do grupo de estudo.

O questionário Quality of Recovery-40 (QoR-40) foi preenchido pelos pacientes 24 horas após o procedimento cirúrgico (Anexos A e B).<sup>28,29</sup> O questionário QoR-40 foi explicado a todos os pacientes e revisado cuidadosamente para promover uma compreensão precisa de todas as questões. O questionário avalia 5 componentes da recuperação do paciente: conforto físico (12 questões), independência física (5 questões), estado emocional (9 questões), suporte psicológico (7 perguntas) e dor (7 perguntas). A soma dos componentes individuais gera uma pontuação agregada. As pontuações QoR-40 globais variam de 40 a 200, representando, muito ruim à excelente qualidade de recuperação. Esta ferramenta já havia sido previamente validada para a língua portuguesa.<sup>5,30</sup>

O desfecho primário do estudo foi a pontuação agregada no QoR-40 após 24 horas da cirurgia. O tamanho de amostra com 25 pacientes por grupo foi calculado para atingir 90% de poder para detectar uma diferença de 10 pontos nos escores do QoR-40 agregados para os dois grupos de estudo a serem comparados usando um desvio padrão de 12 pontos. Uma diferença de 10 pontos representa uma melhoria de 15% na qualidade da recuperação pós-anestésica com base em valores previamente relatados com QoR-40 após anestesia e cirurgia.<sup>31</sup> Um desvio padrão de 12 pontos está em conformidade com estudos prévios já publicados.<sup>32</sup> Para compensar as perdas, 70 indivíduos foram randomizados em um dos dois grupos.

#### 4.1 Análise estatística

Os testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov foram utilizados para testar se as hipóteses eram de distribuição normal. Dados distribuídos continuamente foram apresentados como média (DP-desvio padrão) e foram avaliados com o teste *t Student*. Os dados sem distribuição normal e ordinais foram reportados como mediana (IRQ-intervalo interquartil) e avaliados usando o teste de Mann-Whitney U.<sup>33,34</sup> As variáveis categóricas foram apresentadas como porcentagens e avaliados com teste de Fisher.

Uma correlação não paramétrica entre o consumo de opioides e qualidade global de recuperação foi realizada com o coeficiente de correlação Spearman rho. O critério para a rejeição da hipótese nula foi um valor  $P < 0,05$  para o resultado primário. Para os resultados secundários, foi utilizado um valor de  $P < 0,001$ , para reduzir o erro do tipo I. A análise estatística foi realizada utilizando o *software R Project for Statistical Computing*, versão 3.3.1 (Copyright (C) 1989, 1991 Free Software Foundation, Inc.).



## 5 RESULTADOS

A figura 3 mostra o diagrama com os detalhes da condução do estudo. Os pacientes foram alocados no ensaio clínico no período de julho de 2016 a novembro de 2016. Setenta indivíduos foram randomizados e 60 completaram o estudo. Houve 4 violações do protocolo no grupo de pregabalina (pacientes tratados com tramadol) e 6 violações do protocolo no grupo de controle.

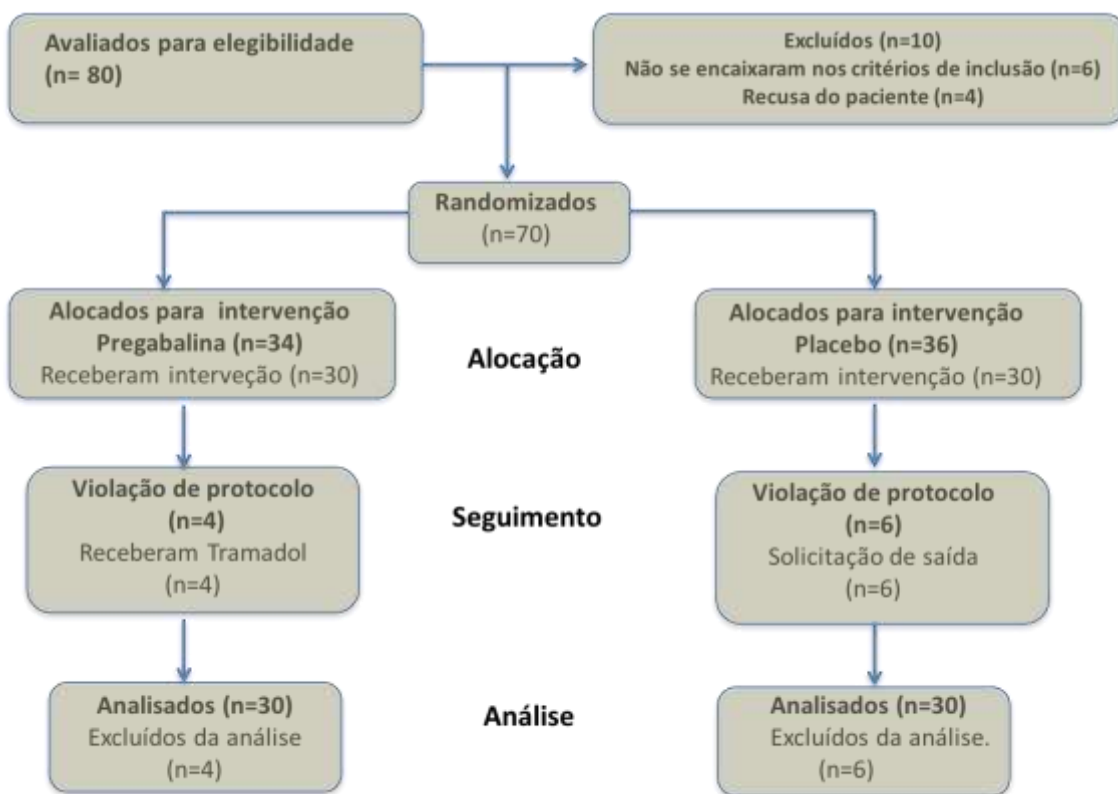


Figura 3 – Fluxograma de participação dos pacientes no estudo.

Não houve diferença nas características demográficas e nos dados cirúrgicos entre os dois grupos conforme a tabela 1. A maioria dos pacientes estudados eram do sexo feminino, apresentavam ao menos uma comorbidade e já tinham se submetido a cirurgias prévias.

