

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
Faculdade de Medicina de Botucatu

Fábio Hissachi Tsuji

**GRAU DE SATISFAÇÃO E INTENSIDADE DA DOR DOS PACIENTES
SUBMETIDOS À BIÓPSIA PROSTÁTICA TRANSRETAL GUIADA
POR ULTRASSOM COM USO DE SEDAÇÃO E ANALGESIA
ENDOVENOSA COM MIDAZOLAM E CITRATO DE FENTANILA**

Botucatu
2012

Fábio Hissachi Tsuji

**GRAU DE SATISFAÇÃO E INTENSIDADE DA DOR DOS PACIENTES
SUBMETIDOS À BIÓPSIA PROSTÁTICA TRANSRETAL GUIADA
POR ULTRASSOM COM USO DE SEDAÇÃO E ANALGESIA
ENDOVENOSA COM MIDAZOLAM E CITRATO DE FENTANILA**

Dissertação de mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Bases
gerais da Cirurgia da Faculdade de
Medicina de Botucatu.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Márcio Nóbrega de Jesus

Botucatu
2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Tsuji, Fábio Hissachi.

Grau de satisfação e intensidade da dor dos pacientes submetidos à biópsia prostática transretal guiada por ultrassom com uso de sedação e analgesia endovenosa com midazolam e citrato de fentanila / Fábio Hissachi Tsuji. – Botucatu : [s.n.], 2012

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2012

Orientador: Carlos Márcio Nóbrega de Jesus

Capes: 40102092

1. Analgesia. 2. Próstata - Biópsia. 3. Dor. 4. Sedativos. 5. Anestesia.

Palavras-chave: Analgesia; Biópsia por agulha; Próstata; Sedação.

DEDICATÓRIA

À minha esposa **Luciana**, um exemplo de mãe e esposa. Obrigado por estar sempre ao meu lado, com muito amor, compreendendo minhas ausências durante as longas horas necessárias para a realização deste trabalho. Sem o seu apoio não seria possível concretizá-lo.

Às minhas filhas **Rafaela e Leticia**, a razão de toda essa luta.

Aos meus pais, **Hissachi e Elisa**, que em todos os momentos estiveram presentes na minha vida me apoiando, orientando e ensinando o valor do caráter e da honestidade.

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer a todos com que contei para elaboração, realização e conclusão deste trabalho:

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Carlos Márcio Nóbrega de Jesus**, um amigo que me acolheu e a quem devo a orientação desta Dissertação de Mestrado. Obrigado pela atenção, disponibilidade, dedicação e confiança que sempre depositou em mim.

Ao amigo **Renato Caretta Chambó** pelo incentivo, companheirismo e ajuda na execução deste trabalho.

Aos médicos residentes do Departamento de Urologia, **Dr. André Luiz Okimoto e Dr. Julliano Fernandes Campos Guimarães** pela gentileza e colaboração.

Ao Professor Doutor **José Eduardo Corrente** pelo apoio nas análises estatísticas.

À Profa. Dra. **Selma Rumiko Tsuji** pela ajuda na realização do projeto de pesquisa.

À Bibliotecária **Aline Redígolo Silva** pelo auxílio na formatação desta Dissertação.

Às funcionárias do Departamento de Urologia, **Daniela Cristina Capela da Rocha e Isabel Cristina Capela** que me auxiliaram durante toda a fase do desenvolvimento deste trabalho.

RESUMO

Introdução: O câncer de próstata, excluindo os tumores de pele, é a neoplasia mais comum no homem e, representando globalmente 9,7% dos tumores, é a segunda causa de óbito, precedido apenas pelo câncer de pulmão¹. Sua incidência vem aumentando nas últimas décadas. O diagnóstico de certeza é realizado em fragmentos obtidos por meio de biópsia prostática guiada por ultrassom transretal. Com o aumento do número de biópsias e fragmentos por procedimento e com a possibilidade, cada vez mais frequente, de novos procedimentos realizados para um mesmo paciente, ficou clara a importância de se realizar algum tipo de analgesia para sua realização. Neste contexto, o estudo de novas formas de analgesia, visando à efetividade, segurança e comodidade para o médico e paciente é extremamente atual, principalmente por não haver consenso sobre qual seja o melhor método de analgesia para esse procedimento. **Objetivo:** Avaliar a intensidade da dor e o grau de satisfação dos pacientes submetidos à biópsia prostática transretal guiada por ultrassom com uso de sedação e analgesia endovenosa com midazolam e citrato de fentanila. **Métodos:** É um estudo prospectivo descritivo transversal, realizado em uma amostra consecutiva de conveniência de pacientes com diferentes indicações para biópsia prostática que foram submetidos ao procedimento com uso de 5 mg de midazolam e 50 mcg de citrato de fentanila endovenoso três minutos antes do procedimento. Após a biópsia a dor foi avaliada, por meio da Escala Visual Analógica (VAS), em três momentos: 1 – Durante a introdução do transdutor no canal anal, 2 – Durante a penetração da agulha no tecido prostático e 3 – Na semana seguinte ao exame. A intensidade da dor nesses diferentes momentos, foi comparada com a estratificação de idade, raça, escolaridade, volume prostático, rebiópsia e ansiedade pré biópsia. A dor foi classificada de acordo com a pontuação: 0 Ausência de dor, 1-3 leve, 3,01-7 moderada e 7,01-10 grave. As análises estatísticas foram realizadas, utilizando-se testes de Kruskal Wallis e Wilcoxon bicaudal com intervalo de significância de 5%. **Resultados:** Fatores como idade, raça, grau de escolaridade, volume prostático, presença de rebiópsia e ansiedade pré-biópsia não influenciaram na intensidade da dor com o uso do método. A média da dor na pontuação VAS 1 foi $1,95 \pm 1,98$; VAS 2 $2,73 \pm 2,55$ e VAS 3 $0,3 \pm 0,9$, evidenciando maior intensidade de dor no momento da penetração da agulha no tecido prostático em relação a outras situações ($VAS\ 2 > 1\ VAS > 3\ VAS$, $p = 0.0013$, $p = 0.0001$, respectivamente). Setenta e cinco por cento apresentaram dor menor que 3,1, ou seja, dor leve. Não houve efeitos adversos com uso das drogas na dose recomendada, mesmo em pacientes idosos. Em 9,3% dos casos, foi necessário repetir a dose para concluir o procedimento devido a queixas de dor relatadas pelos pacientes. **Conclusão:** A sedação e a analgesia endovenosa com midazolam e citrato de fentanila é um método seguro e eficaz para reduzir o desconforto e a dor gerada pela biópsia prostática. Em nosso serviço este é o método de escolha para analgesia em pacientes submetidos à biópsia prostática guiada por ultrassom transretal.

Palavras-chave: Analgesia; Biópsia por agulha; Próstata; Sedação.

ABSTRACT

Introduction: Prostate cancer is the most common solid tumor in men, generally representing 9.7% of tumors, being the second cause of death among cancers. Its incidence has increased in recent decades. Its diagnosis is obtained from prostate biopsy guided by transrectal ultrasound. The growing number of biopsies and fragments per procedure as well as its possible repetition clearly shows the importance of performing some kind of analgesia for prostate biopsy. In this context, there are many studies on new forms of analgesia aiming at effectiveness, safety and convenience for the physician and patient, once there is no consensus on the best method of anesthesia for this procedure. **Objectives:** To assess the pain intensity of patients undergoing transrectal prostate biopsy guided by ultrasound, using intravenous sedation and analgesia with midazolam and fentanyl citrate. **Methods:** It is a prospective cross-sectional study, conducted with a convenience sample of patients with different indications for prostate biopsy who underwent the procedure using 5 mg of midazolam and 50 mcg of fentanyl citrate intravenously three minutes prior to the procedure. After the biopsy, pain was assessed by Visual Analogue Scale (VAS) in three stages: 1 - Introduction of the probe in the anal canal, 2 - Penetration of the needle into the prostate tissue and 3 - One week following the exam. Pain intensity in these different times was tested with the stratification of age, race, education, prostate volume, rebiopsy and anxiety before biopsy. The pain was ranked according to score: 0 (no pain), 1-3 (mild pain), 3.01-7 (moderate pain) and 7.01-10 (severe pain). Statistical analysis was performed using Kruskal Wallis and Wilcoxon two-tailed with a significance of 5%. **Results:** Factors such as age, race, education level, prostate volume, presence of rebiopsy, pre biopsy anxiety, did not influence the pain intensity regarding the method used. The mean pain VAS 1 score was 1.95 ± 1.98 , VAS 2, 2.73 ± 2.55 and VAS 3, 0.3 ± 0.9 , showing greater intensity of pain at needle penetration time than in other moments (VAS 2 > 1 VAS > 3 VAS, $p = 0.0013$, $p = 0.0001$, respectively). Seventy-five percent of patients presented VAS lower than 3.1 or mild pain. There were no adverse effects at the recommended dose, even in elderly patients. In 9.3% of cases it was necessary to repeat analgesia in order to complete the procedure due to pain complaints reported by patients. **Conclusions:** The intravenous sedation and analgesia with midazolam and fentanyl citrate is a safe and effective method to reduce the discomfort and pain caused by prostate biopsy. In our service this is the method of choice for analgesia in prostate biopsy guided by ultrasound.

Keywords: Analgesia; Biopsy, Needle; Prostate; Conscious Sedation.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
1.1 Aplicação de Lidocaína Gel Intrarretal.....	10
1.2 Bloqueio Nervoso Periprostático (BNPP).....	10
1.3 Sedação	11
2 OBJETIVO	15
3 PACIENTES E MÉTODOS	16
3.1 Pergunta Clínica	16
3.2 Tipo de Estudo	16
3.3 Local do Estudo e Período.....	16
3.3.1 População	16
3.4 Critérios de Inclusão	16
3.5 Critérios de Exclusão	17
3.6 Termo de Consentimento Informado	17
3.7 Comitê de Ética em Pesquisa	17
3.8 Parâmetros Clínicos	17
3.9 Descrição do Procedimento	18
3.9.1 Administração de Citrato de Fentanila e Midazolam	19
3.9.2 Técnica Utilizada	19
3.9.3 Mensuração da Dor.....	24
4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	26
5 RESULTADOS	27
6 DISCUSSÃO	31
APÊNDICES	48
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	48
APÊNDICE B – Questionário pré-biópsia (não estimulado pelo interlocutor)	51
APÊNDICE C – Identificação e características de base dos pacientes	52
APÊNDICE D – Avaliação da intensidade da dor através da Escala Visual Analógica (VAS)	53
APÊNDICE E – Avaliação da intensidade da dor através da Escala Visual Analógica (VAS) e questões sobre complicações após a biópsia.	54
ANEXO	57
ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	57

1 INTRODUÇÃO

O câncer de próstata, excluindo os tumores de pele, é a neoplasia mais comum no homem e, representando globalmente 9,7% dos tumores, é a segunda causa de óbito, precedido apenas pelo câncer de pulmão ¹. Sua incidência vem aumentando nas últimas décadas e isso se deve principalmente a três fatores: aumento da expectativa de vida, estilo de vida ocidental (caracterizado por dieta hipercalórica e sedentarismo) e o advento do antígeno prostático específico (PSA).

É uma neoplasia de início insidioso, que acomete homens, principalmente após os 50 anos, apresenta prognóstico variável e história natural pouco conhecida. Como em qualquer outra neoplasia maligna, existe a preocupação em se realizar o diagnóstico precoce, diminuindo a chance de ocorrência de doença avançada, mutilante e metastática. Com a introdução da dosagem sérica do PSA no rastreamento do Câncer de próstata, houve um avanço importante no diagnóstico precoce da doença, o que, conseqüentemente, levou a um aperfeiçoamento maior dos vários métodos diagnósticos, sendo possível a detecção de um número maior de pacientes com neoplasias subclínica ².

O diagnóstico é histopatológico realizado em fragmentos obtidos por meio de biópsia prostática guiada por ultrassom transretal.

A ultrassonografia, que foi desenvolvida como uma ferramenta militar, expandiu-se na medicina após a Segunda Guerra Mundial. O uso inicial da ultrassonografia na urologia foi para a detecção de cálculos renais ³. Em 1968, descreveu-se a primeira imagem da próstata com auxílio do ultrassom transretal ⁴. A técnica não ganhou popularidade até meados da década de 1980, quando o desenvolvimento da anatomia da prostatectomia radical e o antígeno prostático específico (PSA) estimularam o entusiasmo para a detecção precoce do câncer de próstata ^{5,6}.

