

# Tratamento da Dor e a Medicina Perioperatória

---

Wolnei Caumo\*

### Introdução

O avanço do conhecimento da neurobiologia da dor, a complexidade clínica dos pacientes e dos procedimentos, associados à evolução do conhecimento farmacológico, das técnicas de administração dos fármacos e da necessidade da aplicação racional dessa terapêutica, tem exigido maior nível de especialização e integração das diferentes áreas do conhecimento no cuidado perioperatório. Essa evolução impulsionou o surgimento dos serviços de dor aguda e da medicina perioperatória. Pois essa sistemática de cuidado, além de realizar o tratamento da dor aguda, objetiva aperfeiçoar o cuidado do tratamento dos pacientes em todas as dimensões, diminuindo riscos e a morbidade perioperatória. Embora o objetivo primário do manejo da dor aguda pós-operatória seja proporcionar nível adequado de conforto e aceitável perfil de efeitos adversos, a escolha da modalidade de analgesia deve ser orientada no melhor nível de evidência farmacológica-clínica, optando-se pela técnica analgésica com maior impacto na morbi-mortalidade. No entanto, o primeiro passo para qualificar o tratamento, deve ser a sistematização do processo terapêutico, que inclui o conhecimento sobre os mecanismos fisiopatogênicos, evolução e avaliação da intensidade da dor. Além disso, profundo conhecimento de farmacologia clínica, para selecionar de modo acurado e criterioso a terapêutica com maior impacto na morbi-mortalidade pós-operatória.

### Dor aguda pós-operatória – curso e avaliação

A partir da década de 60, desenvolveu-se um modelo para explicar como o dano tecidual concomitantemente ativava os componentes afetivos, sensorial e motivacional da dor<sup>1</sup>. A natureza e

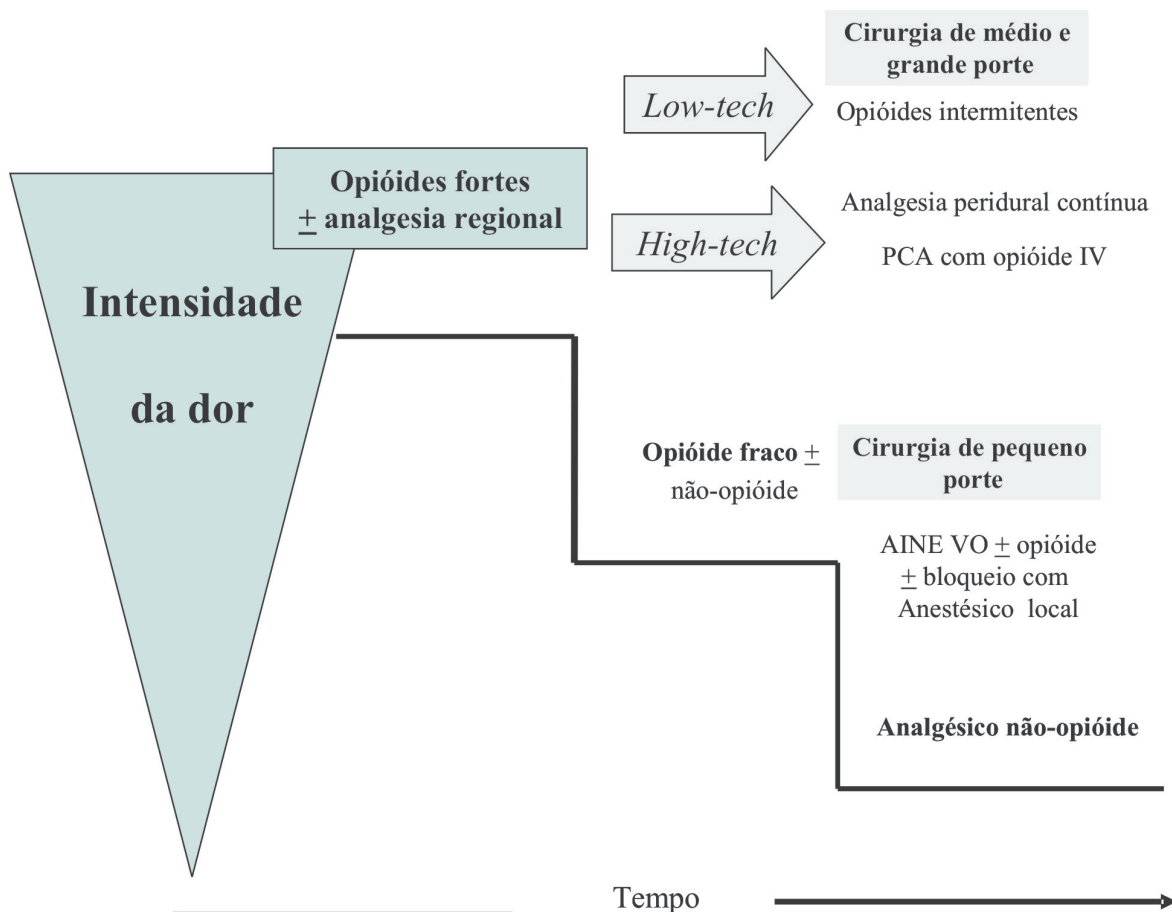
---

\* Doutor em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da UFRGS / Pós-doutorado do Instituto de Ciências Biomédicas da USP na área de Cronobiologia humana / Prof. Adjunto do Departº de Farmacologia Clínica do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da UFRGS / Orientador do Programa de Pós-Graduação e Medicina da UFRGS / Anestesiologista / TSA-SBA / Especialista em Dor e Medicina Paliativa pela UFRGS/AMB / Coordenador do Programa de Medicina Perioperatória do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

a intensidade da dor passaram então a ser consideradas conseqüências dos mecanismos sensoriais, afetivos e cognitivos derivados do dano tecidual. Também, a introdução desses novos conceitos gerou a necessidade de reformular a definição de dor, que, considerando aspectos cronológicos e fisiopatológicos pode ser dicotomizada em aguda e crônica. A primeira caracteriza-se por ser de início recente e de duração limitada (não persiste além de um mês do curso usual da lesão). É produzida por dano tecidual e ativação de transdutores nociceptivos no sítio da lesão, bem como nas conexões centrais e autonômicas locais. A segunda é aquela que persiste além de um mês do curso esperado para a resolução do processo ou doença. É produzida por dano tecidual, mas pode ser perpetuada por fatores patogênético e fisicamente não relacionados à causa inicial da dor<sup>2</sup>.

