

Fabício Tavares Mendonça

Efeitos do betabloqueio intraoperatório sobre a dor aguda e crônica em mastectomia oncológica: ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplamente encoberto e placebo controlado

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor.

Brasília, DF

09 de março de 2022

Fabício Tavares Mendonça

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor.

Área de concentração: Medicina

Orientador: Prof. Dr. Andrei Carvalho Sposito

Co-orientador: Dr. Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho

Brasília, DF

09 de março de 2022

Ficha catalográfica

TM539e Tavares Mendonça, Fabricio
Efeitos do betabloqueio intraoperatório sobre a dor aguda e crônica em mastectomia oncológica: ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplamente encoberto e placebo controlado / Fabricio Tavares Mendonça; orientador Andrei Carvalho Sposito; co-orientador Luiz Sergio Fernandes de Carvalho. -- Brasília, 2022.
79 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Ciências Médicas) --
Universidade de Brasília, 2022.

1. Analgesia. 2. Betabloqueadores. 3. Dor. 4. Esmolol.
5. Mastectomia. I. Carvalho Sposito, Andrei, orient. II.
Fernandes de Carvalho, Luiz Sergio, co-orient. III. Título.

Efeitos do betabloqueio intraoperatório sobre a dor aguda e crônica em mastectomia oncológica: ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplamente encoberto e placebo controlado

Banca Examinadora

Presidente

Professor Dr. Andrei Carvalho Sposito

Universidade de Brasília – UnB

Membros

Professor Dr. Otávio de Tolêdo Nógrega

Universidade de Brasília – UnB

Professor Dr. Wilson Nadruz Junior

Universidade Estadual de Campinas – Unicamp

Professor Dr. Wladimir Magalhães de Freitas

Universidade Estadual de Campinas - Unicamp

Suplente

Professor Dr. Alexandre Anderson de Sousa Munhoz Soares

Universidade de Brasília - UnB

09 de março de 2022

Dedicatória

Aos meus pais, Graça e Doranildo, que proveram e incentivaram meus estudos.

As minhas irmãs, Simone e Luciana, que sempre foram entusiastas e admiradoras do meu esforço.

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer aos meus queridos residentes que me ajudaram tanto nessa longa jornada, principalmente Dr. Alex Julio Tramontini, Dr. Luciano Franklin Seixas, Dr. Henrique Iamashita Miake e Dr. João Francisco Volpe junior.

Aos residentes, staffs do serviço de Anestesiologia do Hospital de Base do Distrito Federal, que acreditaram nas minhas ideias e sempre me apoiaram.

Aos residentes e staffs do serviço de Mastologia, principalmente a Dra. Angelica que estava sempre pronta para ajudar.

Ao meu co-orientador Dr. Luis Sergio que me encorajou a seguir em frente desde o mestrado, a fazer do nosso estudo uma tese de doutorado e me ensinou estatística para melhor entender os nossos resultados.

Ao meu orientador Prof Dr. Andrei Sposito que sabiamente me auxiliou nos momentos de duvida.

A minha amiga Dra. Catia Goveia que sempre me motivou a estudar, seguir com este projeto e não desistir.

As minhas amigas Heloisa Roncolato e Liliana Mesquita, que sempre estiveram ao meu lado em cada apresentação dos resultados parciais deste estudo, sempre vibrando com cada resultado vitorioso.

As pacientes que aceitaram participar deste estudo.

A Universidade de Brasília que novamente me recebeu para mais essa vitória.

Lista de tabelas

Tabela 1. Características clínico-cirúrgicas e demográficas	30
Tabela 2. Desfechos primários e secundários relacionados a analgesia	32
Tabela 3. Desfechos secundários relacionados à hemodinâmica e pós-operatório	37
Tabela 4. Desfechos secundários relacionados ao ato cirúrgico	38
Tabela 5. Dados sociodemográficos e clinico-cirúrgicos	39
Tabela 6. Desfechos secundários relacionados a frequência, fatores de piora e melhora de dor crônica	43
Tabela 7. Resultados da aplicação do questionário de McGill	44

Lista de figuras

Figura 1. Diagrama de fluxo do CONSORT 2010 da primeira etapa.....	31
Figura 2. Níveis de dor medidos por uma escala de avaliação numérica durante as primeiras 24 horas após a cirurgia	34
Figura 3. Trajetória de desfecho relacionado à anestesia durante o período intraoperatório	35
Figura 4. Trajetórias de desfechos hemodinâmicos no intraoperatório	36
Figura 5. Diagrama de fluxo do CONSORT 2010 da segunda etapa	40
Figura 6. Efeitos de esmolol no risco de distúrbios sensoriais após a cirurgia ...	41
Figura 7. Curso de tempo da intensidade geral da dor	42

Sumário

Resumo	10
Abstract	12
Introdução	15
Objetivos	21
Métodos	24
Desenho do estudo	24
Registro	24
Participantes	24
Randomização, alocação e cegamento	24
Técnica anestésica	25
Registros dos dados perioperatórios	26
Analgesia de resgate	26
Entrevista no sexto mês pós-operatório	26
Desfechos	27
Tamanho da amostra	28
Análise estatística	28
Resultados	31
Primeira etapa	
Desfecho primário	33
Desfechos secundários	
Desfechos relacionados ao consumo de analgésicos	34
Desfechos relacionados ao consumo de anestésicos e monitorização	35
Desfechos relacionados a NVPO	38
Desfechos relacionados à cirurgia e tempo de internação	39
Segunda etapa	
Desfecho principal	42
Desfechos secundários	42
Discussão	47
Conclusão	55
Referências	56
Apêndices	66
Anexos	75

Resumo

Justificativa: Esmolol é um bloqueador seletivo beta-1 que mostrou reduzir a dor pós-operatória. Seus efeitos antinociceptivo e sobre dor crônica não foram testados após a mastectomia.

Objetivos: Avaliar a segurança, eficácia e antinocicepção da infusão intra-operatória de esmolol após mastectomia.

Desenho: Ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplamente encoberto e controlado por placebo.

Local: Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, Brasil. Recrutamento e acompanhamento: julho de 2015 a julho de 2019.

Pacientes: Setenta mulheres programadas para mastectomia, ASA I a III, com idade entre 18 e 75 anos. Quatro foram excluídas.

Intervenções: Todas as pacientes foram submetidas à anestesia geral. O grupo de intervenção recebeu um bolus de 0,5 mg/kg de esmolol durante 10 min, seguido por uma infusão contínua de 100 mg/kg/min. O grupo placebo recebeu solução salina.

Desfechos: O desfecho primário foi dor em repouso 24 horas após a mastectomia, medida pela escala numérica de dor, de 0 a 10. Os desfechos secundários foram dor em repouso e sob esforço na chegada e saída da sala de recuperação pós-anestésica (SRPA), 12 h e 24 h de pós-operatório, consumo de analgésicos, anestésicos, e antieméticos, variáveis hemodinâmicas, eventos adversos, incidência e intensidade da síndrome dolorosa pós-mastectomia (SDPM).

Resultados: Os escores de dor em repouso 24 h após a mastectomia foram menores em pacientes tratadas com esmolol em comparação com placebo (diferença de média = - 1,51, intervalo de confiança de 95% (IC 95%) = - 2,36 a - 0,65, P=0,001). Na chegada à sala de recuperação pós-anestésica (SRPA), a ocorrência de dor também foi menor no grupo esmolol, em repouso e ao esforço (P=0,009 e P=0,013, respectivamente), na alta da SRPA (P=0,009 e P=0,015), 12h (P=0,01 e P=0,007) e no esforço nas 24 horas de pós-operatório (P=0,003).

O consumo médio de morfina foi reduzido em 77% no grupo esmolol em comparação com o grupo placebo (diferença de média = - 2,52 mg, IC 95% = - 3,67 a - 1,38, $P < 0,001$). O tempo de internação hospitalar foi menor para o grupo esmolol (diferença média = - 6,86 h, IC 95% = - 13,4 a - 0,31, $P = 0,040$). Das 66 pacientes da primeira etapa, 45 (69,2%) completaram o ensaio estendido. SDPM foi diagnosticada em 10 de 21 participantes (47,6%) no grupo esmolol e em 19 de 24 participantes (79,2%) no grupo de placebo (risco relativo (RR) = 0,60, IC 95% = 0,37 a 0,99, $P = 0,043$). As pacientes do grupo esmolol também foram significativamente menos propensas a desenvolver dor neuropática do que aqueles no grupo placebo (14,3 vs. 54,3%, RR = 0,26, IC 95% = 0,09 a 0,80, $P = 0,019$). Ao longo do acompanhamento de 6 meses, os pacientes tratados com esmolol apresentaram escores de intensidade de dor significativamente mais baixos do que os pacientes tratados com placebo.

Conclusão: Esmolol foi bem tolerado, permitiu uma redução notável na dose de analgésicos de resgate e demonstrou eficácia superior em comparação ao placebo para o controle da dor aguda e crônica após mastectomia.

Descritores: Analgesia, Betabloqueadores, Dor, Esmolol, Mastectomia.

Abstract

Background: Esmolol is a selective beta-1 blocker that has been shown to reduce postoperative pain. Its antinociceptive and chronic pain effects have not been tested after mastectomy.

Objectives: To evaluate the safety, efficacy and antinociception of intraoperative esmolol infusion after mastectomy.

Design: Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.

Setting: Base Hospital of the Federal District, Brasília, Brazil. Recruitment and monitoring: July 2015 to July 2019.

Patients: Seventy women scheduled for mastectomy, ASA I to III, aged between 18 and 75 years. Four were excluded.

Interventions: All patients underwent general anesthesia. The intervention group received a bolus of 0,5 mg/kg of esmolol for 10 min, followed by a continuous infusion of 100 mg/kg/min. The placebo group received saline.

Outcomes: The primary outcome measure was pain at rest 24 hours after mastectomy, as measured by the numerical pain scale, from 0 to 10. The secondary outcomes were pain at rest and under stress on arrival and departure from the post-anesthetic recovery room (PACU), 12 h and 24 h postoperatively, consumption of analgesics, anesthetics, and antiemetics, hemodynamic variables, adverse events, incidence and intensity of the post-mastectomy pain syndrome (PMSD).

Results: Pain scores at rest 24 h after mastectomy were lower in patients treated with esmolol compared to placebo (mean difference = - 1,51, 95% confidence interval (95% CI) = - 2,36 to - 0,65, P=0,001). Upon arrival at the post-anesthetic care unit (PACU), the occurrence of pain was also less in the esmolol group, at rest and on exertion (P= 0,009 and P=0,013, respectively), at discharge from the PACU (P=0,009 and P=0,015), 12h (P=0,01 and P=0,007) and in the effort in the 24 hours after surgery (P=0,003). The mean consumption of morphine was reduced by 77% in the esmolol group compared to the placebo group (mean difference = - 2,52 mg, 95% CI = - 3,67 to - 1,38, P<0,001). The hospitalization

time was shorter for the esmolol group (mean difference = - 6.9 h, 95% CI = - 13,4 to - 0,31, P=0,040). Of the 66 patients in the first stage, 45 (69.2%) completed the extended trial. SDPM was diagnosed in 10 of 21 participants (47.6%) in the esmolol group and in 19 of 24 participants (79.2%) in the placebo group (relative risk (RR) = 0,60, 95% CI = 0,37 to 0,99, P=0,043). Patients in the esmolol group were also significantly less likely to develop neuropathic pain than those in the placebo group (14,3 vs. 54,3%, RR = 0,26, 95% CI = 0,09 to 0,80, P=0,019). Over the 6-month follow-up, patients treated with esmolol had significantly lower pain intensity scores than patients treated with placebo.

Conclusion: Esmolol was well tolerated, allowed a notable reduction in the dose of rescue analgesics and demonstrated superior efficacy compared to placebo for controlling acute and chronic pain after mastectomy.

Descriptors: Analgesia, Beta-blockers, Esmolol, Mastectomy, Pain

Introdução

Entre as mulheres, o câncer de mama é o câncer mais comumente diagnosticado, após o câncer de pele não melanoma, e a principal causa de morte por câncer no mundo. Há muitos anos a mastectomia é o pilar mais importante do seu tratamento. Embora possivelmente salvadora de vidas, a cirurgia também pode estar associada a danos potenciais, que frequentemente inclui dor durante e após o procedimento cirúrgico.¹⁻³

A dor é definida como uma "experiência sensorial e emocional desagradável" associada a dano tecidual atual ou potencial. A natureza subjetiva e multidimensional da experiência da dor torna sua avaliação realmente desafiadora. É necessário obter e registrar estimativas para destacar tanto a presença da dor quanto a eficácia do seu tratamento. O autorrelato do paciente é a evidência mais precisa e confiável de sua existência e intensidade, e isso vale para pacientes de todas as idades, independentemente da comunicação ou déficits cognitivos. Na ausência de medidas objetivas, o médico deve depender do paciente para fornecer informações importantes sobre a localização, qualidade e severidade da dor.⁴⁻⁶

Os escores de dor ganharam aceitação como a medida mais precisa e confiável para avaliar a dor dos pacientes e a resposta ao seu tratamento. As escalas elaboradas para estimar e/ou expressar a dor podem ser divididas em três grupos: medidas unidimensionais, multidimensionais e específicas. As escalas unidimensionais medem apenas a intensidade, as medidas multidimensionais permitem avaliar qualidades sensoriais, afetivas e emocionais relacionadas ao processo doloroso, além de medir várias qualidades da dor. As escalas de intensidade de dor unidimensionais comumente usadas são a escala visual analógica (EVA), a escala numérica de dor (END) e a escala verbal de dor (EVD). Os questionários multidimensionais normalmente são empregados para avaliar e mensurar as diferentes dimensões da dor, como a sensitivo-discriminativa e a afetivo-motivacional, como o Questionário de Dor de McGill. E finalmente ainda existem alguns instrumentos específicos que auxiliam na discriminação de tipos específicos de dor como o Questionário de Dor

Neuropática 4 (DN4), Avaliação de Sinais e Sintomas de Dor Neuropática (LANSS) ou o Inventário de Dor Neuropática (NPSI).⁶⁻⁸

Apesar da compreensão melhorada dos mecanismos da dor, aumento da sua conscientização, aplicação de escores padronizados, avanços nas abordagens de controle da dor e outras iniciativas que visam melhorar seus resultados, ela ainda é inadequadamente tratada e continua a ser um problema de saúde generalizado.

De acordo com o Instituto de Medicina dos EUA, 80% dos pacientes submetidos a cirurgias em geral relatam dor no pós-operatório, com 88% desses pacientes relatando níveis de dor moderados, graves ou extremos. Em uma pesquisa nacional nos EUA, com 300 adultos submetidos a procedimentos cirúrgicos em um período de 5 anos, 86% dos pacientes apresentaram dor pós-cirúrgica em geral e 75% daqueles que relataram dor descreveram sua gravidade como moderada a extrema durante o período pós-operatório imediato.⁹

O gerenciamento inadequado da dor aguda perioperatória é acompanhado de uma série de consequências negativas, incluindo aumento da morbidade, desenvolvimento de dor crônica, prejuízo na recuperação da cirurgia e na qualidade de vida dos pacientes, além de aumentar o risco do uso prolongado de opioides e dos custos médicos-hospitalares.²

Este manejo inadequado está associado a efeitos relacionados a aspectos da função fisiológica e psicológica. Podem ocorrer alterações em diversos sistemas orgânicos, incluindo cardiovascular (isquemia coronariana, infarto do miocárdio), pulmonar (hipoventilação, diminuição da capacidade vital, infecção pulmonar), gastrointestinal (motilidade reduzida, íleo, náusea, vômito) e renal (retenção urinária, oligúria). Um impacto negativo também pode ser observado na função imunológica, no sistema muscular, na coagulação e na cicatrização de feridas. Finalmente, a dor mal controlada após a cirurgia pode prejudicar o sono e ter efeitos psicológicos negativos, como desmoralização, ansiedade e transtorno de estresse pós-traumático.¹⁰⁻¹⁴

Quando pobremente tratada, a dor aguda é um dos maiores fatores de risco para dor crônica. Este descontrole frequentemente causa dor persistente,

fenômeno que pode ser responsável pela transição da dor aguda para a dor crônica. As mais prevalentes são aquelas que apresentam no seu mecanismo fisiopatológico um componente neuropático, como toracotomia, esternotomia, amputação, e mastectomia, conhecida como síndrome dolorosa pós-mastectomia (SDPM). Em cirurgias com alto potencial de dano neuropático, como a mastectomia, esta incidência pode chegar a 75%, com impacto negativo importante na qualidade de vida das pacientes.^{2,9,15-17}

A dor pós-operatória também afeta adversamente o funcionamento físico, a recuperação e a qualidade de vida, e seu impacto está correlacionado com a gravidade da dor. Escores altos de dor, pela escala analógica visual (EVA), estão relacionados ao maior risco de limitações funcionais, pobre recuperação global e qualidade de vida prejudicada. Estudos apontam interferência no sono, humor, níveis de ansiedade e depressão.¹⁸⁻²⁰

Economicamente, o inadequado controle da dor pode resultar em aumento do tempo de permanência na sala de recuperação pós-anestésica, internação hospitalar, maiores taxas de readmissão, e maior tempo para deambulação; todos estes aumentam os custos hospitalares.²¹