A primeira biópsia de próstata, feita com agulha de Vim Silvermann digitalmente dirigida ao nódulo prostático, foi realizada em 1937, e a primeira biópsia guiada por ultrassom transretal foi realizada em 1989 por Hodge. Esse procedimento tornou-se o método de escolha para o diagnóstico do câncer de próstata ^{7,8,9}.

As indicações para realização de biópsia são toque retal alterado, resultado laboratorial de PSA elevado (maior que 4,0 ng/ml em homens acima de 55 anos e maior que 2,5 ng/ml em homens mais jovens que 55 anos), densidade do antígeno

prostático específico maior que 0,15 e velocidade de aumento do antígeno prostático específico anual maior que 0,75 ng/ml ou maior que 20% do valor inicial ¹⁰.

O procedimento geralmente é realizado em regime ambulatorial. Habitualmente se realiza a profilaxia antibiótica com levofloxacina ou ciprofloxacino na dosagem oral de 500 mg uma hora antes do procedimento. Em pacientes diabéticos, imunodeprimidos, em uso de corticóide recente, com disfunção urinária grave ou naqueles com próstatas maiores que 75 gramas, administram-se mais duas doses subsequentes a cada 24 horas. Em pacientes portadores de valvulopatia são necessários esquemas específicos e rigorosos de profilaxia ¹¹. Para a realização da biópsia, o paciente é posicionado em decúbito lateral esquerdo com as coxas fletidas, e um novo exame digital é realizado antes do exame ultrassonográfico. Um aparelho de ultrassom com transdutor transretal com agulha é utilizado para realizar as punções para obtenção de, pelo menos, 6 fragmentos representativos de toda glândula, incluindo sistematicamente as faces latero-laterais. Em passado recente, a maioria dos urologistas e radiologistas realizava tal procedimento sem alguma forma de anestesia ou analgesia ^{12,13}.

Por muitos anos a biópsia sextante foi considerada o método de escolha, porém atualmente é preconizada a obtenção de, pelo menos, 12 fragmentos, pois aumenta em 37% o diagnóstico de tumores ¹⁴.

Uma significativa proporção de pacientes considera o procedimento desconfortável e doloroso, e cerca de 65 a 90% referiram dor de intensidade moderada a severa, sendo que 20% não repetiriam o exame ^{12,13}. Diante de dor dessa intensidade, é de fundamental importância que a biópsia de próstata seja realizada mediante analgesia, diminuindo o desconforto do paciente e, conseqüentemente, aumentando o número de amostras colhidas e a possibilidade de se realizar o diagnóstico de câncer de próstata ¹⁵.

Embora o aumento do número de punções aumente a incidência do diagnóstico do câncer de próstata, a dor e o desconforto são proporcionais ao número de punções realizadas ¹⁶. Os principais fatores responsáveis pela dor durante a biópsia são o desconforto anal gerado pela inserção do transdutor e a penetração da agulha na parede retal, tecido periprostático e cápsula prostática, o que estimula receptores da dor localizados nessa região ^{17,18}. A inervação da próstata ocorre por fibras parassimpáticas que se originam dos nervos esplâncnicos pélvicos (S2 a S4) e por fibras simpáticas dos plexos hipogástricos inferiores ¹⁹.

Outros fatores como a idade, a dimensão do transdutor e a duração do procedimento também podem alterar a intensidade da dor ²⁰.

As principais complicações relacionadas ao procedimento podem ser imediatas e tardias ^{21,22}.

Imediatas:

- Sangramento retal 2,1%
- Hematúria 62%
- Episódio vaso-vagal 2,8%

Tardias:

- Febre 2,9%
- Hemospermia 9,8%
- Disúria persistente 7,2%
- Infecção 2,5%
- Prostatite aguda 1,8%
- Uro-sepsis 0,1%

Embora a maioria dos tumores seja detectada na primeira biópsia, em 70 a 80% dos pacientes permanecem dúvidas quando o resultado é negativo. Entre 15% a 30% dos cânceres de próstata são diagnosticados na rebiópsia ²³.

Os fatores preditivos e indicativos para rebiópsia são PSA em elevação e com velocidade > 0,75 ng/ml/ano, Neoplasia intraepitelial prostática (NIP) de alto grau na 1ª biópsia e Proliferação atípica de pequenos ácinos (PAPA) na primeira biópsia ²⁴.

A Neoplasia intraepitelial prostática (PIN) é uma lesão pré-maligna da próstata e é classificada como de baixo e alto grau. A PIN de alto grau se caracteriza por proliferação intraluminal de células secretoras, que apresentam atipias e hiper cromasia nuclear, além de evidência de nucléolo ²⁵. A incidência de PIN é variável na literatura (0,7% a 16,5%), e as chances de se diagnosticar câncer em uma rebiópsia é de 30% ²⁶.

Proliferação atípica de pequenos ácinos (PAPA) corresponde a termo utilizado em casos de dúvidas, quando não há critérios suficientes para o diagnóstico de câncer. As causas mais frequentes para esta terminologia são: focos

muito pequenos (70% dos casos), focos que desaparecem em cortes mais profundos (61% dos casos) e ausência de critérios citológicos (55% dos casos). O laudo “suspeito, mas não conclusivo” nos coloca diante de uma dúvida diagnóstica, que indica uma segunda biópsia com coleta de maior quantidade de material ²⁷.

A melhor forma de analgesia para a realização de biópsia de próstata ainda não foi definida, e várias técnicas são descritas na literatura.

1.1 Aplicação de Lidocaína Gel Intrarretal

É um método seguro e fácil de ser aplicado.

Um estudo prospectivo randomizado duplo-cego foi realizado para avaliar a eficácia da lidocaína gel 2% intrarretal para diminuir a dor em pacientes submetidos à biópsia prostática guiada por ultrassom transretal ²⁸. Cento e oito homens foram randomizados em dois grupos para receber lidocaína gel 2% ou gel lubrificante. A dor associada ao procedimento foi avaliada pela Escala Visual Analógica (VAS). Não houve diferença significativa entre os dois grupos, com pontuação média de dor de 28,3 mm no grupo que recebeu lidocaína versus 28,9 mm no grupo com gel, valor $p = 0,88$. O estudo concluiu que a lidocaína gel 2% não promoveu redução da dor associada à biópsia prostática.

Por outro lado, outros dois estudos concluíram que a administração de lidocaína gel 2% intrarretal resultou em significativa redução da dor em relação ao placebo ^{29,30}. A diferença entre esses estudos pode ser explicada pela diferença metodológica. No entanto, o uso da lidocaína gel como procedimento isolado para diminuir dor durante a biópsia de próstata deixou de ser empregado rotineiramente na prática clínica atual.

1.2 Bloqueio Nervoso Periprostático (BNPP)

Esta é a técnica mais amplamente realizada por urologistas e radiologistas, diversos estudos demonstraram o benefício do bloqueio nervoso periprostático em reduzir a dor durante a biópsia prostática ^{16,31-40}. Uma revisão sistemática da literatura concluiu que o bloqueio nervoso periprostático mostrou ser um método seguro, fácil de ser realizado e eficaz no controle da dor durante a biópsia prostática, podendo ser considerado procedimento padrão na realização da biópsia ¹⁸. É

preciso considerar, porém, que as punções realizadas para o bloqueio, podem causar mais dor que a própria biópsia e, ainda, aumentar o risco de infecção^{32,33}. Além disso, o paciente ainda sofre desconforto físico e emocional importante gerado pelo procedimento¹⁵.

1.3 Sedação

O uso de sedação com agentes anestésicos é outro método utilizado para aliviar a dor durante a biópsia de próstata. Deve-se considerar que seu uso não é isento de riscos e pode ter impacto financeiro maior. A droga usada deve, preferencialmente, apresentar metabolização rápida, ter poucos efeitos colaterais e, se necessário, ser revertida facilmente.

A distensão anal que ocorre durante a introdução do transdutor é um componente importante no mecanismo de dor gerado pelo procedimento, e o uso de aplicação tópica ou injeção periprostática de lidocaína não tem ação sobre esse mecanismo, justificando-se então o uso de sedação^{41,42}. Outras situações em que BNPP talvez não seja ideal são as rebiópsias e as biópsias de saturação, casos em que um grande número de fragmentos são retirados e, por consequência, um tempo maior de procedimento é necessário.

A dor é uma experiência subjetiva desagradável, sensitiva e emocional, associada a uma lesão real. Ela pode ser influenciada pela memória, pelas expectativas e emoções, além de fatores como condições socioeconômicas, pensamentos e contexto cultural⁴³.

O relato verbal ainda é a forma mais confiável de avaliação de estados subjetivos, e são necessários instrumentos para permitir o registro desses relatos de forma padronizada e reproduzível. Estes instrumentos são as escalas de avaliação, geralmente classificadas em dois grandes grupos: aquelas preenchidas pelo observador (*rating scales*) e aquelas preenchidas pelo próprio sujeito, as escalas de autoavaliação⁴⁴. Enquanto as primeiras apresentam problemas referentes à experiência do observador, as segundas apresentam limitações por maior dificuldade de compreensão, falsificação e maior necessidade de cooperação do sujeito. As escalas de autoavaliação podem ser de natureza discreta ou analógica. Enquanto nas primeiras os sujeitos devem assinalar “categorias” intervalares ou não (por exemplo, pouco, mais ou menos, intensamente, etc.), nas segundas eles devem

assinalar seu estado subjetivo em uma linha reta contínua que supostamente representa toda a gama daquela situação.

As escalas analógicas visuais têm sido utilizadas para avaliar diferentes aspectos subjetivos, como humor, dor e, particularmente, ansiedade^{45,46}.

A Escala Visual Analógica (VAS) consiste de uma linha de 10 cm, com âncoras em ambas as extremidades. Numa delas é marcada nenhuma dor e na outra extremidade é indicada a pior dor possível. A magnitude da dor é indicada, solicitando-se ao paciente para marcar um ponto que expresse a sua percepção de dor na linha. Após isso, uma régua é utilizada para localizar e mensurar a dor em uma escala de 0-100 mm. Esse é um instrumento sensível, simples, reproduzível e universal, ou seja, pode ser compreendido em distintas situações em que há diferenças culturais ou de linguagem do avaliador, clínico ou examinador. Na avaliação da dor em pacientes submetidos à biópsia prostática a escala de VAS é a mais utilizada^{45,46}.

O citrato de fentanila é um fármaco do grupo dos opióides, usado no tratamento da dor caracterizado por sua rápida ação, curta duração e elevada potência. A duração da analgesia obtida depende da intensidade do estímulo doloroso. Quando administrado por via endovenosa, obtém-se ação analgésica praticamente imediata. Seu efeito se instala dentro de 2 a 3 minutos e dura, em média, cerca de trinta minutos, para procedimentos cirúrgicos com dor de baixa intensidade. O citrato de fentanila se liga a receptores específicos no sistema nervoso central (SNC), aumentam o limiar de dor e alteram sua percepção. Em procedimentos endoscópicos, frequentemente, é utilizado para sedação em associação com uma benzodiazepina, como o midazolam⁴⁷. Em dose baixa, 2 mcg/kg (0,002 mg/kg) a (0,04 mL/kg), é especialmente útil para procedimentos cirúrgicos com dor de baixa intensidade. Além da analgesia durante a cirurgia, também proporcionar alívio da dor no período pós-operatório imediato.

O citrato de fentanila é metabolizado inicialmente no fígado e cerca de 75% da dose intravenosa são eliminados pela urina, principalmente sob a forma de metabólitos e menos de 10% são eliminados sob a forma inalterada; cerca de 9% são eliminados pelas fezes com metabólitos.

Quando administrado por via endovenosa, seu início de ação é quase imediato; seu efeito analgésico máximo e efeito depressor respiratório podem ser notados em alguns minutos. A depressão respiratória está relacionada à dose e

pode ser revertida pelo uso de um antagonista narcótico, como a naloxona. Outras complicações frequentes relacionadas ao uso do citrato de fentanila são rigidez muscular (comprometendo particularmente os músculos torácicos), hipotensão, bradicardia, náuseas e vômitos.

O midazolam (MDZ) pertence à classe dos benzodiazepínicos, com características farmacocinéticas e farmacodinâmicas bem conhecidas. Esta classe também inclui uma droga antagonista, o flumazenil. É indicado na prática clínica em adultos e crianças para sedação consciente antes e durante procedimentos diagnósticos ou terapêuticos com ou sem anestesia local, como pré-medicação antes da indução anestésica, sedação em unidades de cuidados intensivos como também no tratamento de estados de mal epiléptico. O midazolam difere de outros agentes por apresentar efeitos clínicos rápidos, curta duração de ação e amnésia retrograda. O início da sedação ocorre 3 minutos após a infusão endovenosa ⁴⁸.