Na avaliação da dor, aguda ou crônica, além de aplicar instrumentos para aferir a intensidade, devem-se obter dados sobre sua qualidade (queimação, fisgada.), localização, irradiação, duração, periodicidade e grau de comprometimento funcional. Essas características são fundamentais para planejar e acompanhar a resposta à terapêutica. Pois a avaliação sistemática é a única forma de avaliar a eficácia das intervenções no controle da dor, compará-las e estudar variáveis clínicas e ambientais que precipitam ou minoram o episódio. Além disso, no planejamento do tratamento, é fundamental que se conheça o curso da dor, lembrando que na dor aguda pós-operatória a intensidade é descendente e nas dores crônicas costuma ser ascendente (Figura I).

**Figura I** - Curso da dor aguda e adequação do esquema analgésico à intensidade da dor pós-operatória.



Para avaliar a eficácia da terapêutica, além de conhecer o curso da dor é essencial a existência de avaliação sistemática e padronizada. Para esse fim, um dos instrumentos mais conhecidos é a escala análogo-visual de dor de 100 mm, composta por uma linha com um ponto em cada extremidade, que representa respectivamente, ausência de dor e a pior dor possível. Considera-se dor leve escores  $\leq 30$  mm, moderada de 31 a 70 mm e forte  $\geq 71$  mm<sup>3</sup>. O uso dessa escala é comum em pesquisa, mas exige treinamento dos pacientes, o que limita a aplicação desse instrumento na rotina assistencial. Nesse cenário, pela maior praticidade, utilizam-se a escala verbal numérica, que permite graduar o nível de dor de zero (sem dor) a dez (pior dor possível) e ou a escala verbal categórica, que permite graduar o nível de dor como: nenhuma, leve, moderada, intensa e insuportável.

Embora o nível de satisfação não permita quantificar o nível de dor de forma direta, tem merecido atenção e às vezes tem sido utilizado como indicador de qualidade do tratamento. Apesar de não existir um instrumento de aferição padrão, a avaliação da satisfação tem sido feita por meio de escalas como a EAV, verbal numérica, categorias de satisfação e questionários. No tratamento da dor pós-operatória, devem-se adicionar à monitorização da intensidade da dor e da satisfação, o controle dos níveis de sedação, bloqueio sensitivo-motor, retenção urinária, prurido, náuseas e vômitos, tempo de íleo adinâmico e infecções do sítio cirúrgico e dos sistemas. Para que essa abordagem seja viabilizada, devem-se criar protocolos terapêuticos interdisciplinares para o controle da dor e tratamento de complicações, especialmente aquelas com risco de dano permanente, como os hematomas neuroaxiais.

### **Planejamento terapêutico**

A escolha de qualquer técnica analgésica deve considerar condições pré-mórbidas, fármacos em uso, nível e extensão da lesão tecidual, disponibilidade de equipamentos, cuidado que deverá ser dispensado com aquela modalidade de tratamento e estrutura assistencial. Ressalta-se que o planejamento da analgesia pós-operatória inicia no momento da avaliação pré-operatória, quando o anestesista deverá rastrear fatores que poderão maximizar a dor pós-operatória, como sítio e extensão da lesão tecidual, além da presença de outros preditores à dor aguda pós-operatória moderada a intensa como pior classificação de estado físico ASA, dor crônica pré-operatória, altos níveis de ansiedade-traço, sintomas depressivos moderados a intensos e idade<sup>4</sup> e pobre qualidade de sono.

### **Seleção da modalidade analgésica**

Na seleção da técnica, devem-se cotejar os parâmetros de eficácia e efetividade. Esse segundo parâmetro inclui facilidade posológica, potenciais de interações e de efeitos adversos, experiência de uso e custo. Cotejando esses aspectos, estudos com boa qualidade metodológica apontam para o uso de técnicas analgésicas multimodais, operacionalizadas com a combinação de fármacos de diferentes classes e com mecanismos farmacodinâmicos distintos. Essa estratégia terapêutica composta visa aumentar a eficácia da analgesia pelos efeitos cinérgicos ou aditivos, mesmo com redução da dose total de todos os fármacos de aproximadamente 30%, o que corrobora para a redução de efeitos adversos, embora aumente o potencial de interações medicamentosas, aspecto contornado pelo conhecimento preciso da farmacodinâmica e farmacocinética dos agentes utilizados.

O nível de evidência farmacológico-clínico, que classifica de forma hierarquizada a evidência científica nos enfoques de terapia, prevenção e etiologia/risco são divididos em cinco níveis (Qua-



dro I). Embora os sistemas em uso para classificação das evidências variem enormemente entre si, o sistema apresentado neste capítulo se baseia no proposto pelo *Centre for Evidence Based Medicine de Oxford*. Sua classificação difere de vários outros sistemas em voga no Brasil, por exigir definição mais precisa de certos aspectos dos ensaios clínicos randomizados (a definição dos desfechos como clínicos ou meramente como substitutos, por exemplo).

A seleção da terapêutica deve priorizar evidências estabelecidas a partir de desfechos com significado real para o paciente e para a sociedade. São exemplos de desfechos primordiais: morte (vida), recidiva, perda de órgão ou função, dor, custo. Na falta de evidências provenientes de estudos com desfechos primordiais, a decisão pode ser estabelecida baseando-se em desfechos intermediários na causalidade de doença ou sintoma. É exemplo desse tipo de desfecho o nível de hemoglobina glicosilada, pois é medida bioquímica com correlação bem estabelecida com curso do diabetes e suas complicações, como aceleração da retinopatia, nefropatia. A decisão pode ainda ser estabelecida baseando-se em desfechos substitutos (*surrogate endpoints*), como por exemplo, mudanças na frequência cardíaca ou pressão arterial determinados pelo uso de morfina.

