



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

**Lucas Jorge Santana de Castro Alves**

**Duloxetine para melhoria na qualidade de recuperação  
anestésica em histerectomia abdominal**

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

Orientadora: Profa Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo

**Botucatu**

**2016**

**Lucas Jorge Santana de Castro Alves**

**Duloxetina para melhoria na qualidade de recuperação  
anestésica em histerectomia abdominal**

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

Orientadora: Profa. Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo

Botucatu

2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.

DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE - CRB 8/5651

Alves, Lucas Jorge Santana Castro

Duloxetine para melhoria na qualidade de recuperação anestésica em histerectomia abdominal / Lucas Jorge Santana Castro Alves - Botucatu, 2015

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu  
Orientador: Norma Sueli Pinheiro Módolo  
Capes: 40102130

1. Histerectomia. 2. Útero - Cirurgia. 3. Cuidados pós-operatórios. 4. Anestésicos. 5. Indicadores de qualidade em assistência e saúde.

Palavras-chave: Duloxetine; Histerectomia; Mulheres; Qualidade; Recuperação.

## *Dedicatória*

*Dedico esse trabalho à minha família, em especial, a minha esposa Mariana Oliveira de Castro Alves, pela compreensão, incentivo e companheirismo.*

*Aos meus filhos, Guilherme e Davi, certamente as melhores coisas da minha vida.*

*À minha mãe, Sônia Santana e meus irmãos Adelina e Umberto, amo muito vocês.*

*E, por último, dedico esse trabalho ao meu grande amigo e irmão Gildásio Oliveira Junior (Du), seus conselhos e ensinamentos levarei por toda vida.*

## *Agradecimento Especial*

*À Prof<sup>a</sup> Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo, obrigado pelo apoio incondicional em todas as partes desse meu grande sonho. Agradeço especialmente por ter confiado em meu projeto e por possibilitar minha evolução sob sua orientação.*

## *Agradecimentos*

*Este trabalho não seria possível sem a contribuição de diversas pessoas.*

*A todos os docentes do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, por todos os ensinamentos.*

*À Andrea Pereira e Saulo Pimentel, médicos residentes do Hospital Santo Antônio, pelo fantástico trabalho na coleta de dados e desenho do estudo.*

*À equipe de Anestesiologia do Hospital Santo Antônio, em especial, à Dra. Ana Claudia Braid, coordenadora do serviço de anestesiologia, por sempre confiar no meu trabalho.*

*À equipe de ginecologia do Hospital Santo Antônio, sempre dispostos a ajudar.*

*À Dra. Vera Azevedo, que sempre respondeu aos meus chamamentos de forma rápida e com boa vontade, meu muito obrigado!*

*A todos os colegas do GPA/ATS, muito obrigado!*

*Agradeço ao colega Jeconias Neiva Lemos, por fazer das nossas viagens um momento de aprendizado, conselhos e divertimento.*

*Aos meus familiares e amigos agradeço por me apoiar em todas as etapas da minha vida.*

*E por fim, gostaria de agradecer a Deus por me guiar e proteger ao longo de toda minha vida.*

Alves LJSC. Duloxetina para melhoria na qualidade de recuperação anestésica em histerectomia abdominal. [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”; 2016. 55p.

## RESUMO

**Introdução.** A qualidade de recuperação pós-operatória é pior em pacientes do sexo feminino quando comparado ao sexo masculino. A duloxetina vem sendo usada com sucesso no tratamento da dor crônica, mas para dor aguda existe apenas um estudo. Ainda mais importante é avaliar se a duloxetina é capaz de melhorar a qualidade global de recuperação pós-operatória. O principal objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da duloxetina perioperatória na qualidade da recuperação pós-operatória em mulheres submetidas à histerectomia abdominal.

**Métodos.** O estudo realizado foi prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo controlado. Pacientes do sexo feminino submetidas à histerectomia abdominal foram randomizadas para receber duloxetina (60 mg por via oral 2 horas antes da cirurgia e 24 horas após a cirurgia) ou uma pílula idêntica de placebo. O desfecho primário foi a pontuação do QoR-40 (Quality of Recovery-40) em 24 horas. Dor e o consumo de opioides foram os desfechos secundários. Um valor de  $P < 0,05$  foi utilizado para anular o erro de tipo I.

**Resultados.** Setenta pacientes foram recrutadas, e 63 completaram o estudo. A diferença média (intervalo de confiança-95%) na recuperação global QoR-40 (Quality of Recovery-40), entre a a duloxetina e o grupo do placebo em 24 horas era de 9 (4–20) ( $P < 0.001$ ). O consumo total de opioides foi reduzida em 24 horas no grupo de duloxetina em comparação com o grupo placebo, mediana (intervalo interquartil) de 1 (0-5) mg de morfina EV em comparação com 5,5 (0,5-9) mg de morfina EV ( $P = 0,004$ ). Náuseas, vômitos e tempo de alta da unidade de cuidados pós-anestésica não foram significativamente reduzidos no grupo duloxetina em comparação com placebo.

**Conclusões.** A duloxetina melhora a qualidade de recuperação pós-operatória em histerectomia abdominal. Além disso, duloxetina reduz o consumo de opioide no pós-operatório mesmo com uma analgesia pós-operatória

multimodal. A duloxetina parece ser uma estratégia farmacológica viável para melhorar a qualidade de recuperação pós-operatória em pacientes submetidas a histerectomia abdominal.

Palavras-chave: duloxetina, histerectomia, recuperação, qualidade, mulheres.



Alves LJSC. Perioperative Duloxetine to Improve Operative Recovery After Abdominal Hysterectomy: A Prospective, Randomized, Double-Blinded Placebo-Controlled Study. [dissertation]. Botucatu: Botucatu Medical School, UNESP-Univ. Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”; 2016. 55p.

## ABSTRACT

**Background.** Postsurgical quality of recovery is worse in female than that in male patients. Duloxetine has been used successfully for the treatment of chronic pain conditions, but its use for preventing acute postoperative pain has been limited to a single previous study. More importantly, the effect of preoperative duloxetine on global postoperative quality of recovery has yet to be evaluated. The main objective of the current investigation was to evaluate the effect of perioperative duloxetine on postoperative quality of recovery in women undergoing abdominal hysterectomy.

**Methods.** The study was a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. Female patients undergoing abdominal hysterectomy were randomized to receive duloxetine (60mg orally 2 hours before surgery and 24 hours after surgery) or an identical placebo pill. 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 recruited, and 63 completed the study. The median difference (95% confidence interval) in global recovery scores (quality of recovery-40) at 24 hours after surgery between the duloxetine and the placebo group was 9 (4–20) ( $P < 0.001$ ). Total opioid consumption was reduced at 24 hours in the duloxetine group compared with the placebo group, median (interquartile range) of 1 (0–5) mg IV morphine compared with 5.5 (0.5–9) mg IV morphine ( $P = 0.004$ ). Nausea, vomiting, and time to postanesthesia care unit discharge were not significantly reduced in the duloxetine group compared with placebo.

**Conclusions.** Duloxetine improves postoperative quality of recovery after abdominal hysterectomy. In addition, duloxetine reduces postoperative opioid

consumption, even in the presence of a robust multimodal analgesic strategy. Duloxetine seems to be a viable pharmacologic strategy to improve postoperative quality of recovery in female patients undergoing abdominal hysterectomy.

Key-words: duloxetine, hysterectomy, recovery, quality, women

## Lista de Abreviaturas

|         |                                                   |
|---------|---------------------------------------------------|
| ASA     | Sociedade Americana de Anestesiologia             |
| CONSORT | <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i> |
| DP      | desvio padrão                                     |
| IRQ     | intervalo interquartil                            |
| NSR     | <i>numeric rating scale</i>                       |
| NVPO    | náusea e vômito no pós-operatório                 |
| QoR-40  | <i>quality of recovery-40</i>                     |
| SRPA    | Sala de Recuperação Pós-Anestésica                |
| SUS     | Sistema Único de Saúde                            |

## Lista de Figuras

|                 |                                        |    |
|-----------------|----------------------------------------|----|
| <b>Figura 1</b> | Diagrama do estudo.....                | 25 |
| <b>Figura 2</b> | <i>Boxplot</i> QoR-40 em 24 horas..... | 27 |
| <b>Figura 3</b> | Consumo de Morfina em 24 horas.....    | 31 |

## Lista de Tabelas

|                 |                                                               |    |
|-----------------|---------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1</b> | Dados demográficos e características basais da cirurgia....   | 26 |
| <b>Tabela 2</b> | Diferenças entre os subcomponentes do QoR-40.....             | 28 |
| <b>Tabela 3</b> | Escala de dor em repouso e ao tossir.....                     | 29 |
| <b>Tabela 4</b> | Consumo de opioide e náuseas e vômitos no pós-operatório..... | 30 |

## Sumário

|                          |    |
|--------------------------|----|
| 1 INTRODUÇÃO.....        | 13 |
| 2 HIPÓTESE.....          | 17 |
| 3 OBJETIVOS.....         | 18 |
| 4 MÉTODOS.....           | 19 |
| 5 RESULTADOS.....        | 25 |
| 6 DISCUSSÃO.....         | 32 |
| 7 CONCLUSÕES.....        | 37 |
| 8 REFERÊNCIAS.....       | 38 |
| ANEXOS.....              | 44 |
| Artigo publicado.....    | 45 |
| QoR-40 em português..... | 52 |
| QoR-40 em inglês.....    | 54 |

## 1 INTRODUÇÃO

A histerectomia é um dos procedimentos cirúrgicos mais comuns com mais de meio milhão de procedimentos por ano; somente nos Estados Unidos<sup>1</sup>, sete em cada dez histerectomias são realizadas por meio de laparotomia<sup>2</sup>. Dor aguda, náusea e vômito no período pós-operatório são complicações comuns neste tipo de procedimento<sup>3-4</sup>.

As mulheres apresentam maiores escores de dor e mais efeitos colaterais ao uso de opioide quando comparado com os pacientes do sexo masculino<sup>5-7</sup>.

Histerectomia abdominal, frequentemente, resulta em alto escore dor, portanto significativa e contribui para uma recuperação ruim<sup>3,8</sup>. No entanto, as estratégias farmacológicas para melhorar a qualidade global de recuperação após a histerectomia abdominal ainda necessitam de mais estudos.

A duloxetina é um inibidor seletivo da recaptação de serotonina e noradrenalina que tem sido utilizado para tratamento de depressão, distúrbios de ansiedade, neuropatia diabética e fibromialgia de depressão<sup>9-12</sup>. Tanto a serotonina quanto a noradrenalina têm ação neurotransmissora importante nas vias descendentes inibitórias de dor no SNC (Sistema Nervoso Central), reduzindo a transmissão dos sinais de dor dos receptores localizados na periferia<sup>9-13</sup>.

A duloxetina tem ação inibitória na dor de origem central provavelmente relacionada com a potencialização da atividade serotoninérgica e noradrenérgica no SNC<sup>14-16</sup>. Apesar de existirem diversos estudos mostrando a

eficácia da duloxetina para tratamento da dor crônica, apenas um estudo foi publicado<sup>17</sup> para o tratamento da dor aguda pós-operatória. Portanto, é importante comprovar se a duloxetina empregada no período perioperatório pode melhorar a qualidade global da recuperação após uma cirurgia.