Como outros BZP, é biotransformado no sistema microsomal hepático através da a-hidroxilação e glicuronização. Inicialmente o MDZ é hidroxilado pelo sistema citocromo P450-3A4 para a-hidroxi-midazolam e uma pequena quantidade em metabólitos inativos. Estes metabólitos são então eliminados na urina como conjugados glicuronizados. A depressão do SNC pode ser potencializada por outros depressores como os opióides, antipsicóticos, fenobarbital, antihistamínicos e álcool.

Sua meia-vida de eliminação é de 1,5 a 3 horas, entretanto, a duração da ação farmacológica é de 60 a 120 minutos ⁴⁹. A maior eliminação é realizada pelo rim e uma menor proporção (menos de 10%) pelas fezes em 5 dias.

O MDZ tem uma alta afinidade por receptores benzodiazepínicos no sistema nervoso central. A ação dos BZDs é no sítio receptor para o maior neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central, o ácido gama-aminobutírico (GABA). Liberado dos neurônios GABAérgicos, o GABA se liga aos receptores GABA_A e GABA_B. Os benzodiazepínicos aumentam a inibição mediada pelo GABA_A, mas não têm ação na inibição mediada pelo receptor GABA_B. O receptor GABA_A é uma proteína macromolecular que forma um canal complexo, íon seletivo cloreto e contém sítios ligantes para GABA, barbitúricos, anestésicos, BZD, esteróides. Este sítio é parte do sítio receptor GABA_A e existe em uma variedade de número e formas (BZDI, BZDII, BZDIII). Os BZD potencializam a ação inibitória do GABA pelo aumento do fluxo dos íons cloreto através dos canais iônicos. O aumento do fluxo dos íons cloretos para dentro da célula diminui a habilidade de a célula iniciar o potencial de ação. Os BZD

aumentam a frequência de abertura do canal e bloqueiam descargas mantidas de alta frequência. O mecanismo deste último tipo de ação é incerto e é visto em elevadas concentrações terapêuticas ^{50,51}.

O MDZ tem propriedades ansiolíticas, antiepiléticas, sedativas, hipnóticas, amnésicas e também pode atuar como relaxante muscular. É utilizado em urgência para aliviar a ansiedade e conseguir analgesia e amnésia quando se utilizam procedimentos cirúrgicos e ortopédicos em pacientes conscientes. A sedação é conseguida com concentração de 30-100ng/ml, por via intramuscular ou endovenosa. Ramoska et al. demonstraram adequada sedação com a dose de 1 a 3 mg de MDZ ⁵². A dose endovenosa recomendada inicialmente é de 1 mg (não mais do que 0,03mg/kg) aplicada lentamente. Uma dose de 0,02 a 0,03mg/kg pode ser repetida com monitorização adequada do nível de sedação. Em pacientes crônicos e em pacientes mais velhos a dose deve ser dividida pela metade.

2 OBJETIVO

Avaliar o grau de satisfação e a intensidade da dor dos pacientes submetidos à biopsia prostática transretal guiada por ultrassom com uso de sedação e analgesia endovenosa com midazolam e citrato de fentanila.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Pergunta Clínica

Qual é o grau de satisfação e a intensidade da dor avaliada pelos pacientes submetidos à biópsia prostática transretal guiada por ultrassom, com uso de sedação e analgesia endovenosa com midazolam e citrato de fentanila?

3.2 Tipo de Estudo

Estudo prospectivo descritivo transversal.

3.3 Local do Estudo e Período

O estudo foi realizado em pacientes do Serviço de Urologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP no período de janeiro a maio de 2011.

3.3.1 População

Amostra consecutiva de conveniência de 118 pacientes do Serviço de Urologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, que foram submetidos à biópsia prostática transretal guiada por ultrassom com uso de midazolam e citrato de fentanila.

3.4 Critérios de Inclusão

- Toque retal sugestivo de neoplasia
- Antígeno prostático elevado (maior que 4,0 ng/ml em homens acima de 55 anos e maior que 2,5 ng/ml em homens com menos de 55 anos).
- Densidade do antígeno prostático específico maior que 0,15
- Velocidade de aumento do antígeno prostático específico anual maior que 0,75 ng/ml

3.5 Critérios de Exclusão

- Coagulopatias
- Doenças orificiais (hemorróida, fissura anal, estenose do canal anal)
- Infecção do trato urinário em tratamento ou diagnosticada na ato da biópsia
- Trauma raquimedular
- Hipersensibilidade ao citrato de fentanila e/ou midazolam
- Pacientes portadores de distúrbios orgânicos graves (Insuficiência cardíaca e/ou DPOC descompensado, IRC, hepatopatia entre outros) ^{53,54}.
- Recusa do consentimento informado escrito
- Impossibilidade de responder o questionário

3.6 Termo de Consentimento Informado

Todos os pacientes foram convidados a tomarem ciência do estudo e assinaram o termo de consentimento informado antes do procedimento (APÊNDICE A).

3.7 Comitê de Ética em Pesquisa

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da UNESP – Botucatu, para aprovação prévia ao início do estudo (ANEXO A).

3.8 Parâmetros Clínicos

Antes do procedimento de biópsia, aplicou-se um questionário para avaliar o grau de ansiedade prévio ao procedimento. A aplicação foi realizada por um único entrevistador com perguntas não estimuladas (APÊNDICE B).

Foram analisados, antes de mensurar a dor, após consulta do prontuário médico do paciente, parâmetros prévios à biópsia (idade do paciente, raça, estado civil, profissão, grau de instrução, antígeno prostático específico sérico total, livre e relação livre/total, presença de rebiópsia, indicação da biópsia, toque prostático,

volume da próstata e nódulos visualizados ao ultrassom) e também complicações durante o procedimento, como hipotensão, hipóxia, hemorragia e reação vaso-vagal (APÊNCICE D).

3.9 Descrição do Procedimento

Conforme a resolução do CFM 1.886/2008, todos os pacientes foram orientados a comparecer acompanhados de pessoas adulta, lúcida e responsável ⁵⁴.

O procedimento de biópsia foi realizado em regime ambulatorial, na presença de dois médicos. Um deles realizava a biópsia e outro era responsável em monitorizar o paciente, em sala estruturada com todo o material necessário para a monitorização e a intervenção de urgência e emergência (fonte de oxigênio, laringoscópio, cânulas de entubação orotraqueal,ambu, respirador, cardioversor e medicações necessárias para utilização manobras de ressuscitação cardiopulmonar, como adrenalina, atropina, amiodarona, sulfato de magnésio, dopamina, dobutamina, noradrenalina, bicarbonato de cálcio, naloxane e flumazenil), de acordo com as diretrizes do Guideline Americano de Anestesiologia para Sedação e Analgesia realizada por médicos não anestesiológicos e a resolução CFM 1.802/2006 ^{53,55}.

Todos os pacientes foram submetidos à monitorização cardíaca, oximetria de pulso, medidas de pressão arterial e receberam oxigênio a dois litros por minuto através de cateter nasal durante todo o procedimento (Figura 1). O nível de consciência e a permeabilidade de vias aéreas foram monitorizados por meio de respostas a comandos verbais, e a resposta ventilatória, avaliada por ausculta pulmonar e observação dos movimentos respiratórios ⁵³.



Figura 1 – Monitorização do paciente

3.9.1 Administração de Citrato de Fentanila e Midazolam

Em todos os 118 pacientes consecutivos, que foram submetidos à biópsia prostática transretal guiada por ultrassom, administraram-se 50mcg de citrato de fentanila, diluídos em 1 ml de água destilada e 5 mg de midazolam, diluídos em 1 ml de água destilada em “bolus”, em seringas separadas por acesso venoso periférico em membro superior esquerdo com “butterfly” número 23, três minutos antes do início do procedimento. O acesso venoso foi mantido durante todo o procedimento, sendo retirado somente na sala de recuperação anestésica no momento em que o paciente apresentava condições de alta ⁵³.

3.9.2 Técnica Utilizada

As biópsias foram realizadas em regime ambulatorial por dois urologistas, Dr. Carlos Márcio Nóbrega de Jesus e Dr. Renato Caretta Chambó e dois médicos residentes, Dr. André Okimoto e Dr. Juliano Guimarães, previamente capacitados e treinados a executá-la, orientados pelo docente responsável.

Na manhã do dia do procedimento foi realizado enema retal com 250 ml, e profilaxia antibiótica pela administração de ciprofloxacino 500 mg por via oral, duas horas antes do procedimento e oito horas após.

O procedimento foi realizado com o paciente em decúbito lateral esquerdo com as coxas fletidas (Figura 2), com o auxílio do ultrassom transretal da marca Dornier com 6.5 MHz multiplanar e a pistola autodisparável da marca Biopty Gun ® (Figura 3). O probe foi envolvido de rotina com preservativo, após a colocação de gel hidrofílico dentro deste último. Em seguida, foi acoplado ao probe um canal guia por onde passa agulha de medida 18. Novamente, colocou-se um segundo preservativo envolvendo o guia e o probe. As biópsias foram realizadas com pistola auto-disparável (Biopty Gun®). Os passos estão demonstrados na Figura 4.



Figura 2 – Posição do paciente para biópsia transretal

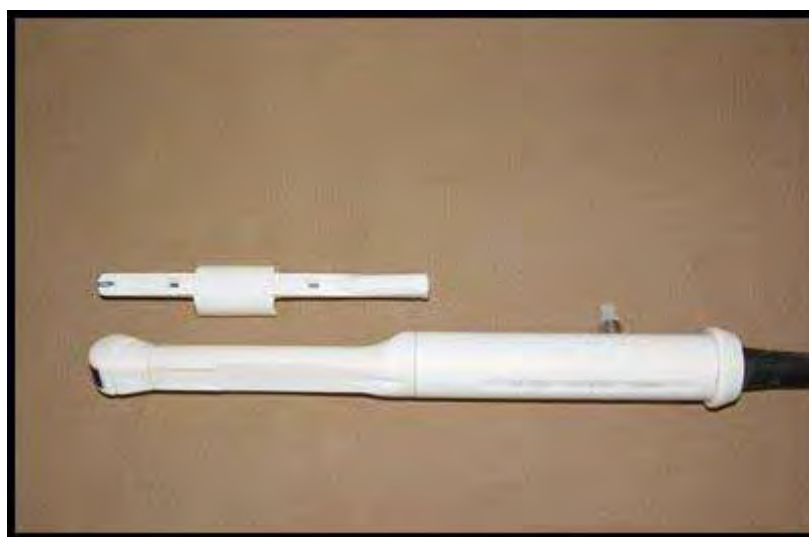


Figura 3 – Pistola autodesparável, Probe transretal de 6,5 MHz Endofire Dornier e guia direcionador da agulha de biópsia.

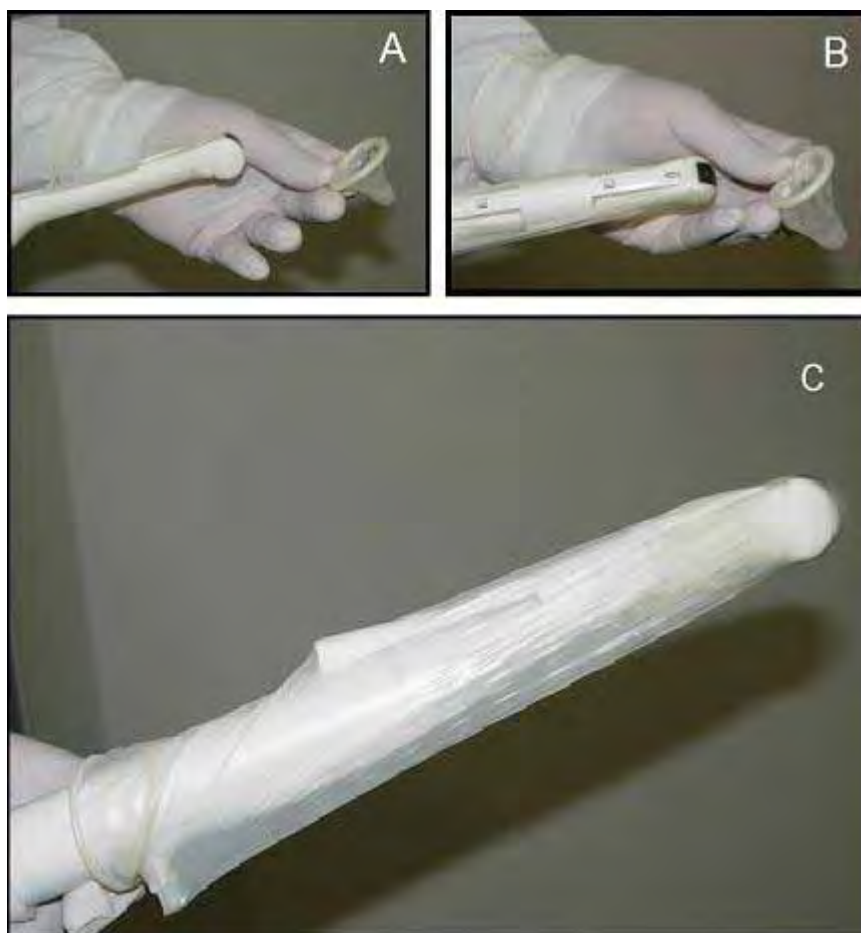


Figura 4 – Passos para utilização do probe, com o método de dupla luva. A) Colocação de condon estéril com gel hidrofílico em seu interior. B) Acoplado guia direcionador da agulha ao probe transretal. C) Uso de um segundo condom sobre o primeiro, diminuindo o contato da agulha com a mucosa retal.