**Quadro I** - Níveis de evidência científica nos enfoques de terapia, prevenção e etiologia/risco

I	Ensaio clínico randomizado (ECR) ou revisão sistemática (RS) de ensaios clínicos*
II	ECR ou RS de ECR de menor qualidade: <ul style="list-style-type: none"> <li>• com desfechos substitutos validados†</li> <li>• com análise de subgrupos ou de hipótese <i>a posteriori</i></li> <li>• com desfechos clínicos, mas de menor rigor metodológico</li> </ul> Estudo observacional de reconhecido peso científico (estudo de coorte, caso-controle aninhado em uma coorte, séries temporais múltiplas) ou revisão sistemática desses estudos.
III	ECR com desfechos substitutos não validados † Estudo de caso-controle
IV	Estudo com desfechos clínico, mas com maior potencial de viés (tal como experimento não-comparado e demais estudos observacionais) substitutos não-validados†
V	Fórum representativo ou opinião de especialistas sem evidências dos níveis supra-citados

\* Para ser considerado evidência de nível I, o ECR deve, em geral, atender quesitos de qualidade, como duplo-cego, ter alocação sigilosa, completar acompanhamento de > 80% e explicitar poder adequado (< 80%,  $\alpha=0,05$ ) para um desfecho clínico. Em casos raros, evidências não-geradas de ECR podem alcançar nível I quando a nova terapia tem benefício e a convencional é aceita como ineficaz (ex.:desfibrilação para fibrilação ventricular) ou então quando há sucesso terapêutico inquestionável e a terapia convencional é pouco eficaz.

† Desfechos substitutos são considerados validados quando há demonstração, em ECR de longa duração, de que mudanças entre os desfechos substitutos e clínicos são correlacionadas e de que o substituto capta plenamente todos os efeitos da terapia (ex.: contagem de CD4 foi validada como preditiva de incidência de mortalidade na AIDS).

É importante ressaltar que embora os desfechos intermediários e substitutos sejam fundamentais para justificar a necessidade de estudos maiores, com desfechos clínicos mais convincentes e mais relevantes, não configuram, em geral, evidência convincente de que o benefício clínico suplanta o risco.

Outra forma comum de apresentar o nível das condutas baseadas em evidências são os graus de recomendação, usados em livros-texto, diretrizes ou outros documentos. Os graus de recomendação expressam o nível de evidência da terapêutica aplicada à gravidade da doença, magnitude de efeito (potenciais benefícios e danos), a facilidade de aplicação, a razão custo-efetividade, os recursos disponíveis e as prioridades dos que fazem as recomendações. Mas o principal critério para a graduação das recomendações deve ser o nível de evidências. A forma mais usual de ordenar os graus de recomendações é de A até E, desde altamente recomendável (Grau A), passando por recomendável (Grau B), sem evidência a favor ou contra (Grau C), até chegar a desaconselhável (Grau D) e claramente contra-indicada (Grau E).

Por último, é dada importância para estudos cujas evidências possam expressar quantitativamente o potencial impacto da conduta médica em termos de benefícios, riscos e custos, permitindo a escolha da melhor opção disponível. Na seleção da terapêutica são essenciais três questões: o tratamento proposto (comparado com do grupo controle), o desfecho e a caracterização dos pacientes (ex.: a analgesia peridural com anestésico local, comparada à analgesia intravenosa por ACP, reduz a incidência de complicações pulmonares pós-operatórias). Essa prática da aplicação da melhor evidência de forma racional, cujo uso consciente, explícito e judicioso da melhor terapêutica disponível para a tomada de decisões exige um constante e auto-crítico perguntar-responder. A busca geralmente segue os passos de: 1º formular a questão clínica de modo que possa ser efetivamente respondida; 2º investigar as evidências por meio do rastreamento da literatura (livros, ensaios clínicos, metas-análise, diretrizes); 3º analisar criticamente as evidências em relação à validade, impacto (magnitude de efeito) e à aplicabilidade ao contexto clínico específico); 4º aplicar as evidências obtidas integrando-as à experiência clínica e às características específicas do paciente e suas preferências.

### **Avaliação do impacto das intervenções analgésicas nos desfechos**

A prática médica atual apresenta avanços científicos e tecnológicos inquestionáveis, oferecendo um leque muito grande de opções ao médico e ao paciente. Essas mudanças imprimem características novas à medicina, que muitas vezes se chocam com a visão tradicional da prática médica. O uso eficaz das inter-relações metodológicas entre a pesquisa clínica e a epidemiológica clínica incentivou o uso de critérios metodológicos rigorosos para os vários enfoques ou momentos do diagnóstico, prognóstico, prevenção e terapêutica<sup>5</sup>. O resultado desses esforços propiciou um novo paradigma, denominado *Medicina Baseada em Evidências (MBE)*, em que predomina o uso consciencioso, preciso e criterioso na tomada de decisões sobre o cuidado individual dos pacientes<sup>6</sup>.

Seguindo esse paradigma o benefício terapêutico pode ser avaliado por medidas relativas (divisão entre os riscos do grupo experimental e do grupo controle) ou absolutas (baseadas nas diferenças entre os riscos do grupo experimental e do grupo controle). As medidas relativas expressam a força terapêutica, e as absolutas, o impacto terapêutico, como demonstrado no quadro II.

Para a maioria das intervenções o risco de desfecho varia de paciente para paciente. Por essa razão as medidas relativas de efeito recém apresentadas, e que expressam apenas a força ou