Os efeitos adversos mais comuns da duloxetina geralmente são mais encontrados após uso crônico e desaparecem após algumas semanas<sup>11,12,18</sup>.

Quadro 1 - Principais efeitos colaterais da duloxetina<sup>11,15</sup>

- *constipação intestinal, boca seca, náusea, dor de cabeça, diarreia, vômito, diminuição do apetite, perda de peso, cansaço, tontura, sonolência, tremor, aumento da produção de suor, ondas de calor, visão borrada, ausência de orgasmo, insônia, diminuição do desejo sexual, fraqueza, palpitação, taquicardia, vertigem, midríase, distúrbio visual, eructação, gastroenterite, estomatite, calafrios, sensação de calor e/ou frio, sede, aumento de peso, hipertensão, disfunção hepática, desidratação, rigidez muscular, contração muscular, alteração do paladar, ansiedade, distúrbio do sono, agitação, bruxismo, desorientação, poliúria noturna, bocejo, suores noturnos, reação de sensibilidade à luz, rubor facial, extremidades frias.*

O aprimoramento das técnicas cirúrgicas e anestésicas diminuíram os índices de morbidade e mortalidade nas cirurgias de histerectomia, porém, a qualidade de recuperação pós-cirúrgica tem se tornado um importante desfecho a ser avaliado em diversos estudos<sup>19,20</sup>.

Uma melhor qualidade de recuperação pode antecipar a alta hospitalar e o retorno do paciente às suas atividades diárias provocando grande impacto do ponto de vista socioeconômico<sup>20-21</sup>. Nos dias atuais, nada mais importante para o médico anestesista que a qualidade no atendimento. Diante dessa realidade,



um novo conceito de avaliação que aparece em muitos periódicos é a qualidade de recuperação pós-anestésica, avaliada de acordo com a satisfação do paciente. A ideia básica é que não existe anestesia de qualidade sem a satisfação plena do paciente. Qualidade de recuperação pós-anestésica é uma medida importante do estado de saúde no pós-operatório imediato<sup>20-21</sup>.

Há várias razões pelas quais a duloxetina pode melhorar a qualidade de recuperação do período pós-cirúrgico: primeiro, a duloxetina sistêmica parece ter efeitos analgésicos perioperatórios<sup>17</sup>; além disso, como um inibidor da recaptção da serotonina-norepinefrina, é possível que o fármaco possa prevenir problemas emocionais transitórios que ocorrem durante o período perioperatório<sup>22-23</sup>; por último, a combinação de menos dor e melhor estado emocional pode resultar em melhores escores de independência física e emocional após a cirurgia.

O instrumento de avaliação da qualidade global de recuperação cirúrgica Quality of Recovery-40 (QoR-40) é um instrumento válido, com 40 questões que avalia a recuperação pós-cirúrgica dos pacientes<sup>20,21</sup>. O QoR-40 é válido pra medir o impacto de mudanças na área médica, mas estudos em anestesia subutilizam esse instrumento<sup>20</sup> (Anexo 1). Vários autores têm tentando demonstrar a importância da entrevista do paciente no pós-operatório. Entretanto não existe nenhum padrão ouro para avaliar a recuperação.

O QoR-40 é o questionário mais utilizado e testado para avaliar a recuperação pós-anestésica. O questionário é uma medida da qualidade da anestesia avaliada pelo paciente, apresenta validade e confiabilidade consistente. Os parâmetros clínicos utilizados são indicativos de uma boa

recuperação pós-anestésica. O tempo para realização desse questionário é em torno de cinco minutos<sup>20</sup>.

O principal objetivo do presente estudo foi examinar o efeito da duloxetina perioperatória na qualidade global de recuperação pós-operatória, após a histerectomia abdominal. A hipótese é de que pacientes que receberam duloxetina no perioperatório teriam uma melhor qualidade global de recuperação em 24 horas após a cirurgia, quando comparadas com as que receberam placebo. Também foi observado se a duloxetina perioperatória tem propriedades poupadoras de opioides, quando administrada como parte de uma estratégia multimodal do controle da dor.

## **2 HIPÓTESE**

O uso da duloxetina perioperatória irá melhorar a qualidade de recuperação pós-cirúrgica em pacientes submetidas à histerectomia abdominal, diminuir o consumo de opioides e, conseqüentemente, o escore da dor.

### 3 OBJETIVOS

Avaliar se o uso de duloxetina duas horas antes da cirurgia e 24 horas depois:

- promove uma melhor recuperação pós-cirúrgica em pacientes submetidas à histerectomia abdominal, pela aplicação do QoR-40;
- diminui o escore da dor;
- diminui a quantidade de opioide utilizada no pós-operatório;
- a presença de NVPO.

## 4 MÉTODOS

O estudo realizado foi prospectivo, randomizado, duplo cego, placebo, controlado e iniciado após a aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Santo Antônio, Salvador-Bahia. Foi realizado o registro do ensaio clínico na <http://aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil>, (registro de número CAAE: 03127512.4.0000.0047. As pacientes foram incluídas no estudo no período compreendido entre dezembro de 2012 a dezembro de 2013.

O trabalho foi descrito de acordo com a declaração de CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), originalmente publicada em 1996 e atualizada em 2001 e 2010, que fornece uma lista de checagem composta de 25 itens que formam um conjunto mínimo de recomendações para relatar o desenho, análise e resultados de uma pesquisa<sup>24</sup>.

O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todas as participantes da pesquisa.

Foram considerados critérios de inclusão:

- pacientes do sexo feminino;
- idade entre 18 e 64 anos;
- pacientes submetidas à histerectomia abdominal total por doenças benignas;
- pacientes classificadas pela Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA) segundo o estado físico de ASA I - paciente hígida, ASA II - presença de distúrbio sistêmico de grau leve e moderado e ASA III - paciente com doença sistêmica grave mas não incapacitante.

Os critérios de exclusão foram:

- pacientes com histórico de alergia e intolerância à duloxetina;
- gestantes;
- pacientes em uso crônico de opioides;
- pacientes com contraindicação para anestesia subaracnóidea;
- pacientes com doença renal;
- pacientes com doença hepática;
- pacientes que foram incapazes de compreender o termo de consentimento livre e esclarecido.

Razões para exclusão após as pacientes serem distribuídas nos grupos foram: violações do protocolo ou solicitação do paciente. As pacientes foram distribuídas aleatoriamente por meio da utilização de uma tabela de números gerada por computador.

O Grupo 1, considerado o da intervenção, recebeu duloxetina 60mg por via oral, 2 horas antes e 24 horas após o procedimento cirúrgico. O Grupo 0, ou controle, recebeu um comprimido de placebo, seguindo o mesmo horário do Grupo 1. Os comprimidos foram fechados em envelopes opacos numerados e abertos apenas após a inclusão da paciente em cada grupo do estudo. A pílula de placebo foi formulada na farmácia do Hospital Santo Antônio, para assegurar que o placebo e os comprimidos de duloxetina parecessem idênticos.

Todas as pacientes foram pré-medicadas com midazolam  $0,02\text{mg.kg}^{-1}$  e fentanil  $1\text{mg.kg}^{-1}$  endovenosos, antes da realização da anestesia regional. Após a chegada à sala de cirurgia, as pacientes foram monitorizadas com

pressão arterial não invasiva, oximetria de pulso e cardioscopia. Após venóclise com cateter 18GA as pacientes receberam  $10\text{ml.kg}^{-1}$  de solução de Ringer lactato endovenoso e foram colocadas na posição sentada.

Após a aplicação de solução degermante de clorexidina 5%, foi realizada anestesia local com lidocaína 1%. A anestesia subaracnóidea foi obtida entre os interespaços da coluna lombar (L3-L4; L5-S1) com o auxílio de uma agulha para anestesia subaracnóidea 27G puncan (B. Braun Medical Inc., Bethlehem, PA).

O anestésico utilizado para anestesia subaracnóidea foi cloridrato de bupivacaína 0,5% com glicose 8%. A colocação correta da agulha foi confirmada por aspiração do liquor cefalorraquidiano límpido, antes e depois da injeção. A sensibilidade térmica foi avaliada a cada minuto com o intuito de demonstrar a adequada dispersão do bloqueio subaracnóideo e quando o bloqueio sensitivo foi confirmado na região da quarta vértebra torácica (T4) foi autorizado o início do procedimento.

A diminuição da pressão arterial média maior que 20% da pressão basal, foi tratada com doses tituladas (5mg) de efedrina. Todas as pacientes receberam 4mg de ondansetron para a prevenção de náuseas e/ou vômitos pós-operatórios (NVPO), 30 minutos antes do final do procedimento.

Na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) as participantes do estudo foram solicitadas a mensurar a sua dor, no momento da chegada e em intervalos regulares de 15 minutos. Foi utilizada a escala numérica de dor de 0-10 *Numeric Rating Scale* (NRS), onde 0 significa ausência de dor e 10 refere-se à pior dor imaginável<sup>25</sup>.

As pontuações foram avaliadas com as pacientes em repouso e depois da solicitação de tosse forçada. Utilizou-se morfina na dose de 1 a 2mg endovenosa a cada 15 minutos para manter uma pontuação de dor NRS <4 (1 mg para dor <7/10 e 2mg para dor ≥7/10). A náusea foi avaliada com os mesmos intervalos e registrada como presente ou ausente e o número de episódios de vômitos também foi registrado.

A alta do SRPA foi avaliada usando o índice de Aldrete modificado a cada 15 minutos, até que as pacientes preenchessem os critérios de alta (pontuação ≤9). NVPO foi tratado com 4mg de ondasetron endovenoso e a analgesia pós-operatória foi realizada com cetoprofeno 1mg.kg<sup>-1</sup> endovenoso a cada 8 horas e dipirona 50mg.kg<sup>-1</sup> a cada 6 horas.

Na enfermaria, também foi administrada 1 a 2mg de morfina endovenosa a cada 15 minutos para manter uma pontuação de dor NRS <4 (1mg para dor <7/10 e 2mg para dor ≥7/10). Avaliações de dor na enfermaria foram realizadas a cada 4 horas, por uma equipe de enfermeiras devidamente treinada para isso.

Os seguintes dados perioperatórios foram coletados de todas as participantes do estudo:

- idade;
- altura;
- peso;
- classificação de estado físico dos pacientes (ASA);
- tempo cirúrgico;
- total de fluidos de hidratação endovenosos;
- pontuações de dor em repouso e após tosse (NRS);
- quantidade total de morfina utilizada (na SRPA, às 24 e 48 horas);



- presença de NVPO (na SRPA, às 24 e 48 horas).

A coleta dos dados perioperatórios foi realizada por um dos investigadores não envolvido com o atendimento à paciente, além de não ter conhecimento da distribuição das pacientes em cada grupo.

Após 24 e 48 horas da cirurgia, todos as pacientes responderam o *Quality of Recovery-40* (QoR-40)<sup>20-21</sup>. O sistema de pontuação QoR-40 foi explicado a todas as participantes e revisado para fornecer uma compreensão precisa de todas as questões. O questionário avalia cinco componentes da recuperação do paciente: conforto físico (12 questões), a independência física (5 questões), o estado emocional (9 questões), suporte psicológico (7 questões) e dor (7 questões)<sup>21</sup>.