Três minutos antes do procedimento foram administrados midazolam e citrato de fentanila em acesso venoso periférico conforme técnica já descrita. Imediatamente antes da inserção do transdutor transretal foi realizado o exame digital retal (EDR), em uma tentativa de associar qualquer anormalidade com possíveis alterações na imagem observada. O volume da próstata foi calculado por meio da fórmula elipsóide (altura x largura x comprimento x 0,52) em centímetros cúbicos (figura 5) ³⁸.

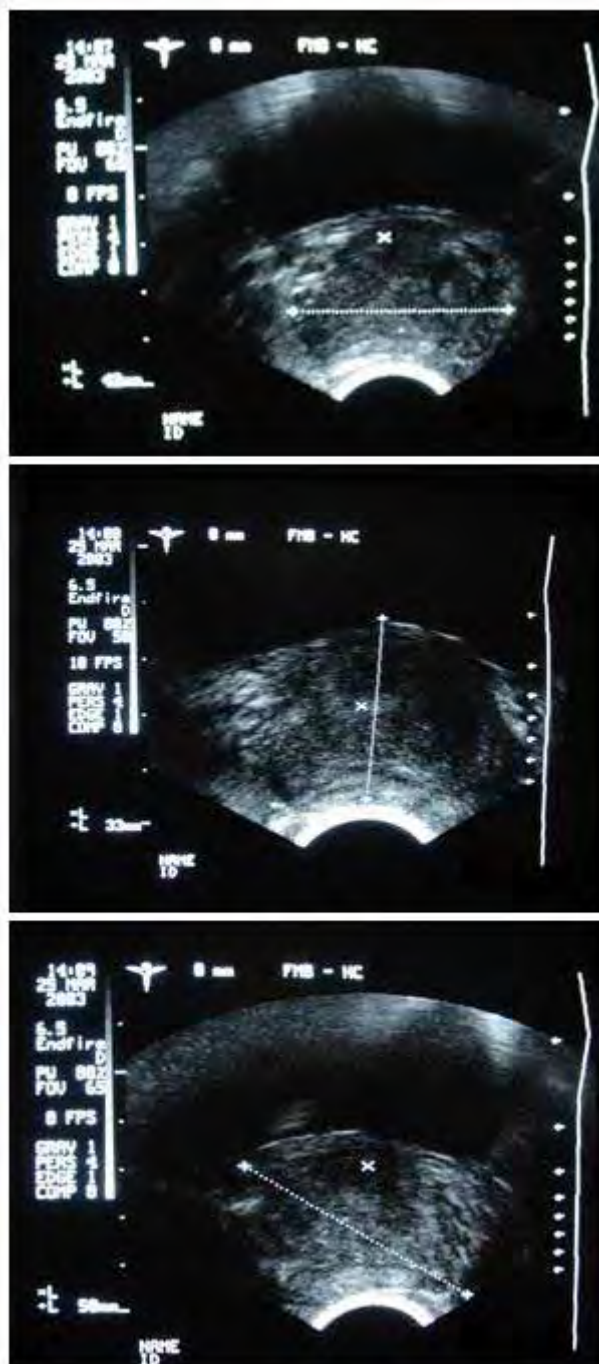


Figura 5 – Mensuração de medida do volume prostático pela forma de elipse (altura x largura x comprimento x 0,52). A) diâmetro látero-lateral (largura) B) Medida antero-superior (altura). C) Medida longitudinal crânio caudal (comprimento). Todas as medidas foram utilizadas em centímetros.

Foram realizadas dezesseis punções, com agulha de 18 gauge, obtendo fragmentos nas seguintes regiões da próstata: 1. Dois fragmentos na base direita; 2. Dois fragmentos no terço médio direito; 3. Dois fragmentos no ápice direito; 4. Dois fragmentos na base esquerda; 5. Dois fragmentos no terço médio esquerdo; 6. Dois

fragmentos no ápice esquerdo; 7. Um fragmento na face medial direita; 8. Um fragmento na face medial esquerda; 9. Um fragmento na face látero-lateral direita; 10. Um fragmento na face látero-lateral esquerda (Figura 6).

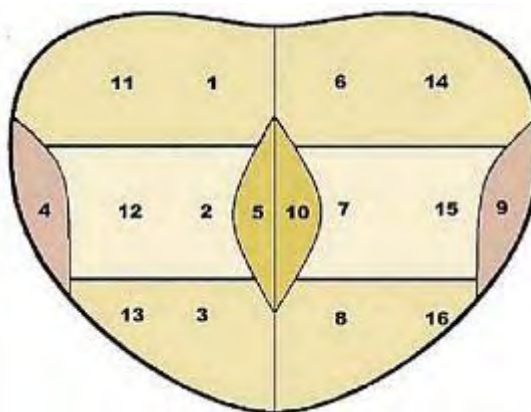


Figura 6 – Regiões das punções para coleta de fragmentos de próstata

Após o término do procedimento, os pacientes permaneceram em sala de recuperação até apresentarem condições de alta. Os parâmetros utilizados para avaliação de condição de alta foram orientação em tempo e espaço, estabilidade dos sinais vitais, ausência de náuseas e vômitos, ausência de dificuldade respiratória, capacidade de se locomover como antes do procedimento, sangramento ausente ou mínimo, ausência de dor importante e retenção urinária, de acordo com as orientações da resolução do CFM n.º 1.886/2008 – publicada no D.O.U. de novembro de 2008, Seção I, p. 271⁵⁴.

3.9.3 Mensuração da Dor

Imediatamente após a biópsia, ainda na sala de procedimento, todos os pacientes foram avaliados pelo pesquisador responsável pela mensuração do desfecho primário de dor, Fábio Hissachi Tsuji, por meio da aplicação independente da Escala Visual Analógica (EVA) de avaliação da dor em que se avaliou a dor gerada pela introdução do transdutor - VAS 1 e a dor gerada pela biópsia - VAS 2 (APÊNDICE D).

Após 07 dias do procedimento, os pacientes retornaram ao ambulatório onde foram novamente avaliados quanto à presença e à intensidade de dor naquele momento, por meio de uma nova Escala Visual Analógica (VAS 3), aplicada pelo

mesmo pesquisador. Os pacientes também responderam a um questionário para avaliar possíveis complicações decorrentes do procedimento, como sangramento retal, hematúria, hemoespermia, disúria e febre (APÊNDICE E).

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram coletados através de planilha Excel e analisados no programa SAS for Windows, v.9.2. Os resultados foram descritos, como média e desvio padrão (SD) para a idade, PSA, volume prostático e dor. As variáveis qualitativas foram descritas por frequência e porcentagem. Para determinar as diferenças no nível de dor entre idade, grau de escolaridade, raça, volume prostático, rebiópsia e ansiedade pré biópsia, foram utilizados os testes de Wilcoxon e Kruskal Wallis, no caso de comparação de duas ou mais de duas amostras, respectivamente. Em todos os testes foi considerado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente.

5 RESULTADOS

Cento e dezoito pacientes foram submetidos à biópsia, sendo que, destes, 56 (47,9%) já haviam realizado o procedimento por, pelo menos, uma vez. A média de idade, PSA Total, volume prostático, grau de escolaridade e raça estão descritos na tabela 1. A maioria dos pacientes tinha, como indicação do procedimento, o PSA elevado (n = 70, 59,83%), seguido pelo aumento da velocidade do PSA (n = 17, 14,53%), toque alterado (n = 23, 19,68%), PIN (n = 4, 3,4%), ASAP (n = 3, 2,6%) e associação de PSA elevado com nódulo ou toque alterado (n = 16, 3,47%), descritos na tabela 2. Dos 118 pacientes incluídos no estudo, 69 (58,4%) afirmaram ansiedade ao realizar o exame e 56 (47,4%) não apresentaram ansiedade.

Tabela 1 – Características dos pacientes submetidos à biópsia prostática de acordo com a idade, PSA, volume prostático, escolaridade e raça

	N	%	Média	Mediana	DP
Idade			65,5	67	9,42
PSA			31,8	6,28	242,45
Vol. Prostático			45,4	38	29,1
Escolaridade					
Analfabeto	8	6,7			
Fundamental	78	66			
Médio	20	16,8			
Superior	12	10,3			
Raça					
Branca	94	79,6			
Negra	22	18,6			
Amarela	2	1,7			

Tabela 2 – Indicação para biópsia prostática

Indicação para biópsia prostática	N	%
PSA elevado	70	59,83
Toque alterado	23	19,68
Velocidade do PSA	17	14,53
PSA elevado com nódulo ou toque alterado	16	3,47
PIN	4	3,4
ASAP	3	2,6

A média da dor (desvio padrão) da pontuação VAS 1 foi $1,95 \pm 1,98$, sendo que, destes, 75% apresentaram dor menor que 3, ou seja, dor leve. A avaliação da dor gerada pela biópsia VAS 2 teve média de $2,73 \pm 2,55$ e 75% dos pacientes apresentaram dor menor que 4,5, considerada dor moderada. Além disso, 50% apresentaram dor menor que 1,5, ou seja, dor leve. Já a avaliação da dor, após 7 dias da biópsia (VAS 3), teve média de $0,3 \pm 0,9$, em que 75% dos pacientes não apresentaram dor .

Houve diferença significativa entre a pontuação de VAS nos tempos 1,2,3, onde todas as médias diferiram entre si ($p = 0,0013$), sendo a maior dor no momento da penetração da agulha pela parede retal anterior e tecido prostático (VAS 2).

A intensidade da dor em diferentes momentos, VAS 1, VAS 2 e VAS 3, foi comparada com a estratificação de idade, raça, grau de instrução e volume prostático. A presença de rebiópsia e ansiedade pré biópsia também foram comparadas. Não houve diferença em relação à dor em todos os momentos estudados, levando-se em consideração as variáveis envolvidas, como demonstrados na tabela 3.

Tabela 3 – Intensidade da dor em diferentes momentos comparada com estratificação de idade, raça, grau de instrução, volume prostático, rebiópsia, e ansiedade

	N	%	VAS 1	VAS 2	VAS 3
Idade					
< 60 anos	33	27,9			
> 60 anos	85	72,1	P = 0,54	P = 0,33	P = 0,07
Raça					
Branca	94	79,6			
Negra	22	18,6	P = 0,48	P = 0,50	P = 0,07
Amarela	2	1,7			
Grau de instrução					
Até o ensino Fundamental	85	72,1			
Até o ensino Superior	33	27,9	P = 0,43	P = 0,78	P = 0,99
Volume prostático					
< 20 gramas	7	6,6			
> 20 gramas	111	93,4	P = 0,50	P = 0,42	P = 0,52
Rebiópsia					
Sim	56	47,4			
Não	62	52,5	P = 0,25	P = 0,11	P = 0,64
Ansiedade pré biópsia					
Sim	69	58,4			
Não	49	41,5	P = 0,56	P = 0,16	P = 0,98
Câncer de Próstata					
Sim	33	27,9			
Não	85	72,1	P = 0,14	P = 0,19	P = 0,40

Dos 118 pacientes submetidos ao procedimento, as complicações foram sangramento retal (21 pacientes, 17,7%); reação vaso-vagal, caracterizada por hipotensão, bradicardia, sudorese fria, palidez e náusea (5 pacientes, 4,2%); retenção urinária (8 pacientes, 6,7%); uretrorragia e febre (1 paciente, 0,8%); dor

intensa (14 pacientes, 11,8%); hematúria (75 pacientes, 63,4%) e hemospermia (51 pacientes, 43,2%). (Tabela 4)

Tabela 4 – Complicações dos pacientes submetidos à biópsia prostática

Complicação	N	%
Hematúria	75	63,4%
Hemospermia	51	43,2%
Sangramento retal	21	17,7%
Dor intensa	14	11,8%
Retenção urinária	8	6,7%
Reação vaso-vagal (sudorese, hipotensão e bradicardia)	5	4,2%
Febre	1	0,8%
Uretrorragia	1	0,8%

Dos 14 pacientes que apresentaram dor intensa, em 11 foi necessário interromper o procedimento e realizar uma dose adicional de 50 mcg de fentanil e 5 mg de midazolam, totalizando 100 mcg de fentanil e 10 mg de midazolam. Não foram observadas complicações respiratórias ou cardiológicas, nem mesmo nos pacientes que necessitaram de dose adicional das medicações.