**Quadro II** - Medidas de avaliação de benefício ou impacto de um tratamento

Medida	Definição	Fórmula para cálculo	Exemplo
Risco relativo (RR)	Razão entre a incidência de eventos nos tratados e dos não-tratados	$RR = \frac{\text{Incidência}_{(\text{intervenção})}}{\text{Incidência}_{(\text{controle})}}$	$RR = \frac{10}{0,5} = 0,5$ (IC 95% =)
Redução relativa de risco (RRR)	Proporção de eventos que deixam de ocorrer com o tratamento	$RRR = 1 - RR$	$1 - 0,5 = 0,5 = 50\%$
Redução absoluta de risco (RAR)	Número de eventos que deixam de acontecer nos indivíduos tratados	$RAR = \text{Risco}_{\text{controle}} - \text{Risco}_{\text{intervenção}}$	$20 - 10\% = 10\%$
Número necessário tratar (NNT)	Número de indivíduos a serem tratados para evitar um evento	$NNT = \frac{100}{RAR}$	$NNT = \frac{100}{10} = 10$

poder terapêutico, não são suficientes para caracterizar o benefício de uma terapia em situações específicas. Outras medidas, chamadas genericamente de expressões absolutas de benefício, levam em conta esse risco basal. A RAR e o NNT são medidas que expressam o chamado efeito absoluto. Além disso, a medida de efeito pode expressar o potencial de dano ou lesão do tratamento, conhecido como o *number needed to harm* (NNH), que é calculado utilizando-se a mesma fórmula do NNT, mas expressa prejuízo e não benefício. A mais tradicional das medidas, o risco relativo (RR) (Quadro II), compara (divide) o risco de evento que se quer evidenciar entre o grupo experimental e o grupo-controle. Por exemplo, se as incidências de bloqueio motor em pacientes sob analgesia obstétrica forem de 10% naquelas que estiverem recebendo ACP comparado com 20% naquelas recebendo infusão contínua, o RR seria igual 0,5. Isso significa que usando analgesia por ACP evita-se 50% do bloqueio motor, sugerindo que 50% das pacientes recebendo analgesia por essa modalidade não apresentarão bloqueio motor. Diz-se que houve uma redução relativa de risco (RRR) de bloqueio motor de 0,5 (ou 50%) naquelas que receberam analgesia por ACP. A expressão desse efeito absoluto, mostrada pela RAR, ou seja, o número de bloqueio motor evitados foi 50% no grupo da analgesia por ACP. Outra forma de expressar o benefício absoluto é por meio de o número necessário tratar (NNT), que é o inverso da redução absoluta de risco, que no caso em cada 10 pacientes tratadas com analgesia por ACP, teríamos um bloqueio motor.

### ***1. Impacto de Intervenções perioperatórias na dor pós-operatória***

Quando se analisa o efeito de intervenções perioperatórias nos desfechos pós-operatórios, é essencial que se considere a abrangência do perioperatório e o efeito dessas intervenções numa complexa resposta em cascata. Portanto, seria reducionista pensar em medidas de impacto clínico significativo nos desfechos clínicos perioperatórios, considerando somente o controle da dor, que embora essencial, não pode ser dissociado de múltiplas outras estratégias, que incluem altas frações de oxigênio (80%) que podem reduzir a infecção da ferida operatória de cirurgia colo-retal, comparada às baixas frações de oxigênio (30%), melhor preparo cardiovascular, respiratório, endócrino, medidas de higiene do sono e de preparo psicológico pré-operatório. Além disso, atenuar as respostas reflexas autonômicas, somáticas, restaurar as funções orgânicas, permitir a mobilização e a ingestão precoces para acelerar a recuperação pós-operatória. Evidentemente, que o alívio da dor



tem um papel central no cuidado perioperatório, aspecto essencialmente abordado no desenvolvimento desse capítulo.

### *1.1. Intervenções ansiolíticas pré-operatórias*

Os sintomas pré-operatórios relacionados à cirurgia influenciam a reação do paciente ao procedimento cirúrgico e a recuperação pós-operatória<sup>7</sup>. A ansiedade pré-operatória é um sintoma comum que expressa o nível de estresse experimentado pelos pacientes. Está associada com maiores níveis de dor pós-operatória, aumento da necessidade de analgésicos e prolongada hospitalização<sup>8,9</sup>. Também, pode influenciar adversamente a indução anestésica e o período de recuperação<sup>10</sup>, bem como diminuir o nível de satisfação com a experiência perioperatória. Sobre tudo, a ansiedade-estado pré-operatória constitui-se em fator de risco para ansiedade-estado pós-operatória tanto em adultos [odds ratio (OR= 2,65)] (11) quanto em crianças (OR=3,2) (12<sup>b</sup>) e a ansiedade-traço, em fator de risco para dor pós-operatória (OR=1,62) moderada a intensa. Com o intuito de atenuar a ansiedade perioperatória, dois métodos são usualmente utilizados: a visita pré-anestésica e o uso de fármacos ansiolíticos, como, por exemplo, os BZDs<sup>13</sup>.

Embora a avaliação pré-anestésica tenha múltiplas finalidades – conhecer o paciente, informá-lo sobre o curso perioperatório, avaliar riscos, planejar a anestesia e a analgesia, visa também reduzir a ansiedade. A ansiólise pode ser alcançada pela orientação e pelo uso de ansiolíticos, pois múltiplos estudos indicam que as intervenções psicológicas pré-operatórias são tão efetivas quanto à medicação ansiolítica para reduzir a ansiedade pré-operatória<sup>14</sup>. Nesses estudos os pacientes que receberam as intervenções psicológicas apresentaram melhor comportamento e recuperação clínica no período pós-operatório<sup>15,16,17</sup>. Vários mecanismos comportamentais e psicobiológicos são propostos para esses achados. Em primeiro lugar, os pacientes que estão menos ansiosos no período pré-operatório estão também provavelmente menos ansiosos no período pós-operatório e relatam um processo de recuperação melhor<sup>16,17</sup>. Em segundo lugar, supondo que a ansiedade prévia à cirurgia esteja associada com a liberação de hormônios de estresse, se essa tensão pré-operatória for diminuída, pode-se mudar a resposta neuroendócrina perioperatória em resposta ao estresse. A diminuição da resposta hormonal perioperatória provavelmente diminui a resposta catabólica, e, conseqüentemente, os pacientes menos ansiosos apresentam uma melhor cicatrização da ferida<sup>18</sup> e um melhor curso clínico pós-operatório.

Apesar do uso de sedativos para reduzir a ansiedade pré-operatória ser uma prática difundida<sup>19</sup>, há poucos dados objetivos sobre o efeito desse tratamento nos desfechos pós-operatórios. Há quatro décadas, Janis<sup>20</sup> propôs que níveis moderados de ansiedade pré-operatória estavam associados com um bom comportamento na recuperação, ao passo que os pacientes com baixo ou alto nível de ansiedade pré-operatória apresentavam pior comportamento na recuperação. Embora a teoria de Janis seja instigante, suas conclusões foram baseadas em estudos retrospectivos, com dados descritivos, não-*randômicos* e com amostras pequenas. Estudos subseqüentes criticaram a metodologia de Janis e relataram uma relação mais linear do que curvilínea entre os níveis pré-operatórios de ansiedade e o comportamento na recuperação<sup>21-23</sup>. Revisões da literatura sobre essa questão, embora critiquem a metodologia de estudos prévios, têm concluído que os pacientes preparados psicologicamente e que estavam menos ansiosos no período pré-operatório, tiveram melhor recuperação clínica, avaliada por desfechos como dor, uso de analgésico, complicações pós-operatórias e tempo de internação<sup>24,25</sup>.