Atualmente, os analgésicos opioides ainda são o pilar mais importante da analgesia perioperatória. Apesar de uma ampla gama de benefícios, os opioides apresentam uma série de efeitos colaterais que podem consideravelmente prejudicar o desfecho dos pacientes. Além disso, a taxa crescente do consumo de opioides e seu uso indevido nos Estados Unidos atingiram status epidêmico na última década. Portanto, o papel do uso dos opioides no período perioperatório está sendo questionado.^{5,22,23}

Os eventos adversos relacionados aos opioides incluem principalmente depressão respiratória, prurido, íleo paralítico, náusea, vômito, retenção urinária e constipação. O efeito sinérgico de opioides com agentes hipnóticos sedativos permite doses mais baixas de cada medicamento, mas esse sinergismo também pode exacerbar seu efeito hipotensivo se a dose do medicamento não for reduzida. Além disso, os efeitos depressivos respiratórios dos opioides podem afetar negativamente as tentativas de manter a ventilação espontânea no paciente anestesiado e/ou contribuir para o atraso na emergência e extubação

traqueal. Alguns riscos menos comuns do uso de opioides no intraoperatório incluem bradicardia e rigidez da caixa torácica.²³⁻²⁵

Outro efeito adverso está relacionado ao potencial de desenvolvimento de hiperalgesia induzida por opioides (HIO). Esse fenômeno é caracterizado por uma sensibilidade maior que o esperado a estímulos, ou mesmo uma resposta alodínica paradoxal, em resposta à administração de opioides. Enquanto a HIO foi descrita com mais detalhes com infusões intraoperatórias de remifentanil em altas doses, é possível com outros opioides e fora do período intraoperatório. Estudos em animais indicaram que a exposição pré-operatória e intraoperatória à morfina pode prolongar a dor pós-operatória. Diante disso, alguns têm defendido a redução do consumo de opioides para melhorar a analgesia perioperatória e diminuir o risco de uso persistente de opioides no pós-operatório.^{25,26}

Em razão das preocupações constantes sobre a qualidade da atenção prestada ao paciente cirúrgico, com foco na otimização perioperatória direcionada a uma recuperação mais confortável e com a menor ocorrência de complicações, vários esforços precisam ser feitos para se manter condições adequadas de antinocicepção/analgesia, ao mesmo tempo que se reduz o consumo de opioides no perioperatório. Neste contexto, a teoria da analgesia multimodal vem se tornando um componente essencial na jornada perioperatória de profissionais e pacientes em sua facilitação da mobilização precoce, nutrição enteral precoce e redução de complicações relacionadas ao estresse cirúrgico. A estratégia multimodal de analgesia preconiza o uso de pelo menos dois agentes analgésicos e/ou técnicas anestésicas combinadas com mecanismos de ação distintos com o objetivo de obter bloqueio adequado das entradas nociceptivas periféricas e modulação das vias dolorosas de localização central. As alternativas analgésicas aos opioides incluem o uso da anestesia regional (bloqueios de nervos centrais ou periféricos) e analgésicos venosos não opioides como corticosteroides (por exemplo, dexametasona), antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos (por exemplo, esmolol ou metoprolol), alfa-2 agonistas (por exemplo, clonidina ou dexmedetomidina), anestésicos locais (por exemplo, lidocaína) e os antagonistas dos receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) (por exemplo, sulfato de magnésio ou cetamina).^{13,27-29}

O cloridrato de esmolol é um antagonista beta-1 adrenérgico, altamente seletivo, que apresenta perfil farmacodinâmico favorável para o perioperatório em razão de sua meia vida curta, se ajustando bem às variações e instabilidades próprias do intraoperatório. Por isso ele vem sendo estudado como coadjuvante para analgesia perioperatória. Além de atenuar a resposta adrenérgica a vários estímulos perioperatórios e promover estabilidade hemodinâmica, o esmolol também pode alterar a resposta da dor perioperatória. Estudos apontam, além de eficácia e segurança, efeito antinociceptivo, anti-hiperalgésico, anti-inflamatório e poupador de opioides em alguns tipos de cirurgia como otorrinolaringologia, neurocirurgia e em abdome.³⁰⁻³³ Por isso, ele pode ser um agente adjuvante utilizado como mais uma opção na estratégia multimodal de analgesia. Estudos até o momento publicados pesquisaram seus efeitos em cirurgias com potencial para dor nociceptiva ou inflamatória, no entanto, ainda não há na literatura estudos que avaliem seus efeitos em cirurgia com potencial neuropático, como a mastectomia, cuja alta incidência da SDPM ainda é um desafio a ser superado.

Portanto, neste estudo, investigamos a hipótese de que esmolol poderia atenuar a dor aguda e crônica perioperatória. Assim, o objetivo do presente ensaio clínico randomizado foi determinar a segurança e a eficácia de esmolol para reduzir a dor perioperatória em pacientes submetidas a mastectomia oncológica.

Objetivos

Objetivos

Primário da primeira etapa

O objetivo principal desse estudo foi comparar a qualidade da analgesia perioperatória da infusão sistêmica do cloridrato de esmolol, por meio da avaliação da Escala Numérica de Dor no pós-operatório imediato de pacientes submetidas a mastectomia oncológica sob anestesia geral.

Secundários da primeira etapa

Os objetivos secundários foram comparar os tratamentos em relação a:

- consumo de analgésicos opioides no intraoperatório;
- variáveis hemodinâmicas intraoperatórias como pressão arterial e frequência cardíaca;
- variáveis neurológicas intraoperatórias como o Índice Bispectral (BIS);
- consumo intraoperatório de vasopressores e anticolinérgicos;
- grau de satisfação da equipe cirúrgica quanto as condições de sangramento do campo operatório por uma escala de 6 pontos pontos;
- grau de satisfação global da equipe cirúrgica por uma escala de 4 pontos pontos;
- consumo de analgésicos comuns nas primeiras 24 horas de pós-operatório, e o tempo para solicitá-los sob demanda;
- consumo de analgésicos opioides nas primeiras 24 horas de pós-operatório e do tempo para solicitá-los sob demanda;
- segurança e tolerabilidade das técnicas pela análise da incidência de eventos adversos como hipertensão, hipotensão, bradicardia, taquicardia, náuseas e/ou vômitos pós-operatórios (NVPO);
- consumo de antieméticos no pós-operatório;
- tempo de permanência na SRPA;
- tempo de permanência hospitalar;

Objetivos

Primário da segunda etapa

O objetivo principal dessa etapa do estudo foi comparar a incidência da SDPM em pacientes que receberam esmolol intraoperatório estratificada pelo Questionário de Dor Neuropática (DN4), avaliada após 6 meses de pós-operatório.

Secundários da segunda etapa

Os objetivos secundários foram comparar os tratamentos em relação a:

- avaliar a intensidade da SDPM pela escala numérica de dor (END, de 0 a 10, onde zero é a ausência de dor e 10 a pior dor imaginável) ao longo dos seis meses pós-operatórios;
- qualificar a dor quanto a suas características, frequência, local, fatores de agravo, e fatores de alívio, identificar a terapêutica utilizada como anti-inflamatórios, opioides ou antidepressivos;
- quantificar a dor pelo Questionário de Dor de McGill;
- identificar possíveis fatores confundidores;

Métodos

Métodos

Desenho do estudo

Ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplamente encoberto, placebo controlado, com uma taxa de alocação de 1:1, realizado no Hospital de Base do Distrito Federal, de julho de 2015 a dezembro de 2019.

Registro

Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - FEPECS, Brasília, DF, Brasil) e identificado na Plataforma Brasil (<http://aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil>) sob o número CAAE 44239115.3.0000.5553, número do parecer 1.107.383 de 15 de junho de 2015 e registrado no ClinicalTrials (NCT02466542).

Participantes

Após obtenção do consentimento informado por escrito, foram selecionadas pacientes do sexo feminino escaladas eletivamente para a realização de mastectomias. Foram avaliadas quanto à elegibilidade as pacientes estado físico 1, 2 ou 3 da *American Society of Anesthesiologists* (ASA), com idade entre 18 e 75 anos. Foram excluídas as pacientes com alergia a fármacos utilizados no estudo, portadoras de dor crônica, doença cardíaca, hepática, renal ou neurológica, ou pacientes já incluídas em outros estudos.

Randomização, alocação e cegamento

Foram informadas a respeito do estudo durante a visita pré-anestésica. As pacientes selecionadas receberam um número de identificação, em função do tempo, de acordo com a ordem de inclusão no estudo e foram randomizadas por lista gerada previamente pelo software *on-line* disponível no endereço (<https://www.randomizer.org>). O examinador responsável pela randomização (pesquisador A) alocou cada paciente em um dos dois grupos estudados. As do grupo esmolol foram designadas para receber cloridrato de esmolol e do grupo

controle foram designadas para receber solução salina. O mesmo examinador preparou as bombas de infusão contendo o fármaco do estudo e as entregou ao pesquisador B na sala operatória, de forma que os provedores da anestesia não tivessem conhecimento dos fármacos administrados. Todas as pacientes receberam uma bomba de infusão e uma bolsa de 100 ml de solução salina 0,9%, porém seu conteúdo variou de acordo com o grupo alocado. As pacientes do grupo esmolol receberam infusão em bolus de 0,5 mg/kg de cloridrato de esmolol por 10 minutos, seguida da infusão contínua de manutenção na dose de 0,1 mg/kg/min. As pacientes do grupo controle receberam infusão de salina. A infusão foi iniciada imediatamente após a indução da anestesia e interrompidas ao final da cirurgia. Não era permitido reduzir a taxa de infusão em caso de instabilidade hemodinâmica. Caso ocorresse, o anestesiológista responsável poderia interromper a infusão dos medicamentos do estudo e a paciente seria excluída. No entanto, nenhum caso de instabilidade foi observado.

Técnica anestésica

Na sala operatória, o examinador B iniciou, para todas as pacientes, monitorização com cardioscopia, oximetria de pulso, pressão arterial não invasiva, temperatura esofágica, colocação do eletrodo do monitor do nível de consciência (monitor do índice bispectral - BIS® A-2000, tempo = 30s em média, Aspect Medical Systems, Newton, MA); na sequência, administrou a medicação pré-anestésica (midazolam 0,05 mg/kg por via intravenosa).

A indução da anestesia geral foi realizada com fentanil 2 mcg/kg, lidocaína 2 mg/kg, propofol 1-2 mg/kg, cisatracúrio 0,15 mg/kg ou rocurônio 0,6 mg/kg. Logo após, dexametasona 8 mg e cefazolina 2 g, por via intravenosa. Todas receberam sevoflurano, titulado para manter alvo de BIS entre 40 e 60. Para analgesia intraoperatória, doses adicionais de fentanil (50 mcg em bolus) foram administradas se houvesse aumento da pressão arterial média (PAM) ou frequência cardíaca (FC) superior a 20% em relação ao basal. Efedrina foi administrada se a PAM apresentasse redução de 20% ou mais em relação ao valor basal, ou se pressão arterial sistólica (PAS) inferior a 90 mmHg. Atropina foi administrada se FC abaixo de 50 bpm. Ao final da cirurgia, a reversão do bloqueio neuromuscular foi realizada com atropina e neostigmina, e foram administrados dipirona (2 g) e ondansetrona (4 mg) por via endovenosa.

Registro de dados perioperatórios

Todas as informações pré, intra e pós-operatórias foram registradas, bem como o tipo de cirurgia realizada (mastectomia, quadrantectomia, reconstrução e esvaziamento axilar), os valores intraoperatórios de PAM, FC, eventos adversos perioperatórios (hipertensão arterial, hipotensão, bradicardia, taquicardia, náusea e vômitos), e consumo de anestésicos, vasopressores e antieméticos. A dor pós-operatória foi estimada por duas ferramentas: consumo de analgésicos no pós-operatório e tempo para solicitá-los. Pela Escala Numérica de Dor (END), que varia de 0 a 10, constatou-se como zero quando houve ausência de dor, e dez, se dor máxima ou insuportável. A avaliação ocorreu nos momentos de chegada e alta da sala de recuperação pós-anestésica (SRPA), às 12 horas e 24 horas de pós-operatório.

Analgesia de resgate

Durante as primeiras 24 horas de pós-operatório, as pacientes que apresentaram dor moderada (acima de 2 pela END) receberam como primeiro analgésico dipirona (1 g por via intravenosa, a cada 6 horas). Como segundo analgésico, em caso de dor persistente, receberam morfina (3 mg por via intravenosa, a cada 4 horas). Aquelas que apresentaram náusea e/ou vômitos, receberam ondansetrona (8 mg por via intravenosa, a cada 8 horas).

Entrevista no sexto mês pós-operatório

No sexto mês de pós-operatório, as pacientes foram entrevistadas por meio de questionário estruturado. Especificamente, um investigador cego para a alocação do tratamento avaliou os resultados relatados pelo paciente por telefone. Para determinar a prevalência de dor crônica, foram utilizadas questões dicotômicas “sim” ou “não”. Em caso de resposta positiva, as pacientes foram solicitadas a fornecer informações detalhadas sobre a localização da dor e / ou desconforto: (i) área da mama (incluindo o sítio cirúrgico), (ii) a axila, (iii) o braço, e (iv) o lado do corpo; e para classificar os distúrbios sensoriais que eles

experimentaram (por exemplo, queimação, sensação de aperto ou dor). A dor foi avaliada em termos de intensidade, duração e frequência (diária, semanal ou mais raramente). A intensidade da dor após a cirurgia (acompanhamento meses 1 a 6) foi relatada em uma escala de classificação numérica de 0 a 10 (END), com 0 indicando nenhuma dor e 10, a pior dor imaginável. Os pacientes também foram questionados sobre o uso de antiinflamatórios não esteroidais, antidepressivos tricíclicos e opioides.

Os participantes então responderam ao questionário Douler Neuropathique 4 (DN4)³⁴ e ao Short Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ).^{35,36} O questionário DN4 foi utilizado para identificar os pacientes com dor neuropática. A soma dos escores fornece o escore total do paciente, que varia de 0 a 10, com escore total igual ou superior a quatro classificando os pacientes como portadores de dor neuropática. Para o SF-MPQ-1, aplicamos a versão validada em português do Brasil 1.

Desfechos

O desfecho principal pesquisado na primeira etapa do estudo foi avaliar o comportamento dos escores de dor nas primeiras 24 horas de pós-operatório, pela escala numérica de dor (END). Os desfechos secundários nesta etapa foram o consumo de anestésicos e analgésicos perioperatórios, analisados pelo consumo de sevoflurano, fentanil, dipirona e morfina, bem como o tempo para solicita-los, que representa o tempo livre de dor. Também analisamos variáveis neurológicas e hemodinâmicas, BIS, PAM e FC, ao longo do tempo, bem como a ocorrência de eventos adversos como taquicardia, bradicardia, hipertensão e hipotensão. Ao final da cirurgia, avaliamos o grau de satisfação global da equipe cirúrgica por uma escala de 4 pontos, e quanto ao sangramento do campo cirúrgico por uma escala de 6 pontos. Além disso analisamos a ocorrência de NVPO e o consumo de medicações de resgate e o tempo de permanência na SRPA e hospitalar.

O desfecho principal pesquisado na etapa do estudo foi avaliar a incidência da SDPM em pacientes que receberam esmolol intraoperatório. Os

desfechos secundários nesta etapa foram estratificar em dor neuropática e não-neuropática ou nociceptiva pelo DN4 e identificar sua incidência, avaliar a intensidade da SDPM pela escala numérica de dor (END, de 0 a 10, onde zero é a ausência de dor e 10 a pior dor imaginável) ao longo dos seis meses pós-operatórios, qualificar a dor quanto a suas características, frequência, local, fatores de agravo, e fatores de alívio, identificar a terapêutica utilizada como anti-inflamatórios, opioides ou antidepressivos, e finalmente, quantificar a dor pelo SF-MPQ-1.

Calculo do tamanho da amostra

Com base em um estudo clínico anterior realizado em nosso serviço,²⁹ pacientes que receberam anestesia geral com base em opioides padrão tiveram um escore de dor médio (desvio padrão) de 4 (1,9) nas primeiras 24 horas após a cirurgia. Supondo uma redução de 30% nos escores de dor, com um erro tipo I de 5%, seriam necessários 29 pacientes por grupo para dar ao ensaio um poder de 80%. Prevendo uma taxa potencial de abandono de 10%, 35 pacientes foram incluídos em cada grupo.

Análise estatística

As suposições de linearidade e normalidade foram verificadas usando histogramas, gráficos de probabilidade normal, gráficos de dispersão residual e o teste de Shapiro-Wilk. O teste de Mann-Whitney foi usado para comparar variáveis com distribuições assimétricas, enquanto o teste t de Student foi usado para comparar variáveis com distribuições aproximadamente normais. As variáveis binárias e categóricas foram comparadas pelo teste exato de Fisher ou pelo teste do qui-quadrado.