De todos os pacientes submetidos à biópsia, 93,2%, ou seja, 110 pacientes referiram que realizariam novamente a biópsia se fosse necessário.

6 DISCUSSÃO

O câncer de próstata, excluindo os tumores de pele, é a neoplasia mais comum no homem, representando globalmente 9,7% dos tumores, sendo a segunda causa de óbito, precedido apenas pelo câncer de pulmão. Sua incidência vem aumentando nas últimas décadas. Com a introdução da dosagem sérica do antígeno prostático específico (PSA) no rastreamento do Câncer de próstata, houve um aumento importante no número de biópsias, o que conseqüentemente levou a um maior diagnóstico da doença ². Estima-se que 500.000 biópsias são realizadas anualmente nos Estados Unidos ²⁹.

A biópsia prostática guiada por ultrassom transretal é o método de escolha para o diagnóstico do câncer de próstata ⁹.

Uma significativa proporção de pacientes considera o procedimento desconfortável e doloroso, e cerca de 65 a 90% referiram dor de intensidade moderada a severa, sendo que 20% não repetiriam o exame ^{12,13}.

Embora o aumento do número de punções aumente a incidência do diagnóstico do câncer de próstata, a dor, a ansiedade e o desconforto são proporcionais ao número de punções realizadas ¹⁶. Os principais fatores responsáveis pela dor durante a biópsia são o desconforto anal gerado pela inserção do transdutor, penetração da agulha na parede retal, tecido periprostático e cápsula prostática ^{17,18}. Outros fatores, como a idade, a dimensão do transdutor e a duração do procedimento também podem alterar a intensidade da dor ²⁰.

O estímulo doloroso da penetração da agulha na cápsula e estroma prostático é proveniente de uma rica inervação de fibras autonômicas, em especial fibras C, que transmitem sensação para a medula espinhal. A inervação parassimpática da próstata é derivada de raízes caudais de S2 a S5 e da cadeia simpática através de fibras pré-sacral e do plexo hipogástrico. Estas fibras se ramificam a partir do plexo prostático junto dos pedículos vasculares prostático. Alguns estudos têm mostrado que pacientes mais jovens e/ou com próstatas menores têm mais desconforto durante a biópsia ^{20,28,56}. Da mesma maneira, a ansiedade pré biópsia e/ou a presença de rebiópsia também são apontadas como fatores predisponentes a uma maior intensidade de dor em decorrência do procedimento de biópsia realizado anteriormente ^{13,31,35,57}. Fato não observado em nosso estudo, que pode ser justificado pela excelente analgesia e sedação obtida

pelas drogas utilizadas, levando a uma semelhança entre os grupos estudados. Mesmo se fosse fator de risco propiciar a dor, com o uso desse método de sedoanalgesia, coibiu-se a sensação de dor, colocando a presença ou não destes fatores, se reais, como não importantes quando se usa esse tipo de procedimento.

A incidência de câncer de próstata foi de 27,9%. Não foi observado diferença estatística significativa em relação à dor entre o grupo que apresentou ou não câncer de próstata. Izol et al., por outro lado, observaram que pacientes com positividade para câncer de próstata apresentaram menos dor ⁵⁸.

Por muitos anos a biópsia sextante foi considerada o método de escolha, porém atualmente é preconizada a obtenção de, pelo menos, 12 fragmentos, pois aumenta em 37% o diagnóstico de tumores ¹⁴.

Em passado recente, a maioria dos urologistas e radiologistas realizava tal procedimento sem alguma forma de anestesia ou analgesia ^{12,13}.

Embora a melhor forma de analgesia para a realização de biópsia de próstata ainda não tenha sido definida, várias técnicas são descritas na literatura, sendo algumas já consideradas totalmente ineficazes no controle da dor durante e após o procedimento de biópsia de próstata. A aplicação de lidocaína gel intrarretal é um método seguro e fácil de ser aplicado, porém é pouco eficaz para reduzir a dor gerada pelo procedimento. O bloqueio nervoso periprostático (BNPP) é a técnica mais amplamente realizada. Diversos estudos demonstraram o benefício do bloqueio nervoso periprostático para reduzir a dor durante a biópsia prostática, sendo um método seguro, fácil de ser realizado e eficaz no controle da dor durante o procedimento, podendo ser realizado pelo urologista em regime ambulatorial e algumas vezes possibilitando ser realizado no consultório com segurança ^{16,31-40}. Devido a estes indicativos, é considerado o procedimento padrão na realização da biópsia ¹⁸.

Entretanto, é preciso considerar que as punções realizadas para o bloqueio podem causar mais dor que a própria biópsia e podem aumentar o risco de infecção ^{32,33,35}. Além disso, o paciente ainda sofre desconforto físico e emocional importante, gerado previamente e no ato do procedimento, o que pode elevar o estímulo doloroso ¹⁵. Adicionalmente, o bloqueio não tem ação no mecanismo de dor gerado pela distensão anal que ocorre durante a introdução do transdutor, não evitando a sensação de dor causada por todo o procedimento.

Diante dessas considerações, acreditamos que o uso da sedação e da analgesia endovenosa seja um método mais eficaz para controlar a dor durante a biópsia de próstata, podendo otimizar os benefícios do BNPP, interferindo diretamente na ansiedade e na sensação de dor pela distensão anal provocada pelo transdutor, como dito anteriormente, não factível na BNPP. Considerando, também que o número de biópsias de próstata vem crescendo paulatinamente, principalmente em pacientes jovens, economicamente ativos e também naqueles casos em que a biópsia é repetida várias vezes em um mesmo paciente, inclusive com um número maior de fragmentos (16, 20 ou 24 fragmentos), fica evidente que atualmente a sedação e a analgesia para o procedimento em questão deixou de ser coadjuvante para ser tão importante quanto o ato de retirar fragmentos em si. Atualmente, é inconcebível a realização deste procedimento sem alguma forma de analgesia. Infelizmente, podemos observar ainda hoje instituições e médicos (radiologistas e urologistas) que realizam biópsia de próstata sem nenhum tipo de analgesia. A prova desta afirmação são estudos recentes que ainda utilizam em seus desenhos de estudo um grupo controle com placebo ou sem analgesia ^{16,29,35,39}. Apesar de ser o modelo mais óbvio para demonstrar a superioridade do método, em nenhum momento foi pensado em usar um grupo placebo, por considerar ser não ético oferecer um procedimento sabidamente pior ao que se vem oferecendo aos nossos pacientes por uma década. Deve-se ressaltar também que o procedimento deve ser realizado, como dito anteriormente, em sala estruturada, com aparelhos de cardioversão, suplementação de oxigênio e preferencialmente com a presença de dois médicos em caso de urgência. Embora seu uso não seja isento de riscos e possa também ter um impacto financeiro maior, acreditamos esta ser a melhor forma de tratamento da dor nesse procedimento.

A escolha da droga utilizada deve preferencialmente ser de metabolização rápida, ter poucos efeitos colaterais e, se necessário, ser revertida facilmente. Diversas drogas neste contexto foram utilizadas. No Reino Unido é comum o uso de óxido nitroso. Foi realizado um estudo prospectivo, randomizado, com 50 pacientes divididos em dois grupos para receber inalação com entonox (mistura de 50% de óxido nitroso e 50% de oxigênio), ou ar, antes e durante a biópsia prostática para avaliar a eficácia do entonox em diminuir a dor durante o procedimento ⁵⁹. A dor associada ao procedimento foi determinada por meio da Escala Visual Analógica (VAS). Houve diferença significativa entre os dois grupos, com pontuação média de

dor de 11 mm no grupo que recebeu entonox versus 34 mm no grupo com ar, valor $p < 0,001$. Não houve efeitos colaterais ou problemas respiratórios. No entanto, o procedimento tem como inconveniente a presença obrigatória do anestesista, o que gera inevitavelmente um acréscimo no honorário agregado ao procedimento além do efeito colateral, náusea e vômitos, que obriga o paciente ficar na sala de recuperação por até 4 horas após o procedimento. Com o uso de midazolam e citrato de fentanila, os pacientes podem deixar a sala de recuperação em média 30 minutos após o procedimento acabar, o que facilita sua logística.

Nesse mesmo contexto, a sedação com propofol demonstrou decréscimo da dor durante o procedimento, sendo recomendado principalmente em pacientes que serão submetidos à nova biópsia ⁴¹. Embora o uso do propofol seja considerado uma técnica que promova grande satisfação, com aceitação pela maioria dos pacientes, por reduzir o desconforto secundário ao posicionamento do transdutor do ultrassom e o medo do paciente relacionado ao procedimento e, ainda, por promover ambiente operatório tranquilo, ele não previne a dor pós-operatória quando usado de forma isolada ¹⁵. Barbosa et al. realizaram um estudo prospectivo randomizado, em que 45 pacientes foram divididos em 3 grupos: Grupo 1 (propofol isolado), grupo 2 (propofol associado a bloqueio do plexo prostático com lidocaína) e grupo 3 (propofol associado a fentanil) ¹⁵. A intensidade da dor foi avaliada por meio da escala verbal numérica. O estudo concluiu que a sedação com propofol isolado para biópsia causa maior dor e desconforto pós-operatório do que quando associado a bloqueio do plexo prostático ou a fentanil sistêmico. Além de hipnose, é necessária a realização de analgesia intra e pós-operatória para garantir conforto pós-operatório.

Alguns estudos avaliaram o uso do midazolam e meperidina na sedação e analgesia para biópsia prostática. Tobias-Machado et al. realizaram um estudo clínico controlado randomizado, comparando três diferentes tipos de anestesia (aplicação de lidocaína gel 2% intrarretal, bloqueio nervoso periprostático, e sedação com associação de midazolam com meperidina) para avaliar a eficácia em reduzir a dor durante a biópsia prostática ⁶⁰. Cento e sessenta homens foram randomizados em quatro grupos: Grupo 1 (lidocaína gel 2% intrarretal), grupo 2 (bloqueio periprostático com lidocaína 1%), grupo 3 (midazolam e meperidina endovenosa), grupo 4 (controle). A intensidade da dor foi avaliada pela escala visual analógica (VAS-Analogue Visual Scale), não havendo diferença estatística significativa entre o grupo que recebeu lidocaína gel 2% intrarretal e o grupo controle, e entre esses

pacientes, 95% relataram algum tipo de dor, sendo que 5% apresentaram dor fraca; 20%, dor moderada; 45%, dor forte e 25% dor insuportável. No grupo em que foi realizado bloqueio periprostático, 78,33% dos pacientes referiram dor, sendo que desses, 86,7% apresentaram dor fraca e apenas 3,33% apresentaram dor forte. Nenhum paciente apresentou dor insuportável e, comparado ao grupo controle, apresentou redução significativa da dor ($p < 0,001$). No grupo que recebeu sedação com midazolam e meperidina, 76% dos pacientes relataram algum tipo de dor, sendo que, destes, 81,6% apresentaram dor fraca ou não apresentaram dor, e apenas 4,99% referiram dor forte ou insuportável. Quando comparada com a do grupo controle, a redução da dor foi significativa com valor de ($p < 0,001$). O uso de midazolam e meperidina reduziu significativamente a dor sem complicações cardíacas ou respiratórias.