O efeito das intervenções farmacológicas pré-operatórias além da ansiólise são sedação, amnésia e cooperação dos pacientes<sup>26,27</sup>. Esse manejo é realizado mais comumente com o uso de

benzodiazepínicos, que exercem seu efeito ao se ligarem ao ácido-alfa-aminobutírico potencializando a ação inibitória do neurotransmissor GABA. Apesar do efeito dos benzodiazepínicos sobre as manifestações neuro-cognitivas perioperatórias como memória e sedação estarem mais elucidados, o efeito dos benzodiazepínicos no nível de dor é ainda controverso e parece depender da rota de administração e de características farmacocinéticas dos agentes. O uso por via neuroaxial determinou analgesia e por via oral e parenteral efeitos anti-analgésicos.

Em um ensaio clínico realizado em nossos meio, o uso de diazepam pré-operatório, por via oral determinou maior nível de dor pós-operatória comparado ao placebo<sup>28</sup>. Enquanto o uso do midazolam, administrado pela mesma via em estudo realizado nos EUA, não teve impacto nos desfechos pós-operatórios<sup>29</sup>. Deve-se enfatizar, no entanto, que o efeito anti-analgésico do diazepam tem sido demonstrado em vários experimentos<sup>30,31,32</sup> e em outros estudos em humanos, como o ensaio clínico de Gear et al.,<sup>33</sup>, em que o uso de benzodiazepínicos no período pré-operatório antagonizou a ação analgésica dos opióides. Por outro lado, o uso neuroaxial de benzodiazepínicos demonstrou efeito analgésico<sup>34</sup>. OS mecanismos implicados nessa resposta ainda não são claramente evidenciados, mas possivelmente, parte do efeito nociceptivo dos benzodiazepínicos sistêmicos se deva à interferência na secreção da  $\beta$ -endorfina hipofisária e na atividade de circuitos descendentes moduladores da dor (Niv et al.,1998). Deve-se ressaltar que esses achados são pertinentes a situações de dor aguda pós-operatória e que ainda não existem evidências do comportamento dessa intervenção em situações de dor crônica em humanos, fundamentadas em estudos com boa qualidade metodológica.

Além dos benzodiazepínicos, existem outras opções farmacológicas para uso no perioperatório, como a clonidina e a melatonina. A primeira é um agonista adrenérgico  $\alpha_2$  parcial, que além da ansiólise produz sedação, redução na necessidade de anestésicos voláteis e da resposta cardiovascular à intubação e cirurgia<sup>35,36,37,38</sup>. O efeito perioperatório desse agonista adrenérgico  $\alpha_2$  em baixas doses (100  $\mu$ g) determinou efeito de significativo impacto clínico na dor e ansiedade pós-operatórias<sup>39</sup>. O impacto da clonidina na ansiólise foi evidente mesmo na vigência de dor moderada a intensa, pois somente 35,30% dos pacientes do grupo tratado apresentou altos níveis de ansiedade comparado com 69,60% das pacientes do grupo placebo. O NNT foi igual a 3 (IC 95%, 1,72-9,42) para prevenir altos níveis de ansiedade pós-operatória mesmo na vigência de dor moderada a intensa. O impacto clínico da melatonina pré-operatória na dose de 5 mg foi demonstrado em ensaio clínico recente, pois determinou efeitos ansiolítico, analgésico e cronobiótico. O último evidenciado pela aceleração da resincronização do ritmo de atividade/repouso após a alta hospitalar<sup>40</sup>, achado indicador de melhor convalescença, por sinalizar melhor estado de saúde.

### 1.2. Intervenções analgésicas pré-operatórias

A cirurgia induz complexa e orquestrada resposta de estresse caracterizada por profunda resposta endócrino-metabólica, que envolve hipermetabolismo e catabolismo, bem como resposta inflamatória com ativação em cascata do sistema humoral, que leva à hipertermia e imunossupressão. Embora os modernos cuidados da anestesia reduzam a resposta ao estresse cirúrgico, o melhor meio de modificá-la ainda não foi encontrado. As intervenções analgésicas eficazes podem atenuar a resposta neuro-endócrina, dentre essas, está o bloqueio da aferência dos estímulos nociceptivos por meio de bloqueios periféricos e neuroaxiais<sup>41</sup>. Mas os opióides, analgésicos antiinflamatórios e não-antiinflamatórios têm pouco ou nenhum efeito na redução do estresse perioperatório<sup>41</sup>. Os efeitos do bloqueio aferente dos anestésicos locais na resposta neuro-endócrina são aumentados se utilizados no transoperatório e no controle da dor aguda pós-operatória. O bloqueio peridural tem mostrado significativo impacto na redução da morbidade cardíaca, pulmo-