A soma dos componentes individuais gera uma pontuação agregada. Essa pontuação agregada varia de 40-200, onde 40 é uma péssima recuperação e 200 uma excelente recuperação<sup>20-21,26</sup>. O questionário foi traduzido para o Português por um dos investigadores, fluente em inglês e português. O grupo de investigadores já havia usado o QoR-40 em estudo anterior em uma população semelhante de pacientes<sup>27</sup>.

Em trabalho anterior, este grupo encontrou uma relação semelhante entre o QoR-40 e outros resultados como: dor e consumo de opioides<sup>27</sup>. Nesse referido estudo também foi utilizada a versão em português, fato que pode suportar uma validade externa do questionário<sup>27</sup>. A linguagem simples deste torna pouco provável que a simples tradução provoque alterações na semântica do mesmo. Tal fato, não alterará a sua validade interna e esse fato justificou o uso do instrumento em outros idiomas diferentes do inglês, apesar da falta de validação formal<sup>28-29</sup>.

O resultado primário, foi a pontuação do QoR-40 agregado em 24 horas. Para se obter uma diferença de 10 pontos no QoR-40 agregado, a estimativa da amostra foi de 31 participantes por grupo. Considerando 12 pontos no desvio padrão, 31 indivíduos foram suficientes, com um intervalo de confiança de 90%.

Uma diferença de 10 pontos representa melhoria de 15% na qualidade global de recuperação, baseada em valores QoR-40 em estudos anteriores<sup>27,30</sup>. Em virtude de possíveis desistências e perdas do seguimento, um total de 70 pacientes foram distribuídas aleatoriamente entre os grupos, Grupo 1, DULOXETINA e Grupo 0, PLACEBO.

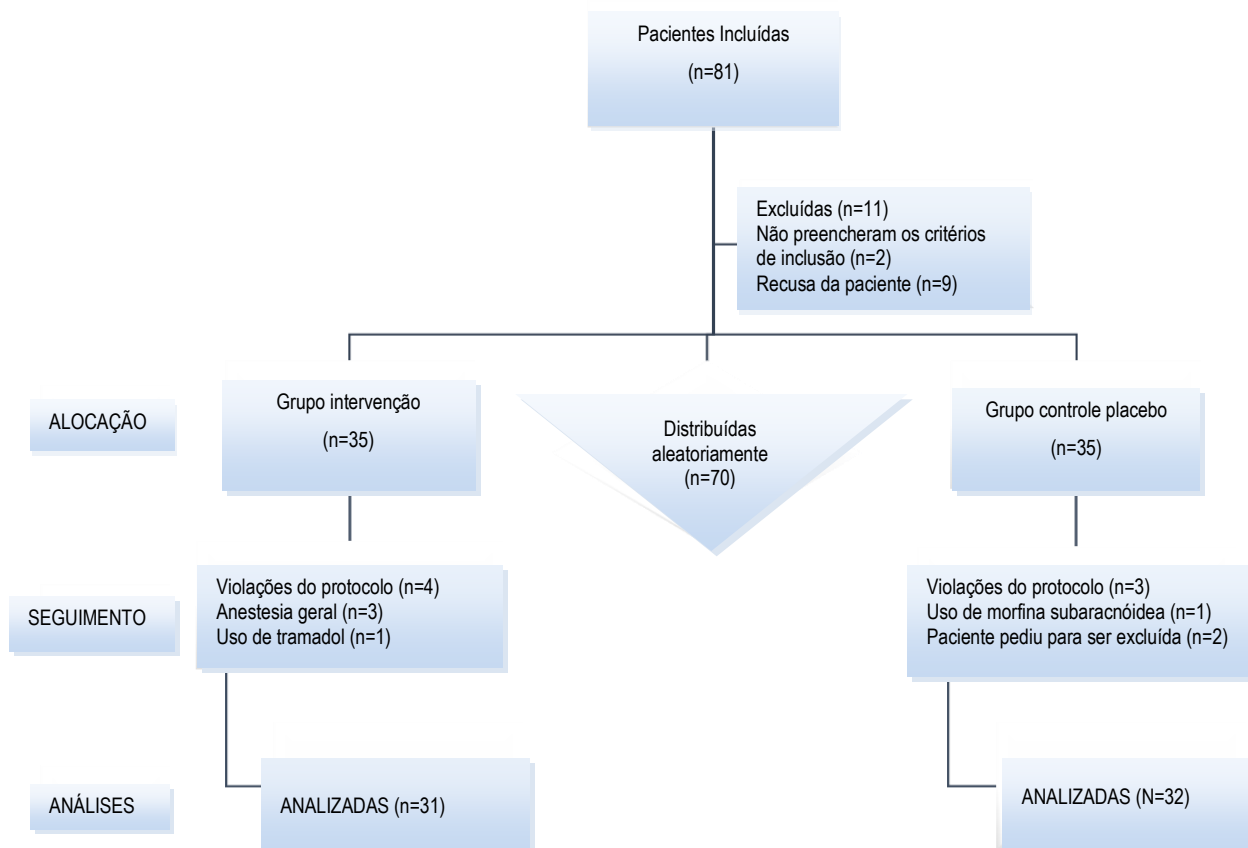
Os testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov foram utilizados para testar se as hipóteses eram de distribuição normal. Dados distribuídos continuamente foram apresentados como média (DP-desvio padrão) e foram avaliados com o teste *t student*. Os dados sem distribuição normal e ordinais foram reportados como mediana (IRQ-intervalo interquartil) e avaliados usando o teste de Mann-Whiney *U*.<sup>31-32</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 usando STATA versão 13 (StataCorp, College Station, TX).

## 5 RESULTADOS

Os detalhes da condução do estudo estão mostrados na figura 1.



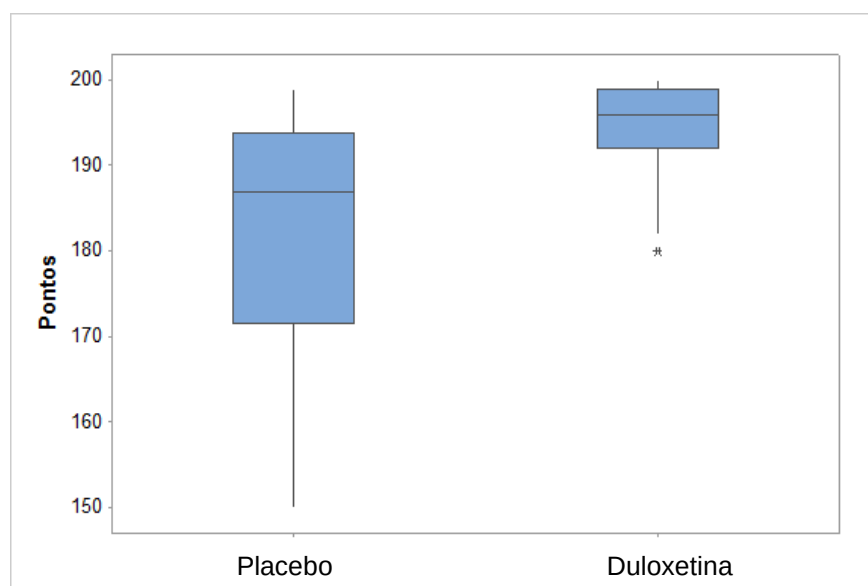
**Figura 1** – Diagrama do estudo.

As características demográficas e dados basais da cirurgia foram iguais entre os grupos, conforme a tabela 1.

**Tabela1** - Dados demográficos e características basais da cirurgia

|                                                    | <b>Duloxetine<br/>(n=31)</b> | <b>Placebo<br/>(n=32)</b> | <b>P</b> |
|----------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------|----------|
| <b>Idade</b>                                       | 42,4 ± 5,8                   | 42,1 ± 4,6                | 0,84     |
| <b>Índice de massa corporal (kg.M<sup>2</sup>)</b> | 26,7 ± 3,6                   | 27,9 ± 3,8                | 0,23     |
| <b>ASA Estado físico (n)</b>                       |                              |                           |          |
| <b>I</b>                                           | 24                           | 23                        | 0,77     |
| <b>II</b>                                          | 7                            | 9                         |          |
| <b>Fluídos intravenosos (ml)</b>                   | 1500 (1500 - 2000)           | 1500 (1500 - 2000)        | 0,70     |
| <b>Duração da cirurgia (min)</b>                   | 110 (75 - 125)               | 120( 87,5 - 120)          | 0,68     |
| <b>Perda sanguínea estimada (ml)</b>               | 200 (150 - 300)              | 200(150 - 300)            | 0,23     |

Participantes do grupo duloxetina apresentaram melhor qualidade de recuperação pós-operatória quando comparadas ao grupo placebo. A diferença entre as medianas no QoR-40 global em 24 horas após a cirurgia entre os grupos foi de 9 (4-20).



**Figura 2** – Boxplot QoR-40 em 24 horas.

A mediana (IQR) do QoR-40 global para o grupo duloxetina foi de 196 (192-199) comparado com 187 (172-194) no grupo placebo ( $P<0,001$ ).

As diferenças entre os subcomponentes do QoR-40 estão apresentados na tabela 2.

**Tabela 2** – Diferenças entre os subcomponentes do QoR-40

|                                 | <b>Duloxetina<br/>(n=31)</b> | <b>Placebo<br/>(n=32)</b> | <b>P</b> |
|---------------------------------|------------------------------|---------------------------|----------|
| <b>Conforto físico-24 horas</b> | 58 (56 - 60)                 | 53(47,5 - 56,5)           | 0,0002   |
| <b>Independência-24 horas</b>   | 18 (15 - 19)                 | 11 (9,5 - 13)             | <0,0001  |
| <b>Dor-24 horas</b>             | 34 (33 - 34)                 | 31,5 (30 - 32.5)          | <0,0001  |
| <b>Emocional-24 horas</b>       | 45 (45 - 45)                 | 43 (38 - 45)              | 0,0002   |
| <b>Suporte-24 horas</b>         | 35 (35 - 35)                 | 35 (35 - 35)              | 0,8      |
| <b>Global QoR-40- 24 horas</b>  | 196 (192 - 199)              | 187 (172 - 194)           | <0,001   |
| <b>Conforto físico-48 horas</b> | 60 (59 - 60)                 | 60 (59 - 60)              | 0,50     |
| <b>Independência-48 horas</b>   | 25 (25 - 25)                 | 25 (25 - 25)              | 0,57     |
| <b>Dor-48 horas</b>             | 35 (34 - 35)                 | 35 (34 - 35)              | 0,22     |
| <b>Emocional 48 hos</b>         | 45 (45 - 45)                 | 45 (45 - 45)              | 0,49     |
| <b>Suporte- 48 horas</b>        | 35 (35 - 35)                 | 35 (35 - 35)              | 0,08     |
| <b>Global QoR-40 48 horas</b>   | 200 (198 - 200)              | 199 (197 - 200)           | 0,23     |

As pacientes do grupo duloxetina obtiveram maiores pontuações do que o grupo placebo nos seguintes subcomponentes do QoR-40 em 24 horas de pós-operatório: conforto físico, emoções, independência e dor ( $P<0,01$ ).