Os resultados foram apresentados como média (desvio padrão), diferença de média (intervalos de confiança de 95% [IC 95%]) e números (porcentagem), a menos que indicados de outra forma. O número necessário para tratar (NNT) foi obtido pelo inverso da redução do risco absoluto, para medir o benefício

clínico. A intensidade da dor foi avaliada por meio de modelos de efeitos mistos que representaram a correlação entre os escores de dor para o mesmo participante. A parte dos efeitos fixos envolveu os efeitos principais para o tratamento e o tempo (como uma variável de fator) e a interação entre o tratamento e o tempo. A parte dos efeitos aleatórios permitiu uma interceptação aleatória para cada paciente. Todas as estimativas foram obtidas via máxima verossimilhança restrita.

Os resultados avaliados em um único ponto de tempo foram testados por meio do teste t de Student para amostras desemparelhadas (com correção de Welch) ou testes qui-quadrado. Todas as análises foram conduzidas com 66 pacientes, mas a análise de efeitos mistos, que empregou todos os pontos de dados disponíveis para melhor estimativa dos componentes de variância-covariância (n = 66 participantes no seguimento de curto prazo e 45 participantes no seguimento de longo prazo). Todos os participantes foram analisados no grupo ao qual foram designados originalmente. Os efeitos do tratamento foram apresentados como diferenças de médias ou riscos relativos (RR) com IC 95%.

A área sob a curva (ASC) foi calculada pelo método de integração trapezoidal. Uma vez que diferentes pacientes tiveram diferentes períodos de acompanhamento, as áreas ajustadas foram calculadas dividindo-se a ASC pelo número total de horas de acompanhamento

Todas as análises foram realizadas no Stata 14 (College Station, TX, EUA), e todos os valores P foram bilaterais. Um $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Resultados

Primeira etapa

De julho de 2015 a julho de 2017, um total de 70 pacientes foram randomizados. Todos os pacientes randomizados receberam a intervenção alocada. Quatro pacientes foram excluídos da análise devido à falta de dados de acompanhamento: um paciente no grupo controle e três pacientes no grupo esmolol. Esses pacientes não compareceram para acompanhamento devido a uma falha logística durante o estudo, não relacionada à intervenção. Assim, sessenta e seis pacientes foram incluídos nas análises: 34 no grupo controle e 32 no grupo esmolol (Figura 1). No início do estudo, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação às características clínicas e sociodemográficas (Tabela 1). Não houve mortes ou eventos adversos graves relacionados aos medicamentos do estudo em nenhum dos grupos.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas

Variáveis	Controle (n=34)	Esmolol (n=32)
Idade (anos)	51,26 ± 11,79	53,31 ± 10,99
Peso (kg)	71,97 ± 14,85	68,32 ± 13,36
Altura (cm)	160 ± 5,72	159,17 ± 6,92
ASA, n (%)		
I	14 (41,2)	11 (34,4)
II	18 (52,9)	19 (59,4)
III	2 (5,9)	2 (6,2)
Hipertensão, n (%)	14 (41,2)	11 (34,4)
Diabetes tipo 2, n (%)	4 (11,7)	3 (9,4)
Obesidade, n (%)	7 (20,6)	4 (12,5)
Tabagismo, n (%)	2 (5,9)	3 (9,4)
Hipotireoidismo, n (%)	1 (2,9)	1 (3,1)
Tipo de cirurgia, n (%)		
Quadrantectomia	15 (44,1)	10 (31,3)
Quadrantectomia + reconstrução	6 (17,6)	3 (9,4)
Mastectomia	5 (14,7)	5 (15,6)
Mastectomia + esvaziamento axilar	5 (14,7)	10 (31,3)
Mastectomia + reconstrução	3 (8,8)	4 (12,5)

As variáveis contínuas são apresentadas por média ± desvio padrão. As variáveis categóricas são representadas por número absoluto e percentagem. ASA: American Society of Anesthesiologists. *P<0,05 foi considerado significativo.

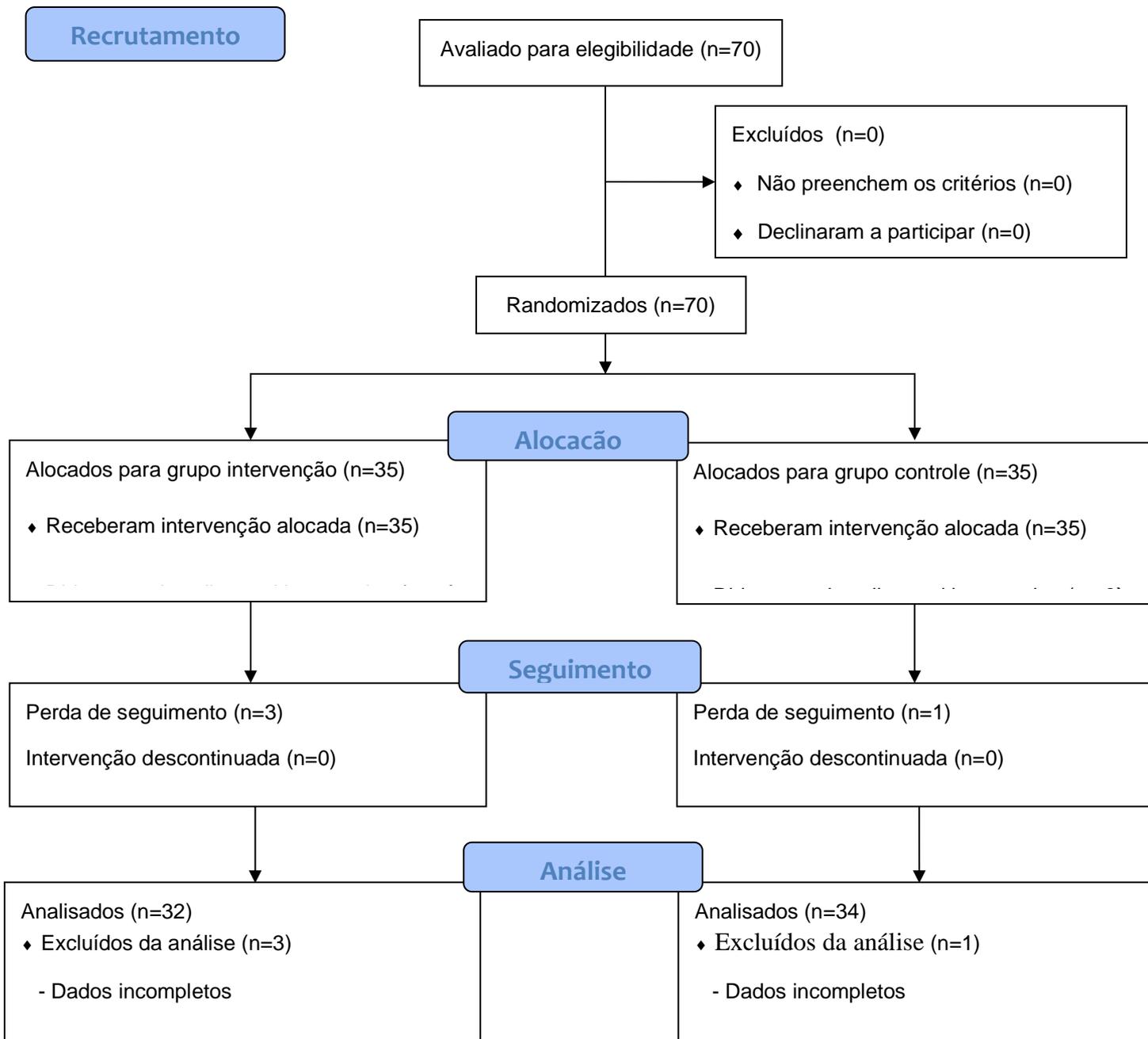


Figura 1. Diagrama de fluxo do CONSORT 2010 da primeira etapa.

Desfecho primário

Vinte e quatro horas após a cirurgia, o nível médio de dor (DP) foi de 0,81 (1,25) no grupo esmolol vs 2,32 (2,12) no grupo placebo; diferença média = - 1,51 (IC 95% = - 2,36 a - 0,65, P= 0,001, Tabela 2). Além disso, a intensidade da dor foi significativamente menor no grupo esmolol em comparação ao grupo placebo durante todo o período pós-operatório (Figura 2).

Tabela 2. Desfechos primários e secundários relacionados a analgesia

	Controle (n=34)	Esmolol (n=32)	Diferença de média ou risco relativo (IC 95%)	P
Desfecho primário				
Escores de dor (24h após a cirurgia)	2,32 ± 2,12	0,81 ± 1,25	- 1,51 (- 2,36 a - 0,65)	0,001*
Desfechos secundários				
Consumo de analgésicos				
Fentanil (µg)	105,4 ± 82,6	34,4 ± 53,0	- 71,5 (- 105,5 a - 37,6)	<0,001*
Fentanil uso, n (%)	26 (76,5)	12 (37,5)	0,49 (0,30 a 0,80)	0,004*
Morfina (mg)	3,3 ± 2,74	0,77 ± 1,71	- 2,52 (- 3,67 a - 1,38)	<0,001*
Morfina uso, n (%)	21 (61,8)	6 (18,8)	0,30 (0,14 a 0,65)	0,002*
Dipirona (g)	3,15 ± 1,46	1,41 ± 1,33	- 1,73 (- 10,3 a - 0,35)	<0,001*
Dipirona uso, n (%)	32 (94,1)	20 (6,5)	0,66 (0,50 a 0,87)	0,004*
Tempo (min) de solicitação de analgesia de resgate				
Dipirona	74,3 ± 77,2	152 ± 140,2	77,6 (17,1 a 138,1)	0,013*
Morfina	158 ± 155,2	228,3 ± 172,1	70,3 (- 78,8 a 219,4)	0,342

As variáveis contínuas são apresentadas por média ± desvio padrão. As variáveis categóricas são representadas por número absoluto e percentagem. Para desfechos contínuos, as diferenças entre os grupos são representadas pela diferença de média (IC 95%). Para variáveis categóricas, as diferenças entre os grupos foram capturadas pelo risco relativo (IC 95%). *P<0,05 foi considerado significativo.

Desfechos secundários

Desfechos relacionados ao consumo de analgésicos

Os pacientes do grupo esmolol consumiram doses de fentanil que foram, em média, aproximadamente 70% menores do que as do grupo controle (diferença de média = - 71,5 µg, IC 95% = -105,45 a -37,55 µg, $P < 0,001$). Da mesma forma, o uso de fentanil foi necessário em 12 pacientes (37,5%) no grupo esmolol vs 26 (76,5%) pacientes no grupo controle ($P = 0,004$), com um NNT de 2,6 (Tabela 2).

Durante o período pós-operatório, o consumo médio de morfina foi reduzido em 77% no grupo esmolol em comparação com o grupo placebo (diferença de média = - 2,52 mg, IC 95% = - 3,67 a - 1,38 mg, $P < 0,001$). Da mesma forma, o uso de morfina foi necessário em 6 pacientes (18,8%) no grupo esmolol vs 21 (61,8%) pacientes no grupo controle ($P = 0,002$), com um NNT de 2,3 (Tabela 2).

Resultados semelhantes foram observados para o consumo de dipirona, cujo consumo médio foi 55% menor em pacientes tratados com esmolol em comparação com seus homólogos tratados com placebo (diferença de média = -1,73 g, IC 95% = - 10,3 a - 0,35 g, $P < 0,001$) Da mesma forma, o uso de dipirona foi necessário em 20 pacientes (62,5%) no grupo esmolol vs 32 (94,1%) pacientes no grupo controle ($P = 0,004$), com um NNT de 3,2 (Tabela 2). O tempo para solicitar analgésicos foi maior nos pacientes que receberam esmolol (Tabela 2).

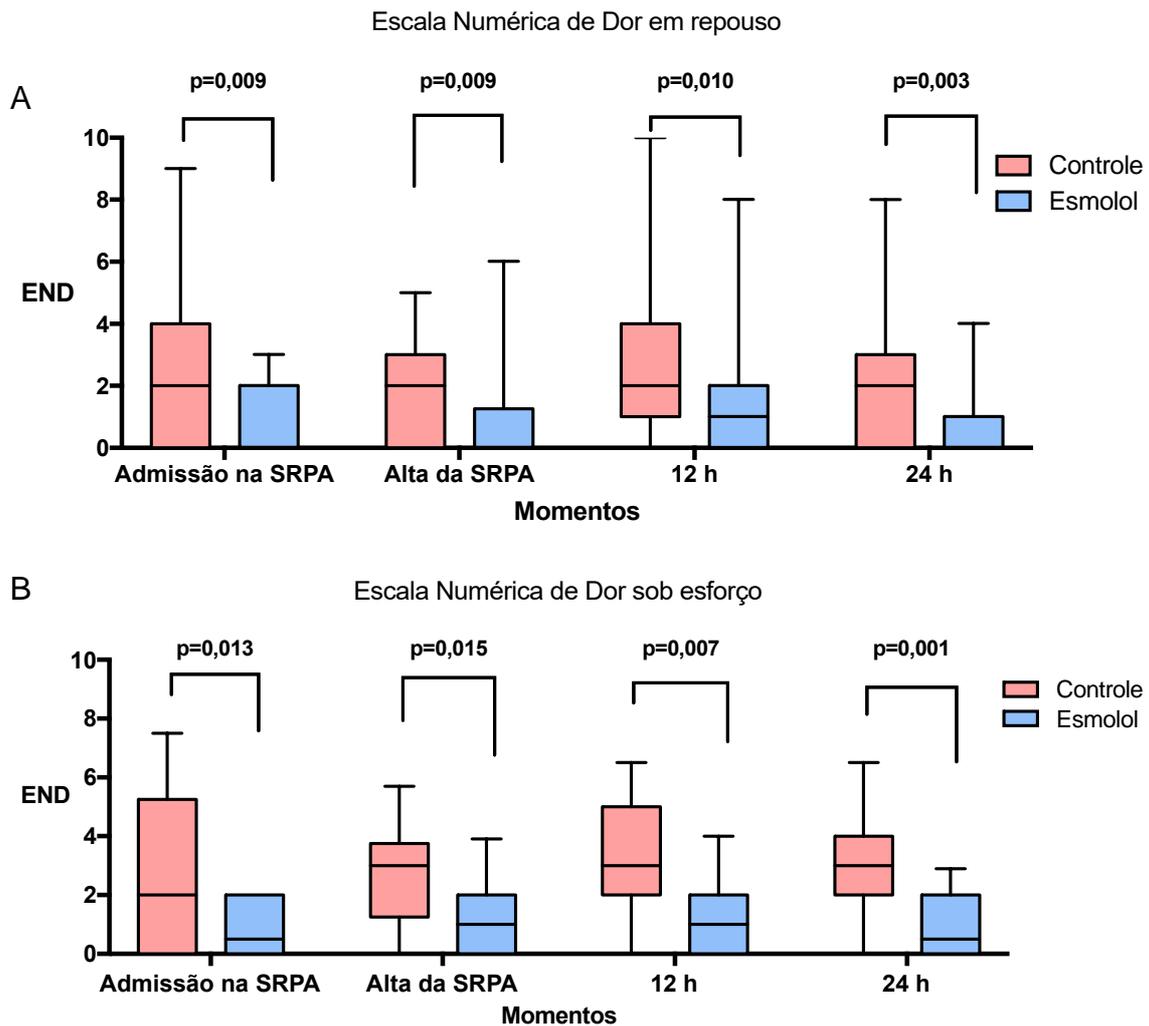


Figura 2. Níveis de dor medidos por uma escala de avaliação numérica durante as primeiras 24 horas após a cirurgia. Níveis de dor em repouso (A) e sob estresse / movimentação física (B) nas primeiras 24 horas de pós-operatório.

Desfechos relacionados ao consumo de anestésicos e neuromonitorização

O consumo geral de sevoflurano foi 17,3% menor em pacientes tratados com esmolol do que em pacientes tratados com placebo (Figura 3, painéis A e B), mas nenhuma diferença entre os grupos foi observada para os valores do BIS (Figura 3, painéis C e D).