Song et al. randomizaram 104 pacientes em dois grupos. Grupo 1 ($n = 51$) recebeu Ketorolac 30 mg intramuscular e grupo 2 ($n = 53$) recebeu midazolam na dose de 3 a 5 mg endovenoso imediatamente antes do procedimento de biópsia ⁶¹. A intensidade da dor foi avaliada pela da escala visual analógica. Houve diferença estatística entre os dois grupos com valor de ($p < 0,05$). No grupo 1, 13,7% referiram ausência ou dor leve e 37,2%, dor severa ou intolerável. No grupo 2, 58,5% referiram ausência ou dor leve e apenas 1,8%, dor severa ou intolerável. O estudo concluiu que o midazolam é efetivo e seguro em reduzir a dor causada pela biópsia, não sendo observada nenhuma complicação cardiorrespiratória. Tal resultado é surpreendente pois o midazolam é um indutor do sono não apresentando características analgésicas. Recentemente, Izol et al. publicaram um estudo em que foram avaliadas três diferentes técnicas de analgesia na realização de biópsia prostática guiada por ultrassom transretal ⁵⁸. A intensidade da dor foi avaliada pela escala visual analógica graduada em três momentos: durante o biópsia (VAS 1), imediatamente após o exame (VAS 2) e uma hora após (VAS 3). Um total de cem pacientes foram randomizados em 4 grupos: grupo 1 (controle), grupo 2 (bloqueio periprostático com lidocaína 2%), grupo 3 (lidocaína gel intrarretal), grupo 4 (sedação e analgesia com 2 mg de midazolam e $2\mu\text{g}/\text{kg}$ de fentanil endovenoso). No grupo que recebeu sedação e analgesia com midazolam e fentanil foi observada uma diminuição da intensidade da dor nos três momentos avaliados (VAS 1, VAS 2 e VAS 3) estatisticamente significativa quando comparada com a do grupo que recebeu bloqueio periprostático, lidocaína gel intrarretal gel e a do grupo controle ($p =$

0,0001). Não foram observadas complicações cardiorrespiratórias importantes nos grupos estudados. Dos cem pacientes submetidos ao procedimento, em apenas um que pertencia ao grupo submetido a bloqueio periprostático, observou-se hipotensão, que foi tratada rapidamente. O estudo concluiu que a associação do midazolam com fentanil é um método superior e efetivo em relação às outras técnicas avaliadas para aliviar a dor. Contudo, apesar de não ter sido observada nenhuma complicação cardiorrespiratória, os autores recomendam o seu uso apenas em situações de pacientes que toleram mal a dor, necessitam de biópsia de saturação ou em casos de pacientes com alergia à lidocaína. Eles ainda justificam o não uso rotineiro destas drogas devido à necessidade de avaliação pré-operatória, observação pós-procedimento em sala de recuperação e risco de complicações mortais (apesar de não ter sido observado no estudo) e o tempo gasto para realizá-lo. Em nossa opinião, esses argumentos não são importantes para colocar esse método como segunda opção, visto que, no quesito dor mensurado por escala objetiva, houve melhora expressiva em relação a outros métodos com média de dor.

Em nosso estudo, avaliamos a intensidade da dor e o grau de satisfação dos pacientes submetidos à biópsia prostática guiada por ultrassom transretal com uso de midazolam e citrato de fentanila endovenoso por meio de um estudo prospectivo descritivo transversal, realizado em uma amostra consecutiva de conveniência de 118 pacientes do Serviço de Urologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, que foram submetidos à biópsia prostática transretal guiada por ultrassom com uso de midazolam e citrato de fentanila. Imediatamente após o procedimento, a intensidade da dor foi avaliada pela da Escala Visual Analógica, em três momentos: VAS 1 – Dor gerada pela introdução do transdutor, VAS 2 – Dor gerada pela biópsia, VAS 3 – Dor uma semana após a biópsia.

A associação do midazolam com citrato de fentanila demonstrou ser um método fácil de ser aplicado, seguro e eficaz em reduzir a dor e o desconforto gerado tanto durante, quanto após o procedimento. Em nossa amostra, não foram observadas complicações cardiorrespiratórias. A associação dessas duas drogas demonstrou ser um excelente método de analgesia e sedação. O midazolam age promovendo sedação, amnésia retrógrada e relaxamento do tônus da musculatura anal, que é um dos mecanismos responsáveis pela dor durante o procedimento. O fentanil, por sua vez, por ser um potente analgésico opióide promove analgesia durante e após o procedimento. Notamos que, após o procedimento, no momento da

alta, alguns pacientes não se recordavam de tê-lo realizado, fato que se deve à amnésia retrógrada promovida pelo midazolam. É importante salientar que o midazolam promove apenas amnésia retrógrada não comprometendo a cognição, o que não interfere na avaliação da dor após o procedimento ⁶¹. Discordamos das razões pelas quais Izol et al. não aconselham o uso rotineiro deste método. A necessidade de avaliação do paciente antes do procedimento pode ser realizada na consulta que, rotineiramente, ocorre antes da indicação da biópsia. Em nossa experiência prévia, é uma contraindicação realizá-la nos pacientes com baixa reserva respiratória e cardíaca. Além disso, em relação à necessidade de observação dos pacientes após o procedimento, isso é realizado de rotina, independentemente do método anestésico utilizado e o tempo médio de recuperação dos pacientes é em torno de trinta minutos, ou seja, a aplicação da técnica não difere dos cuidados realizados com pacientes com o uso de BNPP. As complicações decorrentes da utilização das drogas são muito raras, e quando ocorrem podem ser contornadas desde que o procedimento seja realizado, em local adequado e estruturado, por profissionais treinados e capacitados a tratá-las.

A Escala Visual Analógica (VAS) é um instrumento utilizado para mensurar a dor. Esse é um instrumento sensível, simples, reproduzível e universal, ou seja, pode ser compreendido em distintas situações, mesmo naquelas em que há diferenças culturais ou de linguagem do avaliador, clínico ou examinador. Sua aplicação independe do nível cultural do entrevistado, sendo uma escala de fácil aplicabilidade. É validada em diversos estudos como uma ferramenta confiável para avaliar a intensidade da dor ^{62,63}. Na avaliação da dor em pacientes submetidos à biópsia prostática, a escala de VAS é bastante utilizada ^{45,46}. Em nosso estudo, a escala de VAS demonstrou não ser um instrumento simples de ser aplicado, fato esse que talvez possa ser explicado pelo baixo nível de escolaridade da amostra estudada. Dos pacientes avaliados, 6,7%, 66%, 16,8% apresentavam, respectivamente, os seguintes graus de instrução: analfabeto, ensino fundamental e ensino médio, apenas 10,3% apresentavam ensino superior. Observamos que nos pacientes que apresentavam um maior nível de escolaridade não tivemos dificuldade em aplicá-la. Fica a dúvida sobre qual é o impacto desses resultados nesses tipos de pacientes, pois o escore de VAS pode não transmitir a real mensuração da dor durante o inquérito, seja para baixo ou para cima, demonstrando a fragilidade do método.

A intensidade da dor foi avaliada em diferentes momentos durante todo o procedimento e constatou-se que a dor pela penetração da agulha no tecido prostático (VAS 2) foi maior que a dor gerada pela penetração do transdutor no canal anal (VAS 1), que, por sua vez, foi maior que a dor uma semana após a biópsia (VAS 3) com $p = 0,0013$. Esta diferença reflete a importância do uso deste tipo de analgesia e sedação no procedimento para aliviar e controlar a dor durante a passagem e permanência do transdutor no reto, visto que na BNPP esta analgesia não pode ser oferecida. Embora diversos estudos demonstrem o mesmo escore de VAS, entre ausência de analgesia, placebo, lidocaína gel e BNPP durante a colocação do probe transretal^{35,64,65}. Este estudo foi pioneiro em demonstrar a mensuração do escore de VAS durante a introdução do probe em sedoanalgesia.

A intensidade da dor em diferentes momentos (VAS 1, VAS 2 e VAS 3) foi comparada com a estratificação de idade, grau de instrução, volume prostático e diferentemente de alguns estudos que evidenciaram que esses fatores interferiam na intensidade da dor, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes^{18,20,62}. Como não apresentamos nesse estudo um grupo controle não podemos afirmar que tais condições sejam realmente fatores de risco para piora da dor. No entanto, foi possível observar que, se existem alguns fatores que favoreçam o incremento da dor durante o procedimento, em nosso estudo, estes fatores não são influenciáveis quando se usa esse tipo de sedoanalgesia, o que comprova a efetividade do método.

Na literatura, vários são os estudos avaliando a intensidade da dor dos pacientes submetidos à biópsia prostática guiada por ultrassom transretal, várias técnicas foram comparadas com placebo e o número de punções varia de seis a doze fragmentos^{16,29,35,39}. Quando analisamos a intensidade da dor dos pacientes do grupo controle (sem analgesia ou placebo), nesses estudos constatamos ser extremamente variável e nem sempre proporcional ao número de fragmentos coletados. Talvez esse fato possa ser explicado, pois a dor é uma sensação subjetiva difícil de ser analisada, mesmo quando é utilizado o mesmo instrumento de avaliação, como a escala visual analógica, por exemplo. Não é possível uniformizar a avaliação, pois a dor pode ser influenciada pela memória, pelas expectativas e emoções, além de fatores como condições sócio-econômicas, pensamentos, contexto cultural⁴³ e também pela metodologia empregada para coletar os dados

referentes à dor (escala analógica visual numeradas ou não, autoexplicativas, realizadas pelo entrevistador etc.).

No entanto, parece lógico que quanto maior o número de fragmentos coletados, maior lesão do órgão afetado e o tempo do procedimento. Neste contexto, alguns autores indicam a sedonalgesia com citrato de fentanil e midazolam nas rebiópsias e biópsias de saturação ⁵⁸. Em um estudo coreano, que incluiu 1781 pacientes oriundos de 12 hospitais, onde todos os pacientes responderam a um questionário com uma escala visual analógica após o procedimento, demonstrou-se que a preparação de enema pré-biópsia, ausência do uso de analgesia durante a biópsia e aumento de fragmentos retirados eram fatores de risco independentes para aumento da dor em uma análise de regressão multivariada ⁶⁶. Tais dados somente reforçam a necessidade do uso de um procedimento mais adequado para o atual procedimento de retirada de fragmentos da próstata, que podem chegar inclusive a 24 fragmentos ⁶⁷⁻⁷⁰.

O estudo seguiu as orientações e as diretrizes do Guideline Americano de Anestesiologia para Sedação e Analgesia realizada por médicos não anestesiológicos ^{53,55}. O procedimento de biópsia foi realizado em regime ambulatorial, na presença de dois médicos. Um deles realizava a biópsia e outro era responsável em monitorizar o paciente, em sala estruturada com todo o material necessário para monitorização e intervenção de urgência e emergência. A presença de dois médicos é realmente necessária, pois enquanto um realiza o procedimento o outro responsabiliza-se pela monitorização e intervenção imediata caso ocorra qualquer complicação. Dessa maneira, a realização do procedimento em sala estruturada com todo material necessário para monitorização e intervenção de urgência e emergência é de suma importância. As complicações observadas no estudo foram sangramento retal (21 pacientes, 17,7%); reação vaso-vagal, caracterizada por hipotensão, bradicardia, sudorese fria, palidez e náusea (5 pacientes, 4,2%); uretrorragia e febre (1 paciente, 0,8%); dor intensa (14 pacientes, 11,8%); hematúria (75 pacientes, 63,4%); hemoespermia (51 pacientes, 43,2%) e apresentaram taxas semelhantes às observadas em pacientes semelhantes, pertencentes ao mesmo serviço, conforme estudo realizado previamente, em que foram avaliadas as complicações e os fatores de risco na biópsia prostática guiada por ultrassom transretal ²². Exceção se faz em relação à complicação imediata de retenção urinária, que foi observada em 8 pacientes (correspondente a 6,7% da

amostra). No estudo anterior, houvera apenas um episódio desta complicação correspondendo a uma taxa de 0,57%, ou seja, 12 vezes menor que no estudo atual. A principal explicação para esse fato é que, no estudo anterior, o número médio de biópsias foi de 7,5, ou seja, menos que a metade dos fragmentos obtidos no atual exame²². O número aumentado de biópsias eleva a possibilidade de retenção, seja por edema ou pela presença de sangramento, que pode resultar em coágulos, impossibilitando a micção. Na maioria dos casos foi realizada a sondagem de alívio, não sendo necessária a sondagem por tempo prolongado.

Nos pacientes que referiram dor intensa não possibilitando o término do procedimento (14 pacientes ou 11,8 %), a dose das drogas foram dobradas e, mesmo assim, não houve complicações anestésicas referentes ao método, comprovando sua segurança.