A pontuação agregada do QoR-40 foi altamente correlacionada com o subcomponente de dor do QoR-40 (Spearman  $\rho=0,77$ ,  $P<0,001$ ). Em contraste,

a pontuação global da QoR-40 em 48 horas não foi significativamente diferente entre os grupos, com a média de (IQR) de 200 (198-200) e 199 (197-200), respectivamente ( $P=0,23$ ).

O grupo da duloxetina apresentou pontuações mais baixas de dor tanto em repouso quanto após esforço de tosse em 24 horas, mas não houve diferença ao grupo placebo em 48 horas (Tabela 3).

**Tabela 3** – Escala de dor em repouso e ao tossir

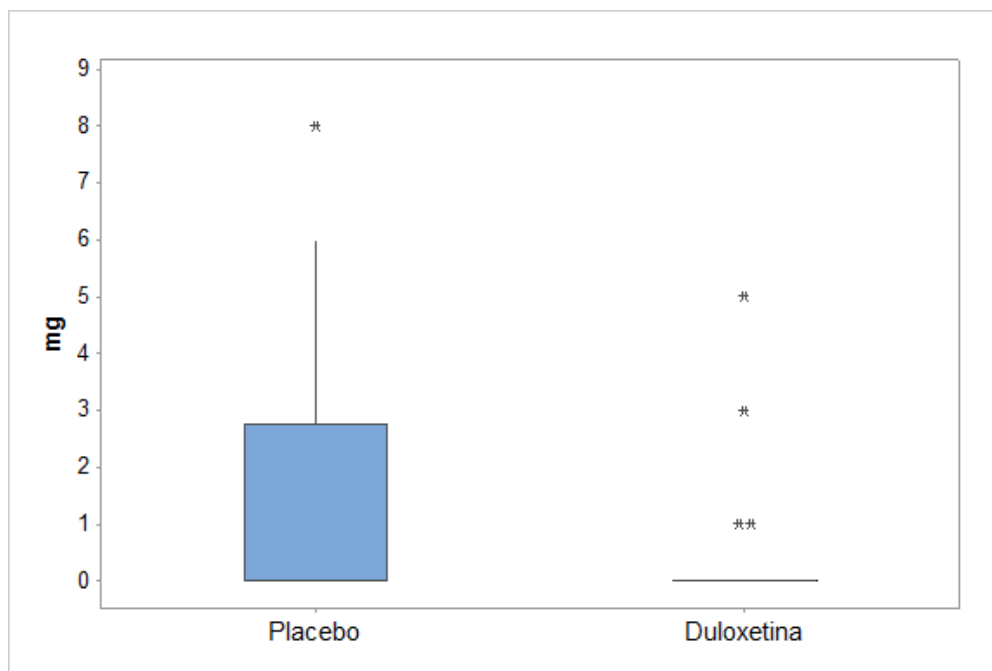
|                                                         | <b>Duloxetina<br/>(N=31)</b> | <b>Placebo<br/>(N=32)</b> | <b>P</b> |
|---------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------|----------|
| <b>Dor em repouso<br/>(hora da admissão na SRPA);</b>   | 0 (0 - 5)                    | 1,5 (0 - 6,5)             | 0,19     |
| <b>Dor ao tossir ( 1 hora da admissão<br/>na SRPA);</b> | 0 (0 - 6)                    | 3 (0 - 8)                 | 0,41     |
| <b>Dor em repouso ( 24 horas);</b>                      | 3 (0 - 4)                    | 5 (1,5 - 7)               | 0,003    |
| <b>Dor ao tossir ( 24 horas)</b>                        | 3 (1 - 4)                    | 6 (4 - 7)                 | <0,001   |
| <b>Dor em repouso ( 48 horas)</b>                       | 0 (0 - 0)                    | 0 (0 - 1,5)               | 0,14     |
| <b>Dor ao tossir ( 48 horas)</b>                        | 0 (0 - 1)                    | 0,5 (0 - 2,5)             | 0,30     |

Em 24 horas, o grupo da duloxetina apresentou menor consumo total de opioide em comparação ao grupo placebo (Tabela 4).

**Tabela 4** – Consumo de opioide, náuseas e vômitos no pós-operatório

|                                                                    | Duloxetina<br>(n=31) | Placebo<br>(n=32) | P     |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|-------|
| Náuseas na SRPA                                                    |                      |                   |       |
| Sim                                                                | 4                    | 4                 | 1,0   |
| Não                                                                | 27                   | 28                |       |
| Episódios de vômitos na SRPA                                       |                      |                   |       |
| 0                                                                  | 28                   | 31                | 0,35  |
| 1                                                                  | 3                    | 1                 |       |
| Tempo de alta da SRPA (min)                                        | 90 (70 - 120)        | 120 (62,5 - 180)  | 0,23  |
| Consumo de opioide (morfina endovenosa) 24 horas após alta da SRPA |                      |                   |       |
|                                                                    | 1 (0 to 5)           | 5,5 (0,5 to 9)    | 0,004 |
| Náuseas após alta da SRPA (24 horas)                               |                      |                   |       |
| Sim                                                                | 11                   | 18                | 0,13  |
| Não                                                                | 20                   | 14                |       |
| Número de episódios de vômitos após alta da SRPA (24 horas)        |                      |                   |       |
| 0                                                                  | 28                   | 26                | 0,32  |
| 1                                                                  | 1                    | 2                 |       |
| 2                                                                  | 2                    | 0                 |       |
| ≥ 3                                                                | 0                    | 4                 |       |





**Figura 3** – Consumo de morfina em 24 horas.

Náuseas, vômitos e tempo para alta da SRPA não foram significativamente reduzidos no Grupo 1 (duloxetina) em comparação com o Grupo 0 (placebo) (Tabela 4). Não houve correlação entre o consumo de opioides totais nas primeiras 24 horas e QoR-40 pontuação agregada (Spearman  $\rho = -0,0172$ ,  $P = 0,86$ ).

## 6 DISCUSSÃO

O resultado mais importante do presente estudo foi a melhor qualidade de recuperação pós-operatória em histerectomia abdominal em pacientes que receberam duloxetina em comparação com as pacientes que receberam placebo, nas primeiras 24 horas. A duloxetina melhorou especificamente os seguintes subcomponentes do QoR-40 (Quality of Recovery-40): conforto físico, independência, estado emocional e dor.

Além disso, a duloxetina reduziu o consumo de opioides no pós-operatório e as pontuações na escala numérica de dor (NRS) em 24 horas, quando comparada com o placebo. Esses resultados sugerem que a duloxetina melhora a qualidade de recuperação pós-operatória em mulheres submetidas à histerectomia abdominal. O estudo é clinicamente relevante, porque estratégias farmacológicas para melhorar a qualidade global de recuperação após histerectomia abdominal ainda não foram estudadas.

Pacientes do sexo feminino têm pior qualidade de recuperação após a cirurgia em comparação com pacientes do sexo masculino<sup>7</sup>. Efeitos colaterais dos opioides, dor, e fatores emocionais podem ser responsáveis pela má qualidade da recuperação no período pós-cirúrgico em mulheres<sup>33-34</sup>. A duloxetina pode melhorar a dor aguda e o estado emocional em pacientes submetidas à histerectomia abdominal.

É interessante observar que apesar de uma pequena redução no consumo de opioides no pós-operatório, foi verificado um efeito positivo da duloxetina sobre a recuperação global. Em contraste, Ho et al.<sup>17</sup> observaram um maior efeito poupador de opioide. É provável que as características

específicas do presente estudo (tal como o uso simultâneo de 2 diferentes analgésicos) possa ter reduzido as propriedades poupadoras de opioides de duloxetina. Além disso, no estudo de Ho et al.<sup>17</sup>, um terço dos pacientes receberam anestesia geral, enquanto que todos os pacientes incluídos no presente estudo receberam anestesia regional.

Apesar da utilização de uma estratégia multimodal de analgesia multimodal, as pacientes do grupo duloxetina apresentaram melhora na qualidade global de recuperação (QoR-40), fato que demonstra ainda mais seu importante papel como adjuvante na recuperação desses pacientes.

Estudos prévios já demonstraram que as pacientes que foram submetidas à histerectomia abdominal sob anestesia geral têm pior qualidade de recuperação quando submetidas ao mesmo procedimento com anestesia regional<sup>27</sup>. No entanto, cirurgião e paciente podem ter a preferência por anestesia geral para histerectomia abdominal. Isso pode afetar negativamente itens específicos de recuperação, tais como: náuseas e vômitos no pós-operatório e morbidade para as vias aéreas superiores<sup>6,35-36</sup>. Uma vez que o efeito de uma intervenção farmacológica sobre os resultados de recuperação pós-anestésica, pode ser dependente do tipo de técnica de anestesia<sup>37-38</sup>, estudos futuros devem avaliar o efeito de duloxetina em pacientes submetidas à histerectomia abdominal sob anestesia geral.

A utilização de resultados baseados nas respostas das pacientes é relativamente novo na medicina perioperatória, e a melhora na qualidade de recuperação determinada por uma pontuação específica permanece uma incógnita. Qualquer diferença de pontuação na qualidade de recuperação pós-operatória reflete diretamente nos valores e na percepção de melhora das

pacientes e, com isso, é possível que o efeito de uma diferença menor que 10 pontos como usado em estudos anteriores já possa ser clinicamente significativo<sup>27</sup>. No entanto, serão necessários novos estudos para estabelecer um valor da pontuação mais específico na qualidade de recuperação e com impacto clínico universalmente aceito.

Não foram detectados quaisquer efeitos colaterais associados com a administração perioperatória de duloxetina no presente estudo. É importante notar que as pacientes receberam apenas duas doses de duloxetina oral. Futuros estudos realizados para avaliar o uso de duloxetina perioperatória para melhorar a qualidade da recuperação pós-cirúrgica devem também examinar os potenciais efeitos colaterais do fármaco, principalmente no uso crônico.

Em outros estudos, altas doses de dexametasona sistêmica ( $0,1\text{mg.kg}^{-1}$ ) foram utilizadas para melhorar a qualidade da recuperação em pacientes submetidas à cirurgia ambulatorial sob anestesia geral<sup>37,39</sup>. Em nosso estudo, as pacientes não receberam dexametasona sistêmica, e não se pode portanto avaliar se o uso da mesma em pacientes submetidos a cirurgia sob anestesia subaracnóidea possa resultar em melhorias na qualidade de recuperação. No entanto, é possível que a administração concomitante de dexametasona sistêmica poderia ter implicado em um menor efeito da duloxetina na qualidade de recuperação pós-operatória como observado no presente trabalho.

Em outro estudo semelhante a esta investigação foi observada uma maior pontuação na qualidade global de recuperação pós-operatória<sup>27</sup> em pacientes submetidos à anestesia regional que receberam morfina subaracnóidea. Morfina subaracnóidea pode ter propriedades benéficas sobre a qualidade de recuperação pós-operatória em indivíduos que receberam

anestesia neuroaxial. Estudos para quantificar o efeito da morfina intratecal sobre a qualidade de recuperação pós-operatória são, portanto, justificados.