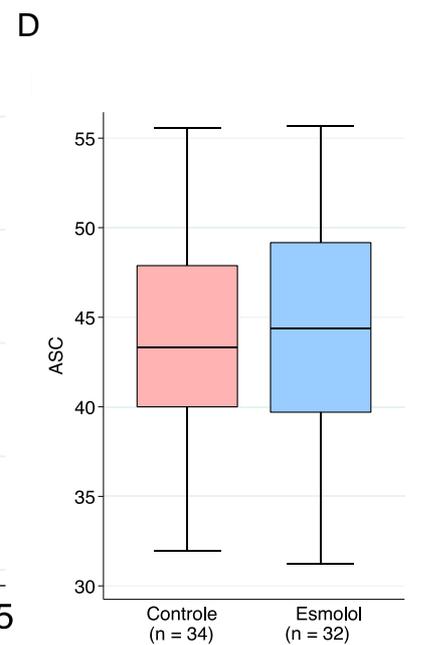
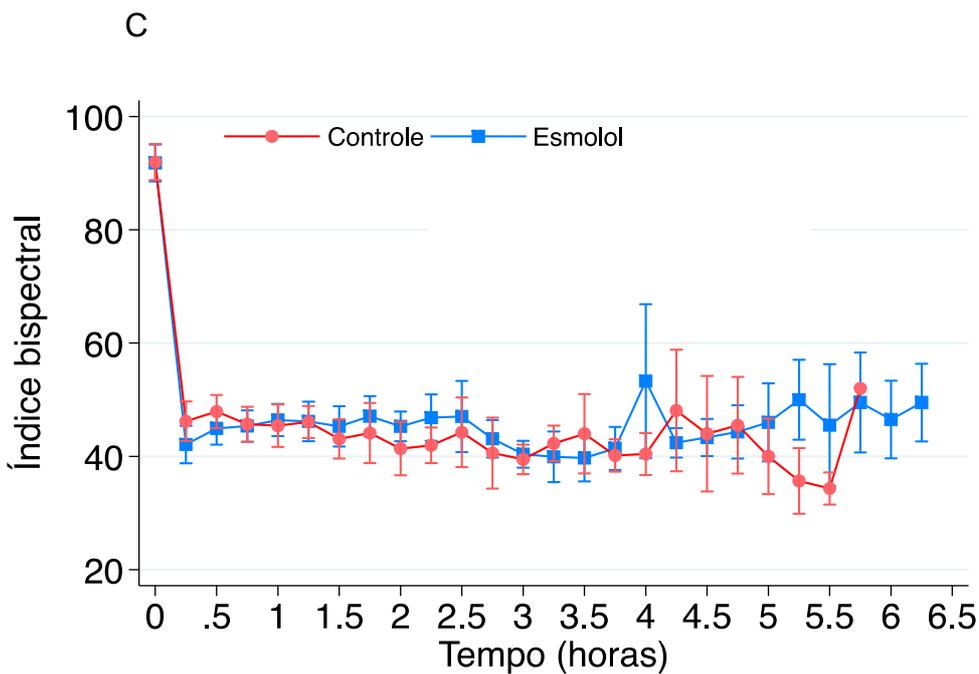
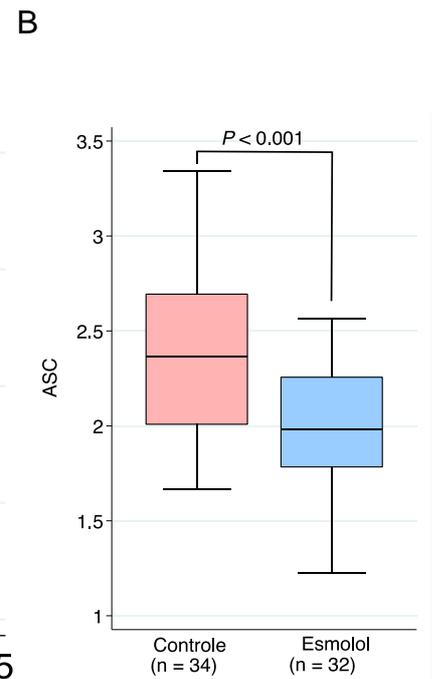
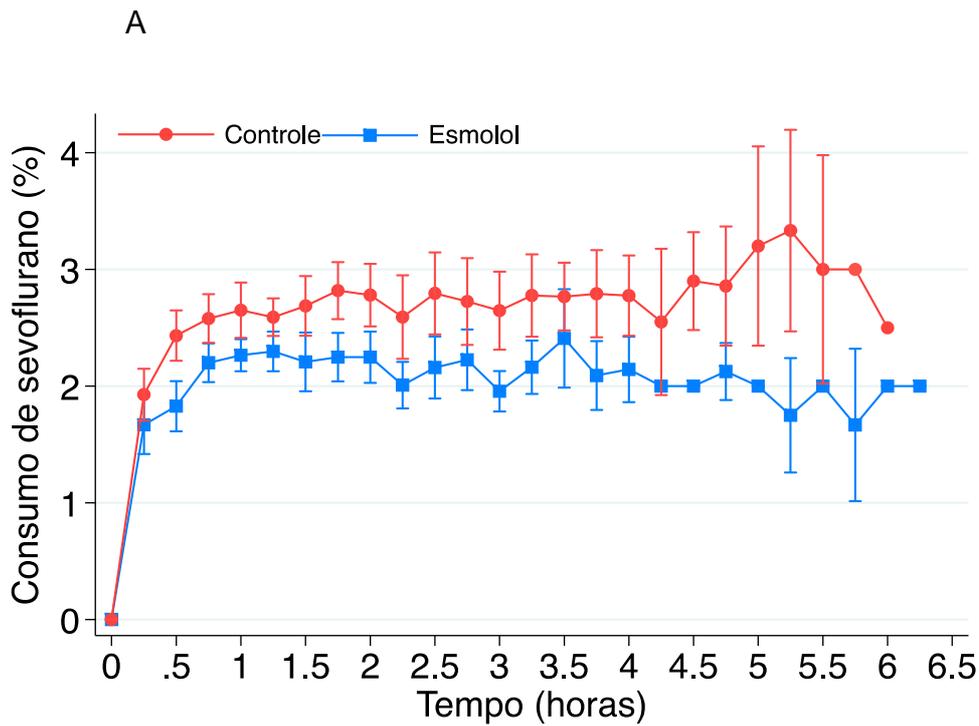


Figura 3. Trajetória de desfecho relacionado à anestesia durante o período intra-operatório. BIS significa índice bispectral. Os painéis A e C mostram a média (IC 95%). Os painéis B e D resumem a área sob a curva (ASC) por meio de gráficos de caixa (boxplot).

Desfechos relacionados à pressão arterial e frequência cardíaca

Durante o período intraoperatório, os pacientes tratados com esmolol apresentaram níveis mais baixos de pressão arterial média em comparação com aqueles que receberam placebo ($73,8 \pm 7,3$ vs $79,1 \pm 8,1$, $P=0,007$) (Figura 4, painéis A e B) e níveis de frequência cardíaca ($64,3 \pm 6,3$ vs $77,9 \pm 9,6$, $P<0,001$) (Figura 4, painéis C e D) em comparação com suas contrapartes tratadas com placebo. Não foi observada diferença com relação ao consumo de vasopressores (Tabela 3).

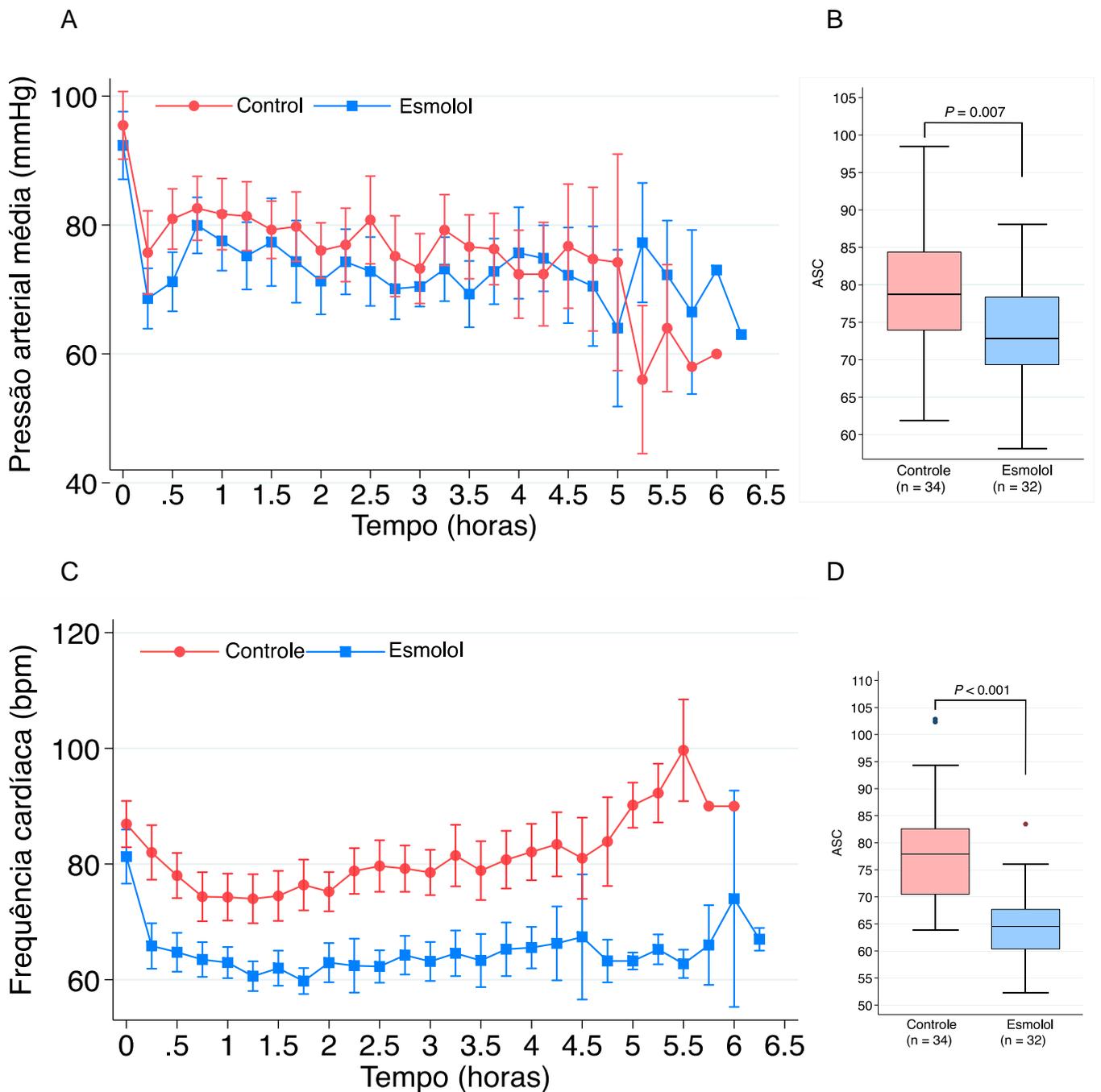


Figura 4. Trajetórias de desfechos hemodinâmicos no intraoperatório. Os painéis A e C mostram a média (IC 95%). Os painéis B e D resumem a área sob a curva (ASC) por meio de gráficos de caixa (boxplot).

Desfechos relacionados a NVPO

A incidência de náusea e / ou vômito foi menor no grupo esmolol do que no grupo placebo (RR = 0,23, IC 95% = 0,05 a 1,01, P=0,051). Resultados semelhantes foram observados para o uso de ondansetron, cujo consumo médio foi reduzido em 95% no grupo esmolol em comparação com o grupo placebo (diferença de média = - 2 mg, IC 95% = - 3,65 a - 0,27 mg, P=0,024) (Tabela 3).

Tabela 3. Desfechos secundários relacionados à hemodinâmica e pós-operatório

	Controle (n=34)	Esmolol (n=32)	Diferença de média ou risco relativo (IC 95%)	P
Desfechos secundários				
Relacionados a hemodinâmica				
Atropina uso, n (%)	0 (0)	1 (3)	3,18 (0,13 a 75,38)	0,473
Efedrina uso, n (%)	12 (35,3)	17 (53,1)	1,50 (0,86 a 2,63)	0,152
Relacionados a NVPO				
NVPO, n (%)	9 (26,5)	2 (6,3)	0,23 (0,05 a 1,01)	0,051
Ondansetron (mg)	2,23 ± 4.74	0,26 ± 1.01	- 1,96 (- 3,65 a -0.27)	0,024*
Ondansetron uso, n (%)	9 (26,5)	2 (6,3)	0,23 (0,05 a 1,01)	0,051

As variáveis contínuas são apresentadas por média ± desvio padrão. As variáveis categóricas são representadas por número absoluto e porcentagem. Para desfechos contínuos, as diferenças entre os grupos são representadas pela diferença de média (IC 95%). Para variáveis categóricas, as diferenças entre os grupos foram capturadas pelo risco relativo (IC 95%). NVPO, náuseas e vômitos pós-operatórios. *P<0,05 foi considerado significativo.

Desfechos relacionados à cirurgia e tempo de internação

A perda sanguínea intraoperatória foi menor em pacientes que receberam uma infusão de esmolol ($P=0,013$) (Tabela 4) em comparação com os pacientes que receberam placebo. O índice de satisfação da equipe cirúrgica foi maior após cirurgias com infusões de esmolol no intraoperatório ($P=0,022$) (Tabela 4) em comparação com as cirurgias com infusões de placebo no intraoperatório.

O tempo de permanência na SRPA foi semelhante entre os grupos, mas os pacientes tratados com esmolol foram associados a um menor tempo de internação hospitalar (diferença de média = - 6,9 horas, IC 95% = - 13,4 a - 0,31 horas, $P=0,040$) (Tabela 4).

Tabela 4. Desfechos secundários relacionados ao ato cirúrgico

	Controle (n=34)	Esmolol (n=32)	Diferença de média ou risco relativo (IC 95%)	P
Desfechos secundários				
Tempo cirúrgico (min)	171,1 ± 91,1	174,4 ± 88,8	- 3,28 (- 47,6 a 41)	0,883
Tempo de despertar (min)	11,4 ± 4,8	10,5 ± 7,0	- 0,94 (- 3,9 a 2)	0,526
Tempo de permanência na SRPA (min)	133 ± 59,7	112,3 ± 56,5	- 20,74 (- 53,6 a 12,1)	0,212
Tempo de permanência hospitalar (horas)	47,1 ± 11,9	40,2 ± 12,2	- 6,86 (- 13,4 a - 0,31)	0,040*
Volume de sangramento, n (%)				
Ausência de sangramento	6 (17,6)	9 (28,1)	1,59 (0,64 a 3,97)	0,013*
Sangramento leve sem aspiração	10 (29,4)	17 (53,1)	1,81 (0,98 a 3,34)	
Sangramento leve com aspiração	8 (23,5)	6 (18,8)	0,80 (0,31 a 2,04)	
Sangramento moderado	7 (20,6)	0 (0)	0,07 (0,004 a 1,19)	
Sangramento intenso	3 (8,8)	0 (0)	0,15 (0,008 a 2,82)	
Satisfação da equipe cirúrgica, n (%)				
Insatisfeito	1 (2,9)	1 (3,1)	1,06 (0,07 a 16,3)	0,022*
Neutro	3 (8,8)	0 (0)	0,15 (0,01 a 2,82)	
Satisfeito	14 (41,2)	5 (15,6)	0,38 (0,15 a 0,93)	
Muito satisfeito	16 (47,1)	26 (81,3)	1,7 (1,17 a 2,56)	

Para desfechos contínuos, as diferenças entre os grupos são representadas pela diferença de média (IC95%). Para variáveis categóricas, as diferenças entre os grupos foram capturadas pelo risco relativo (IC95%). DP, desvio padrão. SRPA, unidade de recuperação pós-anestésica.

Resultados

Segunda etapa

Das 66 pacientes acompanhadas para o seguimento pós-operatório, foi feita busca ativa das 32 pacientes do grupo esmolol e 34 do grupo controle para a aplicação do questionário. Destas, 3 pacientes do grupo controle e 2 pacientes do grupo esmolol foram a óbito. Não foi possível contato telefônico com 17 pacientes, 7 do grupo controle e 10 do grupo esmolol e por fim, 45 pacientes foram entrevistadas, 24 do grupo controle e 21 do grupo esmolol (Figura 5). Não foi observada diferença entre os grupos em relação aos dados clínicos e demográficos (Tabela 5).

Tabela 5. Dados sociodemográficos e clínico-cirúrgicos

	Controle (n=24)	Esmolol (n=21)
Características sociodemográficas		
Idade (anos)	52,66 ± 1,84	52,66 ± 13,24
Peso (kg)	69,91 ± 15,72	70,61 ± 12,05
Altura (cm)	158,66 ± 7,61	158,19 ± 5,20
IMC (kg/m ²)	27,46 ± 5,18	28,20 ± 4,73
Obesidade, n (%)	6 / 25	5 / 23,8
Escolaridade, n (%)		
Fundamental	9 / 37,5	10 / 47,6
Médio	13 / 54,2	6 / 28,6
Superior	2 / 8,3	5 / 23,8
Características clínicas		
Diabetes Mellitus, n (%)	3 / 12,5	3 / 14,3
Ansiedade, n (%)	8 / 33,3	5 / 23,8
Depressão, n (%)	3 / 12,5	3 / 14,3
Enxaqueca, n (%)	5 / 20,8	1 / 4,8
Características cirúrgicas		
Procedimento, n (%)		
Mastectomia	9 / 37,5	11 / 52,4
Quadrantectomia	15 / 62,5	10 / 47,6
Bilateralidade, n (%)	4 / 16,7	6 / 28,6
Esvaziamento axilar, n (%)	18 / 75	18 / 85,7
Quimioterapia, n (%)	21 / 87,5	20 / 95,2
Radioterapia, n (%)	20 / 83,3	20 / 95,2
Reconstrução, n (%)	7 / 29,2	4 / 19,0

As variáveis contínuas foram expressas em média ± desvio padrão. As variáveis categóricas foram expressas em numero absoluto e percentagem. * p < 0,05 foi considerado significativo.