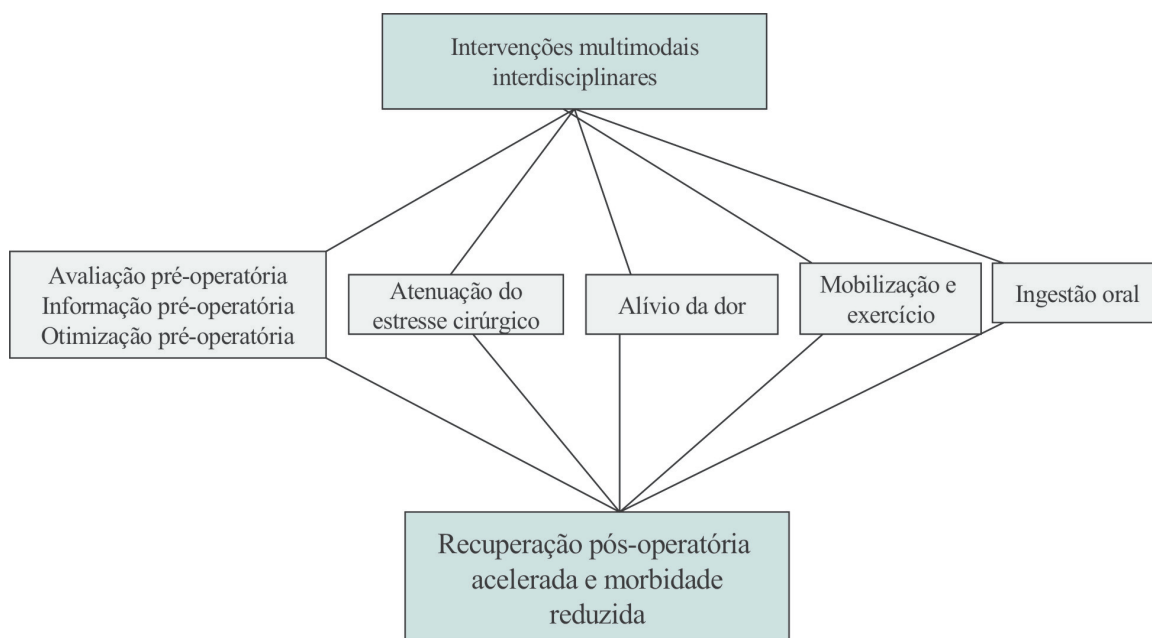
nar, trombo-embólica e na mortalidade perioperatória de cirurgias de extremidades e abdominais (30 a 50%)<sup>42</sup>. No entanto, o efeito da analgesia peridural contínua como intervenção isolada em cirurgias de grande porte ainda é incerto<sup>43</sup>.

Uma estratégia terapêutica, que, embora não tenha galgado grau de certeza de sua eficácia em muitos estudos clínicos, é a *preemptive analgesia*, que deve contemplar o período perioperatório, e se estender para o período da excitabilidade nociceptiva determinada pela reação inflamatória pós-operatória. Apesar do momento do início da analgesia não ter seu impacto estabelecido no controle da dor pós-operatória, independente do tipo de técnica analgésica utilizada, não existem evidências de prejuízos determinados pela *preemptive analgesia*<sup>44</sup>. Também, é importante considerar que os resultados dos estudos clínicos realizados ao longo do tempo têm sérias limitações metodológicas, incluindo diferentes conceitos de *preemptive analgesia* e que, portanto, mesmo resultados de meta-análises não permitem conclusões definitivas, pelas diferenças nas técnicas analgésicas, distintos conceitos de *preemptive analgesia* e estudos de pobre qualidade metodológica.

### 1.3. Impacto da analgesia na recuperação pós-operatória

Muitos métodos analgésicos têm sido investigados nas duas últimas décadas, e, o tratamento da dor deixou de ter como objetivo apenas o conforto do paciente. Apesar do alívio da dor ser pré-requisito indispensável para acelerar a convalescença, a técnica analgésica pode influenciar outros fatores envolvidos na velocidade de recuperação pós-operatória, como a redução do estresse cirúrgico, tempo de permanência de drenos, de sonda nasogástrica e cateterismo vesical. Além disso, deve permitir mobilização precoce, fisioterapia e ingestão precoces. A abordagem de analgesia multimodal tem se apresentado como estratégia racional para contemplar os múltiplos mecanismos do processo nociceptivo, sobretudo, por melhorar a analgesia e reduzir a incidência de efeitos adversos. Adequada estratégia de tratamento de dor pós-operatória engloba o conceito de reabilitação multimodal precoce está apresentado na Figura II.

**Figura II** - Estratégia multimodal do tratamento da dor e reabilitação pós-operatória.



#### 1.4. Impacto da analgesia na morbidade e mortalidade pós-operatórias

A cirurgia induz alterações sistêmicas que levam à hipercoagulabilidade, hipermetabolismo, e inflamação. Além disso, induz sinais e sintomas como hipoxemia, dor, náuseas, vômitos, íleo, distúrbios do sono, fadiga e complicações que incluem pneumonia, infecção da ferida operatória e infarto do miocárdio<sup>45</sup>. Cada sintoma ou complicação que contribui para a morbidade pós-operatória está provavelmente associado ao aumento do tempo de hospitalização. Portanto, as técnicas analgésicas além de controlar a dor e deixar o paciente confortável, devem prevenir complicações e diminuir a morbi-mortalidade perioperatória.

A avaliação do impacto das técnicas analgésicas nos desfechos pós-operatórios, foca comumente a incidência de mortalidade e complicações após procedimentos cirúrgicos complexos. No entanto, outros eventos adversos como dor, pobre qualidade de sono, náuseas, vômitos, retenção urinária podem alterar o conforto do paciente, a recuperação e a reabilitação após procedimentos cirúrgicos de menor complexidade. Adiciona-se a isso a crescente evidência de que eventos agudos pós-operatórios podem ter conseqüências em longo prazo. Por exemplo, a dor aguda pós-operatória não controlada está relacionada ao surgimento de síndromes dolorosas crônicas<sup>46</sup>; infarto agudo do miocárdio pós-operatório e infarto são fatores de risco para morte de causa cardíaca no seguimento de meses<sup>48</sup> e o aumento da creatinina pós-operatória é um indicativo de insuficiência renal que poderá se tornar crônica..

Considerando-se que a dor pós-operatória é freqüentemente um sintoma predominante, seguramente é um desfecho primordial com impacto sobre os outros desfechos. Vários agentes e técnicas analgésicas incluindo a anestesia regional e a ACP intravenosa tem demonstrado efetividade no controle da dor aguda pós-operatória. No entanto duas questões devem ser levantadas: i) é possível otimizar o controle da dor melhorando a efetividade e diminuindo a incidência de efeitos adversos? Pode-se reduzir a morbidade por meio do tratamento da dor pós-operatória?

Embora a intensidade da dor diminua com a combinação de analgésicos sistêmicos, o maior benefício pode ser a diminuição na incidência de efeitos adversos aos opióides, mais do que propriamente uma melhora no controle da dor. Na prática clínica, as queixas mais comuns são náuseas, vômitos, retenção urinária, prurido e íleo pós-operatório prolongado. Esses efeitos se relacionam a técnica analgésica, pois inúmeros ensaios clínicos têm concluído que o uso de morfina IV por ACP aumenta significativamente o tempo de íleo adinâmico em pacientes submetidos à cirurgia abdominal<sup>49</sup>.

O efeito da analgesia na morbi-mortalidade pós-operatória ainda não está consolidado, apesar do grande número de publicações sobre o efeito de técnicas analgésicas na dor e morbidade pós-operatórias. Possivelmente, a grande heterogeneidade dos estudos, ainda dificulta a obtenção de evidências com maior impacto relacionadas a desfechos definitivos. Mas as técnicas de anestesia e analgesia regionais no trans- e pós-operatório têm evidências de nível I para o controle da dor. Também existem evidências de nível I dessa técnica na redução de mortalidade em cirurgias ortopédicas com redução no risco de mortalidade de 34% [RR= 0,66 (IC 95% = 0,47 A 0,96)] e redução no risco de trombose venosa de 59% [RR= 0,41 (IC 95% = 0,23 A 0,72)], mas ainda não teve impacto nas incidência de complicações pós-operatória ou na taxa de mortalidade durante o primeiro ano de pós-operatório<sup>48</sup>. Em cirurgias abdominais a analgesia regional foi associada à redução na incidência de complicações respiratórias comparada a analgesia IV com morfina (23,3 vs 30,2%), respectivamente. Também o uso de analgesia peridural com anestésico local está associado com menor incidência de dor crônica após toracotomias<sup>50</sup>.

A morfina é considerada protótipo dos opióides e droga de escolha no manejo da dor aguda intensa em unidades de internação. Embora a meperidina se constitua opção, em doses equivalen-

tes à morfina, determina maior incidência de efeitos adversos e tem meia-vida mais curta. Sobre tudo, no uso de altas doses ou na presença de insuficiência renal, acumula-se o metabólito normeperidina, que causa excitabilidade do sistema nervoso central, manifesta por tremor, abalos musculares e até convulsões. Embora a meperidina apresente menores efeitos sobre os sistemas cardiovascular e gastrointestinal, ela não apresenta real vantagem sobre morfina, salvo em doenças de próstata (produz menor retenção urinária) e infarto de miocárdio de parede inferior (não acentua a hiperatividade vagal eventualmente presente). Quanto ao uso do fentanil e sufentanil para analgesia pós-operatória em infusão contínua, recomenda-se que seu uso seja reservado para unidades de cuidados pós-operatórios intensivos.

Apesar da habilidade do controle da dor pós-operatória ter aumentado, o efeito do controle da dor aguda em longo prazo, na incidência da cronificação de processos dolorosos agudos pós-operatórios ainda precisa fazer parte dos desfechos a serem perseguidos na rotina assistencial da medicina perioperatória. Na tabela 1 estão apresentadas a incidência estimada de dor crônica pós-operatória e de incapacidade dela decorrente, quando se considera a persistência de dor acima de três meses após cirurgia.

**Tabela 1** - Incidência estimada e incapacidade pela dor crônica pós-operatória<sup>51</sup>

Procedimento cirúrgico	Incidência estimada de dor crônica (%)	Incapacidade (dor > 5 escala de 0 -10)	Custo (1000 dólares)
Amputação de membros inferiores	30-50	5-10	359
Exerese de nódulo mamário ou mastectomia	20-30	5-10	479
Toracotomia	30-40	10	Desconhecido
Herniorrafia inguinal	10	2-4	609
Cirurgia de <i>bypass</i> coronariano	30-50	5-10	589
Cesariana	10	4	220

Adaptado da referência 51.

Os fatores que têm sido relacionados com a cronificação da dor aguda pós-operatória incluem: susceptibilidade genética, sexo feminino, dor prévia ao procedimento, ansiedade, tipo de cirurgia e idade jovem. No entanto, ainda são necessários estudos de coorte com representativo número de pacientes para quantificar o efeito desses fatores em procedimentos específicos e para mensurar o impacto dos mesmos no desencadeamento e sustentação da cronificação da dor. Embora alguns indícios evidenciem o potencial de algumas técnicas analgésicas na atenuação do processo de cronificação da dor aguda pós-operatória, como o uso de técnicas neuroaxiais, essa questão ainda não pode ser respondida pelas evidências atuais. Possivelmente, o uso de técnicas cirúrgicas menos invasivas e o controle dos efeitos de medidores inflamatórios periféricos na sinalização da nocicepção ao sistema nervoso central devam ser contemplados para aumentar a eficácia das intervenções em pesquisas futuras<sup>51</sup>.

## Referências Bibliográficas

1. Melzack R, Casey L. Motivational and central control determinants of pain: a new conceptual model. In: Kenshalo DL, eds. *The Skin Senses*. CC Thomas: Springfield, Illinois, 1968; p.423.
2. Bonica JB, Loeser JD. History of pain concepts and therapies. In: Loeser JD, Butler SH, Chapman CH, Turk DC, eds. *Bonica's Management of Pain*. 3ªed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001;3-16.



3. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimeters? *Pain* 1997; 72: 95-7.
4. Caumo W, Schmidt AP, Schneider CN, et al. Preoperative predictors of moderate to intense acute postoperative pain in patients undergoing abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:1265-71.
5. Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH, for the Evidence-Based Medicine Working Group. User's Guides to the Medical Literature. I. How to get started. *JAMA* ;1993;270:2093:5.
6. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM*. London: Churchill Livingstone, 1997.
7. Spielberger CD, Auerbach SM, Wadsworth A, et al. Emotional reactions to surgery. *J Consult Clin Psychol* 1973;40:33-38.
8. Badner NH, Nielsen WR, Munk S, et al.. Preoperative anxiety: detection and contributing factors. *Can J Anaesthesia* 1990;37: 444-7.
9. Ray A, Fitzgibbon G. Stress around and coping with surgery. *Psychological Medicine* 1981;11:741-6.
10. Kindler CH, Harms C, Amsler F, et al. The visual analog scale allows effective measurement of preoperative anxiety and detection of patients' anesthetic concerns. *Anesth Analg*, 2000; 90:706-12.
11. Caumo, W.; Schmidt, A. P.; Schneider, C. N ; et al. Risk factors for postoperative anxiety in adults. *Anaesthesia*. 56(8):720-728, August 2001.
12. Caumo W, Broenstrup JC, Fialho L, et al. Risk factors for postoperative anxiety in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44: 782-9
13. McCleane GJ, Cooper R. The nature of pre-operative anxiety. *Anaesthesia* 1990; 45:153-55.
14. Bushby KMD. Recent advances in understanding muscular dystrophy. *Arch Dis Child* 1992; 62:1310-2.
15. Kiecolt-Glaser JK, Page G, Marucha P, et al. Psychological influences on surgical recovery. *Am Psychologist* 1998;53:1209-18.
16. Johnson M, Vogele C. Benefits of psychological preparation for surgery: a meta-analysis. *Ann Behav Med* 1993;15:245-56.
17. Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 1990;73:308-27.
18. White PF. Pharmacological and clinical aspects of preoperative medication. *Anesth Analg* 1986;65:963-74.
19. Kain ZN, Mayers LC, Bell C, et al. Premedication in the United States: a status report. *Anesth Analg* 1997;84:427-32.
20. Janis IL. *Psychological stress: psychoanalytic and behavioral studies of surgical patients*. New York: Wiley, 1958:1-40.
21. Ray C, Fitzgibbon G. Stress arousal and coping with surgery. *Psychol Med* 1981;11:741-6.
22. Cohen F, Lazarus RS. Active coping processes, coping dispositions, and recovery from surgery. *Psychol Med* 1973;35:375-89.
23. Pick B, Molloy A, Hinds S, et al. Post-operative fatigue following coronary bypass surgery: relationship to emotional state and to the catecholamine response to surgery. *J Psychosom Res* 1994;38:599-607.
24. Bushby KMD. Recent advances in understanding muscular dystrophy. *Arch Dis Child* 1992; 62:1310-2.
25. Rovatti LC et al. Benzodiazepine and their antagonists interfere with opioid-dependent stress-induced analgesia. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1990; 36, 123-126.
26. Baughman V, Becher GL, Ryan CM, et. Al. Effectiveness of triazolam, diazepam, and placebo as preanesthetic medications. *Anesthesiology* 1989; 71:196-200.
27. Kanto J. Benzodiazepines as oral premedicants. *Br J Anaesth* 1981;53:1179-87.
28. Caumo<sup>d</sup> W, Schmidt AP, Schneider CN, et al. Effect of preoperative anxiolysis on postoperative pain response in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Anaesthesia* 2002; 57:740-6.
29. Kain ZN, Sevarino FB, Rinder C, et. Al. Preoperative anxiety anxiolysis and postoperative recovery in women undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 2001; 94:415-22.
30. Rosland JH and Hole K. Benzodiazepine induced antagonism of opioid antnociception may be abolished by spinalization or blockade of the benzodiazepine receptor. *Pharmacol. Biochem. Behav* 1990; 37: 505-509,.
31. Rovatti LC et al. Benzodiazepine and their antagonists interfere with opioid-dependent stress-induced analgesia.

- Pharmacol. Biochem. Behav.* 1990; 36, 123-126.
32. Rady JJ and Fugimoto JM. Dynorphin A (1-17) mediates midazolam antagonism of morphine antinociception in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1993; 46: 331-339.
  33. Gear RW, Miaskowski C, Heller PH, et al. Benzodiazepine mediated antagonism of opioid analgesia. *Pain* 1997;71:25-9.
  34. Niv D, Davidovich S, Geller E, et al. Analgesic and hyperalgesic effects of midazolam: dependence on route of administration. *Anesth Analg* 1998;67:1169-73.
  35. Carabine UA, Wright PMC, Moore J. Preanaesthetic medication with clonidine. A dose response study. *Br J Anaesth* 1991; 67:79-83.
  36. Ghingone M, Noel C, Calvillo O, et al.. Anesthesia for opthalmic surgery in the elderly. He effects of clonidine on intreocular pressure, perioperative hemodynamics and anesthetic requirement. *Anesthesiology*, 1988; 68:707-716.
  37. Mikawa K, Maekawa N, Nishina K et al. Efficacy of oral clonidine premedication in children *Anesthesiology*, 1993; 79:926-931.
  38. Pouttu J, Schienin B, Roseberg PH et al. Oral premedication with clonidine. Effects of stress response
  39. Hidalgo MPL, Auzani JAS, Rumpel LC, et al. The clinical effect of small oral clonidine doses on perioperative outcomes in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2005; 100: 795-802.
  40. Caumo W, Torres F, Moreira Jr NL, et al . Effects of preoperative melatonin on postoperative outcomes in patients undergoing abdominal hysterectomy. *In press*, 2006.
  41. Kehlet H. *Modification of response to surgery by neural blockade: clinical implications*. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, eds. *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain*. Philadelphia: Lippincott, 1998:129-75.
  42. Rodegers A, Walker N, Chung S, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anesthesia: results from an overview of randomized trials. *BMJ* 2000;321:1493-504.
  43. Rigg JR, Jamrozik K, Myules OS, et al. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomized trial. *Lancet* 2002;359:1276-82.
  44. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative suystemat5ic review of preemptive analgesia for acute postoperative pain relief – the role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002;45:795-804.
  45. Kehlet H, Dahi JB. Anesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003;362:1921-28.
  46. Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth* 2001;87:88-89.
  47. Filipovic M, Jeger R, Probst C, et al. Heart rate variability and cardiac troponin I are incremental and independent predictors of one-year all-cause mortality after major noncardiac surgery in patients at risk of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1767-76.
  48. Bonnet F, Marret E. Influence of anaesthetic and analgesia techniques on outcomes after surgery. *Br J Anaesth* 2005;965:52-8.
  49. Urwin SC, Parker MJ, Griffiths R. General versus regional anaeshtesia for hip fracture surgery: meta-analysis of randmozide trials. *Br J Anaesth* 2000;84:450-5.
  50. Senturk KM, Ozcan PE, Talu GK, et al. The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 2001;94:11-5.
  51. Kehlet H, Jensens TS, Woolf CJ. Persistent surgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367:1618-25