Foi detectada uma maior pontuação no questionário (QoR-40) que avaliou a qualidade de recuperação pós-operatória no presente estudo quando comparada a outros estudos para cirurgia de médio porte<sup>20,26,39</sup>. O uso de uma estratégia de analgesia multimodal pós-operatória com cetoprofeno 100mg endovenoso a cada 8 horas e dipirona 50mg.kg<sup>-1</sup> a cada 6 horas, no protocolo desse estudo provavelmente contribuiu para maiores pontuações do QoR-40.

Além disso, a população estudada pertence ao SUS (Sistema Único de Saúde) que recebe assistência médica gratuita financiada pelo governo. As baixas expectativas dessa população também podem ter contribuído para uma melhor percepção da qualidade de recuperação. No entanto, o fato de ter sido detectado o benefício da duloxetina nesta população de pacientes sugere um efeito ainda mais promissor do medicamento, em pacientes com maiores expectativas ou nos casos em que estratégias multimodais analgésicas não forem utilizadas. É necessária a replicação desses resultados em outras populações de pacientes.

Algumas limitações do estudo merecem ser relatadas, como o tipo de cirurgia (histerectomia abdominal) e, por conseguinte, não é possível generalizar esses resultados para pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos deferentes. Além disso, foi utilizada a mesma dose que investigadores anteriores utilizaram e não avaliaram os possíveis efeitos dose-resposta de duloxetina em seus resultados<sup>17</sup>. Por último, não foi avaliado um possível efeito da duloxetina na dor crônica pós-operatória<sup>40-41</sup>.

Em resumo, a duloxetina aumenta a qualidade de recuperação pós-operatória de pacientes do sexo feminino submetidas à histerectomia abdominal. Especificamente, a duloxetina resultou em melhor conforto emocional e físico, independência e menor dor, levando em consideração os subcomponentes do QoR-40, quando comparado com o placebo. A replicação desses resultados em outras populações e em outras cirurgias se faz necessária.

## **7 CONCLUSÃO**

A Duloxetina administrada duas horas antes e 24 horas após a cirurgia:

- melhorou a qualidade de recuperação pós-operatória;
- diminuiu os escores de dor em repouso e ao tossir, na avaliação de 24 horas;
- diminuiu o consumo de opioides no pós-operatório na avaliação de 24 horas após a alta da SRPA;
- não alterou a incidência de NVPO.

## 8 REFERÊNCIAS

1. Jacobson GF, Shaber RE, Armstrong MA, Hung YY. Hysterectomy rates for benign indications. *Obstet Gynecol.* 2006;107(6):1278-83.
2. Babalola EO, Bharucha AE, Schleck CD, Gebhart JB, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd. Decreasing utilization of hysterectomy: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1965-2002. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(3):214 e1-7.
3. Perniola A, Fant F, Magnuson A, Axelsson K, Gupta A. Postoperative pain after abdominal hysterectomy: a randomized, double-blind, controlled trial comparing continuous infusion vs patient-controlled intraperitoneal injection of local anaesthetic. *Br J Anaesth.* 2014;112(2):328-36.
4. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth.* 2013;111(1):52-8.
5. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2014;118(1):85-113.
6. Naja ZM, Ziade FM, El-Rajab MA, Naccash N, Ayoubi JM. Guided paravertebral blocks with versus without clonidine for women undergoing breast surgery: a prospective double-blinded randomized study. *Anesth Analg.* 2013;117(1):252-8.
7. Buchanan FF, Myles PS, Cicuttini F. Effect of patient sex on general anaesthesia and recovery. *Br J Anaesth.* 2011;106(6):832-9.
8. Abdallah FW, Laffey JG, Halpern SH, Brull R. Duration of analgesic effectiveness after the posterior and lateral transversus abdominis plane block techniques for transverse lower abdominal incisions: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2013;111(5):721-35.



9. Sultan A, Gaskell H, Derry S, Moore RA. Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. *BMC Neurol.* 2008;8:29.
10. Happich M, Schneider E, Boess FG, Wilhelm S, Schacht A, Birklein F, et al. Effectiveness of duloxetine compared with pregabalin and gabapentin in diabetic peripheral neuropathic pain: results from a German observational study. *Clin J Pain.* 2014;30(10):875-85.
11. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD007115.
12. Wang CF, Russell G, Strichartz GR, Wang GK. The Local and Systemic Actions of Duloxetine in Allodynia and Hyperalgesia Using a Rat Skin Incision Pain Model. *Anesth Analg.* 2015;121(2):532-44.
13. Wang ZY, Shi SY, Li SJ, Chen F, Chen H, Lin HZ, et al. Efficacy and Safety of Duloxetine on Osteoarthritis Knee Pain: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Med.* 2015;16(7):1373-85.
14. King JB, Schauerhamer MB, Bellows BK. A review of the clinical utility of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1163-75.
15. Smith T, Nicholson RA. Review of duloxetine in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(6):833-44.
16. Pergolizzi JV, Jr., Raffa RB, Taylor R, Jr., Rodriguez G, Nalamachu S, Langley P. A review of duloxetine 60 mg once-daily dosing for the management of diabetic peripheral neuropathic pain, fibromyalgia, and chronic musculoskeletal pain due to chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Pain Pract.* 2013;13(3):239-52.

17. Ho KY, Tay W, Yeo MC, Liu H, Yeo SJ, Chia SL, et al. Duloxetine reduces morphine requirements after knee replacement surgery. *Br J Anaesth*. 2010;105(3):371-6.
18. Brown JP, Boulay LJ. Clinical experience with duloxetine in the management of chronic musculoskeletal pain. A focus on osteoarthritis of the knee. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013;5(6):291-304.
19. Gill TM, Feinstein AR. A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. *JAMA*. 1994;272(8):619-26.
20. 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.
21. 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;111(2):161-9.
22. Kekecs Z, Nagy T, Varga K. The effectiveness of suggestive techniques in reducing postoperative side effects: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2014;119(6):1407-19.
23. Biddiss E, Knibbe TJ, McPherson A. The effectiveness of interventions aimed at reducing anxiety in health care waiting spaces: a systematic review of randomized and nonrandomized trials. *Anesth Analg*. 2014;119(2):433-48.
24. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg*. 2012;10(1):28-55.
25. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-

- 36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S240-52.
26. Tanaka Y, Wakita T, Fukuhara S, Nishiwada M, Inoue S, Kawaguchi M, et al. Validation of the Japanese version of the quality of recovery score QoR-40. *J Anesth*. 2011;25(4):509-15.
  27. Castro-Alves LJ, De Azevedo VL, De Freitas Braga TF, Goncalves AC, De Oliveira GS, Jr. 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.
  28. Lena P, Balarac N, Lena D, De La Chapelle A, Arnulf JJ, Mihoubi A, et al. Fast-track anesthesia with remifentanyl and spinal analgesia for cardiac surgery: the effect on pain control and quality of recovery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;22(4):536-42.
  29. Hansdottir V, Philip J, Olsen MF, Eduard C, Houltz E, Ricksten SE. Thoracic epidural versus intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery: a randomized controlled trial on length of hospital stay and patient-perceived quality of recovery. *Anesthesiology*. 2006;104(1):142-51.
  30. Mijderwijk H, van Beek S, Klimek M, Duivenvoorden HJ, Grune 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(12):743-51.
  31. Dexter F. Wilcoxon-Mann-Whitney test used for data that are not normally distributed. *Anesth Analg*. 2013;117(3):537-8.
  32. Divine G, Norton HJ, Hunt R, Dienemann J. Statistical grand rounds: a review of analysis and sample size calculation considerations for Wilcoxon tests. *Anesth Analg*. 2013;117(3):699-710.

33. De Oliveira GS, Bialek J, Fitzgerald P, Kim JY, McCarthy RJ. Systemic magnesium to improve quality of post-surgical recovery in outpatient segmental mastectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Magnes Res.* 2013;26(4):156-64.
34. De Oliveira GS, Jr., Fitzgerald PC, Marcus RJ, Ahmad S, McCarthy RJ. A dose-ranging study of the effect of transversus abdominis block on postoperative quality of recovery and analgesia after outpatient laparoscopy. *Anesth Analg.* 2011;113(5):1218-25.
35. Fassoulaki A, Melemenis A, Tsaroucha A, Paraskeva A. Perioperative pregabalin for acute and chronic pain after abdominal hysterectomy or myomectomy: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2012;29(11):531-6.
36. Ruetzler K, Fleck M, Nabecker S, Pinter K, Landskron G, Lassnigg A, et al. A randomized, double-blind comparison of licorice versus sugar-water gargle for prevention of postoperative sore throat and postextubation coughing. *Anesth Analg.* 2013;117(3):614-21.
37. 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;107(3):362-71.
38. Rahangdale R, Kendall MC, McCarthy RJ, Tureanu L, Doty R, Jr., Weingart A, et al. The effects of perineural versus intravenous dexamethasone on sciatic nerve blockade outcomes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg.* 2014;118(5):1113-9.
39. Murphy GS, Szokol JW, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, Nisman M, et al. Preoperative dexamethasone enhances quality of recovery after laparoscopic cholecystectomy: effect on in-hospital and postdischarge recovery outcomes. *Anesthesiology.* 2011;114(4):882-90.

40. Kalso E. IV. Persistent post-surgery pain: research agenda for mechanisms, prevention, and treatment. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):9-12.
41. Clarke H, Bonin RP, Orser BA, Englesakis M, Wijeyesundera DN, Katz J. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2012;115(2):428-42.

**Duloxetina para melhoria na qualidade de recuperação pós-anestésica em  
histerectomia abdominal**

Lucas Jorge Castro-Alves, MD; Andrea Cristina Pereira Oliveira de Medeiros, MD; Saulo Pimentel Neves, MD; Camila Lucena Carneiro de Albuquerque, MD; Norma Sueli Pinheiro Módolo, MD; Vera Lúcia de Azevedo, MD and Gildásio S de Oliveira, MD, MSCI

A presente pesquisa foi publicada na Revista Anesthesia Analgesia 2016;122(1):98-104 - DOI:10.1213/ANE.0000000000000971

FI 3.472

# Perioperative Duloxetine to Improve Postoperative Recovery After Abdominal Hysterectomy: A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study

Lucas J. Castro-Alves, MD,\* Andrea Cristina Pereira Oliveira de Medeiros, MD,\*  
Saulo Pimentel Neves, MD,\* Camila Lucena Carneiro de Albuquerque, MD,\*  
Norma Sueli Modolo, MD,† Vera Lucia De Azevedo,\* and Gildasio S. De Oliveira, Jr., MD, MSCI,‡

**BACKGROUND:** Postsurgical quality of recovery is worse in female than that in male patients. Duloxetine has been used successfully for the treatment of chronic pain conditions, but its use for preventing acute postoperative pain has been limited to a single previous study. More importantly, the effect of preoperative duloxetine on global postoperative quality of recovery has yet to be evaluated. The main objective of the current investigation was to evaluate the effect of perioperative duloxetine on postoperative quality of recovery in women undergoing abdominal hysterectomy.