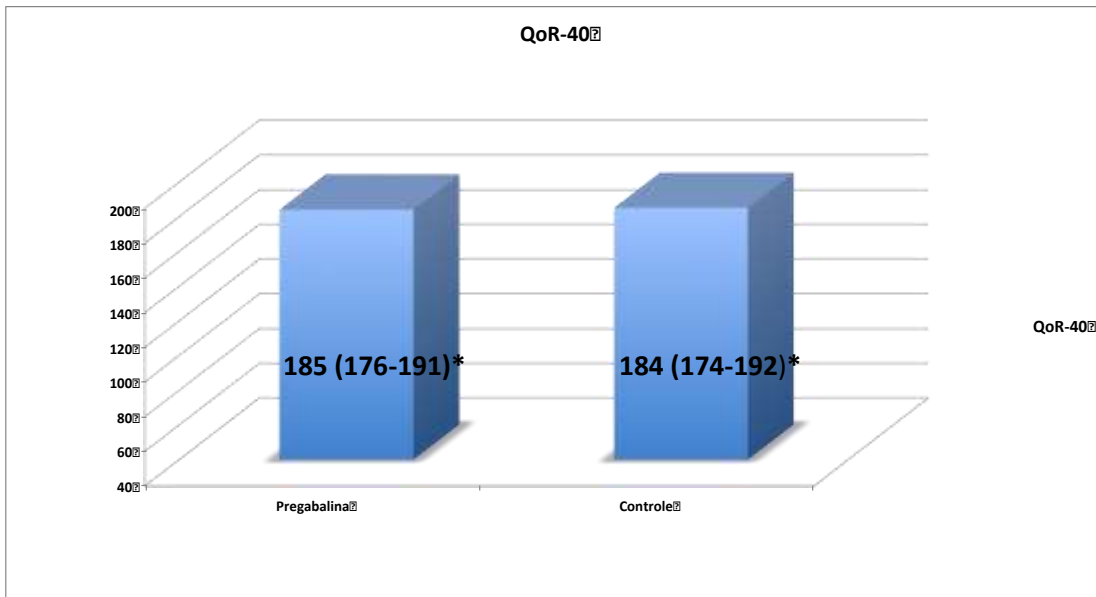
**Tabela 1** – Dados demográficos conforme grupo de intervenção

VARIÁVEL	CONTROLE (n=30)	PREGABALINA (n=30)	p
Idade (anos)*	38 (32 - 47)	35 (29 - 39)	0,139
Peso (Kg)*	110 (105 - 119)	110 (101 - 125)	0,695
Altura (cm)*	165 (161 - 168)	162 (157 - 167)	0,182
IMC*	40,6 (39,2 - 43,0)	41,1 (39,4 - 47,1)	0,344
Gênero masculino†	5 (16,7%)	2 (6,7%)	0,424
Doença associada†	22 (73,3%)	18 (60,0%)	0,273
HAS	17 (56,7%)	11 (36,7%)	0,121
DM	4 (13,3%)	7 (23,3%)	0,506
Esteatose hepática	2 (6,7%)	4 (13,3%)	0,671
Outros	22 (73,3%)	18 (60,0%)	0,273
Estado Físico (ASA) †			0,331
I	1 (3,3%)	2 (6,7%)	
II	25 (83,3%)	27 (90,0%)	
III	4 (13,3%)	1 (3,3%)	
Tabagismo†	2 (6,7%)	0 (0,0%)	0,492
Cirurgia prévia†	24 (80,0%)	24 (80,0%)	1,000
Cirurgia abdominal prévia†	18 (60,0%)	19 (63,3%)	0,791
Duração da cirurgia (minutos)*	107 (95 - 125)	117 (88 - 128)	0,761
Volume de fluido no intraoperatório*	1500 (1500 - 2000)	1500 (1500 - 1500)	0,875
Intercorrência no intraoperatório†	2 (6,7%)	1 (3,3%)	1,000

\* Valores expressos em mediana, 1º e 3º quartis

† Variáveis expressas em frequências absoluta e relativa

Não houve diferença na qualidade da recuperação pós-operatória medida pelo QoR40, entre os grupos controle e pregabalina (Figura 4). A mediana dos valores do QoR-40 (IQR) para o grupo pregabalina foi 185 (176 - 191) e 184 (174-192) no grupo placebo (P = 0,959). Não houve diferença no tempo de hospitalização entre os dois grupos como evidenciado na tabela 2.



**Figura 4** - Qualidade recuperação mensurada pelo QoR-40 entre grupos controle e pregabalina.

\* Valores expressos em mediana e quartis.

QoR40 – Questionário Quality of Recovery com 40 perguntas de cinco pontos cada sobre a qualidade da recuperação pós-anestésica. Valores maiores descrevem maior grau de satisfação.

**Tabela 2** – Qualidade de recuperação mensurada pelo QoR40 (40 a 200) e tempo de internamento conforme grupo de intervenção

VARIÁVEL	CONTROLE	PREGABALINA	p
QoR40	184 (174 - 192)	185 (176 - 191)	0,959
Tempo de internamento (dias)	3 (3 - 3)	3 (3 - 3)	1,000

\* Valores expressos em mediana e quartis

QoR40 – Questionário Quality of Recovery com 40 perguntas de cinco pontos cada sobre a qualidade da recuperação pós-anestésica. Valores maiores descrevem maior grau de satisfação.

A avaliação entre subcomponentes individuais do QoR-40 são apresentadas na tabela 3. Não houve diferença entre os domínios do QoR-40 entre os grupos placebo e pregabalina, avaliados pela aplicação do questionário 24 horas após a cirurgia.

**Tabela 3** - Subcomponentes do questionário QoR-40 por grupos de estudo avaliados 24h após a cirurgia

Variáveis	Placebo n=30			Pregabalina n=30			p
	Mediana	1º quartil	3º quartil	Mediana	1º quartil	3º quartil	
<b>Conforto físico</b>	54,00	49,75	58,00	53,50	50,75	57,00	0,64
<b>Independência Física</b>	25,00	24,00	25,00	25,00	23,00	25,00	0,43
<b>Suporte</b>	35,00	31,50	35,00	35,00	32,00	35,00	0,63
<b>Estado emocional</b>	40,50	33,75	45,00	42,00	36,75	44,00	0,57
<b>Dor</b>	33,50	31,00	34,00	33,50	32,00	35,00	0,51

\* Valores expressos em mediana, 1º e 3º quartis.

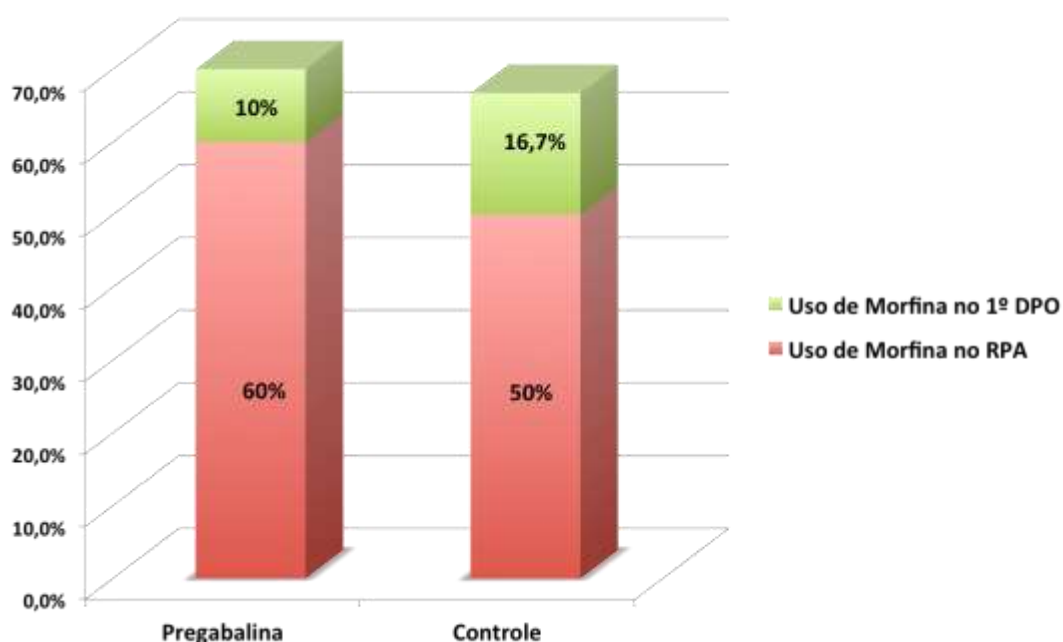
Não houve diferença significativa nos escores de dor entre os grupos de pregabalina e placebo em repouso e após a tosse em todos os momentos avaliados, como evidenciado na tabela 4.