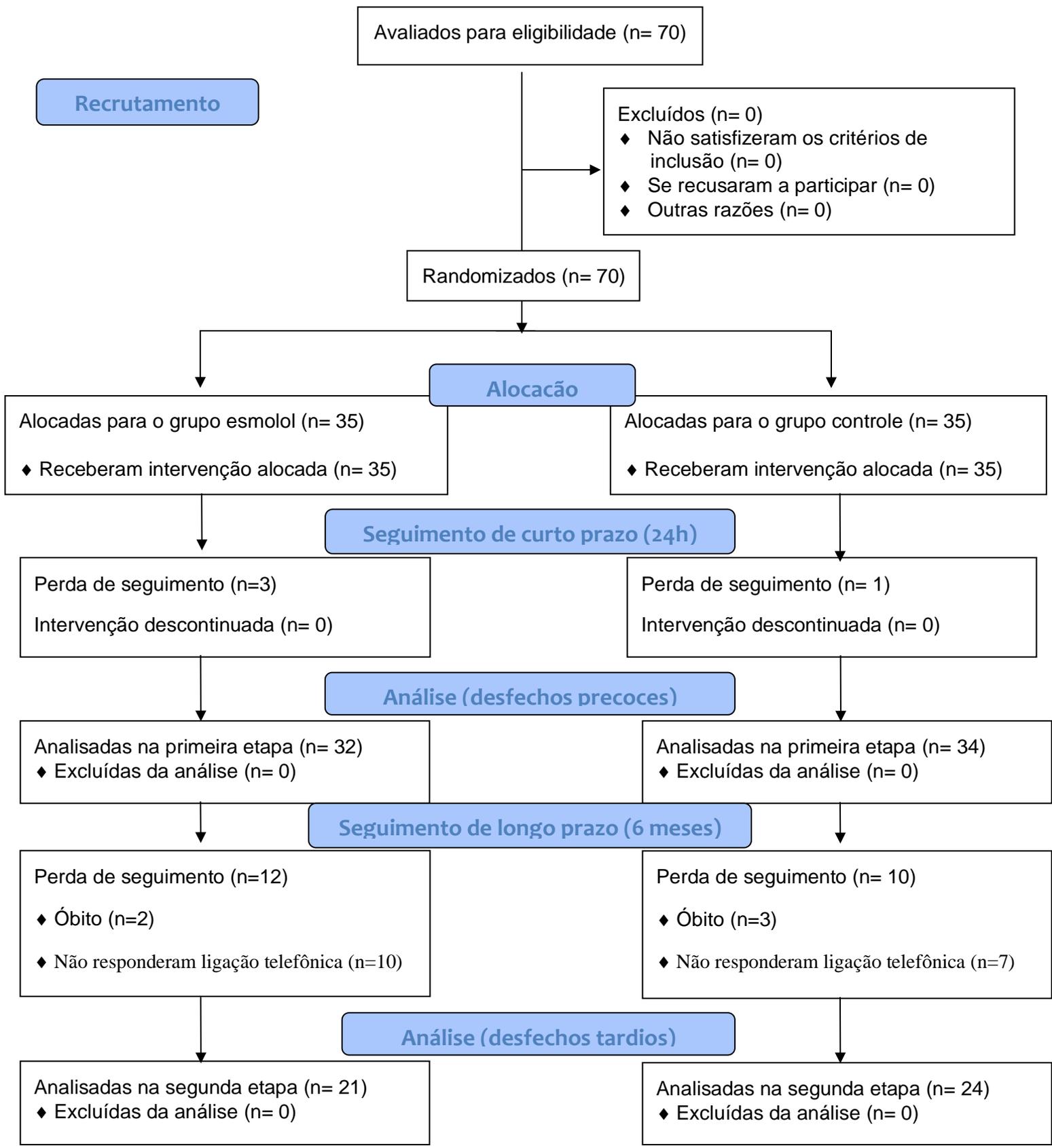


Figura 5. Diagrama de fluxo do CONSORT 2010 da segunda etapa.

Desfecho principal

Aos seis meses, a síndrome dolorosa pós-mastectomia foi observada em 10 de 21 participantes (47,6%) no grupo esmolol e em 19 de 24 participantes (79,2%) no grupo de placebo (RR = 0,60, IC 95% = 0,37 a 0,99, P=0,043) (Figura 6). O número estimado necessário para tratar para prevenir um caso da síndrome dolorosa pós-mastectomia após seis meses da cirurgia foi de 3 (IC 95% = 2 a 85).

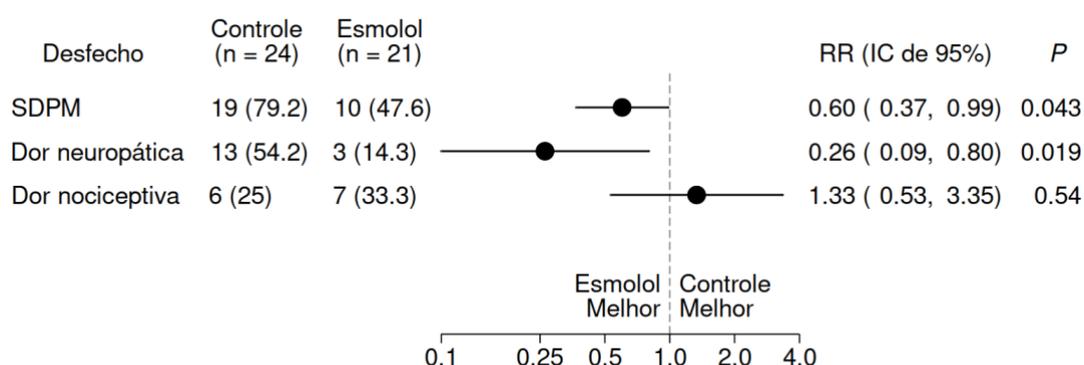


Figura 6. Efeitos de esmolol no risco de distúrbios sensoriais após a cirurgia. SDPM denota síndrome dolorosa pós-mastectomia. Os resultados são apresentados como número (porcentagem) ou risco relativo (RR) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%). *P<0.05 foi considerado significativo

Desfechos secundários

Dor neuropática foi significativamente menos frequente no grupo esmolol (14,3%) em comparação com o grupo placebo (54,3%) em seis meses (P=0,019). No entanto, os dois grupos foram comparáveis na proporção de participantes que desenvolveram dor nociceptiva: 33,3% em pacientes tratados com esmolol vs 25% em pacientes tratados com placebo (P=0,54) (Figura 6).

A Figura 7 mostra a trajetória dos níveis de dor durante os 6 meses após a cirurgia de câncer de mama. Ao longo do período de acompanhamento, os pacientes tratados com esmolol apresentaram níveis de intensidade de dor significativamente mais baixos do que os tratados com placebo.

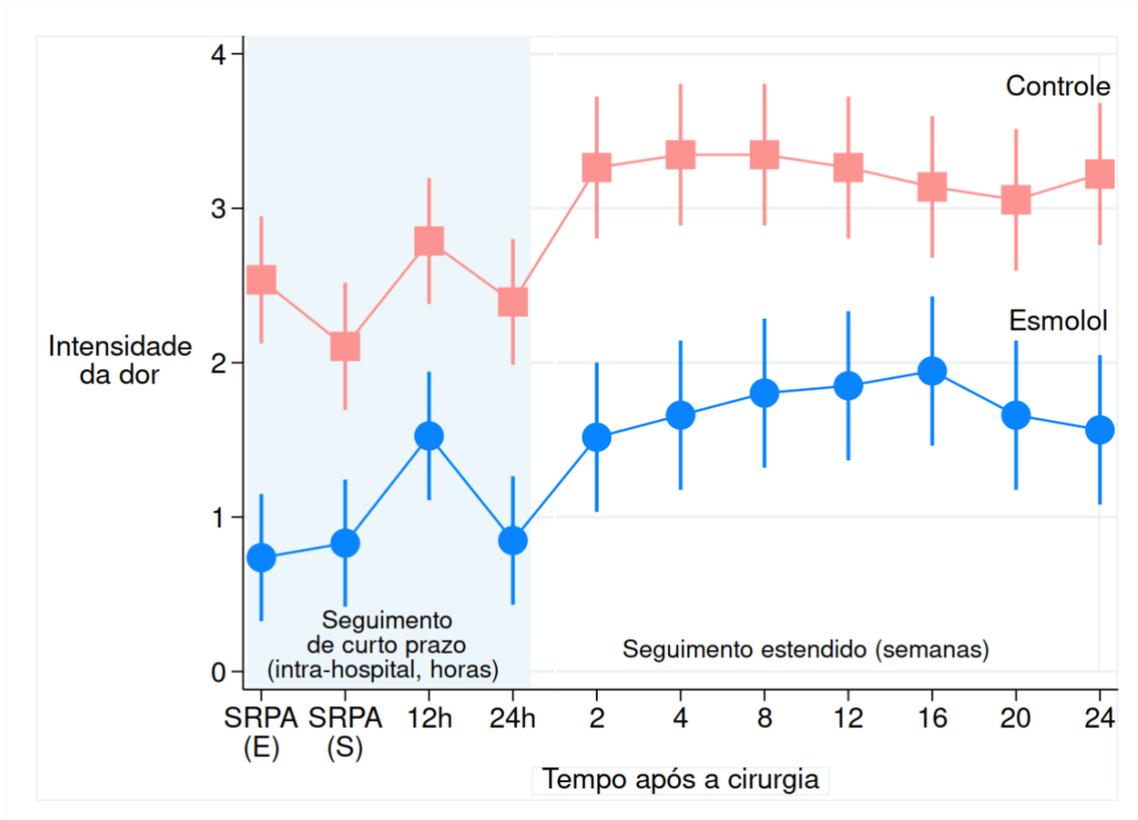


Figura 7. Curso de tempo da intensidade geral da dor (escala de avaliação numérica, 0 a 10). Os resultados são apresentados como média (erro padrão). SRPA denota sala de recuperação pós-anestésica. E denota entrada. S denota descarga. O acompanhamento de curto prazo incluiu dados de 66 pacientes (32 e 34 em cada grupo). O acompanhamento estendido incluiu dados de 45 pacientes (21 no grupo esmolol e 24 no grupo placebo). As comparações entre os pontos de tempo renderam os seguintes valores P: PACU (entrada) [P=0,002]; SRPA (alta) [P=0,029]; 12h (P=0,03); 24h (P=0,008), semana 2 (P=0,009), semana 4 (P=0,01), semana 8 (P=0,021), semana 12 (P=0,034), semana 16 (P=0,07), semana 20 (P=0,036) e semana 24 (P=0,013).

Entre as 45 pacientes, 10 (22%) receberam tratamento farmacológico para dor após a cirurgia. Os analgésicos mais prescritos foram os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e opioides fracos, como o diclofenaco e a codeína. No entanto, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto à proporção de participantes em uso de analgésicos (Tabela 6).

Tabela 6. Desfechos secundários relacionados a frequência, fatores de piora e melhora de dor crônica

	Grupo Controle (n=24)	Grupo Esmolol (n=21)	p
Piora da dor após a radioterapia (n/%)	3 / 23,1	4 / 26,7	0,549
Medicação de resgate (n/%)			0,253
AINE	4 / 16,7	3 / 15,6	
AINE + Opioide	3 / 12,5	0 / 6,7	
Tricíclico	1 / 4,2	0 / 2,2	
Nenhuma	16 / 66,7	18 / 75,6	
Qualidade da dor (n/%)			0,787
Aperto	3 / 15,8	2 / 20	
Pontada/Fisgada	12 / 63,2	5 / 50	
Queimação	4 / 21,1	3 / 30	
Frequência de aparecimento da dor (n/%)			0,097
Diária	10 / 52,6	2 / 20	
Semanal	5 / 26,3	2 / 20	
Ocasional	4 / 21,1	6 / 60	
Local da dor (n/%)			0,489
Axila	2 / 10,5	2 / 20	
Dorso	1 / 5,3	0 / 0	
Ferida operatória	11 / 57,9	7 / 70	
Ferida operatória e axila	4 / 21,1	0 / 0	
Ferida operatória e dorso	1 / 5,3	1 / 10	
Fator de alívio (n/%)			0,132
Analgésicos	5 / 26,3	1 / 10	
Fisioterapia / Acupuntura	4 / 21,1	1 / 10	
Massagem	1 / 5,3	3 / 30	
Repouso	3 / 15,8	4 / 40	
Não possui	6 / 31,6	1 / 10	
Mecanismo desencadeador (n/%)			0,795
Espontâneo	4 / 21,1	3 / 30	
Evocado com alodinia	1 / 5,3	1 / 10	
Evocado com hiperalgesia	13 / 68,4	6 / 60	
Evocado com hiperpatia	1 / 5,3	0 / 0	

As variáveis categóricas foram representadas como número e porcentagem. *P<0.05 foi considerado significativo

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em termos de qualidade, frequência e áreas específicas de dor em 6 meses após o acompanhamento, embora os escores sensoriais do SF-MPQ-1 fossem ligeiramente mais baixos em pacientes que receberam esmolol do que em pacientes que receberam placebo (diferença de média = -5,4, IC 95% = -10,4 a -0,36, P=0,037) (Tabela 7).

Tabela 7. Resultados da aplicação do questionário de McGill

	Controle (n=19)	Esmolol (n=10)	P valor
Escore sensitivo	13,6 ± 6,9	8,2 ± 5,8	0,037*
Escore afetivo	4,6 ± 3,6	2,9 ± 2,8	0,17
Escore global	18,2 ± 10,3	11,1 ± 8,3	0,059

As variáveis foram representadas como média e desvio padrão. *P<0.05 foi considerado significativo.

Discussão

Discussão

Neste ensaio clínico randomizado envolvendo pacientes submetidas à mastectomia, as que receberam esmolol intravenoso como um adjuvante anestésico tiveram níveis de dor pós-operatória significativamente mais baixos em comparação com suas contrapartes placebo. Além disso, o consumo de morfina e dipirona foram menos frequentes entre os pacientes tratados com esmolol do que entre os pacientes tratados com placebo. Além disso, nossos resultados indicam que esmolol pode reduzir significativamente a necessidade de anestésicos intraoperatórios, e que esse betabloqueador está associado a melhora hemodinâmica, bem como a menor incidência de resultados relacionados a NVPO.

A dor é uma complicação comum bem estabelecida após a mastectomia.¹⁶ Além de causar angústia à paciente e ser um fator de risco para uma internação hospitalar prolongada, o manejo inadequado da dor pós-operatória precoce também pode impactar o desenvolvimento de síndromes dolorosas persistentes que podem durar mais de três meses após a mastectomia.³⁷ Predominantemente caracterizada como um estado de dor neuropática crônica, as complicações relacionadas à dor afetam até 70% das pacientes^{16,38,39} e estão tipicamente associadas a baixa qualidade de vida, depressão e níveis mais elevados de ansiedade.⁴⁰

Em nosso estudo, as pacientes do grupo esmolol relataram níveis mais baixos de dor com base em escores numéricos tanto em repouso quanto sob estresse (em movimento físico) durante todo o período pós-operatório, o que se correlacionou com uma redução geral no consumo de analgésicos. Ao contrário do efeito poupador de opioides bem estabelecido de esmolol, existem relatos conflitantes sobre o manejo da dor pós-operatória precoce por este betabloqueador. Por exemplo, a meta-análise de Watts et al. que incluiu dados de uma variedade de cirurgias sem mastectomia (377 pacientes de seis estudos randomizados) concluiu que esmolol pode diminuir os níveis de intensidade da dor pós-operatória em comparação com o placebo.⁴¹ Por outro lado, uma metanálise mais recente de Gelineau et al. com 688 pacientes (11 estudos) relataram evidências insuficientes de mudança nos escores de dor pós-

operatória com o uso de esmolol perioperatório.³³ Essas discrepâncias podem ser atribuídas, pelo menos parcialmente, ao tempo de acompanhamento avaliado. Na verdade, Gelineau et al. examinaram os escores de dor na primeira hora após a cirurgia,³³ enquanto Watts et al. incluiu escores de dor avaliados em diferentes pontos de tempo pós-operatório até 6 horas.⁴¹ No entanto, vale a pena mencionar que a evidência disponível sobre a redução dos níveis de dor pós-operatória por esmolol foi marcada por altos níveis de heterogeneidade estatística (ou seja, os efeitos do tratamento variam mais do que o que seria esperado apenas pelo acaso) e um alto risco de viés.