**METHODS:** The study was a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. Female patients undergoing abdominal hysterectomy were randomized to receive duloxetine (60 mg orally 2 hours before surgery and 24 hours after surgery) or an identical placebo pill. 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 recruited, and 63 completed the study. The median difference (95% confidence interval) in global recovery scores (quality of recovery-40) at 24 hours after surgery between the duloxetine and the placebo group was 9 (4–20) ( $P < 0.001$ ). Total opioid consumption was reduced at 24 hours in the duloxetine group compared with the placebo group, median (interquartile range) of 1 (0–5) mg IV morphine compared with 5.5 (0.5–9) mg IV morphine ( $P = 0.004$ ). Nausea, vomiting, and time to postanesthesia care unit discharge were not significantly reduced in the duloxetine group compared with placebo.

**CONCLUSIONS:** Duloxetine improves postoperative quality of recovery after abdominal hysterectomy. In addition, duloxetine reduces postoperative opioid consumption, even in the presence of a robust multimodal analgesic strategy. Duloxetine seems to be a viable pharmacologic strategy to improve postoperative quality of recovery in female patients undergoing abdominal hysterectomy. (Anesth Analg 2016;122:98–104)

Female patients have worse quality of recovery after surgery than male patients.<sup>1</sup> The greater propensity for pain and opioid-related side effects are likely contributing factors for poor postsurgical recovery in women.<sup>2–6</sup> Abdominal hysterectomy is a commonly performed surgical procedure in women, and it often results in significant pain and slow recovery.<sup>7–9</sup> Nevertheless, pharmacologic strategies to improve global quality of recovery after abdominal hysterectomy have yet to be examined.

Duloxetine is a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor commonly prescribed for the treatment of major

depression and anxiety.<sup>10</sup> Duloxetine also has been used in the treatment of chronic pain conditions, such as osteoarthritis and musculoskeletal pain.<sup>11</sup> In contrast, studies examining its use to ameliorate acute postoperative pain are limited to a single trial.<sup>12</sup> More importantly, it remains to be determined whether perioperative duloxetine can improve global quality of recovery after surgery.

There several reasons why duloxetine might improve postsurgical quality of recovery. First, systemic duloxetine seems to have perioperative analgesic effects.<sup>12</sup> In addition, as a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, it is possible that the drug may prevent transient emotional problems that are common during the perioperative period.<sup>13,14</sup> Lastly, the combination of less pain and better emotional status can result in better physical independence scores after surgery.

The main objective of the current investigation was to examine the effect of perioperative duloxetine on global postoperative quality of recovery after abdominal hysterectomy. We hypothesized that subjects receiving perioperative duloxetine would have a better global quality of recovery at 24 hours after surgery scores than those receiving placebo. In addition, we sought to evaluate whether perioperative duloxetine had opioid-sparing properties when given as part of a multimodal pain strategy.

From the \*Department of Anesthesiology, Santo Antonio Hospital, Salvador, Bahia, Brazil; †Botucatu Medical School, Botucatu, Sao Paulo, Brazil; and ‡Department of Anesthesiology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois.

Accepted for publication June 16, 2015.

Funding: Institutional.

The authors declare no conflicts of interest.

Reprints will not be available from the authors.

Address correspondence to Gildasio S. De Oliveira, Jr., MD, MSCI, Department of Anesthesiology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, 241 East Huron St., F5-704, Chicago, IL 60611. Address e-mail to g-jr@northwestern.edu.

Copyright © 2015 International Anesthesia Research Society  
DOI: 10.1213/ANE.0000000000000971

## METHODS

The study was a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. IRB approval was obtained from Santo Antonio Hospital. The study is described in accordance with the Consolidated Standards of Reporting Trials (i.e., CONSORT) statement. Written informed consent was obtained from all participating subjects. Clinical trial registration was performed at <http://aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil> (identifier: 03127512.4.0000.0047). Patients were included if they were female, 18 to 64 years old, and undergoing abdominal hysterectomy for benign (noncancerous) diseases (ASA physical class I–III). Subjects were excluded if they were allergic to duloxetine, pregnant, unable to understand the informed consent, had renal and/or liver disease, were taking chronic opioids and/or antidepressants, and had contraindications to neuraxial anesthesia. Reasons for exclusion after randomization were protocol violations or patient request. Subjects were randomized by the use of a computer-generated table of random numbers to receive duloxetine 60 mg orally 2 hours before the surgical procedure and at 24 hours after the surgical procedure or a placebo pill following the same time schedule. Group assignments were sealed in sequentially numbered opaque envelopes that were opened after patient inclusion in the study. The placebo pill was assembled by the hospital pharmacy to ensure that the placebo and the duloxetine pills appeared to be identical.

All subjects were premedicated with 0.02 mg/kg IV midazolam and 1 µg/kg of IV fentanyl. After arrival in the operating room, standard American Society of Anesthesiologists monitors were applied. Patients received 10 mL/kg of a lactate Ringer's solution IV and were placed in the sitting position. After the lumbar region was prepared and draped in a sterile fashion, topical 1% lidocaine was given for skin analgesia. The spinal block was achieved at the L3–4 or L4–5 interspace by the use of a spinal introducer and a 27-G Pencan spinal needle (B. Braun Medical Inc., Bethlehem, PA) and using 17.5 mg of 0.5% hyperbaric bupivacaine. The correct placement of the needle was confirmed by aspiration of clear cerebral spinal fluid before and after the injection. After confirmation of an appropriate dermatomal level of blockage (T4 level), the surgeon was allowed to proceed.

Subjects received ephedrine 5 mg titrated to keep blood pressure within 20% of the baseline value. All subjects received 4 mg ondansetron to prevent postoperative nausea and/or vomiting (PONV). In the postanesthesia care unit (PACU), subjects were asked to rate their pain upon arrival and at regular 15-minute intervals on a 0 to 10 pain Numeric Rating Scale (NRS), where 0 means no pain and 10 is the worst pain imaginable. The scores were assessed with patients at rest and after asking them to cough. Morphine sulfate 1 to 2 mg IV was administered every 15 minutes to maintain an NRS pain score <4 (1 mg for pain <7/10 and 2 mg for pain ≥7/10). Nausea was assessed at the same intervals and recorded as present or absent. Number of vomiting episodes also was recorded. Discharge readiness from PACU was assessed by using the modified Aldrete score every 15 minutes until patients met discharge criteria (score ≥9). PONV was treated with 4 mg IV ondansetron. Postoperative pain was prevented by using IV ketoprofen

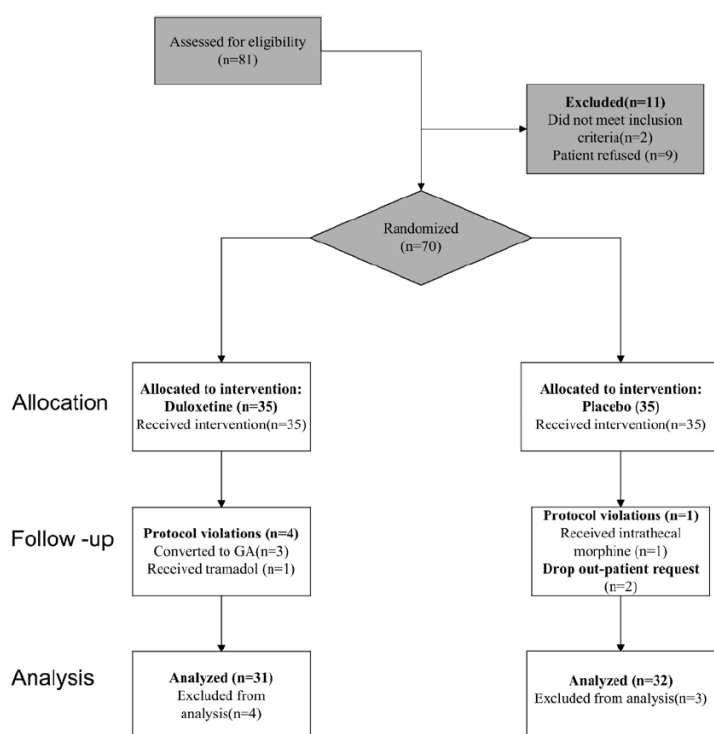
100 mg every 8 hours and metamizol 50 mg every 6 hours. Additional morphine sulfate 1 to 2 mg IV was administered by the nurse taking care of patient every 15 minutes to maintain an NRS pain score of <4 (1 mg for pain <7/10 and 2 mg for pain ≥7/10). Pain assessments in the ward were performed by nurses every 4 hours.

Perioperative data collected included subject's age, height, weight, ASA physical class, surgical duration, total IV fluids, pain scores at rest and after coughing, and total amount of morphine in PACU, at 24 and 48 hours. Perioperative data collection was performed by one of the investigators not involved with patient care and blinded to the study group allocation. The Quality of Recovery-40 questionnaire (QoR-40) was completed by the subjects at 24 and 48 hours after the surgical procedure (Appendix 1).<sup>15,16</sup> The QoR-40 scoring system was explained to all subjects and reviewed to provide accurate understanding of all questions. The questionnaire evaluates 5 components of patient recovery: physical comfort (12 questions), physical independence (5 questions), emotional state (9 questions), psychological support (7 questions), and pain (7 questions). The sum of the individual components generates an aggregate score. Global QoR-40 scores range from 40 to 200, representing, respectively, very poor to outstanding quality of recovery.<sup>17</sup> The instrument was translated to the Portuguese language by one of the investigators fluent in both English and Portuguese. Our group has previously used the QoR-40 in a similar patient population of Portuguese-speaking patients.<sup>18</sup> We found a similar relationship between the QoR-40 and other outcomes (pain and opioid consumption) using the Portuguese version of the instrument compared with the English version, which has suggested external validity of the instrument in the Portuguese language. The simple language of the instrument makes changes in semantics during the translation unlikely to alter the instrument's internal validity, and this fact has justified the use of the instrument in languages different from English, despite a lack of formal validation.<sup>19,20</sup>

The primary outcome was the QoR-40 aggregate score at 24 hours. A sample size of 31 subjects per group was estimated to achieve 90% power to detect a 10-point difference in the aggregated QoR-40 scores for the 2 study groups to be compared using 12-point SD. A 10-point difference represents a 15% improvement in quality of recovery based on previously reported values on the mean and range of the QoR-40 in patients following anesthesia and surgery.<sup>18,21</sup> A 12-point SD is consistent with a previous investigation.<sup>18</sup> To account for dropouts, 70 subjects were randomized.

The Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests were used to test the hypothesis of normal distribution. Normally distributed continuous data are reported as mean (SD) and were evaluated with a 2-sided independent *t* test for equal variances. Non-normally distributed interval data and ordinal data are reported as median (interquartile range [IQR]) and were evaluated using the Mann-Whitney *U* test.<sup>22,23</sup> Median differences and 95% confidence intervals of the differences in global QoR-40 scores and pain scores were calculated by the use of a 10,000 sample nonparametric bootstrapping method.<sup>24</sup> Categorical variables are presented as count (percentages) and were evaluated with the Fisher exact test. A nonparametric correlation between





**Figure 1.** Consolidated Standards of Reporting Trials (i.e., CONSORT) diagram for the study.

opioid consumption and global quality of recovery was performed with the Spearman rho correlation coefficient. The criterion for rejection of the null hypothesis was a 2-tailed  $P$  value  $<0.05$  for the primary outcome. For secondary outcomes, we used a 2-tailed  $P$  value  $<0.001$  to reduce type I errors. Statistical analysis was performed using STATA version 13 (StataCorp, College Station, TX).