**Tabela 4** - Ocorrência de dor no pós-operatório avaliada pela Escala Numérica Visual (0 a 10) em repouso e após estímulo (tosse) conforme grupo de intervenção

MOMENTO	CONTROLE (n=30)	PREGABALINA (n=30)	p
Final da cirurgia	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0,712
Admissão na RPA sem estímulo	0 (0 - 4)	1 (0 - 5)	0,310
Admissão na RPA com a indução de tosse	0 (0 - 4)	1 (0 - 6)	0,261
Após 1 hora de RPA sem estímulo	4 (0 - 6)	4 (2 - 5)	0,869
Após 1 hora de RPA com indução de tosse	4 (1 - 7)	4 (2 - 6)	0,835
Após 24 horas da cirurgia sem estímulo	1 (0 - 4)	0 (0 - 2)	0,105
Após 24 horas da cirurgia com indução de tosse	3 (1 - 4)	3 (0 - 4)	0,154

\* Valores expressos em mediana, 1º e 3º quartis  
RPA – Recuperação pós-anestésica

Da mesma forma, não houve redução no consumo total de opioides (Figura 5). Não se evidenciou diferenças com significância estatística tanto na unidade de cuidados pós-anestésico (RPA) quanto no período de internação após 24 horas na enfermaria, conforme a tabela 5. A maioria dos paciente do grupo pregabalina utilizou morfina no RPA. Não houve diferença no tempo de permanência no RPA entre os grupos avaliados.



**Figura 5.** Consumo de Morfina no pós-operatório conforme grupo de intervenção.

**Tabela 5 -** Consumo de morfina no pós-operatório conforme grupo de intervenção

MOMENTO	CONTROLE (n=30)	PREGABALINA (n=30)	p
Uso de morfina na RPA*	15 (50,0%)	18 (60,0%)	0,436
Tempo até uso de morfina na RPA(minutos)†	25 (10 - 30)	15 (9 - 31)	0,674
Dose total de morfina na RPA†	1 (0 - 7)	2 (0 - 4)	0,841
Uso de morfina no 1º DPO após alta da RPA*	5 (16,7%)	3 (10,0%)	0,706
Dose total de morfina no 1º DPO após alta da RPA†	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0,430
Tempo total na RPA (minutos) †	62 (60 - 110)	67 (60 = 106)	0,957

\* Valores expressos em frequência absoluta e relativa

† Valores expressos em mediana e quartis

RPA – Recuperação pós-anestésica DPO – Dia pós-operatório

O tempo total para a alta da RPA não foi reduzido pelo uso de pregabalina quando comparado ao grupo controle, os valores para os pacientes do grupo pregabalina foram de 67 (60-106) minutos contra 62 (60-110) no grupo placebo ( $P = 0,95$ ). Não houve diferença significativa na presença de náuseas e vômitos entre o grupo pregabalina em comparação com o grupo placebo, dados mostrados na tabela 6. O dobro dos pacientes do grupo pregabalina apresentou náusea e vômitos no dia subsequente à cirurgia, dados sem significância estatística.

**Tabela 6** - Ocorrência de náusea e vômitos no pós-operatório conforme grupo de intervenção

MOMENTO	CONTROLE (n=30)	PREGABALINA (n=30)	p
Náusea na RPA	10 (33,3%)	12 (40,0%)	0,592
Vômito na RPA	0 (0,0%)	2 (6,7%)	0,492
Náusea no 1º DPO	6 (20,0%)	12 (40,0%)	0,158
Vômito no 1º DPO	3 (10,0%)	6 (20,0%)	0,472

\* Valores expressos em frequência absoluta e relativa.

RPA – Recuperação pós-anestésica      DPO – Dia pós-operatório.

## 6 DISCUSSÃO

Em nosso estudo, não encontramos diferença na qualidade de recuperação pós-operatória, utilizando questionário QoR-40, após o uso de uma única dose de 75 mg de pregabalina por via oral, administrada 1 hora antes da cirurgia bariátrica, em comparação com o placebo. Não houve diferenças significativas nos escores de dor entre os grupos de pregabalina e placebo em repouso e após a tosse em todos os momentos avaliados. Do mesmo modo, não houve redução no consumo total de opioides (morfina), tanto na unidade de cuidados pós-anestesia (RPA), quanto no período de internação de 24 horas na enfermaria.

Estudos anteriores que avaliaram a dor aguda pós-operatória demonstraram efeito benéfico da pregabalina oral pré-operatória na redução da dor após a cirurgia e na diminuição no consumo de opioides. Kim SY et al.<sup>35</sup> evidenciaram que a administração pré-operatória de pregabalina (75 mg, duas vezes por dia) teve fácil aplicabilidade, foi segura e efetiva na redução da dor pós-operatória em pacientes submetidos à mastectomia. Alimian M et al.<sup>36</sup> mostraram que uma dose única de 300 mg de pregabalina, uma hora antes da dacriocistorinostomia (DCA), pôde, de forma efetiva, reduzir a intensidade da dor e também reduzir a quantidade de opioides necessários para analgesia. Neste trabalho, observou-se também a redução da incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios.

Mishriky BM et al.<sup>37</sup> em revisão sistemática e meta-análise, mostraram que a pregabalina melhorou a analgesia pós-operatória em comparação com o placebo às custas do aparecimento de efeitos adversos como aumento da sedação e distúrbios visuais, principalmente quando utilizadas doses repetidas ou acima de 100 mg.<sup>37</sup>

A administração de pregabalina para aliviar a dor pós-operatória nas cirurgias laparoscópicas tem sido relatada em vários estudos. Agarwal et al.<sup>38</sup> utilizaram a dose de 150 mg de pregabalina uma hora antes da cirurgia em

pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica sob anestesia geral visando alívio a dor. Embora neste ensaio clínico, os pacientes tenham usado fentanil via PCA intravenoso em ambos os grupos, a intensidade da dor foi significativamente menor no grupo que recebeu a pregabalina do que no grupo controle. Torna-se importante ressaltar que, neste ensaio clínico os pacientes não receberam nada além do PCA de fentanil como estratégia analgésica pós-operatória.