Estudos anteriores relataram efeitos poupadores de anestésicos e analgésicos de esmolol no intraoperatório. No entanto, embora esses efeitos tenham sido observados em uma ampla variedade de procedimentos cirúrgicos, até onde sabemos, nosso estudo é o primeiro a abordar especificamente a segurança e eficácia de esmolol para mastectomias relacionadas ao câncer.⁴² Em consonância com os resultados de outros estudos controlados com placebo,^{32,43} pacientes no grupo esmolol necessitaram de menos sevoflurano e fentanil intra-operatório, reforçando a noção de que os pacientes tratados com esmolol têm um consumo intraoperatório reduzido de opioides e menores necessidades de anestésicos voláteis. Além disso, nossos resultados e os anteriores são apoiados por metanálises que avaliaram dados de estudos envolvendo procedimentos cirúrgicos ginecológicos, videolaparoscópicos, otorrinolaringológicos e ortopédicos. Esses estudos demonstraram que a infusão de baixas doses de esmolol favorece efetivamente o uso de menores doses intra-operatórias de remifentanil, fentanil ou alfentanil.^{33,41}

Os mecanismos dos efeitos antinociceptivos e poupadores de anestésicos e opióides de esmolol ainda não estão bem estabelecidos. No entanto, foi sugerido que eles podem envolver a supressão das respostas adrenérgicas e inflamatórias causadas pelo estresse cirúrgico, bem como uma redução da resposta nociceptiva no córtex cingulado concomitante com a liberação de neurotransmissores inibitórios no núcleo do trigêmeo espinhal no GABA e terminais glicinérgicos.⁴⁴ Como consequência, a resposta adrenérgica ativaria os receptores NMDA, responsáveis pela modulação da dor e da hiperalgesia. Os beta-bloqueadores também podem reduzir o fluxo sanguíneo

hepático; assim, desacelerando o metabolismo dos anestésicos gerais e aumentando seus efeitos residuais, acabando por diminuir a necessidade de analgésicos no período pós-operatório.⁴⁴⁻⁴⁶ É importante notar que a ativação adrenérgica no locus coeruleus promove reconfigurações neuronais no hipocampo e amígdala que enviam fibras descendentes para a medula espinhal, responsável pela modulação da transmissão da dor. Assim, considerando que o bloqueio dos receptores adrenérgicos pode diminuir a atividade do locus coeruleus, é concebível que os efeitos poupadores de opióides do esmolol possam resultar da diminuição da percepção da dor. Além disso, os betabloqueadores também modulam a liberação de transmissores inibitórios por meio de um mecanismo que envolve os canais de íons de sódio e cálcio, o que poderia ser outro aspecto relacionado à redução dos escores de dor.⁴⁶⁻⁵⁰

Em nosso estudo, os pacientes que receberam infusão intraoperatória de esmolol também apresentaram menor incidência de desfechos relacionados a NVPO, exibindo redução do consumo de antieméticos no período pós-operatório. Náuseas e vômitos são efeitos colaterais comuns associados à administração de opióides.⁵¹ Além disso, os agentes inalatórios, como o sevoflurano, também podem causar NVPO de maneira dose-dependente. Assim, é razoável supor que a menor incidência de eventos relacionados com NVPO no grupo de intervenção resultou das propriedades poupadoras de anestésico e opióide do esmolol.^{31,32,52}

O uso de opióides também foi correlacionado com internação prolongada na SRPA e hospitalar. Enquanto a permanência na SRPA estatisticamente não diferiu entre os pacientes nos dois grupos em nosso estudo, os pacientes com esmolol tiveram um tempo de internação hospitalar mais curto em comparação ao grupo placebo. Estudos anteriores sugeriram a menor necessidade de anestésicos no período intraoperatório, maior controle da dor no período pós-operatório e o metabolismo rápido de esmolol como possíveis explicações para o despertar precoce relatado e altas da SRPA. E a melhora na qualidade global da recuperação pós-operatória pode estar relacionada ao menor tempo de permanência hospitalar.^{32,53}

Visto que efeitos deletérios dos simpatolíticos na hemodinâmica podem restringir o uso dessa classe de medicamentos em procedimentos cirúrgicos, é importante reconhecer que boa estabilidade hemodinâmica foi observada nos pacientes que receberam esmolol em nosso estudo. Em particular, os pacientes tratados com esmolol apresentaram níveis mais baixos de pressão arterial sistólica e média e um melhor controle da frequência cardíaca do que os tratados com placebo. No geral, os medicamentos de resgate relacionados à pressão arterial durante o período intraoperatório não foram necessários. Observamos também que os pacientes do grupo esmolol apresentaram menor volume de sangramento, com melhor visualização do campo cirúrgico e maior satisfação da equipe cirúrgica. Achados semelhantes foram relatados quando a administração perioperatória de esmolol foi usada em pacientes submetidas a redução de mama.⁵⁴ Uma metanálise sobre os efeitos de esmolol em cirurgias cardíacas demonstrou que esmolol fornece estabilidade hemodinâmica durante a indução e intubação, reduz a FC e o consumo de miocárdio, protegendo-o contra eventos isquêmicos durante o período perioperatório.⁵⁵

O acompanhamento tardio das pacientes demonstrou que a infusão intraoperatória de esmolol pode reduzir a incidência da síndrome dolorosa pós-mastectomia seis meses após a cirurgia. Em comparação com o placebo, o esmolol também diminuiu a taxa de dor neuropática e resultou em níveis mais baixos de intensidade da dor durante o período de acompanhamento.

A dor persistente após a mastectomia representa uma complicação importante que tem um impacto negativo na saúde física e mental das pacientes com câncer de mama. Além da cirurgia em si, radioterapia, quimioterapia neurotóxica, linfedema e principalmente dor aguda pós-operatória maltratada podem ser causas de dor crônica.^{16,56-58} Entre as diferentes características potencialmente associadas à incidência da SDPM, a presença de dor aguda moderada a intensa no período pós-operatório tem sido um fator de risco consistente e um dos mais importantes.⁵⁹ Na verdade, a dor aguda não resolvida pode ativar vários mecanismos não apenas na periferia (hiperalgesia primária), mas também dentro do sistema nervoso central com sensibilização de neurônios nociceptivos (hiperalgesia secundária), inflamação, inibição defeituosa de entradas nociceptivas e maior expressão de transmissores, receptores, e canais

iônicos, que favorecem a transição da dor aguda para a dor crônica.^{60,61} A esse respeito, na última década, um corpo relativamente grande de evidências explorou o papel de vários medicamentos, como gabapentínicos,^{62,63} o antidepressivo venlafaxina,⁶⁴ cetamina,⁶⁵ alfa-2 agonistas,⁶⁶ e anestésicos locais^{67,68} que podem prevenir a SDPM. Os benefícios potenciais dessas drogas foram associados aos seus efeitos na redução da dor aguda no pós-operatório.⁶²⁻⁶⁵ No entanto, esses ensaios forneceram resultados conflitantes,⁶⁹ e a prevalência de SDPM continua a ser inaceitavelmente alta, com mais da metade dos pacientes desenvolvendo SDPM seis meses após a cirurgia.^{16,56} Nosso estudo infelizmente observou uma alta incidência de SDPM (79,2%) no grupo controle (pacientes submetidas a anestesia geral convencional), sendo 54,2% do tipo neuropática. Esta incidência, acima da literatura,^{16,37,39} talvez seja reflexo da falta de diagnóstico precoce e tratamento adequado em nosso serviço, pois trata-se de serviço público que até o momento não possui protocolo ou serviço de acompanhamento para dor crônica destas pacientes. Assim, a identificação de estratégias terapêuticas adicionais para preveni-la ainda é um desafio a ser superado e continua necessária.

Esmolol é um medicamento relativamente de baixo custo com um perfil de segurança favorável.^{42,45,70} Recentemente, relatamos que esmolol reduz significativamente a intensidade da dor pós-mastectomia precoce em comparação com o placebo.⁴² Nessa análise de acompanhamento estendido, observamos que esmolol diminuiu a incidência de dor crônica, bem como intensidade da dor após cirurgia de câncer de mama. É importante ressaltar que a presença de outros fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de SDPM, como idade, quimioterapia e radioterapia prévias, mastectomia total, nível de escolaridade e história de ansiedade e depressão foi semelhante entre os grupos placebo e esmolol.^{37,38} Portanto, é concebível que o controle aprimorado da dor pós-operatória por esmolol possa ter impedido a transição da dor aguda para a crônica, evitando, em última instância, a SDPM.

A dor crônica pós-operatória pode ser classificada como nociceptiva, neuropática, por sensibilização central ou mista.⁷¹ Nesse sentido, a SDPM se manifesta como dor com características neuropáticas, incluindo distúrbios sensoriais, como neuralgia intercostobraquial, mama ou mamilo fantasma e dor

de neuroma.⁷² No entanto, os pacientes mastectomizadas podem sentir dor neuropática isolada ou uma combinação de diferentes tipos de dor.⁷³ Em nosso estudo, não foi observada diferença na incidência de dor nociceptiva entre os grupos esmolol e placebo. No entanto, o tratamento com esmolol foi significativamente associado à redução da prevalência de dor neuropática, reforçando o potencial do uso de uma infusão perioperatória de esmolol para prevenir a SDPM.

Mais estudos são necessários para abordar os mecanismos subjacentes dos efeitos de prevenção da SDPM de esmolol, que podem ser atribuídos, pelo menos parcialmente, às diferentes propriedades farmacológicas deste beta-bloqueador. O desenvolvimento de dor neuropática crônica envolve, pelo menos em certa medida, a desregulação dos processos inflamatórios,^{74,75} pois as citocinas pró-inflamatórias podem aumentar a sensibilização neuronal e modular a inflamação neurogênica, processos críticos para o desencadeamento e manutenção da hiperalgesia primária e secundária.^{30,76} Recentemente, foi demonstrado que esmolol pode reduzir marcadores inflamatórios em pacientes com choque séptico e pacientes submetidos à gastrectomia laparoscópica por câncer gástrico.⁷⁷⁻⁷⁹ O uso de anestésicos com efeitos antiinflamatórios, como lidocaína^{67,68} e dexmedetomidina⁶⁶ tem sido efetivamente associado com diminuição tanto da incidência quanto da gravidade da PMPS três meses após a cirurgia,⁷⁸ corroborando que as ações modulatórias sobre a inflamação podem contribuir para a prevenção da SDPM. É também digno de nota que esmolol pode bloquear a atividade dos canais de sódio e cálcio,^{45,80,81} que são atores essenciais na nocicepção aguda e crônica.^{35, 36} Além disso, os efeitos antinociceptivos de esmolol também podem envolver a liberação da transmissão inibitória por meio de mecanismos independente de envolver o bloqueio dos adrenoceptores β_1 que requer Ca^{2+} extracelular.^{50,82,83} Assim, é possível que os efeitos de esmolol na incidência de SDPM possam ser atribuídos a mais do que um único mecanismo subjacente não apenas ao tratamento da dor aguda, mas também à transição de dor aguda a crônica.

Mais estudos são necessários para abordar os mecanismos subjacentes dos efeitos preventivos do esmolol sobre a SDPM, que podem ser atribuídos, pelo menos parcialmente, às diferentes propriedades farmacológicas deste

betabloqueador. Por exemplo, recentemente, foi demonstrado que esmolol pode reduzir marcadores inflamatórios em pacientes com choque séptico e pacientes submetidos a gastrectomia videolaparoscópica.⁷⁷⁻⁷⁹ É importante notar que o desenvolvimento de dor neuropática crônica envolve, pelo menos até certo ponto, a desregulação dos processos inflamatórios.^{74,75} Além disso, o uso de anestésicos com efeitos antiinflamatórios, como lidocaína⁶⁸ e dexmedetomidina,⁶⁶ foi efetivamente associado à diminuição tanto da incidência quanto da gravidade da SDPM três meses após a cirurgia. Também é importante notar que esmolol pode bloquear a atividade dos canais de sódio,^{45,80} que desempenham papéis importantes na transmissão da dor nociceptiva e no desenvolvimento da dor crônica.⁸² Assim, é possível que os efeitos de esmolol na incidência de SDPM possam ser atribuídos a mais do que um único mecanismo.

Nosso estudo possui várias limitações. Primeiro, nosso desfecho primário foi a dor, que é um desfecho subjetivo e inerentemente associado à alta variabilidade entre os participantes. No entanto, o cegamento dos pacientes foi adequado, o que reduz o risco de classificações subjetivas diferenciais entre os grupos examinados. Em segundo lugar, embora o estudo tenha seguido um protocolo estrito para todas as medições, a redução bem estabelecida e clinicamente esperada nos níveis de frequência cardíaca com betabloqueadores pode ter afetado o cegamento dos examinadores. Terceiro, não realizamos avaliações de marcadores inflamatórios no período perioperatório, o que poderia indicar se o tratamento com esmolol também está associado a uma diminuição na resposta endócrina e metabólica ao trauma. Quarto, o volume de sangramento nas mastectomias costuma ser baixo. Essa característica impediu uma avaliação mais abrangente (ou seja, quantitativa) dessa variável em nosso estudo. Quinto, é razoável supor que o número relativamente pequeno de pacientes randomizados pode não ter sido suficiente para detectar diferenças para alguns desfechos secundários, especialmente o tempo de despertar e permanência na SRPA, o que pode justificar investigações adicionais com tamanhos de amostra mais robustos. Sexto, a grande perda de seguimento a longo prazo pode ter reduzido o poder estatístico para detectar os benefícios de esmolol nesta etapa. Além disso, as avaliações dos resultados basearam-se em

questionários, que podem ser sensíveis a como as perguntas foram formuladas. Sétimo, não fomos capazes de realizar avaliações objetivas de áreas específicas afetadas por alodinia ou hiperestesia. No entanto, as entrevistas foram cegadas para a alocação de tratamento, mitigando qualquer viés de detecção diferencial. Finalmente, o desenho do estudo e o tamanho da amostra disponível não eram adequados para avaliar os fatores de risco para SDPM. No entanto, o último tópico foi apropriadamente investigado por grandes estudos observacionais conduzidos anteriormente e estaria além do escopo do presente ensaio.

Conclusão

Conclusão

Esmolol é uma intervenção eficaz e bem tolerada para mulheres submetidas a mastectomia. A infusão perioperatória de esmolol resultou em níveis mais baixos de dor após a cirurgia em comparação com o placebo. Pacientes que receberam esmolol também necessitaram de menos anestésicos durante a cirurgia e menos analgésicos no período pós-operatório, além de uma incidência menor de NVPO.

Além disso o esmolol foi associado a uma menor incidência de SDPM após seis meses da cirurgia em comparação com o placebo. Embora estudos multicêntricos com populações maiores sejam necessários para confirmar os efeitos de longo prazo de esmolol, nossos achados destacam o potencial desse beta-bloqueador como uma estratégia adjuvante anestésica segura e eficaz para pacientes submetidas à cirurgia para câncer de mama.

Referências

1. Meara JG, Leather AJM, Hagander L, *et al.* Global Surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. *Lancet (London, England)* 2015; 386:569–624.
2. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *Journal of Pain Research* 2017; 10:2287–2298.
3. Osborne MP, Borgen PI. Role of mastectomy in breast cancer. *The Surgical Clinics of North America* 1990; 70:1023–1046.
4. Loeser JD, Treede R-D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *PAIN®* 2008; 137:473–477.
5. Alexander JC, Patel B, Joshi GP. Perioperative use of opioids: Current controversies and concerns. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2019; 33:341–351.
6. Karcioglu O, Topacoglu H, Dikme O, *et al.* A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *The American Journal of Emergency Medicine* 2018; 36:707–714.
7. Reading AE. A comparison of the McGill Pain Questionnaire in chronic and acute pain. *Pain* 1982; 13:185–192.
8. Martinez JE, Grassi DC, Marques LG. Análise da aplicabilidade de três instrumentos de avaliação de dor em distintas unidades de atendimento: ambulatório, enfermagem e urgência. *Revista Brasileira de Reumatologia* 2011; 51:304–308.
9. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, *et al.* Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey.

Current Medical Research and Opinion 2014; 30:149–160.

10. Breivik H. Postoperative pain management: why is it difficult to show that it improves outcome? *European Journal of Anaesthesiology* 1998; 15:748–751.

11. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet (London, England)* 1999; 353:2051–2058.

12. Joshi GP, Ogunnaike BO. Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain. *Anesthesiology Clinics of North America* 2005; 23:21–36.

13. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *British Journal of Anaesthesia* 1997; 78:606–617.

14. Aldecoa C, Pico S, Rico J, *et al.* Post-traumatic stress disorder after surgical ICU admission. *Critical Care* 2010; 14:P441.

15. Vilholm OJ, Cold S, Rasmussen L, *et al.* The postmastectomy pain syndrome: an epidemiological study on the prevalence of chronic pain after surgery for breast cancer. *British Journal of Cancer* 2008; 99:604–610.

16. Wang K, Yee C, Tam S, *et al.* Prevalence of pain in patients with breast cancer post-treatment: A systematic review. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2018; 42:113–127.

17. Kalso E. IV. Persistent post-surgery pain: research agenda for mechanisms, prevention, and treatment. *British Journal of Anaesthesia* 2013; 111:9–12.

18. VanDenKerkhof EG, Hopman WM, Reitsma ML, *et al.* Chronic pain, healthcare utilization, and quality of life following gastrointestinal surgery.

Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien D'anesthésie 2012; 59:670–680.

19. Peters ML, Sommer M, de Rijke JM, *et al.* Somatic and psychologic predictors of long-term unfavorable outcome after surgical intervention. *Annals of Surgery* 2007; 245:487–494.

20. Parsons B, Schaefer C, Mann R, *et al.* Economic and humanistic burden of post-trauma and post-surgical neuropathic pain among adults in the United States. *Journal of Pain Research* 2013; 6:459–469.

21. Coley KC, Williams BA, DaPos SV, *et al.* Retrospective evaluation of unanticipated admissions and readmissions after same day surgery and associated costs. *Journal of Clinical Anesthesia* 2002; 14:349–353.

22. Videira RL da R, Cruz JRS. Remifentanil na prática clínica. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 2004; 54:114–128.

23. Stromer W, Michaeli K, Sandner-Kiesling A. Perioperative pain therapy in opioid abuse. *European Journal of Anaesthesiology* 2013; 30:55–64.

24. Egan TD. Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clinical Pharmacokinetics* 1995; 29:80–94.

25. da Cunha Leal P, Clivatti J, Garcia JBS, *et al.* Opioid-Induced Hyperalgesia (OIH). *Brazilian Journal of Anesthesiology* 2010; 60:639–647.