## RESULTS

The details of the conduct of the study are shown in Figure 1. Patients were enrolled in the study from December 2012 through December 2013. Seventy subjects were randomized, and 63 completed the study. Patients' baseline characteristics and surgical factors were not different between groups (Table 1).

Subjects in the duloxetine group had better postoperative quality of recovery than the placebo group. The median difference (95% confidence interval) in global recovery scores (QoR-40) at 24 hours after surgery between the duloxetine and the placebo group was 9 (4–20). The median (IQR) QoR-40 score for the duloxetine group was 196 (192–199) compared with 187 (172–194) in the placebo group ( $P < 0.001$ ). The differences between individual subcomponents in the QoR-40 are presented in Table 2. The duloxetine group had greater scores than the placebo group in the physical comfort, emotional, independence, and pain subcomponents of the QoR-40 at 24 hours postoperatively (all  $P < 0.01$ ). The global QoR-40 score was highly correlated to the pain subcomponent of the QoR-40 (Spearman  $\rho = 0.77$ ,  $P < 0.001$ ). In contrast, the global QoR-40 at 48 hours was not significantly

**Table 1. Baseline Subjects' Characteristics and Operative Data**

|                                      | Duloxetine<br>(n = 31) | Placebo<br>(n = 32) | P    |
|--------------------------------------|------------------------|---------------------|------|
| Age                                  | 42.4 $\pm$ 5.8         | 42.1 $\pm$ 4.6      | 0.84 |
| Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) | 26.7 $\pm$ 3.6         | 27.9 $\pm$ 3.8      | 0.23 |
| ASA physical status (n)              |                        |                     | 0.77 |
| I                                    | 24                     | 23                  |      |
| II                                   | 7                      | 9                   |      |
| Intravenous fluids (mL)              | 1500<br>(1500–2000)    | 1500<br>(1500–2000) | 0.70 |
| Surgical duration (min)              | 110<br>(75–125)        | 120<br>(87.5–120)   | 0.68 |
| Estimated blood loss (mL)            | 200<br>(150–300)       | 200<br>(150–300)    | 0.23 |

Data are presented as mean  $\pm$  SD, median (interquartile range), or n (%). Data were analyzed using independent t test, Mann-Whitney U test, or Fisher exact test.

different between the duloxetine and the placebo groups, with median (IQR) of 200 (198–200) and 199 (197–200), respectively ( $P = 0.23$ ).

The duloxetine group had significantly lower pain scores at rest and after coughing than the placebo group at 24 hours but not at other time points (Table 3). Total opioid consumption was reduced at 24 hours in the duloxetine group compared with the placebo group (Table 4). Nausea, vomiting, and time to PACU discharge were not significantly reduced in the duloxetine group compared with placebo (Table 4). There was no correlation between total opioid consumption in the first 24 hours and QoR-40 score (Spearman  $\rho = -0.0172$ ,  $P = 0.86$ ).

**Table 2. The Dimensions of the QoR-40 Questionnaire by Study Groups at 24 and 48 h After Surgery**

|                            | Duloxetine (n = 31) | Placebo (n = 32) | P       |
|----------------------------|---------------------|------------------|---------|
| Physical comfort 24 h      | 58 (56–60)          | 53 (47.5–56.5)   | 0.0002  |
| Physical independence 24 h | 18 (15–19)          | 11 (9.5–13)      | <0.0001 |
| Pain 24 h                  | 34 (33–34)          | 31.5 (30–32.5)   | <0.0001 |
| Emotional status 24 h      | 45 (45–45)          | 43 (38–45)       | 0.0002  |
| Support 24 h               | 35 (35–35)          | 35 (35–35)       | 0.8     |
| Global QoR-40 score 24 h   | 196 (192–199)       | 187 (172–194)    | <0.001  |
| Physical comfort 48 h      | 60 (59–60)          | 60 (59–60)       | 0.50    |
| Physical independence 48 h | 25 (25–25)          | 25 (25–25)       | 0.57    |
| Pain 48 h                  | 35 (34–35)          | 35 (34–35)       | 0.22    |
| Emotional status 48 h      | 45 (45–45)          | 45 (45–45)       | 0.49    |
| Support 48 h               | 35 (35–35)          | 35 (35–35)       | 0.08    |
| Global QoR-40 score 48 h   | 200 (198–200)       | 199 (197–200)    | 0.23    |

Data are presented as median (interquartile range). Reported P values from Mann-Whitney U test.  
QoR-40 = Quality of Recovery-40.

**Table 3. Pain Scores at Rest and Coughing**

|                                                 | Duloxetine (n = 31) | Placebo (n = 32) | P values |
|-------------------------------------------------|---------------------|------------------|----------|
| Pain score at rest 1 h after PACU admission     | 0 (0–5)             | 1.5 (0–6.5)      | 0.19     |
| Pain score at coughing 1 h after PACU admission | 0 (0–6)             | 3 (0–8)          | 0.41     |
| Pain score at rest 24 h                         | 3 (0–4)             | 5 (1.5–7)        | 0.003    |
| Pain score at coughing 24 h                     | 3 (1–4)             | 6 (4–7)          | <0.001   |
| Pain score at rest 48 h                         | 0 (0–0)             | 0 (0–1.5)        | 0.14     |
| Pain score at coughing 48 h                     | 0 (0–1)             | 0.5 (0–2.5)      | 0.30     |

Data are presented as median (interquartile range).  
PACU = postanesthesia care unit.

**Table 4. Opioid Consumption and Postoperative Nausea and Vomiting**

|                                                                                            | Duloxetine (n = 31) | Placebo (n = 32) | P     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------|-------|
| Presence of nausea in PACU                                                                 |                     |                  | 1.0   |
| Yes                                                                                        | 4                   | 4                |       |
| No                                                                                         | 27                  | 28               |       |
| Vomiting episodes in PACU                                                                  |                     |                  | 0.35  |
| 0                                                                                          | 28                  | 31               |       |
| 1                                                                                          | 3                   | 1                |       |
| Time to PACU discharge (min)                                                               | 90 (70–120)         | 120 (62.5–180)   | 0.23  |
| Opioid consumption (IV morphine equivalents) from PACU discharge to 24 hours after surgery | 1 (0–5)             | 5.5 (0.5–9)      | 0.004 |
| Presence of nausea after PACU discharge (24 h)                                             |                     |                  | 0.13  |
| Yes                                                                                        | 11                  | 18               |       |
| No                                                                                         | 20                  | 14               |       |
| Number of vomiting episodes after PACU discharge (24 h)                                    |                     |                  | 0.32  |
| 0                                                                                          | 28                  | 26               |       |
| 1                                                                                          | 1                   | 2                |       |
| 2                                                                                          | 2                   | 0                |       |
| ≥3                                                                                         | 0                   | 4                |       |

Data are presented as median (interquartile range) or counts (n). Data were analyzed using Mann-Whitney U test or Fisher exact test.  
PACU = postanesthesia care unit.

## DISCUSSION

The most important finding of the current investigation was the better postoperative quality of recovery after abdominal hysterectomy in patients who received duloxetine compared with those who received placebo. Duloxetine specifically improved physical comfort, independence, emotional, and pain subcomponents in the quality of recovery score. In addition, duloxetine reduced postoperative opioid consumption and pain ratings at 24 hours compared with placebo. Taken together, our results suggest that duloxetine improves postoperative quality of recovery in women undergoing abdominal hysterectomy.

Our results are clinically important because pharmacologic strategies to improve global quality of recovery after abdominal hysterectomy have not been studied. In addition, female patients have poor quality of recovery after surgery compared with male patients.<sup>1</sup> Opioid-related side effects, pain, and emotional factors may be factors responsible for poor quality of postsurgical recovery in women.<sup>25,26</sup> Duloxetine may improve acute pain and emotional status in female patients undergoing abdominal hysterectomy.

It was interesting that, despite a small reduction in postoperative opioid consumption, we still detected an effect of duloxetine on the global recovery outcome. In contrast, Ho et al.<sup>12</sup> observed a much greater opioid-sparing effect of duloxetine. It is likely that specific protocol characteristics of the current study (such as the concurrent use 2 different multimodal analgesics) may have reduced the opioid-sparing properties of duloxetine. Also, in the study by Ho et al., about one-third of the patients had general anesthesia, whereas all patients in the current study had regional anesthesia. We believe that the improvement in recovery by duloxetine observed in the current study, despite the use of aggressive multimodal analgesic strategies, further demonstrates its value as an important adjuvant to improve postoperative quality of recovery.

Our group has demonstrated previously that patients having abdominal hysterectomy under general anesthesia have worse recovery than patients having abdominal hysterectomy under regional anesthesia.<sup>18</sup> However, surgeon and patient preference may require the use of general anesthesia for patients undergoing abdominal hysterectomy, which may negatively affect specific recovery items, such as PONV and upper airway morbidity.<sup>27–30</sup> Because the effect of a pharmacologic intervention on recovery outcomes may

be dependent on the type of anesthesia technique,<sup>31,32</sup> future studies should evaluate the effect of duloxetine on patients having abdominal hysterectomy under general anesthesia.

The use of patient-centered outcomes in perioperative medicine is relatively new, and the specific improvement in the quality of recovery score that is clinically significant remains to be determined. Because any difference in the postoperative quality of recovery score directly reflects patients' values and perception of improvement, it is possible that smaller effect-size differences than the 10 points used in our previous studies may be clinically significant.<sup>18</sup> Nevertheless, future studies are needed to establish a more specific effect-size value in the quality of recovery score that are universally accepted as clinically significant.

We did not detect any side effects associated with the perioperative administration of duloxetine in the current study. It is important to note that patients received only 2 dosages of oral duloxetine. Nonetheless, common side effects of the medication include nausea, headache, and dry mouth. Future studies examining the use of perioperative duloxetine to improve postsurgical quality of recovery should also examine the potential side effects of the drug.

High doses of systemic dexamethasone (0.1 mg/kg) have been shown to improve quality of recovery in patients undergoing outpatient surgery under general anesthesia.<sup>31</sup> Patients in the current study did not receive systemic dexamethasone, and it is unknown whether the use of systemic dexamethasone in patients having surgery under spinal anesthesia can result in improvements in quality of recovery scores. Nevertheless, it is possible that the concomitant administration of systemic dexamethasone could have resulted in a smaller effect size of duloxetine in postsurgical quality of recovery than the one observed in the current investigation.

We detected greater quality of recovery scores in patients who received a spinal anesthetic in our previous investigation compared with the ones in the current study.<sup>18</sup> Subjects in the spinal group of our previous study received intrathecal morphine, but subjects in the spinal group of the current study did not receive it. Intrathecal morphine may have beneficial properties on postoperative quality of recovery in subjects receiving neuraxial anesthesia. Future studies to quantify the effect of intrathecal morphine on quality of postsurgical recovery are therefore warranted.