Um ensaio clínico randomizado, realizado com pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio também mostrou redução nos escores de dor, consumo de opioide (tramadol), com uso de pregabalina nas doses de 150 mg duas horas antes da cirurgia e 75 mg em duas tomadas diárias por dois dias subsequentes à cirurgia. Neste estudo, os autores não evidenciaram aumento dos efeitos colaterais do uso da pregabalina e, também não conseguiram demonstrar redução na incidência de dor crônica no modelo estudado.<sup>39</sup> Quando comparados ao nosso trabalho, a grande diferença entre os estudos que mostraram melhoria dos escores de dor e consumo de opioides no pós-operatório é que, na quase totalidade dos ensaios clínicos, os autores não utilizaram abordagem multimodal para analgesia pós-operatória sistemática ou usaram apenas opioide de resgate venoso. Outro aspecto a salientar é que nenhum dos estudos publicados, aplicou a ferramenta QoR-40, utilizado no ensaio em questão, já validado e muito utilizado em trabalhos que testaram outras medicações para avaliar qualidade de recuperação pós-cirúrgica.<sup>6, 27</sup>

Alguns estudos também investigaram a ação da pregabalina na redução da dor crônica pós-operatória.<sup>35</sup> Burke e Shorten<sup>40</sup> mostraram que pacientes submetidos à discectomia lombar, que utilizaram pregabalina no perioperatório apresentaram menor incidência de dor crônica após 3 meses de acompanhamento, bem como melhora da capacidade funcional.

Existem, no entanto, outros autores que investigaram a eficácia analgésica pós-operatória da pregabalina e encontraram resultados variáveis.<sup>41,42</sup> Paech MJ et al.<sup>43</sup> mostraram que uma única dose pré-operatória de 100 mg de pregabalina não reduziu a dor aguda e não melhorou a



recuperação após cirurgias uterinas. Os autores atribuíram o resultado à possível dose subterapêutica de pregabalina administrada, bem como o tipo de cirurgia e mecanismo de dor.<sup>43</sup> Outro ensaio clínico avaliando pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica, não mostrou benefício com o uso de pregabalina perioperatória para redução da dor referida na região do ombro.<sup>44</sup>

Uma meta-análise publicada em 2011 mostrou que a administração de pregabalina não resulta em redução da dor nas primeiras 24 horas após a cirurgia. No entanto, as doses de opioides diminuíram sensivelmente durante o período de 24 horas após a cirurgia, no grupo de pacientes que recebeu pregabalina.<sup>45</sup>

Os achados de nosso trabalho são também corroborados pelos resultados de três ensaios clínicos com diferentes tipos de cirurgia, que mostraram que a pregabalina perioperatória não teve efeito benéfico sobre os escores de dor pós-operatória após o reparo eletivo da hérnia inguinal; artroplastia total de joelho eletiva (TKA) e cirurgias ginecológicas<sup>46</sup>. Este estudo utilizou doses de pregabalina entre 150-300 mg, em tomada única antes da cirurgia e avaliou modelos cirúrgicos com grande potencial algico.

Em nosso estudo, não encontramos efeito analgésico pós-operatório com diferença significativa bem como não evidenciamos melhoria da qualidade de recuperação pós-cirúrgica com administração de uma única dose de 75 mg de pregabalina, por via oral, 1 hora antes da cirurgia bariátrica. Não evidenciamos também, diferenças entre os grupos, mesmo quando avaliados os subcomponentes ou domínios do QoR-40 separadamente. Estes resultados podem ser atribuídos ao uso de uma forte estratégia analgésica multimodal utilizada, resultado compatível com outros estudos na literatura.<sup>42</sup>

Demonstrou-se que altas doses de dexametasona sistêmica (0,1 mg/kg) podem melhorar a analgesia pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia ambulatorial sob anestesia geral.<sup>47,48</sup> Os pacientes, no presente estudo, receberam dexametasona venosa (4 mg) para profilaxia de náuseas e vômitos. É possível que a administração concomitante de dexametasona sistêmica possa

ter tido um efeito analgésico paralelo como descrito por Waldron NH et al.<sup>49</sup> que estudaram dor pós-operatória.

Por outro lado, alguns estudos também mostraram que o uso de dexametasona, na dose de 4 mg, não reduziu a dor pós-operatória em pacientes submetidos à mastectomia.<sup>50,51</sup>

As limitações ao nosso estudo incluem o uso de forte estratégia analgésica multimodal que incluiu medicamentos anti-inflamatórios, opioides e infiltração cirúrgica com anestésico local, que podem ter contribuído para a redução da incidência geral de dor pós-operatória, dificultando a detecção de diferenças na qualidade de recuperação entre os dois grupos. Ressalta-se ainda que o fato dos pacientes estudados terem sido submetidos à cirurgia via laparotomia em abdome superior, com alto potencial algico no pós-operatório, sem administração de bloqueios regionais, justificam a estratégia analgésica utilizada em nosso trabalho. Além disso, podemos atribuir a falha do nosso estudo para demonstrar a melhora na qualidade da recuperação pós-operatória à possível dose subterapêutica da pregabalina utilizada no estudo. Estes resultados estão de acordo com outros estudos publicados com pregabalina para melhorar a dor pós-operatória.<sup>42-43,52</sup> No entanto, doses mais elevadas de pregabalina (>300 mg) foram associadas a maior incidência de efeitos colaterais, como tonturas e sonolência, apesar da evidência de redução do consumo de opioides no pós-operatório.<sup>53-54</sup>

A despeito dos nossos resultados não terem evidenciado efeito protetor do uso da pregabalina no pré-operatório com relação à dor ou consumo de opioides, vale ressaltar que o estudo em questão foi o único que relatou o uso da pregabalina perioperatória utilizando o questionário QoR-40, com o objetivo de avaliar o aspecto mais amplo da qualidade de recuperação anestésica e não apenas a dor aguda pós-operatória, como em trabalhos prévios.<sup>38,54</sup>

Não seguimos os pacientes após alta hospitalar para avaliar persistência ou reaparecimento da dor. Portanto, não foi possível avaliar o efeito da pregabalina na dor crônica.

Outras limitações de nosso estudo podem ser consideradas, dentre elas: a indisponibilidade do método de analgesia controlada pelo paciente (PCA), que, possivelmente, traria mais qualidade na analgesia; uso de dose única da pregabalina de 75 mg e curto seguimento dos pacientes com a não avaliação do QoR-40 após 48 horas de cirurgia.

## 7 CONCLUSÕES

Em nosso estudo concluímos que:

- o uso da pregabalina antes da cirurgia não traz melhoria na qualidade de recuperação pós-operatória avaliada pelo QoR-40, tanto no escore global quanto nos subdomínios do questionário;
- uma única dose pré-operatória de 75 mg de pregabalina em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica aberta não melhora o controle da dor pós operatória;
- não se evidencia redução do consumo de opioides com uso da pregabalina pré-operatória quando comparado ao grupo placebo;
- não há redução na incidência de náuseas ou vômitos no pós-operatório após uso da pregabalina.