26. Lee M, Silverman SM, Hansen H, *et al.* A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 2011; 14:145–161.

27. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *British Journal of Anaesthesia* 2001; 87:62–72.

28. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical

outcome. *American Journal of Surgery* 2002; 183:630–641.

29. Mendonça FT, Pellizzaro D, Grossi BJ, *et al.* Synergistic effect of the association between lidocaine and magnesium sulfate on peri-operative pain after mastectomy: A randomised, double-blind trial. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)* 2020; 37:224–234.

30. Bahr MP, Williams BA. Esmolol, Antinociception, and Its Potential Opioid-Sparing Role in Routine Anesthesia Care. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2018; 43:815–818.

31. Dereli N, Tural ZB, Babayigit M, *et al.* Effect of intraoperative esmolol infusion on anesthetic, analgesic requirements and postoperative nausea-vomitting in a group of laparoscopic cholecystectomy patients. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 2015; 65:141–146.

32. Collard V, Mistraletti G, Taqi A, *et al.* Intraoperative esmolol infusion in the absence of opioids spares postoperative fentanyl in patients undergoing ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesia and Analgesia* 2007; 105:1255–1262, table of contents.

33. Gelineau AM, King MR, Ladha KS, *et al.* Intraoperative Esmolol as an Adjunct for Perioperative Opioid and Postoperative Pain Reduction: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Anesthesia and Analgesia* 2018; 126:1035–1049.

34. Eckeli FD, Teixeira RA, Gouvêa AL, *et al.* Instrumentos de avaliação da dor neuropática. *Revista Dor* 2016; 17:20–22.

35. Varoli FK, Pedrazzi V. Adapted version of the mcgill pain questionnaire to Brazilian Portuguese. *Brazilian Dental Journal* 2006; 17:328–335.

36. Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987;

30:191–197.

37. Gärtner R, Jensen M-B, Nielsen J, *et al.* Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA* 2009; 302:1985–1992.

38. Chiang DLC, Rice DA, Helsby NA, *et al.* The Prevalence, Impact, and Risk Factors for Persistent Pain After Breast Cancer Surgery in a New Zealand Population. *Pain Medicine (Malden, Mass.)* 2019; 20:1803–1814.

39. Beyaz SG, Ergönenç JŞ, Ergönenç T, *et al.* Postmastectomy Pain: A Cross-sectional Study of Prevalence, Pain Characteristics, and Effects on Quality of Life. *Chinese Medical Journal* 2016; 129:66–71.

40. Tasmuth T, Estlanderb AM, Kalso E. Effect of present pain and mood on the memory of past postoperative pain in women treated surgically for breast cancer. *Pain* 1996; 68:343–347.

41. Watts R, Thiruvankatarajan V, Calvert M, *et al.* The effect of perioperative esmolol on early postoperative pain: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology* 2017; 33:28–39.

42. Mendonça FT, Tramontini AJ, Miake HI, *et al.* Intra-operative infusion of esmolol and pain following mastectomy: A randomised clinical trial. *European Journal of Anaesthesiology | EJA* 2021; Publish Ahead of Print.

43. Dhir R, Singh MR, Kaul TK, *et al.* Effect of intravenous esmolol on analgesic requirements in laparoscopic cholecystectomy. *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology* 2015; 31:375–379.

44. Yang H, Fayad A. Are β -blockers anesthetics? *Canadian Journal of Anaesthesia* 2003; 50:627–630.

45. Kim YH. The antinociceptive effect of esmolol. *Korean Journal of Anesthesiology* 2010; 59:141–143.
46. Zhao H, Sugawara T, Miura S, *et al.* Intrathecal landiolol inhibits nociception and spinal c-Fos expression in the mouse formalin test. *Canadian Journal of Anesthesia* 2007; 54:201.
47. Bhawna, Bajwa SJS, Lalitha K, *et al.* Influence of esmolol on requirement of inhalational agent using entropy and assessment of its effect on immediate postoperative pain score. *Indian Journal of Anaesthesia* 2012; 56:535–541.
48. Hwang W-J, Moon Y-E, Cho S-J, *et al.* The effect of a continuous infusion of low-dose esmolol on the requirement for remifentanyl during laparoscopic gynecologic surgery. *Journal of Clinical Anesthesia* 2013; 25:36–41.
49. Davidson EM, Doursout M-F, Szmuk P, *et al.* Antinociceptive and cardiovascular properties of esmolol following formalin injection in rats. *Canadian Journal of Anaesthesia* 2001; 48:59.
50. Yasui Y, Masaki E, Kato F. Esmolol modulates inhibitory neurotransmission in the substantia gelatinosa of the spinal trigeminal nucleus of the rat. *BMC Anesthesiology* 2011; 11:15.
51. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, *et al.* Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008; 11:S105-120.
52. Thiruvankatarajan V, Watts R, Calvert M, *et al.* The effect of esmolol compared to opioids on postoperative nausea and vomiting, postanesthesia care unit discharge time, and analgesia in noncardiac surgery: A meta-analysis. *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology* 2017; 33:172–180.

53. Asouhidou I, Trikoupi A. Esmolol reduces anesthetic requirements thereby facilitating early extubation; a prospective controlled study in patients undergoing intracranial surgery. *BMC anesthesiology* 2015; 15:172.
54. Pusch F, Berger A, Wildling E, *et al.* The Effects of Systolic Arterial Blood Pressure Variations on Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesthesia & Analgesia* 2002; 94:1652–1655.
55. Ozturk T, Kaya H, Aran G, *et al.* Postoperative beneficial effects of esmolol in treated hypertensive patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *British Journal of Anaesthesia* 2008; 100:211–214.
56. Alves Nogueira Fabro E, Bergmann A, do Amaral E Silva B, *et al.* Post-mastectomy pain syndrome: incidence and risks. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2012; 21:321–325.
57. Miaskowski C, Cooper B, Paul SM, *et al.* Identification of patient subgroups and risk factors for persistent breast pain following breast cancer surgery. *The Journal of Pain* 2012; 13:1172–1187.
58. Belfer I, Schreiber KL, Shaffer JR, *et al.* Persistent postmastectomy pain in breast cancer survivors: analysis of clinical, demographic, and psychosocial factors. *The Journal of Pain* 2013; 14:1185–1195.
59. Wang L, Guyatt GH, Kennedy SA, *et al.* Predictors of persistent pain after breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2016; 188:E352–E361.
60. Kraychete DC, Sakata RK, Lannes L de OC, *et al.* Postoperative persistent chronic pain: what do we know about prevention, risk factors, and treatment. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)* 2016; 66:505–512.

61. Deumens R, Steyaert A, Forget P, *et al.* Prevention of chronic postoperative pain: cellular, molecular, and clinical insights for mechanism-based treatment approaches. *Progress in Neurobiology* 2013; 104:1–37.
62. Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C, *et al.* The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesthesia and Analgesia* 2002; 95:985–991, table of contents.
63. Fassoulaki A, Triga A, Melemeni A, *et al.* Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Anesthesia and Analgesia* 2005; 101:1427–1432.
64. Amr YM, Yousef AAA-M. Evaluation of efficacy of the perioperative administration of Venlafaxine or gabapentin on acute and chronic postmastectomy pain. *The Clinical Journal of Pain* 2010; 26:381–385.
65. Kang C, Cho A-R, Kim K-H, *et al.* Effects of Intraoperative Low-Dose Ketamine on Persistent Postsurgical Pain after Breast Cancer Surgery: A Prospective, Randomized, Controlled, Double-Blind Study. *Pain Physician* 2020; 23:37–47.
66. Jain G, Bansal P, Ahmad B, *et al.* Effect of the Perioperative Infusion of Dexmedetomidine on Chronic Pain after Breast Surgery. *Indian Journal of Palliative Care* 2012; 18:45–51.
67. Terkawi AS, Sharma S, Durieux ME, *et al.* Perioperative lidocaine infusion reduces the incidence of post-mastectomy chronic pain: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Pain Physician* 2015; 18:E139-146.
68. Grigoras A, Lee P, Sattar F, *et al.* Perioperative intravenous lidocaine decreases the incidence of persistent pain after breast surgery. *The Clinical Journal of Pain* 2012; 28:567–572.

69. Humble SR, Dalton AJ, Li L. A systematic review of therapeutic interventions to reduce acute and chronic post-surgical pain after amputation, thoracotomy or mastectomy. *European Journal of Pain (London, England)* 2015; 19:451–465.
70. Harless M, Depp C, Collins S, *et al.* Role of Esmolol in Perioperative Analgesia and Anesthesia: A Literature Review. *AANA journal* 2015; 83:167–177.
71. Nijs J, Leysen L, Adriaenssens N, *et al.* Pain following cancer treatment: Guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive and central sensitization pain. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)* 2016; 55:659–663.
72. Jung BF, Ahrendt GM, Oaklander AL, *et al.* Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain* 2003; 104:1–13.
73. Leysen L, Adriaenssens N, Nijs J, *et al.* Chronic Pain in Breast Cancer Survivors: Nociceptive, Neuropathic, or Central Sensitization Pain? *Pain Practice: The Official Journal of World Institute of Pain* 2019; 19:183–195.
74. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain--a clinical perspective. *Nature Clinical Practice. Neurology* 2006; 2:95–106.
75. Sommer C, Leinders M, Üçeyler N. Inflammation in the pathophysiology of neuropathic pain. *Pain* 2018; 159:595–602.
76. Lu Y, Yang Y, He X, *et al.* Esmolol reduces apoptosis and inflammation in early sepsis rats with abdominal infection. *The American Journal of Emergency Medicine* 2017; 35:1480–1484.
77. Levy B, Fritz C, Piona C, *et al.* Hemodynamic and anti-inflammatory effects of early esmolol use in hyperkinetic septic shock: a pilot study.

Critical Care (London, England) 2021; 25:21.

78. Kim Y, Hwang W, Cho M-L, *et al.* The effects of intraoperative esmolol administration on perioperative inflammatory responses in patients undergoing laparoscopic gastrectomy: a dose-response study. *Surgical Innovation* 2015; 22:177–182.

79. Kim YS, Kang S-H, Song KY, *et al.* The immunomodulatory role of esmolol in patients undergoing laparoscopic gastrectomy due to gastric cancer. *Anaesthesia* 2013; 68:924–930.

80. S T, H I, S D, *et al.* Comparative effects of ultra-short-acting beta1-blockers on voltage-gated tetrodotoxin-resistant Na⁺ channels in rat sensory neurons. *European Journal of Anaesthesiology* 2009; 26:196–200.

81. Fallouh HB, Bardswell SC, McLatchie LM, *et al.* Esmolol cardioplegia: the cellular mechanism of diastolic arrest. *Cardiovascular Research* 2010; 87:552–560.

82. Wood JN, Boorman JP, Okuse K, *et al.* Voltage-gated sodium channels and pain pathways. *Journal of Neurobiology* 2004; 61:55–71.

83. Linley JE, Rose K, Ooi L, *et al.* Understanding inflammatory pain: ion channels contributing to acute and chronic nociception. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology* 2010; 459:657–669.

Apêndice 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Convidamos o senhor/senhora a participar da pesquisa: " **Efeito Analgésico da Infusão Intraoperatória de esmolol em mastectomias: estudo unicentrico, prospectivo, duplamente encoberto, randomizado e placebo controlado** "

O nosso objetivo é identificar os benefícios do medicamento esmolol, se proporciona o melhor tratamento da dor durante e depois da cirurgia. Ressaltamos que os todos os medicamentos são normalmente usados em qualquer anestesia.

A pesquisa ocorrerá assim: antes da cirurgia, sortearemos um dos dois medicamentos e o pesquisador não saberá que droga irá usar, mas saberá que é um anestésico de boa qualidade. Depois do sorteio, o pesquisador irá executar a anestesia com a medicação sorteada. O pesquisador irá garantir durante todo o procedimento cirúrgico o seu conforto, aplicará a medicação para dor e para dormir e, durante todo o tempo, estará na sala de cirurgia para corrigir qualquer problema.

O Senhor/senhora tem o direito de não participar ou de se retirar do estudo, a qualquer momento, sem que isto represente qualquer tipo de prejuízo para o seu atendimento dentro da instituição onde o projeto está sendo realizado.

O Senhor/senhora receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá, sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-la.

O pesquisador deste projeto se compromete a dar apoio e assistência ao paciente durante todo o tempo da cirurgia e na recuperação pós-operatória, auxiliando no tratamento dos efeitos colaterais que possa acontecer, como náuseas, tonturas, vômitos, dor, coceira, alergia, que são da própria anestesia e cirurgia e independentes da pesquisa, e qualquer outra reação que possa acontecer.

A sua participação será através de um questionário de 5 perguntas que será realizado pelo médico participante da pesquisa na sala de recuperação pós-anestésica e na enfermaria posteriormente, com duração aproximada de 5 minutos, que vai avaliar como você se sente naquele momento de pós-operatório. Informamos que a Senhora pode se recusar a responder qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para a mesma.

Os resultados da pesquisa serão divulgados no Setor de Anestesiologia do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) podendo haver a publicação posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sobre a guarda do pesquisador.

Se o Senhor/a Senhora tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Dr. Fabrício Mendonça, na instituição do HBDF, telefone: (61) 81882640 no horário das 8h as 18h.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3151588.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

Nome / assinatura:

Pesquisador Responsável

Nome e assinatura:

Brasília, ____ de _____ de _____

Apêndice 2

FICHA CLÍNICA – ESTUDO ESMOLOL EM MASTECTOMIAS

I- Identificação

Paciente: _____ Idade: _____

DN: _____ numero ses : _____

Diagnóstico: _____ Cirurgia: _____

TELEFONE: _____

II- ANAMNESE/DOENÇAS COEXISTENTES/MEDICAÇÕES EM USO:

III- EXAME FÍSICO:

Tipo Físico/ Estado Nutricional _____ ASA _____

Peso: _____ Kg; Altura: _____ cm; PA: _____ mmHg; FC: _____ bpm

	HTc	HGb	PLAQ	Leuc	Crea	GLIC	VHS	PCR
PRÉ- OPERATÓRIO								
Trans op – 1 h								
Pos op – 24 h								

VI- MONITORIZACAO

ECG + PANI + SPO2 + ETCO2 + BIS (MANTER BIS ENTRE 40 E 60)

VII – VENOCLISE (JELCO 18 ou 16)

INSTALACAO DA BOMBA DE INFUSAO COM IDENTIFICACAO do
TRABALHO

VII- INDUCAO AS _____ H - PADRAO PARA TODOS OS PACIENTES

Midazolam 2 a 3 mg + FENTANIL 2 mcg/kg_ + Lidocaina → 2 mg/kg +
CISATRACURIO 0,1 a 0,15 mg/kg (Peso real) ou Rocurônio 0,5 a 1 mg/kg (Peso
ideal) ou Suxametonio 1mg/kg ACM + Sevo (BIS 40-60)

- CEFAZOLINA 2G
- DEXAMETASONA 8 MG

VII - MANUTENCAO

FENTANIL BOLUS INTERMITENTES (PA E/OU FC ACIMA DE 20% INICIAIS)

EFEDRINA 10 MG (SE PA ABAIXO DE 20% OU A CRITERIO DO ANESTESIOLOGISTA OU FC < 50 BPM):

_____ + _____ + _____ + _____

ATROPINA 0,5 A 1,0 MG (SE FC < 50 BPM): _____ + _____

VIII - SINAIS HEMODINÂMICOS

	Hora da indução	15'	30'	45'	1h	1h 15'	1h 30'	1h 45'	2h	2h 15'	2h 30'	2h 45'	3h
Sevo (FE)	_____												
BIS													
PASXPAD													
PAM													
FC													
Sevo (FE)	3h 15'	3h 30'	3h 45'	4h	4h 15'	4h 30'	4h 45'	5h	5h 15'	5h 30'	5h 45'	6h	6h 15'
BIS													
PASXPAD													
PAM													
FC													

Consumo de esmolol _____ mg

IX- Cirurgia - INICIO AS _____ H TERMINO AS _____ H
Tempo Operatório _____ min

Tempo de Despertar _____ min (DESLIGAR O SEVO APOS O ULTIMO PONTO)

Volume de sangramento (PERGUNTAR A EQUIPE CIRURGICA AO FIM DA CIRURGIA)

0 = sem sangramento;

1 = sangramento leve, sucção de sangue não necessária;

2 = sangramento leve, aspiração ocasional necessária. Campo cirúrgico não ameaçado;

3 = sangramento leve, aspiração frequente necessária. Sangramento ameaça sítio cirúrgico alguns segundos após a sucção;

4 = sangramento moderado, aspiração frequente necessária. Sangramento ameaça sítio cirúrgico imediatamente após a sucção;

5 = sangramento grave, aspiração constante necessária. Sangramento aparece mais rapidamente do que pode ser removido por sucção. Campo cirúrgico gravemente ameaçado e a cirurgia não é possível.