O uso de citrato de fentanila e midazolam nesta dosagem sugerida tem sido realizado na rotina do Serviço de Urologia do Hospital das Clínicas de Botucatu há, pelo menos, 10 anos pelo Professor Carlos Márcio Nóbrega de Jesus, que realizou por volta de 2000 biópsias neste período, com bons resultados e com baixo índice de complicações. No entanto, ainda não havia sido realizado nenhum estudo para comprovar o método com avaliação criteriosa pelos pacientes e pelo pesquisador. Este estudo foi realizado para demonstrar que a metodologia é factível e apresenta bons resultados, como foi demonstrado.

São poucos os estudos prospectivos, inclusive o grupo pretende continuar com pesquisas nessa área, e agora comparando o método com o de BNPP.

REFERÊNCIAS

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009 Jul-Aug;59(4):225-49.
2. Nadler RB, Loeb S, Roehl KA, Antenor JA, Eggener S, Catalona WJ. Use of 2.6 ng/ml prostate specific antigen prompt for biopsy in men older than 60 years. *J Urol.* 2005 Dec; 174(6):2154-7.
3. Schlegel JU, Diggdon P, Cuellar J. The use of ultrasound for localizing renal calculi. *J Urol.* 1961 Oct;86:367-9.
4. Watanabe H, Kato H, Kato T, Morita M, Tanaka M. Diagnostic application of the ultrasonotomography to the prostate. *Jpn J Urol.* 1968 Apr;59(4):273-9.
5. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate.* 1983;4(5):473-85.
6. Nadji M, Tabei SZ, Castro A, Chu TM, Murphy GP, Wang MC, Morales AR. Prostatic-specific antigen: an immunohistologic marker for prostatic neoplasms. *Cancer.* 1981 Sep;48(5):1229-32.
7. Fonseca AG, Sarkis AS, Pompeo ACL. Carcinoma da próstata. In: Koff WJ, Pompeo ACL, Damião R, Carrerette FB. *Diretrizes em uro-oncologia.* Sociedade Brasileira de Urologia; 2005.
8. Torp-Pedersen S, Lee F, Littrup PJ, Siders DB, Kumasaka GH, Solomon MH, McLeary RD. Transrectal biopsy of the prostate guided with transrectal US: longitudinal and multiplanar scanning. *Radiology.* 1989 Jan;170(1 Pt 1):23-7.
9. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol.* 1989 Jul;142(1):71-4.
10. Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol.* 2001 Jul;166(1):86-91; discussion 91-2.

11. Griffith BC, Morey AF, Ali-Khan MM, Canby-Hagino E, Foley JP, Rozanski TA. Single dose levofloxacin prophylaxis for prostate biopsy in patients at low risk. *J Urol.* 2002 Sep;168(3):1021-3.
12. Clements R, Aideyan OU, Griffiths GJ, Peeling WB. Side effects and patients acceptability of transrectal biopsy of the prostate. *Clin Radiol.* 1993 Feb;47(2):125-6.
13. Collins GN, Lloyd SN, Hehir M, McKelvie GB. Multiple transrectal ultrasound-guided prostatic biopsies: true morbidity and patient acceptance. *Br J Urol.* 1993 Apr;71(4):460-3.
14. Elabbady AA, Khedr MM. Extended 12-core prostate biopsy increases both the detection of prostate cancer and the accuracy of Gleason score. *Eur Urol.* 2006 Jan;49(1):49-53.
15. Barbosa RA, da Silva CD, Torniziello MY, Cerri LM, Carmona MJ, Malbouisson LM. A comparative study among three techniques of general anesthesia for ultrasound-guided transrectal prostate biopsy. *Rev Bras Anesthesiol.* 2010 Sep-Oct;60(5):457-65.
16. Valero G, González EU. Periprostatic anaesthetic infiltration for prostatic biopsy: a prospective, randomized, double blind and placebo-controlled study. *Actas Urol Esp.* 2005 Jun;29(6):550-2.
17. Desgrandchamps F, Meria P, Irani J, Desgrippes A, Teillac P, Le Duc A. The rectal administration of lidocaine gel and tolerance of transrectal ultrasonography-guided biopsy of the prostate: a prospective randomized placebo-controlled study. *BJU Int.* 1999 Jun;83(6):1007-9.
18. Fink KG, Gnad A, Meissner P, Götschl R, Schmeller NT. Lidocaine suppositories for prostate biopsy. *BJU Int.* 2005 Nov;96(7):1028-30.
19. Moore KL, Dalley AF. *Anatomia orientada para a clínica.* 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007; p. 249-50.
20. Westenberg AM, Cossar EH, Lorimar LB, Costello JP. The acceptability of transrectal ultrasound guided prostate biopsy without anesthesia. *N Z Med J.* 1999 Jun;112(1090):231-2.

21. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, Seitz C, Susani M, Borkowski A, Boccon-Gibod L, Schulman CC, Marberger M. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *J Urol*. 2001 Nov;166(5):1679-83.
22. Jesus CM, Corrêa LA, Padovani CR. Complications and risk factors in transrectal ultrasound-guided prostate biopsies. *Sao Paulo Med J*. 2006 Jul;124(4):198-202.
23. Lopez-Corona E, Ohori M, Scardino PT, Reuter VE, Gonen M, Kattan MW. A nomogram for predicting a positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy session. *J Urol* 2003 Oct; 170(4 Pt 1):1184-8.
24. Rocha LCA, Silva EA, Costa RP. Biópsia da próstata. In: Koff WJ, Pompeo ACL, Damião R, Carrerette FB. *Diretrizes em Uro-oncologia*. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Urologia; 2006.
25. Bostwick DG, Amin MB, Dundore P, Marsh W, Schultz DS. Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol*. 1993 Mar;24(3):298-310.
26. Kronz JD, Allan CH, Shaikh AA, Epstein JI. Predicting cancer following a diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: data on men with more than one follow-up biopsy. *Am J Surg Pathol*. 2001 Aug;25(8):1079-85.
27. Iczkowski KA, Maclennan GT, Bostwick DG. Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies: clinical significance in 33 cases. *Am J Surg Pathol*. 1997 Dec;21(12):1489-95.
28. Chang SS, Alberts G, Wells N, Smith JA Jr, Cookson MS. Intrarectal lidocaine during transrectal prostate biopsy: results of a prospective double-blind randomized trial. *J Urol*. 2001 Dec;166(6):2178-80.
29. Issa MM, Bux S, Chun T, Petros JA, Labadia AJ, Anastasia K, Miller LE, Marshall FF. A randomized prospective trial of intrarectal lidocaine for pain control during transrectal prostate biopsy: the Emory University experience. *J Urol*. 2000 Aug;164(2):397-9.

30. Saad F, Sabbagh R, McCormack M, Pélouquin F. A prospective randomized trial comparing lidocaine and lubricating gel on pain level in patients undergoing transrectal ultrasound prostate biopsy. *Can J Urol*. 2002 Aug;9(4):1592-4.
31. Autorino R, De Sio M, Di Lorenzo G, Damiano R, Perdona S, Cindolo L, D'Armiento M. How to decrease pain during transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a look at the literature. *J Urol*. 2005 Dec;174(6):2091-7.
32. Nash PA, Bruce JE, Indudhara R, Shinohara K. Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate. *J Urol*. 1996 Feb;155(2):607-9.
33. Soloway MS, Obek C. Periprostatic local anesthesia before ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol*. 2000 Jan;163(1):172-3.
34. Adamakis I, Mitropoulos D, Haritopoulos K, Alamanis C, Stravodimos K, Giannopoulos A. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocain cream. *World J Urol*. 2004 Oct;22(4):281-4.
35. Argüelles Salido E, Congregado Ruiz CB, Conde Sánchez JM, Ruiz Zafra V, Medina López RA, Campoy Martínez P. Ultrasound guided transrectal prostatic biopsy and pain. Prospective randomized study comparing lubricant gel, lidocaine gel, and anesthetic blockage of the neurovascular bundles with 1% lidocaine. *Arch Esp Urol*. 2008 Jun;61(5):579-90.
36. Taverna G, Maffezzini M, Benetti A, Seveso M, Giusti G, Graziotti P. A single injection of lidocaine as local anesthesia for ultrasound guided needle biopsy of the prostate. *J Urol*. 2002 Jan;167(1):222-3.
37. Buckley MR, Bryant NJ, Brown JA, Tiwari P, Cooperberg PL, Wong AD. Tolerance of local anesthetic for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: our experience and a literature review. *Can Assoc Radiol J*. 2006 Jun;57(3):169-74.
38. Lee F, Torp-Pedersen S, Littrup PJ, Mc Leary RD, Mcitugh TA, Smid AP, Stella PJ, Borlaza GS. Hypoechoic lesions of the prostate: clinical relevance of tumor size, digital rectal examination and prostate specific antigen. *Radiology*. 1989 Jan;170(1 Pt 1):29-32.

39. Pareek G, Armenakas NA, Fracchia JA. Periprostatic nerve blockade for transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol*. 2001 Sep;166(3):894-7.
40. Leibovici D, Zisman A, Siegel YI, Sella A, Kleinmann J, Lindner A. Local anesthesia for prostate biopsy by periprostatic lidocaine injection: a double-blind placebo controlled study. *J Urol*. 2002 Feb;167(2 Pt 1):563-5.
41. Peters JL, Thompson AC, McNicholas TA, Hines JE, Hanbury DC, Boustead GB. Increased patient satisfaction from transrectal ultrasonography and biopsy under sedation. *BJU Int*. 2001 Jun;87(9):827-30.
42. Manikandan R, Srirangam SJ, Brown SC, O'Reilly PH, Collins GN. Nitrous oxide vs. periprostatic nerve block with 1% lidocaine during transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a prospective, randomized, controlled trial. *J Urol*. 2003 Nov;170(5):1881-3.
43. Scopel E, Alencar M, Cruz MR. Medidas de avaliação da dor. *Revista Digital*. 2007;11(105). [cited 2009 Jul 28]. Available from: www.efdeportes.com/efd105/medidas-de-avaliacao-da-dor.htm
44. Snaith RP. Rating scales. *Br J Psychiat*. 1981 Jun;138:512-4.
45. Barton JR, Dufer D, Monderer R, Cohen MJ, Fuller HJ, Clark MR, DePaulo JR Jr. Mood variability in normal subjects on lithium. *Biol Psychiatry*. 1993 Dec;34(12):878-84.
46. Campbell WI, Lewis S. Visual analogue measurement of pain. *Ulster Méd*. 1990;59(2):149-54.
47. MEDICINANET [Internet]. Informações sobre fentanil. [cited 2009 Jul 28]. Available from: www.medicinanet.com.br/bula/.../informacoes_fentanil.htm.
48. Kanto JH. Midazolam: the first water-soluble benzodiazepine, pharmacology, pharmacokinetics and efficacy in insomnia and anesthesia. *Pharmacotherapy* 1985 May-Jun; 5(3):138-55.
49. Wright SW, Chudnofsky CR, Dronen SC, Kothari R, Birrer P, Blanton DM, Bruner A. Comparison of midazolam and diazepam for conscious sedation in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 1993 Feb; 22(2):201-5.

50. Doyle WL, Perrin L. Emergence delirium in a child given oral midazolam for conscious sedation. *Ann Emerg Med.* 1994 Dec; 24(6):1173-5.
51. Feld LH, Negus JB, White PF. Oral midazolam preanesthetic medication in pediatric outpatients. *Anesthesiology.* 1990 Nov; 73(5): 831-4.
52. Ramoska EA, Linkenheimer R, Glasgow C. Midazolam use in the emergency department. *J Emerg Med.* 1991 Jul-Aug; 9(4): 247-51.
53. American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. Practice Guidelines for sedation and analgesia by Non-Anesthesiologists. *Anesthesiology.* 2002 Apr;96(4):1004-17.
54. Conselho Federal de Medicina. Resolução nº 1.886/2008. Dispõe sobre as normas mínimas para o funcionamento de consultórios médicos e dos complexos cirúrgicos para procedimentos com internação de curta permanência. *Diário Oficial da União* de 21 nov 2008; Seção 1, p. 271.
55. Conselho Federal de Medicina. Resolução nº 1.802/2006. Dispõe sobre a prática do ato anestésico. *Diário Oficial da União* de 01 nov 2006; Seção 1, p. 102.
56. Rodríguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature. *J Urol.* 1998 Dec;160(6 Pt 1):2115-20.
57. Bastide C, Lechevallier E, Eghazarian C, Ortega JC, Coulange C. Tolerance of pain during transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: risk factors. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2003;6(3):239-41.
58. Izol V, Soyupak B, Seydaoglu G, Aridogan IA, Tansug Z. Three different techniques for administering analgesia during transrecral ultrasound- guided prostate biopsy: a comparative study. *Int Braz J Urol.* 2012 Jan;38(1):122-8.
59. McIntyre IG, Dixon A, Pantelides ML. Entonox analgesia for prostatic biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2003;6(3):235-8.
60. Tobias-Machado M, Verotti MJ, Aragao AJ, Rodrigues AO, Borrelli M, Wroclawski ER. Prospective randomized controlled trial comparing three different ways of anesthesia in transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Int Braz J Urol.* 2006 Mar-Apr; 32(2):172-9.