Outros ensaios clínicos são necessários para definir a dose efetiva e a duração do regime perioperatório de pregabalina, a fim de determinar os benefícios potenciais na qualidade de recuperação anestésica nesses pacientes.

## 8 REFERÊNCIAS

1. Lee A, Lum ME. Measuring anaesthetic outcomes. *Anaesth Intensive Care*. 1996;24(6):685-93.
2. Myles PS, Bs MB, Hunt JO, Nightingale CE, Fletcher H, Beh T, et al. Development and psychometric testing of a quality of recovery score after general anesthesia and surgery in adults. *Anesth Analg*. 1999;88(1):83-90.
3. Myles PS, Weitkamp B, Jones K, Melick J, Hensen S. Validity and reliability of a postoperative quality of recovery score: the QoR-40. *Br J Anaesth*. 2000;84(84):11-5.
4. Guyatt GH, Cook DJ. Health status, quality of life, and the Individual. *JAMA* 1994 Aug 24;272(8):630-1.
5. Moro ET, Leme FCO, Noronha BR, Saraiva GFP, de Matos Leite NV, Navarro LHC. Quality of recovery from anesthesia of patients undergoing balanced or total intravenous general anesthesia. Prospective randomized clinical trial. *J Clin Anesth*. 2016 Dec;35:369-75.
6. Castro-Alves LJ, Oliveira De Medeiros ACP, Neves SP, Carneiro De Albuquerque CL, Modolo NS, De Azevedo VL, et al. Perioperative duloxetine to improve postoperative recovery after abdominal hysterectomy: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg*. 2016;122(1):98-104.
7. Lee W-K, Kim M-S, Kang S-W, Kim S, Lee J-R. Type of anaesthesia and patient quality of recovery: a randomized trial comparing propofol-remifentanil total i.v. anaesthesia with desflurane anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2015 Apr 1;114(4):663-8.
8. Brennan TJ. Pathophysiology of postoperative pain. *Pain*. 2011 March;152(3 Suppl):S33-S40.
9. Pogatzki EM, Gebhart GF, Brennan TJ. Characterization of Delta- and C-fibers innervating the plantar rat hindpaw one day after an incision. *J Neurophysiol*. 2002;87(2):721-31.
10. Carvalho B, Clark DJ, Angst MS. Local and systemic release of cytokines, nerve growth factor, prostaglandin E2, and substance P in incisional wounds and serum following cesarean delivery. *J Pain*. 2008 Jul;9(7):650-7.

11. Sahbaie P, Li X, Shi X, Clark JD. Roles of Gr-1+ Leukocytes in Postincisional Nociceptive Sensitization and Inflammation. *Anesthesiology*. 2012 Sep;117(3):602-12.
12. Dahl JB, Mathiesen O, Møiniche S. "Protective premedication": An option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004Oct;48(9):1130-6.
13. Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain*. 1988Jun;33(3):289-90.
14. Dauri M, Faria S, Gatti A, Celidonio L, Carpenedo R, Sabato AF. Gabapentin and pregabalin for the acute post-operative pain management. A systematic-narrative review of the recent clinical evidences. *Curr Drug Targets*. 2009;10(8):716-33.
15. Winfield JB. Fibromyalgia. *ACP Medicine*. 2010;1-14.
16. Arikath J, Campbell KP. Auxiliary subunits: essential components of the voltage-gated calcium channel complex. *Curr Opin Neurobiol*. 2003;13(3):298-307.
17. Gajraj NM. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. *Anesth Analg*. 2007;105:1805-15.
18. Bafna U, Rajarajeshwaran K, Khandelwal M, Verma AP. A comparison of effect of preemptive use of oral gabapentin and pregabalin for acute post-operative pain after surgery under spinal anesthesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2014;30(3):373-7.
19. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia*. 2004;45(Suppl 6):13-8.
20. Kim SY, Song JW, Park B, Park S, An YJ, Shim YH. Pregabalin reduces post-operative pain after mastectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(3):290-6.
21. Fawzi HM, El-Tohamy S. Effect of perioperative oral pregabalin on the incidence of post-thoracotomy pain syndrome. *Ain-Shams J Anaesthesiol*. 2014;7(2):143-7.
22. Noria SF, Grantcharov T. Biological effects of bariatric surgery on obesity-related comorbidities. *Can J Surg*. 2013;56(1):47-57.

23. Abd Elrazek MA, Abduh Elsayed Mohamed Elbanna AE, Bilasy SE. Medical management of patients after bariatric surgery: Principles and guidelines. *World J Gastrointest Surg.* 2014;6(11):220-8.
24. Hassani V, Pazouki A, Nikoubakht N, Chaichian S, Sayarifard A, Shakib Khankandi A. The effect of gabapentin on reducing pain after laparoscopic gastric bypass surgery in patients with morbid obesity: a randomized clinical trial. *Anesth Pain Med.* 2015;5(1):e22372.
25. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Commi. *J Pain.* 2016;17(2):131-57.
26. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative Pain Experience: Results from a National Survey Suggest Postoperative Pain Continues to Be Undermanaged. *Anesth Analg.* 2003 Aug;97(2):534-40.
27. Ivry M, Goitein D, Welly W, Berkenstadt H. Melatonin premedication improves quality of recovery following bariatric surgery – a double blind placebo controlled prospective study. *Surg Obes Relat Dis.* 2017 Mar;13(3):502-6.
28. Myles PS, Weitkamp B, Jones K, Melick J, Hensen S. Validity and reliability of a postoperative quality of recovery score: the QoR-40. *Br J Anaesth.* 2000;84(1):11-5.
29. Gornall BF, Myles PS, Smith CL, Burke JA, Leslie K, Pereira MJ, et al. Measurement of quality of recovery using the QoR-40: a quantitative systematic review. *Br J Anaesth.* 2013 Aug 1;111(2):161-9.
30. Eduardo AHA, dos Santos CB, Carvalho AMP, Carvalho EC. Validação da versão brasileira do questionário Quality of Recovery - 40 Itens *Acta Paul Enferm.* 2016;29(3):253-9.
31. Mijderwijk H, van Beek S, Klimek M, Duivenvoorden HJ, Grüne F, Stolker RJ. Lorazepam does not improve the quality of recovery in day-case surgery patients: a randomised placebo- controlled clinical trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30:743-51.

32. Castro-Alves LJS, De Azevedo VLF, De Freitas Braga TF, Goncalves AC, De Oliveira GS. The effect of neuraxial versus general anesthesia techniques on postoperative quality of recovery and analgesia after abdominal hysterectomy: A prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg*. 2011;113(6):1480-6.
33. Divine G, Norton HJ, Hunt R, Dienemann J. A Review of Analysis and Sample Size Calculation Considerations for Wilcoxon Tests. *Anesth Analg*. 2013 Sep;117(3):699-710.
34. Dexter F. Wilcoxon-Mann-Whitney test used for data that are not normally distributed. *Anesth Analg*. 2013 Sep;117(3):537-8.
35. Kim SY, Song JW, Park B, Park S, An YJ, Shim YH. Pregabalin reduces post-operative pain after mastectomy: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011 Mar;55(3):290-6.
36. Alimian M, Imani F, Hassani V, Rahimzadeh P, Sharifian M, Safari S. Effects of single-dose pregabalin on postoperative pain in dacryocysto- rhinostomy surgery. *Anesth Pain Anesth Pain*. 2012;2(2):72-6.
37. Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2015;114(1):10-31.
38. Agarwal A, Gautam S, Gupta D, Agarwal S, Singh PK, Singh U. Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth*. 2008;101(5):700-4.
39. Joshi SS, Jagadeesh AM. Efficacy of perioperative pregabalin in acute and chronic post-operative pain after off-pump coronary artery bypass surgery: A randomized, double-blind placebo controlled trial. *Ann Card Anaesth*. 2013 Jul-Sep;16(3):180-5.
40. Burke SM, Shorten GD. Perioperative pregabalin improves pain and functional outcomes 3 months after lumbar discectomy. *Anesth Analg*. 2010 Apr 1;110(4):1180-5.
41. Park SS, Kim DH, Nam IC, Lee IH, Hwang JW. The effectiveness of pregabalin for post-tonsillectomy pain control: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2015 Feb 23;10(2): e0117161.



42. Jokela R, Ahonen J, Tallgren M, Haanpää M, Korttila K. Premedication with pregabalin 75 or 150 mg with ibuprofen to control pain after day-case gynaecological laparoscopic surgery. *Br J Anaesth*. 2008;100(6):834-40.
43. Paech MJ, Goy R, Chua S, Scott K, Christmas T, Doherty DA. A randomized, placebo-controlled trial of preoperative oral pregabalin for postoperative pain relief after minor gynecological surgery. *Anesth Analg*. 2007; Nov;105(5):1449-53.
44. Chang SH, Lee HW, Kim HK, Kim SH, Kim DK. An evaluation of perioperative pregabalin for prevention and attenuation of postoperative shoulder pain after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*. 2009;109(4):1284-6.
45. Zhang J, Ho K-Y, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2011 Apr;106(4):454-62.
46. Singla NK, Chelly JE, Lionberger DR, Gimbel J, Sanin L, Sporn J, et al. Pregabalin for the treatment of postoperative pain: results from three controlled trials using different surgical models. *J Pain Res*. 2014 Dec 23;8:9-20.
47. De Oliveira GS Jr, Ahmad S, Fitzgerald PC, Marcus RJ, Altman CS, Panjwani AS, et al. Dose ranging study on the effect of preoperative dexamethasone on postoperative quality of recovery and opioid consumption after ambulatory gynaecological surgery. *Br J Anaesth*. 2011 Sep;107(3):362-71.
48. Shah SA, Khan I, Shah HS. Effectiveness of submucosal dexamethasone to control postoperative pain & swelling in apicectomy of maxillary anterior teeth. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2011 Jul;5(2):156-65.
49. Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, Allen TK, Habib AS. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2013 Feb;110(2):191-200.
50. Gómez-Hernández J, Orozco-Alatorre AL, Domínguez-Contreras M, Ocegüera-Villanueva A, Gómez-Romo S, Alvarez Villaseñor AS, et al. Preoperative dexamethasone reduces postoperative pain, nausea and vomiting following mastectomy for breast cancer. *BMC Cancer*. 2010 Dec 23;10:692-8.

51. Fujii Y, Nakayama M. Reduction of postoperative nausea and vomiting and analgesic requirement with dexamethasone in women undergoing general anesthesia for mastectomy. *Breast J.* 2007 Nov-Dec;13(6):564-7.
52. Alimian M, Imani F, Faiz SH-R, Pournajafian A, Navadegi SF, Safari S. Effect of oral pregabalin premedication on post-operative pain in laparoscopic gastric bypass surgery. *Anesth Pain Med.* **2012** Summer;2(1):12-6.
53. Jokela R, Ahonen J, Tallgren M, Haanpää M, Korttila K. A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy. *Pain.* 2008 Jan;134(1):106-12.
54. Kim SY, Jeong JJ, Chung WY, Kim HJ, Nam K-H, Shim YH. Perioperative administration of pregabalin for pain after robot-assisted endoscopic thyroidectomy: a randomized clinical trial. *Surg Endosc.* 2010 Nov 8;24(11):2776–81.

## Apêndice A

**Formulário de coleta de dados****Dados demográficos**

Numero no estudo \_\_\_\_\_

Idade \_\_\_\_\_

Altura \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

Comorbidades : \_\_\_\_\_

ASA I II III IV

Medicações : \_\_\_\_\_

Cirurgias Prévias: \_\_\_\_\_

Mallampati: I II III IV

**Dados intra-operatórios**

Duração da cirurgia \_\_\_\_\_

Fluidos IV \_\_\_\_\_

Dor (0-10) no final da cirurgia \_\_\_\_\_

VAD? SIM \_\_\_\_\_ Não \_\_\_\_\_

Intercorrências:

**Dados pós-operatórios** Hora de chegada no CRPA: \_\_\_\_\_

**Escala numérica de dor(END) (0-10)**

chegada na SRA Repouso \_\_\_\_\_ Tosse \_\_\_\_\_

END 1 hora repouso \_\_\_\_\_ tosse \_\_\_\_\_

Tempo de requisição de medicamento para dor(min) desde a chegada no SRA)

Náusea na SRA Sim Não

Vômito na SRA Sim não quantos episódios \_\_\_\_\_

Total de morfina consumida no SRA \_\_\_\_\_

Tempo de alta do SRA( Critério de Aldrete >8)

minutos \_\_\_\_\_

**Dados 24 horas após cirurgia**

VAS 24 Hrs VAS repouso \_\_\_\_\_ VAS tosse \_\_\_\_\_

Total de morfina consumida 24 horas(mg) \_\_\_\_\_

QoR40 24 horas \_\_\_\_\_

Náusea (24 hrs) sim Não

Vômito Sim Não , se sim como resposta , quantos \_\_\_\_\_

Data do Internamento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Data da alta hospitalar: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

## Anexo A

Quality of Recovery-40 (QoR-40) (versão em português)

Nº:

Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

## Parte A

## Como Você se sentiu nas últimas 24 horas?

Situações	Nunca	As vezes	Geralmente	A maioria do tempo	Todo tempo
<b>Conforto</b>					
Capaz de respirar normal	1	2	3	4	5
Dormiu bem	1	2	3	4	5
Consegue comer	1	2	3	4	5
Sente-se descansado	1	2	3	4	5
<b>Emoções</b>					
Tem um sentimento de bem estar	1	2	3	4	5
Se sente no controle	1	2	3	4	5
Se sente confortável	1	2	3	4	5
<b>Independência</b>					
Tem a fala normal	1	2	3	4	5
E capaz de se lavar, escovar os dentes, se barbear	1	2	3	4	5
Capaz de cuidar da aparência	1	2	3	4	5
Capaz de escrever	1	2	3	4	5
Capaz de fazer atividades normais	1	2	3	4	5
<b>Suporte</b>					
Capaz de se comunicar com o médico	1	2	3	4	5
Capaz de se comunicar com amigos, família	1	2	3	4	5
Capaz de se comunicar com enfermeira	1	2	3	4	5
Tem tido suporte de amigos/família	1	2	3	4	5
Tem tido suporte da enfermeira	1	2	3	4	5
E capaz de entender instruções	1	2	3	4	5

**Parte B**

**Você teve alguma das seguintes características nas últimas 24 horas?**

	Nunca	As vezes	geralmente	A maioria das vezes	Todo tempo
<b>Conforto</b>					
Náusea	5	4	3	2	1
Vômito	5	4	3	2	1
Quase vomitando	5	4	3	2	1
Sente cansado	5	4	3	2	1
Tem tremores	5	4	3	2	1
Tem calafrios	5	4	3	2	1
Sente frio	5	4	3	2	1
Sente tontura	5	4	3	2	1
<b>Emoções</b>					
Teve pesadelos	5	4	3	2	1
Sente ansiedade	5	4	3	2	1
Sente raiva	5	4	3	2	1
Sente depressão	5	4	3	2	1
Sente solidão	5	4	3	2	1
Tem dificuldade para dormir	5	4	3	2	1
<b>Suporte</b>					
Sente-se confuso	5	4	3	2	1
<b>Dor</b>					
Dor moderada	5	4	3	2	1
Dor intensa	5	4	3	2	1
Dor de cabeça	5	4	3	2	1
Dor muscular	5	4	3	2	1
Dor nas costas	5	4	3	2	1
Dor na garganta	5	4	3	2	1
Dor na boca	5	4	3	2	1

## Anexo B

## Quality of Recovery-40 (QoR-40) – versão em inglês

## Parte A

Date: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

## How have you been feeling in the last day? (Circle one)

COMFORT	None of the time	Some of the time	Usually	Most of the time	All of the time
<b>COMFORT</b>					
<i>Able to breathe easily</i>	1	2	3	4	5
<i>Have had a good sleep</i>	1	2	3	4	5
<i>Been able to enjoy food</i>	1	2	3	4	5
<i>Feel rested</i>	1	2	3	4	5
<b>EMOTIONS</b>					
<i>Have a feeling of general well-being</i>	1	2	3	4	5
<i>Feeling in control</i>	1	2	3	4	5
<i>Feeling comfortable</i>	1	2	3	4	5
<b>PHYSICAL</b>					
<i>Have normal speech</i>	1	2	3	4	5
<i>Able to wash, brush teeth, shave</i>	1	2	3	4	5
<i>Able to look after your own appearance</i>	1	2	3	4	5
<i>Able to write</i>	1	2	3	4	5
<i>Able to return to work/usual home activities</i>	1	2	3	4	5
<b>Support</b>	1	2	3	4	5
<i>Been able to communicate with MD</i>	1	2	3	4	5
<i>Able to communicate with family/friends</i>					
<i>Able to communicate with visiting health care worker</i>	1	2	3	4	5
<i>Having support from family/friends</i>	1	2	3	4	5
<i>Getting support from visiting healthcare worker</i>	1	2	3	4	5
<i>Able to understand instructions and advice</i>	1	2	3	4	5

**Part B**

**Have you had any of the following in the last 24 hours?**

	None of the time	Some of the time	Usually	Most of the time	All of the time
<b>COMFORT</b>					
<i>Nausea</i>	5	4	3	2	1
<i>Vomiting</i>	5	4	3	2	1
<i>Retching</i>	5	4	3	2	1
<i>Feeling restless</i>	5	4	3	2	1
<i>Shaking/twitching</i>	5	4	3	2	1
<i>Shivering</i>	5	4	3	2	1
<i>Feeling cold</i>	5	4	3	2	1
<i>Feeling dizzy</i>	5	4	3	2	1
<b>EMOTIONS</b>					
<i>Had bad dreams</i>	5	4	3	2	1
<i>Feeling anxious</i>	5	4	3	2	1
<i>Feeling angry</i>	5	4	3	2	1
<i>Feeling depressed</i>	5	4	3	2	1
<i>Feeling alone</i>	5	4	3	2	1
<i>Had difficulty falling asleep</i>	5	4	3	2	1
<b>PATIENT</b>					
<i>Feeling confused</i>	5	4	3	2	1
<b>PAIN</b>					
<i>Moderate pain</i>	5	4	3	2	1
<i>Severe pain</i>	5	4	3	2	1
<i>Headache</i>	5	4	3	2	1
<i>Muscle pains</i>	5	4	3	2	1
<i>Backache</i>	5	4	3	2	1
<i>Sore throat</i>	5	4	3	2	1
<i>Sore mouth</i>	5	4	3	2	1

Please check that all questions have been answered. Thankyou for your assistance.

Date: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Time: \_\_\_/\_\_\_ AM/PM.



## Anexo C

### Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

HOSPITAL SANTO ANTÔNIO/  
OBRAS SOCIAIS IRMÃ DULCE



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Pregabalina para melhoria na qualidade de recuperação anestésica em cirurgia bariátrica: Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado

**Pesquisador:** marcelo de jesus martins

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 53187615.9.0000.0047

**Instituição Proponente:** HAPVIDA ASSISTENCIA MEDICA LTDA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.464.181

##### Apresentação do Projeto:

"Estudo consiste em um ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado que irá avaliar a hipótese da melhora da qualidade de recuperação e analgesia pós operatória em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica aberta. Para isto serão estudados dois grupos de pacientes submetidos a gastroplastia aberta, um deles, o grupo controle, após a anestesia geral receberá, como bem estabelecido em literatura, analgesia com opióide e anti-inflamatórios; o grupo Pregabalina, receberá aliem da analgesia habitual, uma dose de pregabalina de 300mg via oral 1 hora antes da cirurgia. Estes grupos serão comparados ao final do procedimento quanto a qualidade da recuperação pós operatória (questionário QoR40), consumo de opióide aliem da incidência de náusea e vômitos no período pós operatório imediato e 24 horas"

##### Objetivo da Pesquisa:

"A utilização de Pregabalina no pré operatório imediato promove uma melhor recuperação pós-cirúrgica em pacientes submetidos a gastroplastia aberta?"

**Endereço:** Av. Bomfim 161

**Bairro:** Largo de Roma

**CEP:** 40.420-000

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3310-1335

**Fax:** (71)3310-1335

**E-mail:** cep@irmadulce.org.br

**HOSPITAL SANTO ANTÔNIO/  
OBRAS SOCIAIS IRMÃ DULCE**

Continuação do Parecer: 1.464.181

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

"Todos os medicamentos podem causar efeitos adversos em alguns pacientes. Existe risco de apresentar reações alergias ao composto Pregabalina. Os efeitos adversos mais comuns da Pregabalina geralmente são leves e desaparecem após algumas semanas. Alguns dos efeitos colaterais da medicação a saber: tontura; sonolência; inflamação na faringe; aumento ou diminuição do apetite; hipoglicemia; confusão mental; desorientação; irritabilidade; euforia; diminuição ou aumento da libido; insônia; inquietação; depressão; agitação; alucinações; sonhos anormais; mudanças de humor; dificuldade para encontrar

palavras; crise de pânico; apatia; dificuldade para coordenar os movimentos; problemas de equilíbrio; amnésia; dificuldades de prestar atenção; tremores; alterações na fala; formigamentos; sedação; letargia; dificuldade de compreender ideias; nistagmo; reflexos fracos; hiperatividade psicomotora; vertigem; sensação de queimação; desmaios; distúrbios visuais; inchaço nos olhos; irritação nos olhos; taquicardia; arritmia"

**Benefício:**

"Os benefícios da analgesia bem programada e da abordagem preemptiva e além do uso da pregabalina pré operatória está bem estabelecida para o melhor controle da dor aguda pós operatória em diversos procedimentos cirúrgicos."

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

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

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

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

- Adequar o projeto a nova resolução do Conselho Nacional de Saúde vigente;

Pendência: Atendida

- Esclarecer a diferença de título postado na plataforma brasil e o título descrito no projeto detalhado;

Pendência: Atendida

- Solicita-se que seja apresentado orçamento financeiro detalhado, que especifique todos os recursos, fontes e destinação, em especial os custos operacionais (recursos humanos e materiais), bem como qual é a fonte financiadora.

**Endereço:** Av. Bomfim 161**Bairro:** Largo de Roma**CEP:** 40.420-000**UF:** BA**Município:** SALVADOR**Telefone:** (71)3310-1335**Fax:** (71)3310-1335**E-mail:** cep@irmadulce.org.br

HOSPITAL SANTO ANTÔNIO/  
OBRAS SOCIAIS IRMÃ DULCE



Continuação do Parecer: 1.464.181

Pendência: Atendida

-Atualizar cronograma;

Pendência: Atendida

-Solicita-se que seja realizada uma revisão de todo o TCLE conforme Resolução CNS nº 466 de 2012.

Pendência: Atendida

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa - CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se por APROVAR o referido projeto.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_594363.pdf	15/03/2016 21:27:38		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROTOCOLODEPESQUISACirbariatra REVISADO.doc	15/03/2016 21:13:12	marcelo de jesus martins	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEPregabalinaREVISADO.docx	15/03/2016 21:12:52	marcelo de jesus martins	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termodeanuencia.pdf	02/12/2015 23:42:28	marcelo de jesus martins	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	02/12/2015 23:37:20	marcelo de jesus martins	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Av. Bomfim 161

**Bairro:** Largo de Roma

**CEP:** 40.420-000

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3310-1335

**Fax:** (71)3310-1335

**E-mail:** cep@irmadulce.org.br

HOSPITAL SANTO ANTÔNIO/  
OBRAS SOCIAIS IRMÃ DULCE



Continuação do Parecer: 1.464.181

SALVADOR, 24 de Março de 2016

---

**Assinado por:**  
**Maria Celeste Ramos da Silva**  
**(Coordenador)**

## Anexo D

## Anesthesia &amp; Analgesia

Pregabalin Does Not Reduce Pain Scores Or Improve Postoperative Recovery After Bariatric Surgery: A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study  
--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	AA-D-17-01866
Full Title:	Pregabalin Does Not Reduce Pain Scores Or Improve Postoperative Recovery After Bariatric Surgery: A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study
Short Title:	Pregabalin in recovery after bariatric surgery
Article Type:	Original Clinical Research Report
Corresponding Author:	MARCELO DE JESUS MARTINS, M.D BOTUCATU MEDICAL SCHOOL, SAO PAULO STATE UNIVERSITY BOTUCATU, SAO PAULO BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	BOTUCATU MEDICAL SCHOOL, SAO PAULO STATE UNIVERSITY
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	MARCELO DE JESUS MARTINS, M.D
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	MARCELO DE JESUS MARTINS, M.D Caroline Paiva Matos Oliveira Martins, M.D Lucas Jorge Castro Alves, M.D Gabriel Nascimento Jesus, Graduate Medical Student Guilherme Oliveira Campos, M.D Breno Barbosa Cerqueira, Graduate Medical Student Leonardo Ferrari Borges, M.D Carlos Augusto Bastos Mello, M.D Rodrigo Leal Alves, M.D Norma Sueli Pinheiro Módolo, MSCI
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	BRAZIL
Abstract:	<p><b>BACKGROUND:</b> Obesity is a chronic disease characterized by the excessive accumulation of body fat. Due to the associated risks, it has been considered a major public health problem in developed countries. Bariatric surgery (open gastroplasty) has been used as an important strategy to treat obesity in developing countries, especially when associated with other comorbidities. Postoperative pain, however, is a frequent problem in the postoperative management of these patients. Pregabalin is a structural analogue of the gamma-aminobutyric acid neurotransmitter (GABA) that binds to the alpha-2-subunit of the voltage-dependent calcium channel, blocking the development of hyperalgesia and central pain sensitization. The main objective of the current investigation was to evaluate the effect of perioperative pregabalin versus the placebo on postoperative quality of recovery in patients undergoing bariatric surgery.</p> <p><b>METHODS:</b> The study was a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. After ethics committee approval, 80 healthy patients eligible for open</p>

	<p>gastroplasty under general anesthesia were recruited. Seventy patients undergoing abdominal gastroplasty were randomized to receive pregabalin (75 mg, Group 1) or an identical placebo pill (Group 2), orally 1 hour before surgery. The primary outcome was the quality of recovery-40 score at 24 hours. Secondary outcomes included opioid consumption and postoperative pain scores. A P value &lt;0.05 was considered statistically significant.</p> <p>RESULTS: Eighty patients were recruited, and 60 completed the study. The median global recovery score (quality of recovery-40) 24 hours after surgery in the pregabalin group was 185 (176-191) compared with 184 (174-192) in the placebo group (P = 0.95). There was no significant difference in total opioid consumption in the 24 hours between the two groups (P = 0.43). In addition, nausea, vomiting and time to post-anesthesia care unit discharge were not significantly reduced in the pregabalin group compared with the placebo.</p> <p>CONCLUSIONS: In patients that underwent bariatric surgery, preoperative use of pregabalin (75 mg) did not improve pain relief, quality of postoperative recovery, or lead to a reduction in opioid consumption. Further studies are required to determine the potential pain-reducing benefit of pregabalin in the postoperative setting.</p>
Requested Editor:	
Suggested Reviewers:	
Opposed Reviewers:	