Grau de satisfação do Cirurgião: 1 = pouco; 2 = moderado; 3 = bom; 4 = muito bom

X – ANALGESIA E ANTI-EMESE POS-OPERATORIA

DIPIRONA 2 G + ONDANSETRON 4 MG

XI – REVERSAO DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR

NEOSTIGMINA 2,5 MG + ATROPINA 1,0 MG OU A CRITERIO DO ANESTESIOLOGISTA

–

OBS: CONFERIR NA PRESCRICAO DO CIRURGIAO OS SEGUINTE ITENS (NA SEQUENCIA):

- 1) DIPIRONA 1 G EV 6/6 H SOS (fazer PRIMEIRO)**
- 2) MORFINA SOS 3 MG EV 4/4 H SOS (fazer SEGUNDO)**
- 3) ANTIEMETICO Ondansetron SOS 8 mg EV ate de 8/8 h**

Complicações Transoperatórias

IDENTIFICACAO:

X- Pós operatório

HORA	DIPIRONA (DOSE)	MORFINA	ONDANSETRON (DOSE)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sem dor

Pior dor que se
pode imaginar

Sem dor

Pior dor que se
pode imaginar



Sem Dor Dor Ligeira Dor Moderada Dor Intensa Dor Máxima

ESCALA NUMERICA DE DOR (CHEGADA DA SRPA) (0 A 10) EM REPOUSO/SOB ESFORÇO

ESCALA VERBAL DE DOR (CHEGADA DA SRPA) (0 A 4) EM REPOUSO/SOB ESFORÇO

ESCALA NUMERICA DE DOR (ALTA DA SRPA) (0 A 10) EM REPOUSO/SOB ESFORÇO

ESCALA VERBAL DE DOR (ALTA DA SRPA) (0 A 4) EM REPOUSO/SOB ESFORÇO

TEMPO DE PERMANENCIA NA SRPA (MIN) _____

ESCALA NUMERICA DE DOR (12 H APOS FIM DA CIRURGIA) (0 A 10) EM REPOUSO/SOB ESFORÇO _____

ESCALA VERBAL DE DOR (12 H APOS FIM DA CIRURGIA) (0 A 4) EM REPOUSO/SOB ESFORÇO _____

ESCALA NUMERICA DE DOR (24 H APOS FIM DA CIRURGIA) (0 A 10) EM REPOUSO/SOB ESFORÇO _____

ESCALA VERBAL DE DOR (24 H APOS FIM DA CIRURGIA) (0 A 4) EM REPOUSO/SOB ESFORÇO _____

TEMPO DE PERMANENCIA HOSPITALAR (HORAS) _____

COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS (NAUSEAS, VOMITOS, PRURIDO, ANAFILAXIA...)

Apendice 3

QUESTIONARIO PARA DOR MCGILL-MELZACK E DNQ4 (Adaptado)

Nome do paciente _____ Registro _____
Data _____ Idade _____ Peso _____ Altura _____ IMC _____
Telefone _____ Cirurgia realizada _____

Teve reconstrução? SIM NÃO Esvaziamento linfatico? SIM NÃO

Fez quimioterapia SIM NÃO Fez radioterapia SIM NÃO

Tem historico de ansiedade SIM NÃO Tem enxaqueca SIM NÃO

Tem historico de depressão SIM NÃO

APÓS A CIRURGIA, A SENHORA APRESENTOU OU APRESENTA ALGUMA DOR NO LOCAL OU NOS ULTIMOS MESES. SIM NÃO

Analgésico em uso

- 1) Nome _____
- 2) Dosagem _____
- 3) Frequencia _____

Faz uso de outro medicamento? SIM NÃO Se sim, qual(is)?

Nível de escolaridade: _____

Parte 1. Sobre a dor: (Duração não justificada pelo pós operatório e localização compatível)

- 1) Você tinha esta dor antes da cirurgia? SIM NÃO
- 2) Como ela é ? _____
- 3) Ela começou em que momento ? _____
- 4) Voce continua com a dor ? _____
- 5) Com que frequencia ela aparece ? _____
- 6) Ela mudou com o passar do tempo ? _____
- 7) Qual a sua intensidade hoje ? END _____ EVD _____
- 8) Aonde é a sua dor? _____

Mes	Mes da Cirurgia	1º mes apos	2º mes apos	3º mes apos	4º mes apos	5º mes apos	6º mes apos
EVD (0 a 4)							
END (0 a 10)							

Parte 2. Como é sua dor? (Diferenciar se é ou não neuropática)

(ESCALA Douleur Neuropathique 4 Questionnaire) - ≥ 4 pts = dor neuropática

-A sua dor tem uma das seguintes características?

- 1) Queimação? SIM NÃO
- 2) Frio Doloroso? SIM NÃO
- 3) Choque elétrico? SIM NÃO

-Há presença de um ou mais dos seguintes sintomas na mesma área da sua dor?

- 1) Alfinetada ou agulhada SIM NÃO
- 2) Adormecimento SIM NÃO
- 3) Coceira SIM NÃO

- A dor está localizada numa área onde o exame físico pode revelar uma ou mais das seguintes características

- 1) Hipoestesia ao toque SIM NÃO
- 2) Hipoestesia à picada da agulha SIM NÃO

- Na área dolorosa a dor pode ser causada ou aumentada por:

- 1) Escovação SIM NÃO

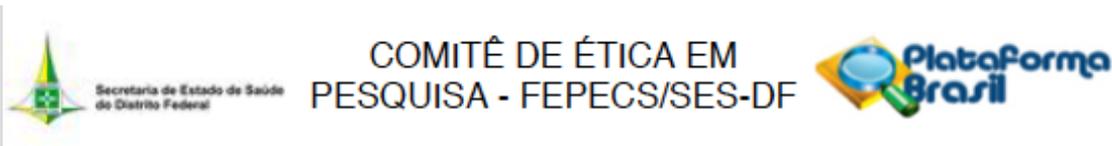
TOTAL: ____ pts

Parte 3. A dor com o passar do tempo (Sintomas frequentes)

- 1) Qual(is) palavras(s) você utilizaria para descrever o padrão da sua dor?
 - a. continua + estavel + constante
 - b. ritmica + periódica + intermitente
 - c. breve + momentânea + transitória
- 2) Que você faz que alivia a sua dor? _____

Que você faz que aumentam a sua dor? _____

Anexo 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeito Analgésico da Infusão Intraoperatória de Esmolol em Mastectomias: Estudo Unicêntrico, Prospectivo, Duplamente Encoberto, Randomizado e Placebo Controlado

Pesquisador: Fabrício Tavares Mendonça

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 44239115.3.0000.5553

Instituição Proponente: DISTRITO FEDERAL SECRETARIA DE SAUDE

Patrocinador Principal: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal / FEPECS/ SES/ DF

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.107.383

Data da Relatoria: 15/06/2015

Apresentação do Projeto:

Sem alterações na versão apresentada anteriormente.

Objetivo da Pesquisa:

Sem alterações na versão apresentada anteriormente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

1. O parecer anterior deste CEP/FEPECS solicitou ao pesquisador justificar qual será o analgésico usado como controle na avaliação simultânea do esmolol no grupo experimental, por via intravenosa em mastectomizadas nas primeiras 24 horas de pós-operatório. Solicitamos ainda justificar os benefícios e riscos deste estudo à luz da Resolução CNS/MS 466/12 e as Diretrizes Internacionais como CIOMS e Declaração de Helsinque.

Estudos placebo-controlados devem ser justificados e substituídos por estudos controlados pelo medicamento de referência e condutas farmacoterapêuticas tradicionais.

Justificar os métodos de analgesia que será aplicados nos dois grupos para que este colegiado possa compreender os riscos e benefícios da utilização do placebo no presente estudo.

- Esta pendência foi atendida pelo pesquisador.

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3325-4955

Fax: (33)3325-4955

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Secretaria de Estado de Saúde
do Distrito Federal

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - FEPECS/SES-DF



Continuação do Parecer: 1.107.383

2. Pendência anteriormente elencada pelo CEP/FEPECS:

Este colegiado CEP/FEPECS solicita ao pesquisador esclarecer no TCLE se estes efeitos colaterais descritos serão observado devido ao medicamento usado ou é inerante a cirurgia e independente da pesquisa.

- Esta pendência foi atendida pelo pesquisador.

3. A última pendência solicitada pelo CEP/FEPECS solicitou ao pesquisador descrever no TCLE qual será o tempo estimado para a obtenção das respostas, esclarecer também no TCLE quantas serão as perguntas.

- Esta pendência foi atendida pelo pesquisador.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem alterações na versão apresentada anteriormente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sem alterações na versão apresentada anteriormente.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

BRASILIA, 15 de Junho de 2015

Assinado por:

Helio Bergo
(Coordenador)

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASILIA

Tel: (61) 3335-4055

Fax: (61) 3335-4055

E-mail: etica@ses.df.gov.br

Anexo 2

NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

[Find Studies](#) ▾ [About Studies](#) ▾ [Submit Studies](#) ▾ [Resources](#) ▾ [About Site](#) ▾

[Home](#) > [Search Results](#) > Study Record Detail

Save this study Ⓢ

Analgesic Effect of Intraoperative Esmolol in Mastectomies (Esmobreast)

The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators.
⚠ Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02466542

[Recruitment Status](#) ⓘ : Completed
[First Posted](#) ⓘ : June 9, 2015
[Last Update Posted](#) ⓘ : April 5, 2017

Sponsor:

Hospital de Base

Information provided by (Responsible Party):

Fabricio Tavares Mendonca, Hospital de Base

ORIGINAL ARTICLE

Intra-operative infusion of esmolol and pain following mastectomy

A randomised clinical trial

Fabício T. Mendonça, Alex J. Tramontini, Henrique I. Miake, Luciano F. Seixas, Luiz Sergio F. de Carvalho and Andrei C. Sposito

BACKGROUND Esmolol is a beta-1 selective blocker that has been shown to reduce postoperative pain. Its antinociceptive effects have not been tested following mastectomy.

OBJECTIVE To evaluate the safety, efficacy and antinociception of intra-operative esmolol infusion after mastectomy.

DESIGN Randomised, double-blinded, placebo-controlled trial.

SETTING Tertiary referral centre, Brasília, Brazil. Recruitment: July 2015 to July 2017.

PATIENTS Seventy women scheduled for mastectomy, ASA I to III, aged 18 to 75 years. Four were excluded.

INTERVENTIONS All underwent general anaesthesia. The intervention group received a bolus of 0.5 mg kg^{-1} of esmolol over 10 min followed by a continuous infusion of $100 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. The placebo group received saline.

MAIN OUTCOME MEASURES The primary outcome was pain at rest 24 h after mastectomy as measured by a 0 to 10 numeric rating scale.

RESULTS Pain scores at rest 24 h after mastectomy were lower in esmolol-treated patients compared with placebo (mean difference = -1.51 , 95% confidence interval (CI), -2.36 to -0.65 , $P=0.001$). On arrival in the postanesthesia care unit (PACU), the occurrence of pain was also lower in the esmolol group, at rest and on effort ($P=0.009$ and $P=0.013$, respectively), on discharge from PACU ($P=0.009$ and $P=0.015$), 12 h ($P=0.01$ and $P=0.007$) and on effort in the 24 postoperative hours ($P=0.003$). Mean morphine consumption was reduced by 77% in the esmolol group compared with the placebo group (mean difference = -2.52 mg , 95% CI = -3.67 to -1.38 , $P<0.001$). The length of hospital stay was shorter for the esmolol group (mean difference = -6.9 h , 95% CI, -13.4 to -0.31 , $P=0.040$).

CONCLUSION Esmolol was well tolerated, allowed a notable reduction in the dose of rescue analgesics and demonstrated superior efficacy compared to placebo for pain management after mastectomy.

TRIAL REGISTRATION ClinicalTrials/NCT02466542

Published online xx month 2021

Introduction

Breast cancer is the second leading cause of death among women worldwide, with treatment based primarily on surgical procedures. Although many multimodal analgesic regimens have been tested^{1,2} and have yielded promising results in controlling pain, a significant proportion of women undergoing mastectomy and breast reconstruction still experience significant acute and chronic postoperative pain. Notably, 25 to 70% report postoperative pain syndromes^{3–5} that may persist for more than

3 months after surgery.⁶ These observations underscore the need for more effective interventions for the management of postoperative pain and improvement of patient care following mastectomy.

Esmolol is a highly selective, ultra-short-acting, beta-1 blocker that has been widely used as an adjunct for perioperative analgesia and anaesthesia.⁷ In addition to attenuating the adrenergic response to several peri-operative

From the Department of Anaesthesiology, Base Hospital of the Federal District, Brasília, DF (FTM, AJT, HIM, LFS) and Cardiology Department, State University of Campinas (Unicamp), Campinas, Sao Paulo, Brazil (LSFdC, ACS)

Correspondence to Fabício T. Mendonça, Department of Anaesthesiology, Hospital de Base do Distrito Federal, SMHS Q 101, Area Especial, Asa Sul, Brasília, DF 70336-900, Brazil. Tel: / fax: +55 6133151588; e-mail: fabicio.tavares@me.com

LETTERS TO THE EDITOR

© 2021 EDIZIONI MINERVA MEDICA
 Online version at <http://www.minervamedica.it>
 Minerva Anestesiologica 2021;87(0):000-000
 DOI: 10.23736/S0375-9393.21.16152-8

Intraoperative infusion of esmolol reduces the incidence and intensity of post-mastectomy pain syndrome

Chronic pain after mastectomy represents a significant cause of morbidity among women treated surgically for breast cancer.¹ Short-term data from a previous randomized trial showed that a perioperative infusion of esmolol results in lower pain levels and opioid sparing effect after mastectomy compared with placebo.² We hypothesized that esmolol could reduce the incidence of post-mastectomy pain syndrome (PMPS) in the long term.

This extended follow-up from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (NCT02466542) was carried out in Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, Brazil. With approval from the local Research Ethics Committee (CAAE number 44239115.3.0000.5553) and written consent, we conducted this evaluation. Inclusion criteria included: breast cancer patients between 18 and 75 years old and ASA physical status I to III. Exclusion criteria were: chronic diseases such as lung, cardiac, liver, and renal conditions, neurologic disorders or any history of allergy to any study drugs (metamizole, and morphine). All patients underwent general anesthesia. The intervention group received a *bolus* of 0.5 mg.kg⁻¹ of esmolol over 10 minutes before induction of anesthesia followed by a continuous infusion of 100 µg.kg⁻¹.min⁻¹ until the end of surgery. The placebo group received saline. Intraoperative protocols are contained in published data.² After hospital discharge, in the sixth postoperative month, patients were interviewed using a structured questionnaire. Specifically, an investigator blinded to the treatment allocation assessed patient-reported outcomes via telephone. To determine the prevalence of chronic pain, dichotomous “yes” or “no” questions were used. In case of a positive answer, patients were asked to provide detailed information of pain and/or discomfort. Participants then completed the Douler Neuropathique 4 Questionnaire (DN4) and the Short Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ). The trial had a sample size of 70 patients (35 per group),² providing 80% power to detect a 30% reduction in pain scores (0-to-10 NRS) with a type-I error of 5% under the assumption that the control group had an average pain intensity of 4 with a standard deviation of 1.9. All

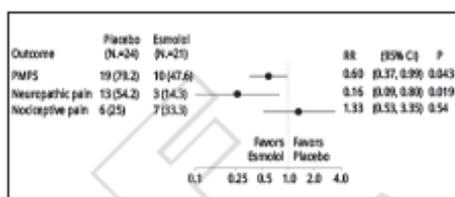


Figure 1.—Effects of esmolol on the risk of sensory disturbances after surgery. Results are presented as number (percentage) or relative risk (RR) with 95% confidence intervals (95% CI). PMPS: post-mastectomy pain syndrome.

analyses were performed in Stata 14 (StataCorp LLC, College Station, TX, USA). A $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Of the 66 participants eligible for the long-term follow-up, 5 died (2 assigned to esmolol and 3 assigned to placebo), and 17 were lost to follow-up (10 assigned to esmolol and 7 assigned to placebo). Thus, 45 participants were included: 24 in the esmolol group and 21 in the placebo group. At baseline, participant characteristics were comparable between the study groups. At six months, post-mastectomy pain syndrome was observed in 10 of 21 participants (47.6%) in the esmolol group and in 19 of 24 participants (79.2%) in the placebo group (RR=0.60, 95% CI: 0.37 to 0.99, $P=0.043$) (Figure 1). Neuropathic pain was significantly less frequent in the esmolol group (14.3%) compared to the placebo group (54.3%) at six months ($P=0.019$). Throughout the follow-up period, esmolol-treated patients had significantly lower pain intensity levels than their placebo-treated counterparts.

Esmolol is a beta blocker with a favorable safety profile with known antinociceptive effects.³⁻⁵ In this study, we observed that esmolol decreased the incidence of chronic pain as well as pain intensity after breast cancer surgery. Therefore, it is conceivable that the improved postoperative pain control by esmolol may have impeded the transition from acute to chronic pain, ultimately preventing PMPS. Our results suggest short- and long-term antinociceptive action of esmolol on perioperative pain. This may be another potential strategy in the multimodal analgesia regimen. Further clinical trials are needed to determine its role on chronic pain.

Fabrcio T. MENDONÇA¹*,
 João F. VOLPE JÚNIOR¹, Alex J. TRAMONTINI¹,
 Luiz S. DE CARVALHO², Andrei C. SPOSITO²

¹Department of Anesthesiology, Hospital de Base