We have noticed greater quality of recovery scores in the current study than what has been reported for patients having intermediate surgery.<sup>16</sup> The use of a robust multimodal postsurgical analgesic strategy (e.g., IV ketoprofen 100 mg every 8 hours and metamizol 50 mg every 6 hours) in the current study protocol likely contributed to greater recovery scores. In addition, we examined a population receiving free medical care through a government-funded health care system. Low expectations in our patient population also may have contributed to greater perceived quality of recovery. Nonetheless, the fact that we detected a benefit for duloxetine in this patient population suggests an even more promising effect of the drug in patients with greater expectations or in cases in which multimodal analgesic strategies are not used. Replication of our finding in other patient populations is needed.

The current study should only be interpreted within the context of its limitations. We only studied patients undergoing abdominal hysterectomy and, therefore, cannot generalize our findings to patients undergoing different surgical procedures. In addition, we used the same dose as previous investigators and did not evaluate possible dose-response effects of duloxetine on the examined outcomes.<sup>12</sup> Lastly, we did not evaluate a possible effect of duloxetine on chronic postsurgical pain and were likely underpowered to study that effect.<sup>33,34</sup>

In summary, duloxetine improves postoperative quality of recovery in female patients undergoing abdominal hysterectomy, even in the presence of a robust multimodal analgesic strategy. Specifically, duloxetine resulted in better emotional and physical comfort, independence, and pain subscales scores of the QoR-40 instrument when compared with placebo. Replication of our results in other perioperative populations is warranted. Duloxetine should be considered an effective strategy for improving postoperative quality of recovery in female patients undergoing abdominal hysterectomy.

## APPENDIX 1 Quality of Recovery-40

Pt. Name: \_\_\_\_\_ DOS: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
How have you been feeling in the last day? (Circle one)

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



**Part B**

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

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

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

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

**DISCLOSURES**

**Name:** Lucas J. Castro-Alves, MD.

**Contribution:** This author contributed to design of the study, conduct of the study, and preparation of the manuscript.

**Attestation:** Lucas J. Castro-Alves approved the final manuscript. Lucas Castro-Alves attests to the integrity of the original data and the analysis reported in this manuscript.

**Name:** Andrea Cristina Pereira Oliveira de Medeiros, MD.

**Contribution:** This author contributed to conduct of the study and preparation of the manuscript.

**Attestation:** Andrea Cristina Pereira Oliveira de Medeiros approved the final manuscript. Andrea Cristina Pereira Oliveira de Medeiros attests to the integrity of the original data and the analysis reported in this manuscript.

**Name:** Saulo Pimentel Neves, MD.

**Contribution:** This author contributed to conduct of the study and preparation of the manuscript.

**Attestation:** Saulo Pimentel Neves approved the final manuscript. Saulo Pimentel Neves attests to the integrity of the original data reported in this manuscript.

**Name:** Camila Lucena Carneiro de Albuquerque, MD.

**Contribution:** This author contributed to conduct of the study and preparation of the manuscript.

**Attestation:** Camila Lucena Carneiro de Albuquerque approved the final manuscript. Camila Lucena Carneiro de Albuquerque attests to the integrity of the original data in this manuscript.

**Name:** Norma Sueli Modolo, MD.

**Contribution:** This author contributed to preparation of the manuscript.

**Attestation:** Norma Sueli Modolo approved the final manuscript.

**Name:** Vera Lucia De Azevedo.

**Contribution:** This author contributed to conduct of the study and preparation of the manuscript.

**Attestation:** Vera Lucia De Azevedo approved the final manuscript. Vera Lucia De Azevedo attests to the integrity of the original data in this manuscript.

**Name:** Gildasio S. De Oliveira, Jr., MD, MSCI.

**Contribution:** This author contributed to design of the study, analysis of the data, and preparation of the manuscript.

**Attestation:** Gildasio S. De Oliveira, Jr., approved the final manuscript. Gildasio S. De Oliveira, Jr. attests to the integrity of the analysis reported in this manuscript.

**This manuscript was handled by:** Ken B. Johnson, MD.

**REFERENCES**

- Buchanan FF, Myles PS, Cicuttini F. Effect of patient sex on general anaesthesia and recovery. *Br J Anaesth* 2011;106:832-9
- Naja ZM, Ziade FM, El-Rajab MA, Naccash N, Ayoubi JM. Guided paravertebral blocks with versus without clonidine for women undergoing breast surgery: a prospective double-blinded randomized study. *Anesth Analg* 2013;117:252-8
- Benn J, Arnold G, Wei I, Riley C, Aleve F. Using quality indicators in anaesthesia: feeding back data to improve care. *Br J Anaesth* 2012;109:80-91
- Guglielminotti J, Mentre F, Gaillard J, Ghalayini M, Montravers P, Longrois D. Assessment of pain during labor with pupillometry: a prospective observational study. *Anesth Analg* 2013;116:1057-62
- Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth* 2013;111:52-8
- Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, Watcha M, Chung F, Angus S, Apfel CC, Bergese SD, Candiotti KA, Chan MT, Davis PJ, Hooper VD, Lagoo-Deenadayan S, Myles P, Nezat G, Philip BK, Tramèr MR; Society for Ambulatory Anesthesia. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2014;118:85-113
- Abdallah FW, Laffey JC, Halpern SH, Brull R. Duration of analgesic effectiveness after the posterior and lateral transversus abdominis plane block techniques for transverse lower abdominal incisions: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013;111:721-35
- Grady MV, Mascha E, Sessler DI, Kurz A. The effect of perioperative intravenous lidocaine and ketamine on recovery after abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2012;115:1078-84
- Perniola A, Fant F, Magnuson A, Axelsson K, Gupta A. Postoperative pain after abdominal hysterectomy: a randomized, double-blind, controlled trial comparing continuous infusion vs patient-controlled intraperitoneal injection of local anaesthetic. *Br J Anaesth* 2014;112:328-36
- Happich M, Schneider E, Boess FG, Wilhelm S, Schacht A, Birklein F, Ziegler D. Effectiveness of duloxetine compared to pregabalin and gabapentin in diabetic peripheral neuropathic pain: results from a German observational study. *Clin J Pain* 2014;30:875-85
- Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD007115
- Ho KY, Tay W, Yeo MC, Liu H, Yeo SJ, Chia SL, Lo NN. Duloxetine reduces morphine requirements after knee replacement surgery. *Br J Anaesth* 2010;105:371-6
- Kekecs Z, Nagy T, Varga K. The effectiveness of suggestive techniques in reducing postoperative side effects: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 2014;119:1407-19
- Biddiss E, Knibbe TJ, McPherson A. The effectiveness of interventions aimed at reducing anxiety in health care waiting spaces: a systematic review of randomized and nonrandomized trials. *Anesth Analg* 2014;119:433-48
- Gornall BF, Myles PS, Smith CL, Burke JA, Leslie K, Pereira MJ, Bost JE, Kluivers KB, Nilsson UG, Tanaka Y, Forbes A. Measurement of quality of recovery using the QoR-40: a quantitative systematic review. *Br J Anaesth* 2013;111:161-9

16. 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;84:11–5
17. Kim SY, Kim JM, Lee JH, Song BM, Koo BN. Efficacy of intraoperative dexmedetomidine infusion on emergence agitation and quality of recovery after nasal surgery. *Br J Anaesth* 2013;111:222–8
18. Catro-Alves LJ, De Azevedo VL, De Freitas Braga TF, Goncalves AC, De Oliveira GS Jr. 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;113:1480–6
19. Lena P, Balarac N, Lena D, De La Chapelle A, Arnulf JJ, Mihoubi A, Tapia M, Bonnet F. Fast-track anesthesia with remifentanyl and spinal analgesia for cardiac surgery: the effect on pain control and quality of recovery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:536–42
20. Hansdottir V, Philip J, Olsen MF, Eduard C, Houltz E, Ricksten SE. Thoracic epidural versus intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery: a randomized controlled trial on length of hospital stay and patient-perceived quality of recovery. *Anesthesiology* 2006;104:142–51
21. 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
22. Divine G, Norton HJ, Hunt R, Dienemann J. Statistical grand rounds: a review of analysis and sample size calculation considerations for Wilcoxon tests. *Anesth Analg* 2013;117:699–710
23. Dexter F. Wilcoxon-Mann-Whitney test used for data that are not normally distributed. *Anesth Analg* 2013;117:537–8
24. Lunneborg CW. Data Analysis by Resampling: Concepts and Applications. Chap 4. Pacific Grove, CA: Brooks-Cole, 2000:76–90
25. De Oliveira GS, Bialek J, Fitzgerald P, Kim JY, McCarthy RJ. Systemic magnesium to improve quality of post-surgical recovery in outpatient segmental mastectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Magnes Res* 2013;26:156–64
26. De Oliveira GS Jr, Fitzgerald PC, Marcus RJ, Ahmad S, McCarthy RJ. A dose-ranging study of the effect of transversus abdominis block on postoperative quality of recovery and analgesia after outpatient laparoscopy. *Anesth Analg* 2011;113:1218–25
27. Fassoulaki A, Melemini A, Tsaroucha A, Paraskeva A. Perioperative pregabalin for acute and chronic pain after abdominal hysterectomy or myomectomy: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2012;29:531–6
28. De Oliveira GS Jr, Castro-Alves LJ, Ahmad S, Kendall MC, McCarthy RJ. Dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 2013;116:58–74
29. Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, Jalota L, Hornuss C, Whelan RP, Zhang K, Cakmakaya OS. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2012;109:742–53
30. Ruetzler K, Fleck M, Nabecker S, Pinter K, Landskron G, Lassnigg A, You J, Sessler DI. A randomized, double-blind comparison of licorice versus sugar-water gargle for prevention of postoperative sore throat and postextubation coughing. *Br J Anaesth* 2012;109:742–53
31. De Oliveira GS Jr, Ahmad S, Fitzgerald PC, Marcus RJ, Altman CS, Panjwani AS, McCarthy RJ. 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;107:362–71
32. Rahangdale R, Kendall MC, McCarthy RJ, Tureanu L, Doty R Jr, Weingart A, De Oliveira GS Jr. The effects of perineural versus intravenous dexamethasone on sciatic nerve blockade outcomes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2014;118:1113–9
33. Kalso E. IV. Persistent post-surgery pain: research agenda for mechanisms, prevention, and treatment. *Br J Anaesth* 2013;111:9–12
34. Clarke H, Bonin RP, Orser BA, Englesakis M, Wijesundera DN, Katz J. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2012;115:428–42

## ANEXO 1

*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 medico                 | 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          |

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               |
|                                                             | 1                | 2                | 3       | 4                | 5               |
| <i>Having support from family/friends</i>                   |                  |                  |         |                  |                 |
| <i>Getting support from visiting healthcare worker</i>      | 1                | 2                | 3       | 4                | 5               |
|                                                             | 1                | 2                | 3       | 4                | 5               |
| <i>Able to understand instructions and advice</i>           |                  |                  |         |                  |                 |



**Part B**

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

|                                      | None<br>of the<br>time | Some<br>of the<br>time | Usually | Most<br>of the<br>time | All of<br>the<br>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.