61. Song JH, Doo SW, Yang WJ, Song YS, Kim GW, Ku JH, Lee CH. Value and Safety of Midazolam anesthesia during transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Korean J Urol.* 2011 Mar;52(3):216-20.

62. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? *Pain.* 1997;72(1-2):95-7.

63. Kelly AM. The minimum clinically significant difference in visual analogue scale pain score does not differ with severity of pain. *Emerg Med J.* 2001 May;18(3):205-7.

64. Cam K, Sener M, Kayikci A, Akman Y, Erol A. Combined periprostatic and intraprostatic local anesthesia for prostate biopsy: a double-blind, placebo controlled, randomized trial. *J Urol.* 2008 Jul;180(1):141-4.

65. Lee HY, Lee HJ, Byun SS, Lee SE, Hong SK, Kim SH. Effect of intraprostatic local anesthesia during transrectal ultrasound guided prostate biopsy: comparison of 3 methods in a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol.* 2007 Aug;178(2):469-72.

66. Han KS, Lee KH; Korean Urologic Oncology Society Prostate Cancer Study Group. Factors influencing pain during transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2008;11(2):139-42.

67. Mabweesh NJ, Lidawi G, Chen J, German L, Matzkin H. High detection rate of significant prostate tumours in anterior zones using transperineal ultrasound-guided template saturation biopsy. *BJU Int.* 2012 Mar. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.10972.x. [Epub ahead of print]

68. Augustin H, Auprich M, Mannweiler S, Pachernegg O, Al-Ali BM, Pummer K. Prostate cancers detected by saturation repeat biopsy impairs the Partin tables' accuracy to predict final pathological stage. *BJU Int.* 2011 Nov. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10765.x. [Epub ahead of print]

69. Lee MC, Moussa AS, Zaytoun O, Yu C, Jones JS. Using a saturation biopsy scheme increases cancer detection during repeat biopsy in men with high-grade prostatic intra-epithelial neoplasia. *Urology.* 2011 Nov;78(5):1115-9.

70. Zaytoun OM, Moussa AS, Gao T, Fareed K, Jones JS. Office based transrectal saturation biopsy improves prostate cancer detection compared to extended biopsy in the repeat biopsy population. *J Urol.* 2011 Sep;186(3):850-4.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Caro Senhor,

Eu, Fábio Hissachi Tsuji, médico urologista, portador do CPF 200.140.848-05, RG 24.507.795-9, trabalho na Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), estabelecido na Av. Monte Carmelo, nº. 800, na cidade de Marília, sendo meu telefone de contato (14) 3433-0977. Vou desenvolver uma pesquisa para tese de mestrado pela UNESP de Botucatu, cujo título é **“Grau de satisfação e intensidade da dor dos pacientes submetidos à biópsia prostática transretal guiada por ultrassom com uso de sedação e analgesia endovenosa com midazolam e citrato de fentanila”**, que pretende avaliar se o uso destas medicações reduzem o desconforto gerado pela biópsia prostática.

Gostaria de convidá-lo a colaborar de forma voluntária com esta pesquisa. Para este fim será realizada uma biópsia de PRÓSTATA com midazolam e citrato de fentanila, que são medicações utilizadas para diminuir a dor. A biópsia será realizada com a ajuda de um aparelho que será introduzido em seu ânus, e com uma agulha será retirado pequenos pedaços da próstata. O procedimento pode causar dor de intensidade variada ou desconforto. Para que o senhor não sinta dor, utilizarei duas medicações: citrato de fentanila e midazolam que serão aplicadas em sua veia.

Não existe total garantia ou segurança dos resultados deste procedimento ou da cura da sua atual condição. Pode haver tumor apesar de não ser encontrado nesta biópsia e futuros procedimentos poderão ser realizados. Existem algumas condições que podem ocorrer durante ou após a biópsia como perda de sangue pela

urina e pelas fezes, dor ao urinar, dificuldade para urinar, que são de caráter auto – limitado. Febre, calafrio, dor lombar e queda repentina da pressão podem ser sinais de complicação do procedimento e necessitam de avaliação médica. As medicações usadas para que o senhor não sinta dor durante a biópsia também podem causar efeitos colaterais como: diminuição da pressão, da frequência do coração, da frequência respiratória, tremores pelo corpo, sonolência, tontura, agitação e confusão. Nestas circunstâncias o senhor receberá todo o suporte médico necessário. Não existe total garantia de que essas medicações sedativas não o farão sentir dor.

Após a biópsia será aplicada uma escala de dor para que o senhor possa expressar a intensidade da sua dor durante o procedimento. É uma escala caracterizada por uma linha reta onde o senhor, marcará o local que corresponde a dor sentida durante o procedimento. Também será aplicado um questionário com perguntas de possíveis complicações que possam ter ocorrido após a biópsia.

Sua participação talvez não traga qualquer benefício direto ao senhor, mas poderá proporcionar um melhor conhecimento a respeito do assunto em estudo, que poderá beneficiar outros pacientes. Informo que o senhor tem a garantia de acesso, em qualquer etapa do estudo, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas.

Também é garantida a liberdade da retirada de seu consentimento a qualquer momento e o senhor pode deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo no atendimento atual e futuro em nossa instituição.

O senhor tem o direito de conhecer os resultados parciais e finais da pesquisa, e caso seja solicitado, todas as informações serão fornecidas.

Não existirão despesas ou compensações pessoais para nenhum participante em qualquer fase do estudo e também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Eu me comprometo a utilizar os dados coletados somente para pesquisa e os resultados deverão ser apresentados por meio de artigos científicos sem revelar sua identificação.

O senhor receberá uma cópia deste documento.

Se entendido todos os procedimentos do presente estudo e concordar em participar do mesmo, o senhor deverá assinar este termo.

Botucatu, _____ de _____ de 2010.

Paciente
RG / HC

Assinatura do pesquisador
Fábio Hissachi Tsuji
CRM 106846

Endereço residencial do pesquisador:
Fábio Hissachi Tsuji
Av. República, 95 apto 22
Bairro Alto Cafezal, Marília - SP
CEP: 17509-054
Fone: (14) 3433-0977
E-mail: fabio.tsuji@gmail.com

Endereço residencial do orientador:
Carlos Márcio Nóbrega de Jesus
R. Moraes de Barros, 285
Centro - Botucatu - SP
CEP: 18.600-300
Fone: (14) 3811-6271
E-mail: marcio@fmb.unesp.br

APÊNDICE B – Questionário pré-biópsia (não estimulado pelo interlocutor)

1. Qual é o grau de ansiedade que o senhor apresentou no dia prévio a biópsia?

- Alto
- Moderado
- Baixo
- Sem ansiedade

2. Qual é o seu principal receio a realizar a biópsia de próstata?

- Apresentar câncer de próstata.
 - Apresentar retenção de urina.
 - Apresentar impotência sexual.
 - Apresentar sangramento urinário.
 - Não tenho receio.
 - Outros. Especificar: _____
-

3. Se o senhor soubesse que a biópsia seria sem sedação da dor, qual seria sua atitude?

- Realizaria a biópsia mesmo assim.
 - Não realizaria a biópsia.
 - Procuraria outro serviço médico.
 - Outros. Especificar: _____
-

APÊNDICE C – Identificação e características de base dos pacientes

Data: ___/___/___

Nome do médico: _____

Número do prontuário: _____

Dados do paciente:

Nome: _____

Idade: _____

Data de nascimento: ___/___/___

Raça: () branca () negra () amarela

Estado Civil: _____

Profissão: _____

Grau de Instrução: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

PSA total: _____ mg/dl.

PSA livre: _____ mg/dl.

Relação PSA livre/total: _____ %

Volume da próstata: _____ gramas

Número de biópsia previstas: _____

Número de biópsias obtidas: _____

Complicações durante o procedimento:

Hemorragia	Hipotensão	Reação vaso-vagal	Hipóxia
() Não	() Não	() Não	() Não
() Sim	() Sim	() sim	() Sim
Náuseas	Vômitos	Dor	Aumento da dose
() Não	() Não	() Não	() Não
() Sim	() Sim	() sim	() sim

APÊNDICE D – Avaliação da intensidade da dor através da Escala Visual Analógica (VAS)

Data: ___/___/___

Nome do médico: _____

Número do prontuário: _____

Nome do paciente: _____

Marque as linhas abaixo com um traço o local que corresponde a dor que você sentiu durante as etapas realizadas durante o procedimento.

Dor gerada pela introdução do transdutor (VAS 1)



Sem dor

Pior dor imaginável

Dor gerada pela biópsia (VAS 2)



Sem dor

Pior dor imaginável

APÊNDICE E – Avaliação da intensidade da dor através da Escala Visual Analógica (VAS) e questões sobre complicações após a biópsia.

Data: ___/___/___

Nome do médico: _____

Número do prontuário: _____

Nome do paciente: _____

Marque a linha abaixo com um traço o local que corresponde a dor que você sentiu na semana após a biópsia.

Dor uma semana após a biópsia (VAS 3)



Sem dor

Pior dor imaginável

QUESTIONÁRIO SOBRE A BIÓPSIA PROSTÁTICA

1. Sentiu dor após a biópsia?

() Não

() Sim

Caso afirmativo. Por quanto tempo sentiu dor?

() até 2 horas () até 12 horas () até 1 dia () até 3 dias () até 5 dias

Tomou algum medicamento para aliviar a dor?

() Não

() Sim

Caso afirmativo:

Qual medicação? _____

Por quanto tempo? _____

2. Apresentou febre?

() Não

() Sim

Caso afirmativo:

Em que dia após a biópsia apresentou febre? _____

Quantos dias duraram? _____

Tomou algum medicamento para aliviar a febre?

() Não

() Sim

Caso afirmativo:

Qual medicação? _____

Por quanto tempo? _____

3. Apresentou sangue na urina?

() Não

() Sim

Caso afirmativo:

Em qual dia após a biópsia apresentou sangue na urina? _____

Quantos dias duraram? _____

4. Apresentou dificuldade ou dor para urinar?

() Não

() Sim

Caso afirmativo:

Quanto tempo após a biópsia apresentou dificuldade ou dor para urinar? _____

Quantos dias duraram? _____

5. Apresentou sangue ao ejacular?

() Não

() Sim

Caso afirmativo:

Em qual dia após a biópsia apresentou sangue ao ejacular? _____

Quantos dias duraram? _____

6. Apresentou sangue ao evacuar?

() Não

() Sim

Caso afirmativo:

Em qual dia após a biópsia apresentou sangue ao evacuar? _____

Quantos dias duraram? _____

7. Precisou ir ao hospital nos dias seguintes da biópsia?

() Não

() Sim. Por quê? _____

8. Se fosse necessário, você realizaria novamente a biópsia?

() Sim

() Não. Por quê? _____

ANEXO

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

	Universidade Estadual Paulista Faculdade de Medicina de Botucatu	
Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P. CEP: 18.618-970 Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143 e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br e-mail coordenadoria: tsardeni@fmb.unesp.br		 Registrado no Ministério da Saúde em 30 de abril de 1997
Botucatu, 05 de outubro de 2.009		OF. 379/2009-CEP

Ilustríssim Senhor
Prof. Dr. Carlos Márcio Nóbrega de Jesus
Departamento de Urologia da
Faculdade de Medicina de Botucatu,

Prezado Dr. Carlos Márcio,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa, (Protocolo CEP 3342-2009) "Grau de satisfação e intensidade da dor dos pacientes submetidos à biópsia prostática transretal guiadas por ultrassom com uso de sedação e analgesia endovenosa com midazolam e citrato de fentanila", que será conduzido por Fábio Hissachi Tsuji, orientado por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 05/10/09.

Situação do Projeto: APROVADO. Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,


Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP.