



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Thomas Rolf Erdmann

**Eficácia da analgesia pós-operatória com duloxetina na dor pós-colectomia:
ensaio clínico, randomizado, controlado e duplamente encoberto**

Florianópolis
2022

Thomas Rolf Erdmann

**Eficácia da analgesia pós-operatória com duloxetina na dor pós-colectomia:
ensaio clínico, randomizado, controlado e duplamente encoberto**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa
Catarina para a obtenção do título de Doutor em Ciências
Médicas
Orientador: Prof. Getúlio Rodrigues de Oliveira F.º, Dr.

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Erdmann, Thomas Rolf

Eficácia da analgesia pós-operatória com duloxetina na dor pós-colectomia : estudo prospectivo, randomizado, duplo cego e placebo controlado / Thomas Rolf Erdmann ; orientador, Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho, 2022.
68 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas-Novos, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Ciências Médicas-Novos. 2. Colectomia. 3. Dor pós-operatória. 4. Duloxetina. 5. Anestesiologia. I. Oliveira Filho, Getúlio Rodrigues de. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas-Novos. III. Título.

Thomas Rolf Erdmann

**Eficácia da analgesia pós-operatória com duloxetina na dor pós-colectomia:
ensaio clínico, randomizado, controlado e duplamente encoberto**

O presente trabalho em nível de doutorado foi avaliado e aprovado por banca
examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. José Mauro dos Santos, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Guilherme Antônio Moreira de Barros, Dr.
Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp

Prof.(a) Ana Maria Menezes Caetano, Dr.(a)
Universidade Federal de Pernambuco

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi
julgado adequado para obtenção do título de doutor em Ciências Médicas

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho, Dr.
Orientador

Florianópolis, 2022.

Este trabalho é dedicado a todos que contribuíram direta ou indiretamente à sua produção.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos pacientes, aos médicos, aos gestores e aos demais funcionários do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina que contribuíram em menor ou maior parte à execução desta pesquisa.

Aos professores e aos colegas do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina, que colaboraram com as ideias e com meu crescimento pessoal e profissional.

Aos colegas do Serviço de Coloproctologia e do Serviço de Anestesiologia, pela compreensão e apoio durante a execução da pesquisa.

Ao colega Marlus Tavares Gerber, pelo esforço dispendido nesta pesquisa.

Ao meu tio Fernando Lorenzini (*in memoriam*), meu professor de urologia, parceiro nas primeiras pesquisas e amigo para todas as horas que me acolheu durante a faculdade na Universidade Federal do Paraná.

Aos meus pais Alacoque Lorenzini Erdmann e Rolf Hermann Erdmann, minhas referências na vida, que me incentivaram a trilhar a área acadêmica.

À minha irmã Anne Gabrielle Erdmann, por ser minha eterna guia.

À minha esposa Andrea Carro Erdmann, pela paciência, compreensão, dedicação e companheirismo empreendido na vida pessoal e profissional.

Aos meus filhos Bettina Carro Erdmann e Mathias Carro Erdmann, minhas doses diárias de estímulo.

AGRADECIMENTO ESPECIAL ao meu orientador, **Prof. Dr. Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho**, que me acolheu como um filho ao longo desta pós-graduação, assim como nas outras que a antecederam.

Texto da Epígrafe. Citação relativa ao tema do trabalho. É opcional. A epígrafe pode também aparecer na abertura de cada seção ou capítulo. Deve ser elaborada de acordo com a NBR 10520. (SOBRENOME do autor da epígrafe, ano)

RESUMO

Ensaio clínico de tratamento, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo que objetivou verificar a eficácia do uso perioperatório da duloxetina na analgesia pós-operatória em pacientes submetidos à colectomia sob anestesia geral, através do consumo de morfina pós-operatória registrado pela bomba de analgesia controlada pelo paciente, avaliação da dor pela escala visual analógica e efeitos colaterais em 60 pacientes com idade entre 18 e 85 anos distribuídos igualmente entre grupo duloxetina e grupo placebo. Teve como hipótese que o uso de duloxetina 60 mg duas horas antes e 24 horas após colectomia diminui o consumo pós-operatório de morfina. A literatura consultada permitiu inferir que o uso de duloxetina para o tratamento de dor aguda pós-operatória pode ser promissor e que não há estudo sobre o uso da duloxetina perioperatória para controle da dor após colectomia. A coleta de dados ocorreu entre 05/12/2019 e 30/09/2021 no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina. Houve a perda de seguimento de um paciente no grupo placebo. A prevalência de dados sociodemográficos foi semelhante entre os grupos, com média de idade (anos) de 62,73 (duloxetina) e 56,93 (placebo), $p = 0,09$; índice de massa corporal (kg/m^2) de 25,73 (duloxetina) e 25,00 (placebo), $p = 0,56$; e maioria autodeclarada como gênero masculino (52,5%; $p = 0,80$), não tabagista (83,1%; $p = 0,30$), com ensino primário completo (16,9%; $p = 0,42$). O estado físico de 36 pacientes (61,0%) foi classificado como portador de doença sistêmica sem limitação funcional (20 no grupo duloxetina e 16 no grupo placebo; $p = 0,05$). 52 pacientes (88,1%) possuíam diagnóstico de câncer (26 pacientes por grupo; $p \geq 0,05$). Dor prévia foi referida por 20 pacientes do grupo duloxetina (33,9%) e 22 do grupo placebo (37,3%); $p = 0,57$. A incisão cirúrgica infraumbilical foi realizada de forma isolada em 31 pacientes (52,5%; $p = 0,07$). Os pacientes do grupo duloxetina registraram menor consumo de morfina limitado às primeiras duas horas pós-operatórias ($p = 0,04$). Não houve diferença entre os grupos no consumo total de morfina durante as primeiras 24h ($p = 0,08$) e 48h ($p = 0,39$) pós-operatórias. A dor em repouso e em movimento foi semelhante entre o grupo duloxetina e o grupo placebo na admissão da sala de recuperação pós-anestésica e nos tempos seis horas, 24 horas e 48 horas após a cirurgia. O grupo duloxetina apresentou maiores escores na escala de Ramsay após seis horas do término da anestesia ($p = 0,03$) em relação ao grupo placebo. Houve menos prurido com o uso perioperatório de duloxetina durante as primeiras 48h pós-operatórias em relação ao uso de placebo ($p = 0,02$). Não houve diferença na incidência de náuseas, vômitos, boca seca, cefaleia, tontura e distúrbio visual entre os grupos. Confirmou-se a hipótese nula. O uso de duloxetina não alterou o consumo total de morfina e prolongou a recuperação da consciência após cirurgias colônicas maiores. O uso perioperatório de duloxetina não alterou os escores pós-operatórios de dor. Nesta amostra, a duloxetina diminuiu a incidência de prurido pós-operatório.

Palavras-chave: colectomia; dor pós-operatória; duloxetina; morfina; opioide; ensaio clínico; anestesiologia.

ABSTRACT

A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of treatment that aimed to verify the efficacy of perioperative use of duloxetine in postoperative analgesia in patients undergoing colectomy under general anesthesia, through the postoperative morphine consumption recorded by the patient controlled analgesia pump (PCA), pain assessment by visual analog scale (VAS) and side effects in 60 patients aged between 18 and 85 years equally distributed between duloxetine and placebo groups. It was hypothesized that the use of duloxetine 60 mg two hours before and 24 hours after colectomy decreases postoperative morphine consumption. The consulted literature allowed us to infer that the use of duloxetine for the treatment of acute postoperative pain may be promising and that there is no study on the use of perioperative duloxetine to control pain after colectomy. Data collection took place between 12/05/2019 and 09/30/2021 at the University Hospital of the Federal University of Santa Catarina. One patient in the placebo group was lost to follow-up. The prevalence of sociodemographic data was similar between the groups, with a mean age (years) of 62.73 (duloxetine) and 56.93 (placebo), $p = 0.09$; body mass index (kg/m²) of 25.73 (duloxetine) and 25.00 (placebo), $p = 0.56$; and the majority self-declared as male (52.5%; $p = 0.80$), non-smokers (83.1%; $p = 0.30$), with complete primary education (16.9%; $p = 0.42$). The physical status of 36 patients (61.0%) was classified as having a systemic disease without functional limitation (20 in the duloxetine group and 16 in the placebo group; $p = 0.05$). 52 patients (88.1%) were diagnosed with cancer (26 patients per group; $p \geq 0.05$). Previous pain was reported by 20 patients in the duloxetine group (33.9%) and 22 in the placebo group (37.3%); $p = 0.57$. The infraumbilical surgical incision was performed alone in 31 patients (52.5%; $p = 0.07$). Patients in the duloxetine group had lower morphine consumption during the first two postoperative hours ($p = 0.04$). There was no difference in total morphine consumption during the first 24 h ($p = 0.08$) and 48 h ($p = 0.39$) postoperatively between the groups. Pain at rest and on movement was similar between the duloxetine group and the placebo group on admission to the post-anesthesia care unit and at six hours, 24 hours and 48 hours after surgery. The duloxetine group had higher scores on the Ramsay scale six hours after the end of anesthesia ($p = 0.03$) compared to the placebo group. There was less pruritus with the perioperative use of duloxetine during the first 48 h postoperatively compared to the use of placebo ($p = 0.02$). There was no difference in the incidence of nausea, vomiting, dry mouth, headache, dizziness and visual disturbance between the groups. The null hypothesis was confirmed. The use of duloxetine did not change total morphine consumption and prolonged recovery of consciousness after major colonic surgery. Perioperative use of duloxetine did not change postoperative pain scores. In this sample, duloxetine decreased the incidence of postoperative pruritus.

Keywords: colectomy; postoperative pain; duloxetine; morphine; opioid; clinical trial; anesthesiology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Sistema de bomba de seringa de infusão Perfusor® Space acoplado ao Kit Space PCA.....	30
Figura 2 – Fluxograma do estudo.....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos dos participantes do estudo por grupo.....	34
Tabela 2 – Distribuição dos pacientes, segundo o gênero e o grupo.....	34
Tabela 3 – Distribuição dos pacientes, segundo o grupo e o grau de escolaridade.....	35
Tabela 4 – Distribuição das comorbidades dos pacientes.....	35
Tabela 5 – Distribuição dos pacientes, segundo o consumo de tabaco e o grupo.....	36
Tabela 6 – Distribuição dos pacientes, segundo a classificação da <i>American Society of Anesthesiologists</i> (ASA) e o grupo.....	36
Tabela 7 – Distribuição dos sintomas dos pacientes.....	37
Tabela 8 – Distribuição dos pacientes, segundo o tipo de incisão e o grupo.....	37
Tabela 9 – Comparação intergrupos do consumo transoperatório de fentanil.....	38
Tabela 10 – Incidência de náusea ou vômito.....	38
Tabela 11 – Incidência de efeitos colaterais.....	39
Tabela 12 – Comparação do escore de sedação dos participantes.....	40
Tabela 13 – Comparação do consumo de morfina pelos participantes.....	41
Tabela 14 – Comparação do grau de dor em repouso.....	41
Tabela 15 – Comparação do grau de dor dinâmica.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs – Anti-inflamatórios não esteroidais

ASA – *American Society of Anesthesiologists*

cm – Centímetro

DP – Desvio-Padrão

EV – Endovenosa

EVA – Escala Visual Analógica

FDA – *Food and Drug Administration*

h – Horas

HU-UFSC – Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina

g - Grama

IMC – Índice de Massa Corpórea

kg – Quilograma

m – Metro

m² – Metro-Quadrado

µg - Micrograma

mg - Miligrama

ml - Mililitro

PCA – *Patient-Controlled Analgesia* (Analgesia Controlada Pelo Paciente)

PO – Pós-Operatório

SC – Via Subcutânea

SF – Solução salina 0,9%

SNC – Sistema Nervoso Central

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

SRPA – Sala de Recuperação Pós-Anestésica

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1	REFERENCIAL TEÓRICO	15
2	INTRODUÇÃO.....	22
2.1	HIPÓTESE	23
2.1.1	Hipótese nula	23
2.1.2	Hipótese alternativa.....	24
3	OBJETIVOS	25
3.1	OBJETIVO PRIMÁRIO.....	25
3.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	25
4	MÉTODO	26
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	26
4.2	ASPECTOS ÉTICOS	26
4.3	PARTICIPANTES.....	26
4.3.1	Critérios de inclusão	26
4.3.2	Critérios de exclusão.....	27
4.4	ALOCAÇÃO DOS PACIENTES NOS GRUPOS DO ESTUDO E OCULTAÇÃO DA ALOCAÇÃO	27
4.5	INTERVENÇÕES	27
4.5.1	Intervenção do estudo – administração das medicações	28
4.5.2	Procedimentos anestésicos	28
4.5.3	Procedimentos cirúrgicos	29
4.6	ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA	29
4.6.1	Analgesia controlada pelo paciente	30
4.7	COLETA DOS DADOS CLÍNICOS	31
4.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	31
4.9	CÁLCULO DA AMOSTRA	32
5	RESULTADOS	33

6	DISCUSSÃO	44
7	CONCLUSÃO.....	48
	REFERÊNCIAS.....	49
	APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	57
	APÊNDICE B – Protocolo para coleta de dados	61
	APÊNDICE C – Avaliação pós-operatória.....	62
	APÊNDICE D – Escala visual analógica da dor	63
	ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	64
	ANEXO B – Aprovação do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos	66

1 REFERENCIAL TEÓRICO

O progresso substancial na compreensão dos mecanismos da dor aguda levou a novos conceitos de tratamento. Um dos fatores envolvidos na dor pós-operatória é a liberação de produtos químicos nos tecidos já lesados, iniciando assim a hiperexcitabilidade medular, que perpetua e aumenta a dor pós-operatória (1,2).

A sensibilização dos neurônios do corno dorsal após lesão tecidual leva à hiperalgesia ou alodinia (3). Considera-se que este processo desempenha um papel fundamental na cronificação da dor após um estímulo nocivo (4,5). Estudos experimentais observaram que a duloxetina exerce efeito contra a hiperalgesia e a alodinia pela inibição de impulsos nervosos oriundos de estímulos nociceptivos (6,7).

A duloxetina é um inibidor seletivo da recaptação de serotonina e noradrenalina que tem sido utilizado para tratamento de depressão, distúrbios de ansiedade, neuropatia diabética e fibromialgia (6,8–10). Ela tem ação inibitória na dor de origem central provavelmente relacionada com a potencialização da atividade serotoninérgica e noradrenérgica no sistema nervoso central (SNC) (10–12). Tanto a serotonina quanto a noradrenalina têm ação neurotransmissora nas vias descendentes inibitórias de dor no sistema nervoso central (SNC), reduzindo a transmissão dos sinais de dor dos receptores localizados na periferia (13).

Existem diversos estudos mostrando a eficácia da duloxetina para tratamento da dor crônica, enquanto o número de estudos publicados no tratamento da dor aguda pós-operatória segue a mesma tendência (14–16).

Há várias razões pelas quais a duloxetina pode melhorar a qualidade de recuperação do período pós-cirúrgico: primeiro, a duloxetina parece ter efeitos analgésicos perioperatórios; além disso, como um inibidor da recaptação da serotonina-noradrenalina, é possível que o fármaco possa prevenir problemas emocionais transitórios que ocorrem durante o período perioperatório; por último, a combinação de menos dor e melhor estado emocional pode resultar em melhores escores de independência física e emocional após o procedimento cirúrgico (14,16–18).

A administração perioperatória de duloxetina tem sido associada ao menor consumo de opioides no período pós-operatório de histerectomia abdominal (14), cirurgias ginecológicas laparoscópicas (19,20), mastectomia (21), artroplastia de joelho (16,22), cirurgias em quadril (23,24) e cirurgias em coluna lombar (15,25,26), além de melhor qualidade na recuperação (14,24,27–29), adjuvância na analgesia pós-operatória (15), redução na incidência de efeitos

colaterais, como náuseas e vômitos (19,22) e boca seca (26), e preservação das funções cognitivas (30). A duloxetina associada ao etoricoxib, reduziu o consumo de opioide pós-operatório, sem efeitos colaterais significativos (25). Em estudos experimentais, animais tratados com duloxetina apresentaram redução da dor à incisão cirúrgica (31) e, isoladamente (32) ou em combinação com colágeno e/ou pregabalina (33), redução da intensidade de dor neuropática.

Wang *et al.* observaram a atividade bloqueadora em canais de sódio com duloxetina avaliada pela estimulação álgica do nervo ciático para o tratamento de dor aguda, com redução da alodinia e da hiperalgesia no 5º dia pós-operatório pela administração SC e intraperitoneal de duloxetina em um modelo de dor neuropática de ratos (31).

A maioria dos estudos randomizados e controlados que avaliaram o uso de duloxetina para analgesia pós-operatória foram realizados em pacientes ortopédicos. Em cirurgias da coluna vertebral, Attia e Mansour observaram redução significativa no consumo de morfina e dos escores de dor nas primeiras 48 horas do período pós-operatório, tempo mais prolongado para requerimento de morfina pelo paciente e menor incidência de náuseas e vômitos após laminectomias lombares (25). Govil *et al.* realizaram estudo em cirurgias de descompressão e/ou instrumentação da coluna vertebral para tratamento de estenose lombar do canal medular, com redução no consumo de morfina nas primeiras 24 horas pós-operatórias, retardo no requerimento da segunda e da terceira doses de analgésicos de resgate, redução nos escores numéricos de dor durante as primeiras 48 horas pós-operatórias e menor tempo necessário para deambulação. Entretanto, houve aumento de episódios de náuseas e vômitos e boca seca entre os pacientes que receberam duloxetina (26). Em cirurgias de artrodese lombar, Bedin *et al.* observaram redução no consumo de fentanil período perioperatório e nas primeiras 24 horas e 48 horas pós-operatórias (34). Em cirurgias de hérnia discal, Altiparmak, Güzel e Demirbilek observaram redução nos escores de escalas visuais analógicas de dor durante as primeiras 48 horas pós-operatórias, atraso na solicitação resgate analgésico pelo paciente, maior duração da analgesia de resgate e maior redução nas funções cognitivas pós-operatórias ao uso de duloxetina em relação ao placebo (35).

Os estudos em cirurgias de joelho receberam administração prolongada de duloxetina com resultados a curto e longo prazo. YaDeau *et al.* compararam a analgesia pós-operatória com o uso de duloxetina 60 mg ao dia por 15 dias, administrada a partir da data das cirurgias de artroplastia de joelho, em relação a placebo e observaram redução no consumo de opioides

desde as primeiras 24 horas até 6 semanas pós-operatórias (22). Koh *et al.* observaram redução nos escores da escala visual analógica da dor em 2 semanas, 6 semanas e 12 semanas após artroplastias de joelho, tanto para dor em repouso, dor à deambulação ou dor noturna, nos pacientes que receberam 30 mg ao dia desde a véspera até 6 semanas após a cirurgia (29). Kim *et al.* aferiram menores temperaturas em feridas operatórias de artroplastias totais de joelho após 2 semanas, 6 semanas e 12 semanas em pacientes que receberam duloxetina 30 mg ao dia por 2 semanas antes até 8 semanas após a cirurgia (36). Segundo outro estudo de Kim *et al.*, o uso diário de duloxetina 30 mg da primeira à sétima semana após artroplastia total de joelho mostrou benefícios algícos semelhantes a opioides pelos escores da escala visual analógica da dor em pacientes avaliados nos períodos 6 semanas, 3 meses, 6 meses e 1 ano pós-operatórios, tanto para dor em repouso, dor à deambulação ou dor noturna, quando comparado a combinação dos opioides oxicodona/naloxona 10/5 mg (37).

Os estudos com o uso de duloxetina para analgesia pós-operatória em cirurgias do quadril corroboraram com os estudos em cirurgias de joelho. No estudo de El-Behairy *et al.*, houve redução significativa nos escores da escala visual analógica de dor e do consumo de morfina durante as primeiras 48 horas pós-operatórias e maior atraso para solicitação de analgesia de resgate entre os grupos duloxetina e placebo, sem diferença na incidência de efeitos colaterais (23). Segundo Li *et al.*, o grupo que recebeu duloxetina 60 mg diariamente por 2 dias antes até 14 dias após artroplastia total de quadril apresentou menor consumo de morfina em todos os tempos pós-operatórios avaliados (24 horas, 72 horas e 1 semana) e menores escores da escala visual analógica de dor em repouso e ao movimento as 3 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 1 semana e 3 semanas em relação ao placebo, sem diferença aos 3 meses (24).

Singh *et al.* compararam a dor em articulação temporomandibular após artrocentese com ou sem o uso de duloxetina 30 mg 2 vezes ao dia por 12 semanas pós-operatórias, em que observaram redução significativa na intensidade da dor nos tempos 4 semanas, 6 semanas e 12 semanas pós-operatórias, através de um instrumento de 7 questões auto-respondidas. O grupo que recebeu duloxetina também apresentou maior abertura bucal nos tempos 1 dia, 5 dias, 7 dias, 4 semanas, 6 semanas e 12 semanas pós-operatórios em relação ao grupo que não recebeu placebo, sem diferença na abertura bucal entre os grupos durante o período pré-operatório (38). Mostafa *et al.* compararam duloxetina a placebo para tratamento da dor induzida por succinilcolina em pacientes submetidos a microcirurgia de laringe através de um escore de mialgia de 4 pontos aplicado 24 horas após o procedimento. O grupo duloxetina apresentou

menor incidência de dor, gravidade da dor e consumo total de analgésico de resgate e maior tempo para primeira requisição de analgésico de resgate, apesar de maior grau de sedação em relação ao grupo placebo (39).

Estudo em cirurgias de histerectomia usaram a duloxetina para analgesia em tratamento de dor aguda pós-operatória com componente visceral, sem se restringir à dor esquelética. Castro-Alves *et al.* compararam a analgesia pós-operatória com o uso de duloxetina 60 mg 2 horas antes e 24 horas após histerectomias abdominais por via convencional, sob anestesia por bloqueio subaracnóideo, em relação a placebo. Após 24 horas pós-operatórias, o grupo duloxetina apresentou menores escores da escala numérica de dor em repouso e ao reflexo de tosse, menor consumo de opioide e maiores escores de qualidade de recuperação, através das dimensões: conforto físico, independência física, dor, status emocional e escore global (14). Outros estudos em histerectomias não observaram benefícios significativos ao uso de duloxetina quanto ao consumo de opioides (27,40,41) e tempo de internação (27,40), apesar de Sattari *et al.* demonstrarem menores escores da escala visual analógica de dor em pacientes que receberam duloxetina em comparação a placebo (27). Sattari *et al.* corroboraram com o estudo de Castro-Alves *et al.* quanto aos maiores escores de qualidade de recuperação no grupo duloxetina em comparação ao grupo placebo (14,27), o que não foi evidenciado pelo estudo com histerectomias laparoscópicas de Takmaz *et al.* (40). Bastanagh *et al.* observaram maior incidência de náuseas e vômitos no grupo duloxetina (41), ao contrário dos demais (14,27).

Estudos em cirurgias ginecológicas laparoscópicas mostraram resultados promissores para o uso de duloxetina na analgesia pós-operatória. Os resultados foram concordantes e significativos quanto ao menor consumo de opioide pós-operatório, maior tempo para administração de analgesia de resgate, maior grau de satisfação do paciente, maior grau de sedação e menores escores na escala visual analógica de dor nas primeiras horas pós-operatórias para o grupo duloxetina em comparação ao grupo placebo (19,20). Segundo Kassim *et al.*, houve redução significativa na incidência de náuseas e vômitos com o uso de duloxetina (19).

Os estudos sobre uso de duloxetina para analgesia pós-mastectomia apresentaram resultados discordantes. Nasr (2014) observou maior tempo para administração de analgesia de resgate, menor consumo de morfina nas primeiras 24 horas e 48 horas pós-operatórias e menores escores da escala visual analógica de dor por até 6 meses pós-operatórios no grupo que recebeu duloxetina 30 mg por 2 dias antes até 2 semanas após mastectomia radical em comparação ao grupo placebo (21). Mantay e colaboradores observaram menores escores

numéricos de dor 48 horas após mastectomia radical modificada e maior incidência de tontura e boca seca no grupo que recebeu duloxetina 60 mg desde a véspera até o sétimo dia pós-operatório em comparação ao grupo placebo (42).

Hetta *et al.* realizaram estudo com objetivo de otimizar a dose de duloxetina para analgesia nas primeiras 24 horas pós-operatórias de mastectomias radicais modificadas. Os pacientes foram divididos em 4 grupos que receberam placebo, duloxetina 30 mg, duloxetina 60 mg ou duloxetina 90 mg, 2 horas antes do procedimento em dose única. Observaram-se maiores escores de qualidade de recuperação, menores escores da escala visual analógica de dor nas primeiras 8 horas pós-operatórias e menor consumo de morfina nos grupos que receberam duloxetina 60 mg ou 90 mg, em comparação aos grupos que receberam placebo ou duloxetina 30 mg, sem diferença na comparação dentro dos pares de doses. O grupo que recebeu duloxetina 90 mg apresentou maior tempo para alta da sala de recuperação anestésica, maior grau de sedação e maior incidência de vômitos pós-operatórios em comparação aos demais grupos, o que permitiu inferir haver melhor risco-benefício na utilização de duloxetina na dosagem diária de 60 mg em relação às dosagens avaliadas (28).

Zorrilla-Vaca *et al.* observaram redução do consumo de opioide durante as primeiras 48h pós-operatórias, redução da dor entre 4h e 48h pós-operatórias e redução da incidência de náuseas e vômitos com diferentes esquemas de administração de duloxetina comparado com placebo em metanálise que avaliou a eficácia perioperatória da duloxetina com 574 pacientes de 9 estudos submetidos a cirurgias ginecológicas, cirurgias espinhais ou artroplastia de joelho (43). Oliveira Filho *et al.* realizaram metanálise com 13 estudos de cirurgias ortopédicas, cirurgias ginecológicas e cirurgias mamárias para quantificar os efeitos da duloxetina durante as primeiras 48h pós-operatórias, em que observaram redução do consumo de opioide, redução da dor em repouso entre 6h e 48h, redução da dor em movimento em 24h e redução da incidência de náuseas e vômitos com diferentes esquemas de administração de duloxetina comparado com placebo, sem impactos na incidência de outros efeitos adversos (44). Schnabel *et al.* analisaram os resultados de 908 pacientes de 14 estudos submetidos a cirurgias ortopédicas, cirurgias ginecológicas ou cirurgias mamárias para avaliar os desfechos pós-operatórios com o uso de inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina, em que observaram a redução da dor em repouso em 24h e 48h pós-operatórias, redução da dor em movimento em 24h pós-operatórias, redução do consumo de morfina nas primeiras 48h pós-operatórias e maior incidência de tontura pelos grupos que receberam duloxetina com diferentes esquemas de administração e associações comparados aos que receberam placebo (45). Branton

et al. analisaram 5 estudos em que foram administrados duloxetina 60 mg a 314 pacientes no período perioperatório de cirurgias ortopédicas para avaliar a dor pós-operatória, com menor consumo de opioide nas primeiras 48h pelos pacientes que receberam duloxetina em comparação a placebo (46). Wang *et al.* analisaram os resultados de 2197 pacientes de 24 estudos submetidos a cirurgias ortopédicas, cirurgias cardíacas, neurocirurgias ou cirurgias dentárias para avaliar os efeitos do uso de medicamentos inibidores seletivos da recaptção de serotonina e medicamentos inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina como adjuvantes na dor pós-operatória, em que observaram a redução da dor pós-operatória de 6h a 6 meses pela escala visual analógica, redução do consumo de opioide nas primeiras 48h pós-operatórias e maior satisfação dos pacientes com o uso dessas medicações comparados aos que receberam placebo (13). A evidência dos resultados no tratamento de dor aguda pós-operatória com duloxetina carece de novos estudos para ampliação dos resultados e redução de vieses das metanálises (13,43–46).

A colectomia consiste na ressecção de parte ou todo o intestino grosso (cólon) do paciente com possibilidade de confecção de colostomia ou ileostomia. As técnicas de acesso empregadas são a via aberta, com incisão mediana supraumbilical, mediana infraumbilical, perineal ou combinadas, e a via laparoscópica, com incisões menores e necessidade de insuflação da cavidade abdominal com CO₂. A colectomia pode ser total (ressecção de todo o cólon), parcial ou subtotal (ressecção de parte do cólon), hemicolectomia (ressecção da metade direita ou esquerda do cólon), proctocolectomia (ressecção do cólon e do reto) ou retossigmoidectomia (ressecção do reto e sigmoide). A amputação completa do reto e ânus com linfadenectomia pode ser necessária em casos de tumores muito baixos com invasão do esfíncter anal (47).

A dor somática pós-operatória ocorre através de estímulos nociceptivos reconhecidos por nociceptores localizados em tecidos do sistema musculoesquelético, como a pele e musculatura da parede abdominal, e se caracteriza por determinado tipo de dor restrita a uma área (48). A dor visceral resulta da ativação de nociceptores de órgãos internos por um estímulo como inflamação, distensão ou hipóxia, que provoca dor difusa com irradiação para estruturas esqueléticas indiretamente envolvidas. A dor visceral é acompanhada de reflexos motores e autonômicos, que resultam em vômitos, sudorese, palpitação, entre outras manifestações físicas e emocionais debilitantes ao indivíduo (49), com necessidade de menor estímulo doloroso para atingir um mesmo desconforto de dor somática (50). No caso do intestino, há cinco terminações

nervosas distintas na parede intestinal que explicam a sensibilidade deste órgão: as terminações laminares intraganglionares, as terminações mucosas, as terminações músculo-mucosas, as terminações intramusculares e as terminações vasculares (51).

A dor aguda pós-operatória, quando não tratada, provoca efeitos adversos cardiovasculares, como taquicardia, hipertensão, aumento do consumo miocárdico de oxigênio e tromboembolia; respiratórios, como redução dos volumes pulmonares, retenção de escarro, infecção e hipoxemia; gastrointestinais, como diminuição da motilidade gastrointestinal, náusea, vômitos e constipação; genitourinário, como retenção urinária; distúrbios endócrino-metabólicos, como hiperglicemia, má cicatrização de ferida operatória e desgaste muscular; psicológicos, como ansiedade e privação de sono; e de cronificação da dor por sensibilização central (52,53). Estudos retrospectivos em colectomias abertas avaliaram os riscos relacionados às técnicas anestésicas, em que a anestesia geral combinada com bloqueio anestésico em neuroeixo comparada à anestesia geral sem bloqueio reduziu o risco para tromboembolismo e eventos cerebrovasculares (54); manteve o risco para fístulas anastomóticas (55), infecções em ferida operatória, pneumonia e necessidade de ventilação mecânica (54); e aumentou o risco para alterações hemodinâmicas (hipotensão e hipertensão) (56), alterações respiratórias (hipóxia e hipercapnia) (56), infarto agudo do miocárdio, infecção do trato urinário, íleo paralítico, necessidade de transfusão sanguínea e admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (54).

De Roo *et al.* realizaram estudo com 7265 pacientes submetidos a colectomias eletivas e observaram que a analgesia multimodal foi fator independente para menor tempo de internação, quando comparada ao uso de opioides isoladamente; AINEs e opioides orais foram associados a menor tempo de internação e analgesia peridural/raquianestesia e opioides endovenosos a maior tempo de internação (57). Ge *et al.* observaram menor consumo de morfina e menores escores da escala visual analógica durante o primeiro dia pós-operatório no grupo que recebeu o $\alpha 2$ -agonista dexmedetomidina em comparação ao grupo que recebeu placebo durante anestesia geral venosa total para colectomias abdominais (58). Outras estratégias foram empregadas na busca de opções que permitam analgesia no período pós-operatório de colectomias abertas com supressão de riscos e efeitos colaterais, como: o uso de nefopam combinado com paracetamol, sem benefícios (59); e a associação de cetamina em infusão contínua no período perioperatório, que reduziu o consumo de morfina apenas após 48 horas de uso (60).

A literatura permite inferir que o uso de duloxetina para o tratamento de dor aguda pós-operatória pode ser promissor. Todavia, não há estudo sobre o uso da duloxetina perioperatória para controle da dor após colectomia.

2 INTRODUÇÃO

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) define a dor como uma “experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual ou potencial” debilitante que traz prejuízos a rotina diária de um indivíduo e seu meio (61). A dor nociceptiva ocorre pela ativação de nociceptores por algum estímulo nocivo, como em inflamação, distensão ou hipóxia, de origem no tecido musculoesquelético (dor somática) ou em órgãos viscerais (dor visceral). A dor neuropática ocorre através do dano ou disfunção de nervos sensitivos do sistema nervoso, como no processo de cronificação de dor não tratada. A dor nociplástica ocorre pela ativação de nociceptores sem que haja estímulo nocivo, ou seja, pela alteração na percepção de dor pelo paciente. Entretanto, há ainda a dor mista, resultado da confluência de origens dolorosas diferentes (61).

A dor após colectomias possui como componentes principais o desconforto da incisão cirúrgica (62) e a disfunção gastrointestinal (63), principalmente de caráter nociceptivo e neuropático, que pode perdurar por dias a meses (63,64). A dor pós-operatória do tipo aguda, presente no período pós-operatório imediato, leva ao atraso na recuperação, no retorno ao trabalho, nas atividades diárias e aumenta os custos hospitalares (57). Por ter etiologia distinta, uma abordagem multimodal da analgesia é necessária para englobar toda a fisiopatologia da dor (65,66).

A analgesia multimodal utiliza duas ou mais modalidades de fármacos ou técnicas analgésicas para o gerenciamento da dor aguda com o objetivo de maximizar a analgesia e diminuir a ocorrência de efeitos colaterais (53,66). A abordagem mais utilizada na analgesia pós-operatória multimodal baseia-se principalmente na combinação de opioides, AINEs, analgésicos-antipiréticos, administração perioperatória de anestésicos locais, anestesia subaracnóidea, anestesia peridural, cetamina e agonistas de receptores adrenérgicos alfa-2 (65). Entretanto, estas medicações possuem relação com complicações e efeitos colaterais, como: os opioides com náuseas, vômitos, sedação excessiva, depressão respiratória, prurido, retenção urinária e retardo do estabelecimento da motilidade intestinal (67); os AINEs com efeitos

gastrointestinais adversos, aumento da ocorrência de sangramento e insuficiência renal (68,69); as técnicas de intervenção, como a analgesia em neuroeixo, com o risco de hipotensão e risco de toxicidade de anestésicos locais (70,71); a cetamina com os efeitos psicomiméticos (72); e os agonistas de receptores adrenérgicos alfa-2 com hipotensão, bradicardia e disfunção cognitiva pós-operatória (73,74). Os efeitos adversos com o uso de duloxetina são incomuns no tratamento agudo, sendo geralmente encontrados após uso crônico e desaparecem após algumas semanas (6,8,75).

A duloxetina administrada por via oral atinge o pico plasmático em seis horas e possui meia-vida de 12 horas, com retardo de seis a 10 horas nas concentrações plasmáticas em caso de ingestão de alimentos. A duloxetina tem alta afinidade às proteínas (> 90% de ligação proteica), principalmente à albumina e à alfa-1 glicoproteína ácida. As principais vias de biotransformação para duloxetina são através da oxidação do anel naftil, seguida pela conjugação e posterior oxidação. Os metabólitos circulantes são farmacologicamente inativos, com excreção urinária (72%) e fecal (19%) (8,10). Dados os parâmetros farmacocinéticos, a administração de duloxetina por via oral duas horas antes de colectomias, seguida de nova dose após 24 horas, compreende concentrações plasmáticas seguras durante 48 horas de efeito do fármaco.

O uso da duloxetina na abordagem multimodal para diminuição da dor aguda pós-operatória em colectomias ainda não foi estudado. Trata-se de um fármaco com ação comprovadamente eficaz na redução da dor de doenças crônicas. A intenção de avaliar se a administração perioperatória da duloxetina poderia diminuir a necessidade analgésica para o tratamento da dor aguda pós-colectomia permitiria implementar uma conduta eficaz para diminuir custos hospitalares e otimizar a recuperação e qualidade de vida dos pacientes submetidos a esse tipo de procedimento.

Este estudo visou quantificar a eficácia da analgesia pós-operatória com o uso de duloxetina 60 mg duas horas antes e 24 horas após a cirurgia em relação ao uso de placebo em pacientes submetidos a colectomia abdominal sob anestesia geral.

2.1 HIPÓTESE

2.1.1 Hipótese nula

Pacientes que recebem duloxetina 60 mg duas horas antes e 24 horas após colectomia abdominal sob anestesia geral consomem quantidade equivalente de morfina pós-operatória em relação aos pacientes que recebem placebo.

2.1.2 Hipótese alternativa

Pacientes que recebem duloxetina 60 mg duas horas antes e 24 horas após colectomia abdominal sob anestesia geral consomem menor quantidade de morfina pós-operatória em relação aos pacientes que recebem placebo.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Comparar o consumo pós-operatório de morfina com o uso de duloxetina ou placebo em pacientes submetidos a colectomias sob anestesia geral.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Comparar os escores de uma escala analógica visual de dor em repouso e em movimento entre pacientes submetidos a colectomias sob anestesia geral que receberam duloxetina ou placebo. Comparar a incidência de efeitos colaterais com o uso de duloxetina entre pacientes submetidos a colectomias sob anestesia geral que receberam duloxetina ou placebo.

4 MÉTODO

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de ensaio clínico de tratamento, prospectivo, randomizado, controlado com placebo, duplo-cego, paralelo, com dois braços, em pacientes submetidos a colectomia sob anestesia geral.

4.2 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, sob o parecer nº 3.293.352, em 29 de abril de 2019, CAAE – 04031718.4.0000.0121 (Anexo A) e pelo Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (Anexo B). Os participantes que concordaram em participar do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) em obediência à resolução nº 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (Apêndice A).

4.3 PARTICIPANTES

Entre 05 de dezembro de 2019 e 30 de setembro de 2021, 60 pacientes foram submetidos a colectomias no HU-UFSC. Os pacientes selecionados foram expostos aos critérios de inclusão e exclusão e incluídos após aceite de convite a participar do estudo através do TCLE.

4.3.1 Critérios de inclusão

Pacientes ASA I, II e III (76), idade entre 18 e 85 anos, de ambos sexos, submetidos a colectomia eletiva por via aberta sob anestesia geral, que permitirem a utilização de seus dados para as atividades de pesquisa a partir da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.3.2 Critérios de exclusão

Cirurgia de urgência ou emergência; portadores de insuficiência renal, hepática ou coagulopatias; gestantes ou puérperas; portadores de doença psiquiátrica, distúrbios cognitivos ou neurológicos; histórico de uso de analgésicos ou medicações com efeito no SNC nos três dias antecedentes ao procedimento cirúrgico; histórico de abuso de drogas ou álcool; antecedente de dor crônica ou ingestão diária de opioides; não cooperativos ou legalmente incapazes; recusa ou contraindicação à realização de algum procedimento proposto; histórico de alergia conhecida à duloxetina ou a outros fármacos utilizados no estudo.

4.4 ALOCAÇÃO DOS PACIENTES NOS GRUPOS DO ESTUDO E OCULTAÇÃO DA ALOCAÇÃO

A alocação aleatória dos pacientes nos grupos de estudo (randomização) foi realizada por pesquisador independente que não participou da anestesia, da cirurgia ou da coleta de dados. A alocação foi realizada por geração de números pseudoaleatórios gerados eletronicamente utilizando programa específico, disponível em www.randomization.com. Os 60 casos previstos foram alocados na razão de 1:1 aos grupos duloxetina (n = 30) e placebo (n = 30) em blocos de seis casos por bloco.

A lista foi ordenada em ordem ascendente, correspondendo à entrada dos pacientes no estudo e um farmacêutico distribuiu as cápsulas em duplas de mesma composição, com 60 mg de duloxetina ou 500 mg de amido de milho por cápsula em envelope lacrado numerado conforme a lista de alocação aleatória. Um envelope correspondendo ao número sequencial de entrada do paciente no estudo foi fornecido à enfermeira da unidade de internação após a admissão do paciente, na véspera da cirurgia para administração conforme prescrição realizada no prontuário do paciente, onde as cápsulas foram tratadas como “fármaco de estudo”. A alocação dos pacientes aos grupos foi descoberta após o término da coleta de dados, durante as análises estatísticas.

4.5 INTERVENÇÕES

Os pacientes internaram no HU-UFSC, no mínimo, dois dias antes do procedimento e permaneceram no hospital por, pelo menos, uma semana após a cirurgia. Na alta hospitalar foi

emitida receita padronizada com sintomáticos e agendado retorno ambulatorial para reavaliação pós-operatória (PO), com orientação de procurar a emergência caso ocorresse alguma intercorrência nesse intervalo de tempo.

4.5.1 Intervenção do estudo – administração das medicações

De acordo com a randomização, os pacientes receberam placebo (500 mg de amido de milho) ou duloxetine (Velija®, Libbs, Brasil) de 60 mg, por via oral, duas horas antes da cirurgia e a mesma medicação 24 horas após o procedimento, administradas por um pesquisador cegado ao estudo como cápsulas idênticas reprocessadas para assegurar o cegamento do estudo.

4.5.2 Procedimentos anestésicos

A técnica anestésica padronizada foi realizada por um médico anestesiológico devidamente ciente e orientado sobre os objetivos deste estudo e que desconhecia o grupo a que pertencia o paciente.

Ao chegar à sala cirúrgica, os pacientes foram monitorizados com monitor de pressão arterial não invasiva, cardioscópio, oxímetro de pulso e monitor de bloqueio neuromuscular. Realizada a punção venosa periférica com cateter de calibre 20 Gauges para a administração de solução de solução salina 0,9% (SF) sob infusão a 5 ml/kg/h, dexametasona 0,1 mg/kg e antibioticoprofilaxia com cefalosporina de segunda geração (cefotaxima).

A anestesia padronizada foi anestesia geral, conduzida conforme o estudo de Borracci *et al.*. As induções da anestesia geral foram realizadas com propofol 2 mg/kg, fentanil 1,5 - 2 µg/kg e atracúrio 0,6 - 0,8 mg/kg. Após intubação orotraqueal, administrava-se atracúrio 0,15 mg/kg para manutenção de bloqueio neuromuscular entre 2 estímulos e 25% pela monitorização neuromuscular em modo de sequência de quatro estímulos. A manutenção das anestésias contou com sevoflurano à concentração alveolar mínima de 1,0 - 1,5 sob mistura com ar e oxigênio e a analgesia transoperatória com fentanil 0,5 µg/kg, caso houvesse um aumento de 20% da frequência cardíaca ou da pressão arterial média em relação à inicial, movimentos voluntários ou respostas autonômicas (77). A analgesia pós-operatória contou em ambos os grupos com a administração de morfina 0,1 mg/kg em *bolus*, cetoprofeno 100 mg EV e dipirona 2,5 g com n-butil brometo de escopolamina 20 mg EV 40 minutos antes do término da anestesia geral. A

profilaxia antiemética contou com a administração de ondansetrona 8 mg durante a sutura da pele.

Após o término da cirurgia, os pacientes foram encaminhados para a sala de recuperação pós-anestésica (SRPA).

4.5.3 Procedimentos cirúrgicos

A técnica cirúrgica utilizada foi a colectomia abdominal anterior (aberta).

Após a anestesia geral, os pacientes candidatos foram posicionados em posição de decúbito dorsal horizontal e submetidos à sondagem vesical de demora. A antisepsia fora realizada com clorexidina e seguida pela colocação dos campos operatórios. O procedimento cirúrgico procedia com incisão mediana, inventário da cavidade abdominal com compressas úmidas e exposição da porção colônica acometida. Após avaliação da lesão, procedia-se a dissecação do cólon, secção da porção colônica proximal e distal à lesão, anastomose dos cotos e revisão da linha sutura nos cotos proximais e distais. Quando necessário, procedeu-se a confecção de colostomia em substituição à realização de anastomose término-terminal dos cotos.

Nos casos que envolviam a ressecção de reto e sigmoide, os pacientes foram posicionados em posição de *Lloyd-Davies* e submetidos à sondagem vesical de demora. A antisepsia fora realizada com clorexidina e seguida pela colocação dos campos operatórios. O procedimento cirúrgico procedia com incisão mediana, inventário da cavidade abdominal com compressas úmidas e exposição da pelve. Após avaliação da lesão, procedia-se a dissecação do sigmoide e reto, abertura do mesorreto de forma circular no reto até a exposição da camada muscular do órgão, sutura mecânica linear, revisão da linha de grampeamento nos cotos proximais e distais. O cirurgião inicia o tempo perineal do procedimento para a anastomose dos cotos e reavaliação de necessidade de confecção de colostomia.

A administração de heparina SC fora realizada após o procedimento cirúrgico, conforme padronização do Serviço de Coloproctologia do HU-UFSC.

4.6 ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA

A analgesia pós-operatória foi padronizada e constituída por cetoprofeno 100 mg de 12/12h e dipirona 1g 6/6h, ambas EV, durante o período de internação após a cirurgia. Na alta

hospitalar, prescrevia-se dipirona 500 mg 6/6h e ondansetrona 8 mg 8/8h, todos se necessário e por via oral.

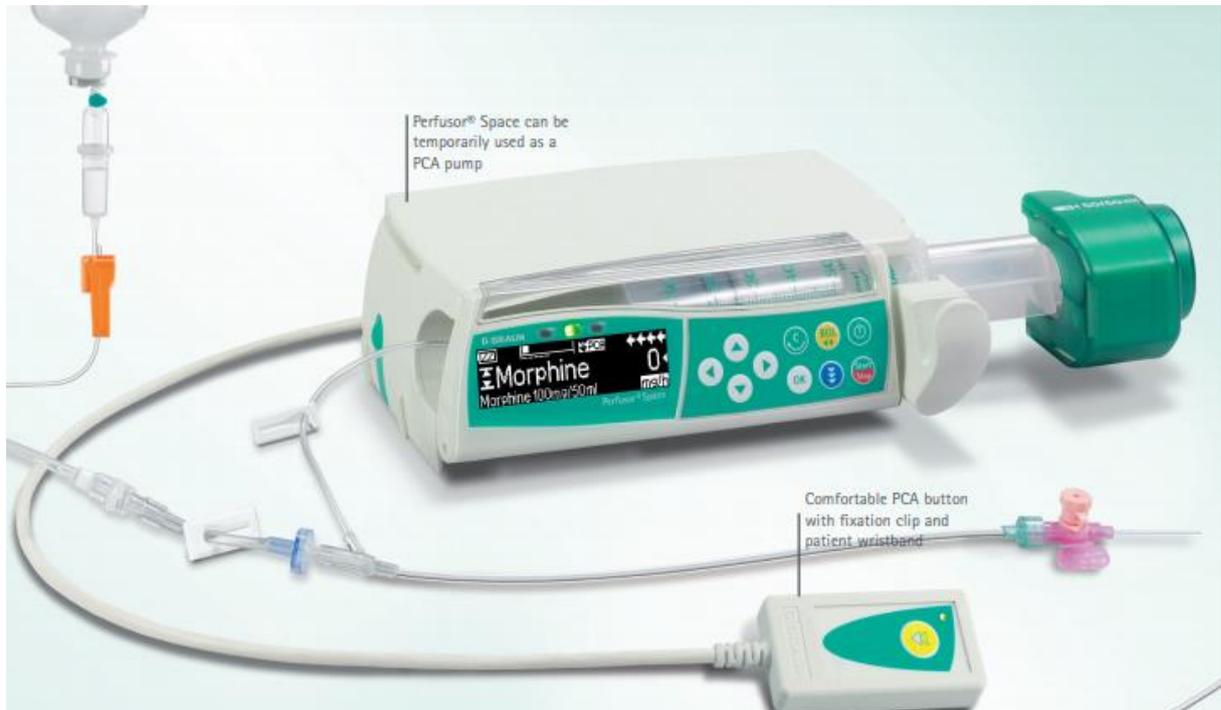
Além da analgesia padrão, todos os pacientes fizeram uso de bomba de PCA conforme descrito abaixo.

4.6.1 Analgesia controlada pelo paciente

Os pacientes foram instruídos por meio audiovisual, durante a aplicação do TCLE, quanto ao correto funcionamento e acionamento da bomba e do dispositivo que libera a medicação.

Na chegada do paciente na SRPA foi conectada a bomba de infusão ao cateter intravenoso com a opção de analgesia controlada pelo paciente (Figura 1).

Figura 1 – Sistema de bomba de seringa de infusão Perfusor® Space acoplado ao Kit Space PCA.



FONTE: BBraun, 2019.

A bomba de infusão possuía uma seringa com 50 ml de solução de morfina 1 mg/ml e foi programada para *bolus* de demanda via acionamento pelo paciente, de 1 ml da solução com *lock-out* de 5 minutos e dose de liberação de 1 mg. A dose máxima permitida a cada intervalo

de uma hora era limitada a 8 mg de morfina pela bomba de infusão. O equipamento foi utilizado até 48 horas após a cirurgia.

A dose de liberação era incrementada em 1 mg, se escore de dor à escala analógica visual em repouso maior do que 6.

4.7 COLETA DOS DADOS CLÍNICOS

A coleta de dados seguiu um protocolo (Apêndice B) no qual foram analisadas as informações referentes à idade, peso, altura, raça, estado civil, índice de massa corpórea (IMC), gênero, grau de instrução, comorbidades, sintomas associados, uso de medicações, tabagismo e classificação da ASA(76). Verificado o tempo total do procedimento cirúrgico, o consumo de opioide transoperatório e o tempo da incisão até colocação de curativo.

A análise principal foi o requerimento de morfina pós-operatória e a secundária a intensidade da dor pós-operatória, além da ocorrência de efeitos colaterais (náuseas, vômitos, distúrbios visuais, boca seca entre outros). Os escores de nível de consciência foram avaliados de acordo com a escala de Ramsay (78).

O consumo de morfina foi verificado conforme os parâmetros computadorizados da bomba de PCA (número de solicitações, dose total e número de solicitações não atendidas) (Apêndice C).

A avaliação da dor foi realizada em repouso (estática) e ao movimento (dinâmica), através da solicitação de sustentação ativa do tronco em posição supina por 5 segundos pelo próprio paciente, através de uma escala analógica visual de 10 cm (Apêndice D) onde 0 (zero) significa nenhuma dor e 10 (dez) a pior dor imaginável. A avaliação dos pacientes ocorria na chegada do paciente à SRPA, após 6, 24 e 48 horas do procedimento por um único anestesiológico do Serviço de Anestesiologia do HU-UFSC cegado ao estudo.

Eventuais eventos adversos foram questionados e anotados no protocolo de coleta de dados.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Estatísticas descritivas foram calculadas para os dados característicos dos pacientes. Todas as variáveis contínuas foram apresentadas como média (desvio-padrão) ou mediana (25° - 75° percentis) e as variáveis nominais, como frequência (percentual). A normalidade dos dados

foi testada pelos testes de Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk e Lilliefors. Para as comparações entre os grupos das variáveis contínuas, foi utilizado o teste *t* de Student e para as variáveis categóricas, o teste qui-quadrado (χ^2). Teste de Friedman, com correção de Bonferroni, seguido pelo teste de Mann-Whitney foram utilizados para comparar os escores de dor da EVA e o consumo de morfina pós-operatória intragrupos e intergrupos nos diferentes momentos do estudo. As incidências de efeitos colaterais foram analisadas com o teste exato de Fisher.

4.9 CÁLCULO DA AMOSTRA

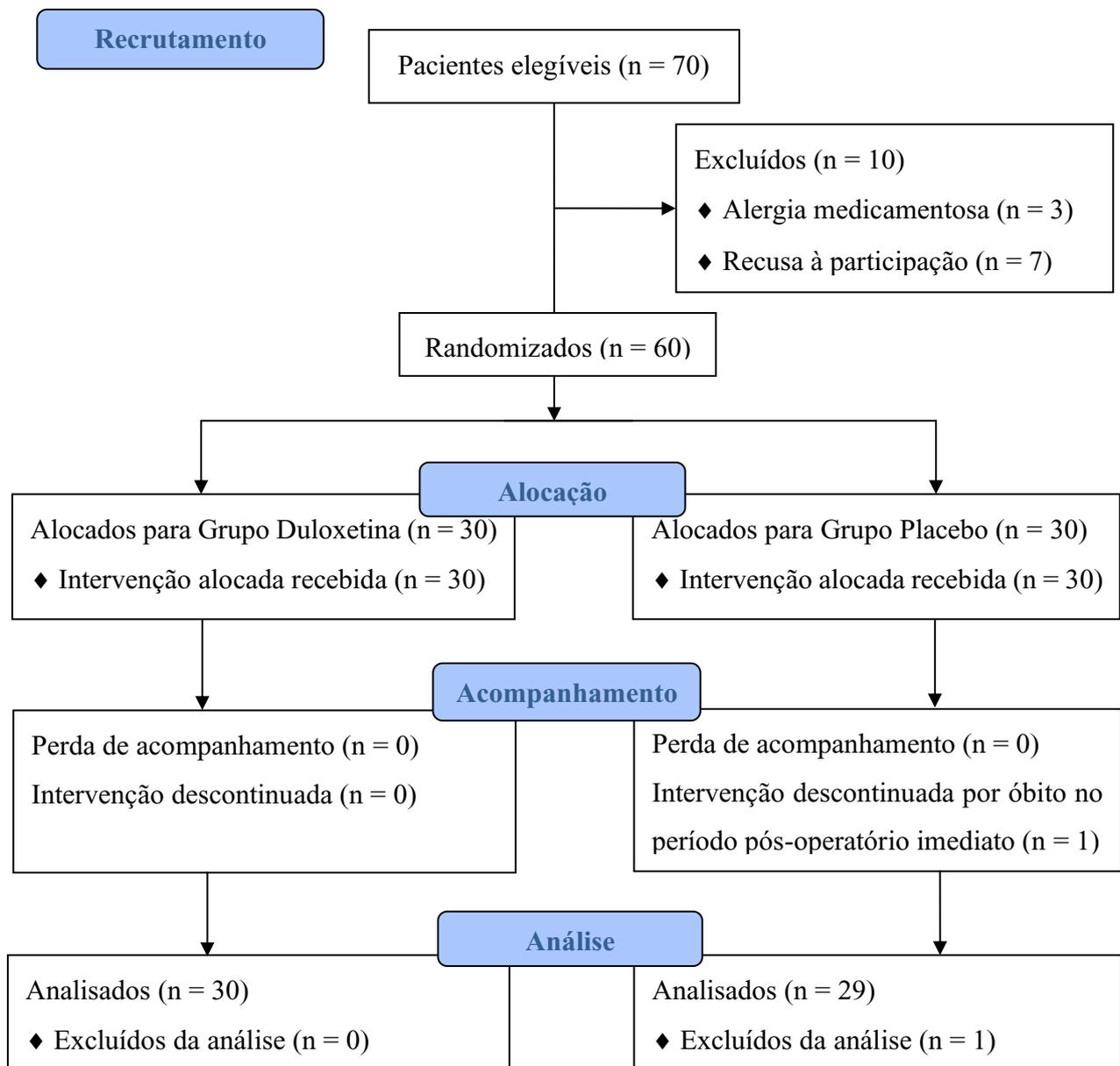
O cálculo amostral (79) revelou a necessidade de participação de 52 participantes, distribuídos em dois grupos na proporção de 1:1, se considerada uma redução de 14% nos escores analógicos visuais entre grupos com 24 horas de pós-operatório, com desvios-padrão de 15% nos escores (80), probabilidade de erro tipo I (α) de 5% e de erro tipo II (β) de 10% (poder do estudo de 90%). Considerando possíveis perdas, foram alocados 30 pacientes para compor cada grupo do estudo.

A análise estatística foi realizada através do programa SPSS versão 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) e o valor de *p* menor que 0,05 foi considerado significativo.

5 RESULTADOS

Foram identificados 70 pacientes elegíveis para o estudo, sendo um paciente excluído por alergia à morfina, dois pacientes excluídos por alergia à dipirona e sete pacientes excluídos por recusa à participação no estudo. Os 60 pacientes restantes foram submetidos a colectomias no período de 05 de dezembro de 2019 a 30 de setembro de 2021 no HU-UFSC. Destes, houve a perda de seguimento de um paciente (paciente 45) no decorrer do trabalho devido a óbito no período pós-operatório imediato (Figura 2) (81).

Figura 2 – Fluxograma do estudo.



Após a coleta de dados, foram revelados os grupos aos quais os 60 pacientes pertenciam, sendo a paciente 45 pertencente ao grupo placebo. Conforme exposto na Tabela 1, os grupos foram homogêneos em relação a idade, peso, altura e IMC.

Tabela 1 – Dados demográficos dos participantes do estudo por grupo, analisados pelo tamanho da amostra (n), média, desvio padrão, diferença média e valor de p.

Variáveis	n	Média	Desvio Padrão	Diferença Média	p
Idade (anos)					
Duloxetina	30	62,73	11,56	5,80 (-1,04 – 12,64)	0,09
Placebo	29	56,93	14,55		
Peso (kg)					
Duloxetina	30	68,86	13,08	-0,03 (-6,40 – 6,34)	0,99
Placebo	29	68,89	11,23		
Altura (m)					
Duloxetina	30	1,64	0,07	-0,02 (-0,07 – 0,02)	0,28
Placebo	29	1,66	0,10		
IMC (kg/m ²)					
Duloxetina	30	25,73	5,34	0,73 (-1,79 – 3,25)	0,56
Placebo	29	25,00	4,25		

ANÁLISE: Teste t para igualdade de médias.

FONTE: Autor.

Em relação ao gênero dos pacientes (Tabela 2), 28 (47,5%) eram do gênero feminino e 31 (52,5%) masculino, com distribuição homogênea entre os grupos (p = 0,80).

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes submetidos à colectomia, segundo o gênero e o grupo, em número (n) e percentual (%).

Grupo	Feminino		Masculino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Duloxetina	15	25,4	15	25,4	30	50,8
Placebo	13	22,0	16	27,1	29	49,2
Total	28	47,5	31	52,5	59	100,0

ANÁLISE: Teste Exato de Fisher; p = 0,80.

FONTE: Autor.

A escolaridade mais comum entre os participantes foi o ensino primário completo (16,9%), não havendo diferença estatística entre o grau de instrução e o grupo ao qual pertencia

o paciente (Tabela 3). 35 (59,5%) pacientes terminaram o ensino fundamental, mas apenas 6 (10,2%) pacientes possuíam ensino superior completo.

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes submetidos à colectomia, segundo o grupo e o grau de escolaridade, em número (n) e percentual (%).

Escolaridade	Duloxetina		Placebo		Total	
	n	%	n	%	n	%
Primário Incompleto	3	5,1	3	5,1	6	10,2
Primário Completo	4	6,8	6	10,2	10	16,9
Fundamental Incompleto	2	3,4	6	10,2	8	13,6
Fundamental Completo	6	10,2	3	5,1	9	15,3
Médio Incompleto	6	10,2	1	1,7	7	11,9
Médio Completo	4	6,8	5	8,5	9	15,3
Superior Incompleto	2	3,4	2	3,4	4	6,8
Superior Completo	3	5,1	3	5,1	6	10,2
Total	30	50,8	29	49,2	59	100,0

χ^2 (7 g.l.) = 7,068; p = 0,42.

FONTE: Autor.

A comorbidade prévia associada mais frequente foi câncer, acometendo 52 (88,1%) pacientes, seguida de hipertensão arterial sistêmica em 29 (49,2%) dos participantes (Tabela 4). A categoria “outras” inclui miscelânea de doenças que, isoladamente, tiveram pequena prevalência no estudo, tais como: tireoideopatias, hiperplasia prostática benigna, dislipidemia, etc. Não houve diferença na distribuição das comorbidades entre os grupos (p ≥ 0,05).

Tabela 4 – Distribuição das comorbidades dos pacientes submetidos à colectomia, segundo o grupo, em número (n) e percentual (%).

Comorbidade	Duloxetina		Placebo		Total		p
	n	%	n	%	n	%	
Câncer	26	44,1	26	44,1	52	88,1	1,00
HAS	16	27,1	13	22,0	29	49,2	0,61
DM	9	15,3	3	5,1	12	20,3	0,10
Hepática	1	1,7	0	0,0	1	1,7	1,00
Cardíaca	1	1,7	0	0,0	1	1,7	1,00

Pulmonar	0	0,0	1	1,7	1	1,7	0,49
Outras	17	28,8	13	22,0	30	50,8	0,44

HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM: Diabetes mellitus.

ANÁLISE: Teste Exato de Fisher.

FONTE: Autor.

Tabagismo foi observado em 10 (16,9%) pacientes, enquanto 49 (83,1%) dos participantes negaram uso atual de tabaco (Tabela 5), não havendo diferença significativa entre os grupos placebo e duloxetina ($p = 0,30$).

Tabela 5 – Distribuição dos pacientes submetidos à colectomia, segundo o consumo de tabaco e o grupo, em número (n) e percentual (%).

Grupo	Tabagista		Não Tabagista		Total	
	n	%	n	%	n	%
Duloxetina	7	11,9	23	39,0	30	50,8
Placebo	3	5,1	26	44,1	29	49,2
Total	10	16,9	49	83,1	59	100,0

ANÁLISE: Teste Exato de Fisher; $p = 0,30$.

FONTE: Autor.

A maioria dos pacientes (61,0%) pertencia à classificação ASA II no momento do procedimento (Tabela 6), não havendo diferença estatística entre os grupos ($p = 0,05$).

Tabela 6 – Distribuição dos pacientes submetidos à colectomia, segundo a classificação da *American Society of Anesthesiologists* (ASA) e o grupo, em número (n) e percentual (%).

Grupo	ASA I		ASA II		ASA III		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Duloxetina	3	5,1	20	33,9	7	11,9	30	50,8
Placebo	10	16,9	16	27,1	3	5,1	29	49,2
Total	13	22,0	36	61,0	10	16,9	59	100,0

χ^2 (2 g.l.) = 5,80; $p = 0,05$.

FONTE: Autor.

Conforme evidenciado na Tabela 7, dor (71,2%), emagrecimento (66,1%) e sangramento (45,8%) foram os sintomas pré-operatórios mais comuns nos participantes do estudo. Não houve diferença na distribuição dos sintomas entre os grupos ($p \geq 0,05$).

Tabela 7 – Distribuição dos sintomas pré-operatórios dos pacientes submetidos à colectomia, segundo o grupo, em número (n) e percentual (%).

Sintoma	Duloxetina		Placebo		Total		p
	n	%	n	%	n	%	
Dor	20	33,9	22	37,3	42	71,2	0,57
Emagrecimento	18	30,5	21	35,6	39	66,1	0,41
Sangramento	11	18,6	16	27,1	27	45,8	0,19
Constipação	11	18,6	11	18,6	22	37,3	1,00
Incontinência fecal e/ou diarreia	9	15,3	8	13,6	17	28,8	1,00
Inapetência	7	11,9	2	3,4	9	15,3	0,14
Tenesmo	3	5,1	3	5,1	6	10,2	1,00
Outros	15	25,4	10	16,9	25	42,4	0,29

ANÁLISE: Teste Exato de Fisher.

FONTE: Autor.

O ato anestésico-cirúrgico teve uma duração média de 198,1 (DP 32,2) minutos no grupo duloxetina, com mediana de 195 (amplitude 115) minutos. Já no grupo placebo, o ato anestésico-cirúrgico durou em média 196,0 (DP 38,0) minutos, tendo uma mediana de 200 (amplitude 175) minutos. Na comparação das médias entre os grupos não houve diferença estatística, $p = 0,82$.

Conforme distribuição dos tipos de incisões realizadas nos pacientes (Tabela 8), a mais prevalente foi a infraumbilical isolada (52,5%), seguida pela associação de supra e infraumbilical (37,3%). Não houve diferença entre os grupos em relação à frequência dos tipos de incisão ($p = 0,07$).

Tabela 8 – Distribuição dos pacientes submetidos à colectomia, segundo o tipo de incisão e o grupo, em número (n) e percentual (%).

Incisão	Duloxetina		Placebo		Total	
	n	%	n	%	n	%
Supraumbilical	2	3,4	1	1,7	3	5,1
Supra e infraumbilical	15	25,4	7	11,9	22	37,3

Infraumbilical	13	22,0	18	30,5	31	52,5
Infraumbilical e perineal	0	0,0	3	5,1	3	5,1

χ^2 (3 g.l.) = 7,03; p = 0,07.

FONTE: Autor.

A comparação entre o consumo de fentanil transoperatório e o tipo de incisão demonstrou que o consumo de fentanil nos pacientes com incisão supraumbilical isolada foi em média de 233,3 (DP 112,7) microgramas, com mediana de 225 (amplitude 225) microgramas. Nos pacientes com incisão supra e infraumbilical combinadas, o consumo médio foi de 333,6 (DP 142,1) microgramas, com mediana de 315 (amplitude 525) microgramas. Nos pacientes com incisão infraumbilical isolada, o consumo médio foi de 361,9 (DP 159,0) microgramas, com mediana de 300 (amplitude 600) microgramas. Por último, os pacientes com incisão infraumbilical e perineal combinadas tiveram como média o consumo de 406,7 (DP 144,7) microgramas de fentanil durante a cirurgia e mediana de 480 (amplitude 260) microgramas. Não houve diferença significativa entre os grupos, com p = 0,46.

O consumo médio de fentanil pelos pacientes do grupo duloxetina foi de 321,3 microgramas de fentanil durante a cirurgia, enquanto no grupo placebo o consumo médio foi de 373,8 microgramas, sem diferença estatística entre os grupos (p = 0,18) (Tabela 9).

Tabela 9 – Comparação intergrupos do consumo transoperatório de fentanil em microgramas (μg), analisado pelo tamanho da amostra (n), média, desvio padrão (DP), diferença média e valor de p.

Variável	n	Média	DP	Diferença Média	p
Fentanil transoperatório (μg)					
Duloxetina	30	321,3	136,2	-52,5 (-130,57 - 25,65)	0,18
Placebo	29	373,8	161,6		

ANÁLISE: Teste t para igualdade de médias.

FONTE: Autor.

A incidência de náusea e vômito não apresentou significância estatística em todos os períodos avaliados em ambos os grupos, sendo mais frequente esses sintomas nas primeiras 24 horas após o procedimento cirúrgico (Tabela 10).

Tabela 10 – Incidência de náusea ou vômito por intervalo de horas após a cirurgia nos pacientes submetidos à colectomia, segundo o grupo, em número (n), percentual (%) e valor de p.

Evento adverso e intervalo	Duloxetina		Placebo		Total		p
	n	%	n	%	n	%	
Náusea 0h – 24h	6	10,2	6	10,2	12	20,4	1,00
Vômito 0h – 24h	2	3,4	0	0,0	2	3,4	0,49
Náusea 24h – 48h	1	1,7	0	0,0	1	1,7	1,00
Vômito 24h – 48h	0	0,0	1	1,7	1	1,7	0,49

ANÁLISE: Teste Exato de Fisher.

FONTE: Autor.

Os demais efeitos colaterais foram descritos por intervalos de 24h pós-operatórias na Tabela 11, sendo os mais comuns boca seca e tontura, além de outros sintomas não predefinidos. A incidência cumulativa de prurido (8,5%) durante as primeiras 48 horas pós-operatórias apresentou significância estatística na comparação entre os grupos pelo teste exato de Fisher ($p = 0,02$).

Tabela 11 – Incidência de efeitos colaterais por intervalo de horas após a cirurgia, nos pacientes submetidos à colectomia, segundo o grupo, em número (n), percentual (%) e valor de p.

Evento adverso	Duloxetina		Placebo		Total		p
	n	%	n	%	n	%	
Boca Seca 0h – 24h	30	50,8	29	49,2	59	100,0	
Boca Seca 24h – 48h	23	39,0	20	33,9	43	72,9	0,57
Prurido 0h – 24h	0	0,0	4	6,8	4	6,8	0,05
Prurido 24h – 48h	0	0,0	2	3,4	2	3,4	0,24
Cefaleia 0h – 24h	3	5,1	1	1,7	4	6,8	0,61
Cefaleia 24h – 48h	1	1,7	1	1,7	2	3,4	1,00
Tontura 0h – 24h	8	13,6	8	13,6	16	27,1	1,00
Tontura 24h – 48h	3	5,1	4	6,8	7	11,9	0,71
Distúrbio Visual 0h – 24h	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Distúrbio Visual 24h – 48h	2	3,4	0	0,0	2	3,4	0,49
Outros 0h – 24h	8	13,6	7	11,9	15	25,4	1,00
Outros 24h – 48h	2	3,4	3	5,1	5	8,5	0,67

ANÁLISE: Teste Exato de Fisher.

FONTE: Autor.

Os graus de consciência observados nos grupos nos períodos 0h, 6h, 24h e 48h são mostrados na Tabela 12. O escore da escala de sedação de Ramsay foi maior no grupo duloxetina na medida 6 horas pós-operatórias (mediana = 2; 25° – 75° percentis = 2; 3) ($p = 0,03$).

Tabela 12 – Comparação do escore de sedação dos participantes por período após a cirurgia, analisados pelo tamanho da amostra (n), mediana, 25° percentil, 75° percentil e valor de p.

Variáveis	n	Mediana	p ^o
Ramsay 0h (SRPA) ^{a, b, c}			
Duloxetina	30	3 (2 – 3,25)	0,08
Placebo	29	3 (2 - 3)	
Ramsay 6h ^{a, d, e}			
Duloxetina	30	2 (2 - 3)	0,03
Placebo	29	2 (2 - 2)	
Ramsay 24h ^{b, d, f}			
Duloxetina	30	2 (2 - 2)	0,16
Placebo	29	2 (2 - 2)	
Ramsay 48h ^{c, e, f}			
Duloxetina	30	2 (2 - 2)	0,31
Placebo	29	2 (2 - 2)	

SRPA: sala de recuperação pós-anestésica.

^o: comparação intergrupos dentro do mesmo período pós-operatório.

Entre grupos duloxetina: ^a: $p < 0,01$ para comparação entre os períodos 0h e 6h; ^b: $p < 0,01$ para comparação entre os períodos 0h e 24h; ^c: $p < 0,01$ para comparação entre os períodos 0h e 48h; ^d: $p = 0,35$ para comparação entre os períodos 6h e 24h; ^e: $p = 0,01$ para comparação entre os períodos 6h e 48h; ^f: $p = 0,32$ para comparação entre os períodos 24h e 48h.

Entre grupos placebo: ^a: $p < 0,01$ para comparação entre os períodos 0h e 6h; ^b: $p < 0,01$ para comparação entre os períodos 0h e 24h; ^c: $p < 0,01$ para comparação entre os períodos 0h e 48h; ^d: $p = 0,56$ para comparação entre os períodos 6h e 24h; ^e: $p = 0,18$ para comparação entre os períodos 6h e 48h; ^f: $p = 0,16$ para comparação entre os períodos 24h e 48h.

ANÁLISE: Teste U de Mann-Whitney para amostras independentes; teste de Wilcoxon para amostras pareadas.

FONTE: Autor.

Na análise intragrupos pelo teste de Friedman, não houve diferença no consumo de morfina (ou número de doses administradas) entre os pacientes do grupo duloxetina ($p = 0,23$) e entre os pacientes do grupo placebo pela comparação entre os intervalos de tempo pós-operatórios avaliados ($p = 0,14$) (Tabela 13).

Tabela 13 – Comparação do consumo de morfina pelos participantes por intervalo de horas após a cirurgia, analisados pelo tamanho da amostra (n), mediana, 25º percentil, 75º percentil e valor de p.

Consumo de morfina	n	Mediana	p^o
Doses 0h - 2h ^{a, b, c}			
Duloxetina	30	0 (0 – 2,25)	0,04
Placebo	29	3 (1 – 4,5)	
Doses 2h - 6h ^{a, d, e}			
Duloxetina	30	1,5 (0 - 4)	0,34
Placebo	29	3 (0 – 7,5)	
Doses 6h - 24h ^{b, d, f}			
Duloxetina	30	1,5 (0 - 6)	0,13
Placebo	29	3 (0 - 12)	
Doses 24h - 48h ^{c, e, f}			
Duloxetina	30	1,5 (0 – 5,25)	0,96
Placebo	29	1 (0 – 4,5)	

^o: comparação intergrupos dentro do mesmo intervalo de tempo.

Entre grupos duloxetina: ^a: p = 0,05 para comparação entre os intervalos 0h – 2h e 2h – 6h; ^b: p = 0,06 para comparação entre os intervalos 0h – 2h e 6h – 24h; ^c: p = 0,11 para comparação entre os intervalos 0h – 2h e 24h – 48h; ^d: p = 0,73 para comparação entre os intervalos 2h – 6h e 6h – 24h; ^e: p = 0,55 para comparação entre os intervalos 2h – 6h e 24h – 48h; ^f: p = 0,47 para comparação entre os intervalos 6h – 24h e 24h – 48h.

Entre grupos placebo: ^a: p = 0,05 para comparação entre os intervalos 0h – 2h e 2h – 6h; ^b: p = 0,11 para comparação entre os intervalos 0h – 2h e 6h – 24h; ^c: p = 0,68 para comparação entre os intervalos 0h – 2h e 24h – 48h; ^d: p = 0,16 para comparação entre os intervalos 2h – 6h e 6h – 24h; ^e: p = 0,53 para comparação entre os intervalos 2h – 6h e 24h – 48h; ^f: p < 0,01 para comparação entre os intervalos 6h – 24h e 24h – 48h.

ANÁLISE: Teste U de Mann-Whitney para amostras independentes; teste de Wilcoxon para amostras pareadas.

FONTE: Autor.

Na análise pelo teste U de Mann-Whitney para amostras independentes, não houve diferença no consumo total de morfina entre os grupos estudados durante as primeiras 6h (p = 0,05), 24h (p = 0,08) e 48h (p = 0,39) pós-operatórias.

Na análise intragrupos pelo teste de Friedman, houve diferença no grau de dor em repouso avaliado pela escala visual analógica entre os pacientes do grupo duloxetina (p = 0,04) e entre os pacientes do grupo placebo pela comparação entre os intervalos de tempo pós-operatórios estudados (p < 0,01) (Tabela 14).

Tabela 14 – Comparação do grau de dor em repouso avaliado através da escala visual analógica pelos participantes por período após a cirurgia, analisados pelo tamanho da amostra (n), mediana, 25º percentil, 75º percentil e valor de p.

EVA em repouso	n	Mediana	p^o
-----------------------	----------	----------------	----------------------

EVA 0h (SRPA) ^{a, b, c}			
Duloxetina	30	1,17 (0 – 3,80)	0,06
Placebo	29	3,33 (1 – 5,33)	
EVA 6h ^{a, d, e}			
Duloxetina	30	1,67 (0,25 – 3,08)	0,62
Placebo	29	2 (0,10 – 3,50)	
EVA 24h ^{b, d, f}			
Duloxetina	30	1,73 (0,92 – 2,67)	0,25
Placebo	29	1,33 (0 – 3,33)	
EVA 48h ^{c, e, f}			
Duloxetina	30	0,80 (0 – 2,12)	0,32
Placebo	29	0,20 (0 – 1,33)	

EVA: escala visual analógica; SRPA: sala de recuperação pós-anestésica.

^o: comparação intergrupos dentro do mesmo período pós-operatório.

Entre grupos duloxetina: ^a: p = 0,95 para comparação entre os períodos 0h e 6h; ^b: p = 0,58 para comparação entre os períodos 0h e 24h; ^c: p = 0,16 para comparação entre os períodos 0h e 48h; ^d: p = 0,72 para comparação entre os períodos 6h e 24h; ^e: p = 0,04 para comparação entre os períodos 6h e 48h; ^f: p = 0,01 para comparação entre os períodos 24h e 48h.

Entre grupos placebo: ^a: p = 0,02 para comparação entre os períodos 0h e 6h; ^b: p < 0,01 para comparação entre os períodos 0h e 24h; ^c: p < 0,01 para comparação entre os períodos 0h e 48h; ^d: p = 0,03 para comparação entre os períodos 6h e 24h; ^e: p < 0,01 para comparação entre os períodos 6h e 48h; ^f: p = 0,04 para comparação entre os períodos 24h e 48h.

ANÁLISE: Teste U de Mann-Whitney para amostras independentes; teste de Wilcoxon para amostras pareadas.

FONTE: Autor.

Na análise intragrupos pelo teste de Friedman, o grau de dor em movimento (dinâmica) avaliado pela escala visual analógica não diferiu entre os pacientes do grupo duloxetina (p = 0,13), mas diferiu entre os pacientes do grupo placebo pela comparação entre os períodos pós-operatórios estudados (p < 0,01) (Tabela 15).

Tabela 15 – Comparação do grau de dor dinâmica avaliado através da escala visual analógica pelos participantes por período após a cirurgia, analisados pelo tamanho da amostra (n), mediana, 25º percentil, 75º percentil e valor de p.

EVA dinâmica	n	Mediana	p ^o
EVA 0h (SRPA) ^{a, b, c}			
Duloxetina	30	2,33 (0,75 – 4,60)	0,06
Placebo	29	4 (2,50 – 6,73)	
EVA 6h ^{a, d, e}			
Duloxetina	30	2,67 (1,30 – 4,00)	0,82
Placebo	29	2,67 (0,30 – 4,33)	
EVA 24h ^{b, d, f}			
Duloxetina	30	2,57 (1,33 – 3,33)	0,71
Placebo	29	2,47 (0,60 – 3,90)	

EVA 48h^{c, e, f}

Duloxetina	30	1,33 (0,58 – 2,68)	0,31
Placebo	29	0,87 (0 – 2,40)	

EVA: escala visual analógica; SRPA: sala de recuperação pós-anestésica.

°: comparação intergrupos dentro do mesmo período pós-operatório.

Entre grupos duloxetina: ^a: p = 0,58 para comparação entre os períodos 0h e 6h; ^b: p = 0,47 para comparação entre os períodos 0h e 24h; ^c: p = 0,03 para comparação entre os períodos 0h e 48h; ^d: p = 0,35 para comparação entre os períodos 6h e 24h; ^e: p < 0,01 para comparação entre os períodos 6h e 48h; ^f: p < 0,01 para comparação entre os períodos 24h e 48h.

Entre grupos placebo: ^a: p < 0,01 para comparação entre os períodos 0h e 6h; ^b: p < 0,01 para comparação entre os períodos 0h e 24h; ^c: p < 0,01 para comparação entre os períodos 0h e 48h; ^d: p = 0,24 para comparação entre os períodos 6h e 24h; ^e: p < 0,01 para comparação entre os períodos 6h e 48h; ^f: p = 0,01 para comparação entre os períodos 24h e 48h.

ANÁLISE: Teste U de Mann-Whitney para amostras independentes; teste de Wilcoxon para amostras pareadas.

FONTE: Autor.

O consumo de morfina dentro das primeiras 48h pós-colectomia foi analisado através dos dados extraídos da bomba de PCA (Sistema de Bomba de Seringa de Infusão Perfusor® Space - BBraun®). Na ocasião, verificou-se a perda parcial de informações de 6 pacientes, pois o *software* da bomba tem capacidade de armazenamento para somente 3362 eventos, fato até então desconhecido por parte da assistência da empresa BBraun® e detectado após o início da pesquisa. Foi possível a recuperação dos dados de doses administradas, porém não as referentes ao número total de solicitações e ao número de solicitações não atendidas, apesar das inúmeras tentativas por parte do suporte técnico.

A casuística final envolvendo o número total de solicitações (soma das solicitações atendidas e não atendidas) da bomba de PCA foi de 53 pacientes, 27 pertencentes ao grupo duloxetina e 26 do grupo placebo.

O teste de Kolmogorov-Smirnov para normalidade das amostras foi significativo (p < 0,01) para o número de solicitações não atendidas da bomba de PCA. No grupo duloxetina, o número observado de solicitações não atendidas da bomba de PCA atingiu a mediana (25° - 75° percentis) de 0 (0 - 0) entre 0 - 2h; 0 (0 - 0) entre 2h - 6h; 0 (0 - 1) no intervalo de 6h - 24h após o procedimento; e 0 (0 - 0) no período entre 24 - 48h. No grupo placebo, o número observado de solicitações não atendidas da bomba de PCA foi de 0 (0 - 3,25); 0 (0 - 1,25); 0 (0 - 1); e 0 (0 - 0) para os intervalos avaliados. O grupo duloxetina apresentou distribuição semelhante no número observado de solicitações não atendidas da bomba de PCA entre os intervalos avaliados (p = 0,77), através da análise intragrupo pelo teste de Friedman; porém, o grupo placebo apresentou distribuição diferente entre os intervalos (p < 0,01).

6 DISCUSSÃO

Neste estudo foram comparados os efeitos da duloxetina com o placebo para tratamento de dor aguda sobre o consumo de opioide, a dor pós-operatória e os efeitos colaterais nas primeiras 48h pós-operatórias de cirurgias colônicas maiores. Os principais resultados deste estudo foram: não houve diminuição no consumo total de morfina no período pós-operatório com o uso de duloxetina; os escores da escala visual analógica da dor em repouso e em movimento foram semelhantes pela comparação entre os grupos; os escores de Ramsay foram maiores no grupo duloxetina após 6h do término da anestesia; e houve diminuição da incidência cumulativa de prurido durante as primeiras 48h pós-operatórias com o uso de duloxetina.

Este estudo falhou em detectar associação significativa entre duloxetina e consumo total de morfina durante o período pós-operatório avaliado. O consumo de opioide pós-operatório foi menor no grupo duloxetina apenas durante as primeiras 2h após o término da cirurgia. A discriminação do consumo pós-operatório de opioide em períodos menores que 6h foi inédito para estudos sobre o uso de duloxetina perioperatória. Segundo Sattari *et al.*, não houve diferença no consumo de petidina condicionado a permanência de pacientes na sala de recuperação pós-anestésica após histerectomia, porém sob comparação de períodos distintos e administração relacionada aos escores de dor, e não sob demanda do paciente (27).

Castro-Alves *et al.* realizaram estudo com cirurgias que envolveram dor visceral, mas outro critério de construção da amostra, em que detectaram associação significativa entre duloxetina e consumo total de morfina 24 horas após histerectomias abdominais, diferentemente dos nossos resultados. A discrepância entre esses achados e os de Castro-Alves *et al.* é provavelmente atribuível ao diferente tipo de cirurgia, de incisão, de técnica anestésica (raquianestesia em alta dose) e aos dados demográficos, que continham apenas mulheres e mais jovens, predominantemente sem doenças sistêmicas (14).

Os estudos de Takmaz *et al.*, Bastanhagh *et al.* e Sattari *et al.* avaliaram dor visceral após histerectomias com o uso perioperatório de duloxetina através do consumo de opioide entre a cirurgia e a alta hospitalar (27,40,41). Em histerectomias abdominais sob anestesia geral, Bastanhagh *et al.* e Sattari *et al.* não observaram diferença no consumo de opioide pós-operatório com uso de duloxetina 60 mg duas horas antes da cirurgia, apesar da maior incidência de náuseas e vômitos (41) e benefícios como menores escores de dor (27), mesmo em dose única. Como a mesma administração de duloxetina utilizada neste estudo, Takmaz *et al.* não

observaram diferença no consumo de opioide após histerectomia laparoscópica (40). Apesar destes estudos avaliarem diferentes períodos em relação ao presente estudo e somente pacientes do sexo feminino, há semelhanças no tipo de dor e anestesia realizada, com ausência de viés do bloqueio anestésico na comparação da analgesia.

Em outros estudos que restringiram a técnica anestésica ao uso de duloxetina perioperatória em duas doses de 60 mg associada a anestesia geral, Bedin *et al.* discordaram deste estudo ao observarem significativa redução no consumo de fentanil pós-operatório em bomba de PCA após 24h e 48h de cirurgias espinhais com tempo semelhante ao deste estudo, porém apresentaram resultados semelhantes nos escores de dor em repouso durante as primeiras 48h pós-operatórias em uma amostra com maior peso, mesmo que mais jovem e com menos comorbidades associadas (15). Attia e Mansour observaram menor consumo de morfina 24 e 48 horas após laminectomias lombares, relacionado ao escores de dor, porém corroboraram com este estudo na avaliação dos escores de dor em repouso e em movimento equivalentes entre os grupos duloxetina e placebo durante as primeiras 48 horas (25). Ho *et al.* apresentaram os mesmos resultados que Attia e Mansour, porém em pós-operatório de artroplastias de joelho com avaliação do consumo de morfina através de bomba de PCA, além da avaliação de dor pela escala numérica (16,23). Ao uso prolongado de duloxetina 60 mg, Li *et al.* observaram menor consumo de morfina em 24 horas pós-operatórias, com demanda relacionada aos escores de dor, e menores escores da escala visual analógica da dor em repouso e em movimento nas primeiras 48 horas, sob administração diária de duloxetina por dois dias antes até 14 dias pós-operatórios a pacientes submetidos a artroplastia total de quadril (24). Entretanto, estes estudos avaliaram a dor pós-operatória com característica e etiologia diferente da dor presente após colectomias.

Neste estudo, o grupo duloxetina não apresentou índices diferentes de dor pela escala visual analógica em repouso e ao movimento em relação ao grupo placebo nos tempos pós-operatórios estudados. Há carência na literatura de estudos que avaliem o efeito da duloxetina sobre a dor na admissão da sala de recuperação pós-anestésica. À exceção, Govil *et al.* avaliaram a dor em repouso através de escala numérica nos tempos 0h (admissão), 1h, 2h, 4h, 6h, 12h, 24h, 36h e 48h após cirurgias de coluna vertebral, com diferença nos tempos 6h, 12h e 48h pós-operatórias, porém com administração prolongada de duloxetina 30 mg em dose diária com início nos dois dias antecedentes à cirurgia, 60 mg por dia durante o dia da cirurgia e dois dias seguintes e 30 mg por dia ao sexto e sétimos dias de uso (26), diferentemente deste estudo.

Os resultados observados contrariam as metanálises, que observaram ausência de redução significativa na dor em repouso somente após 2h do término da cirurgia (43–45), com redução significativa nas primeiras 4h (43), 6h (43–45), 24h (43–45) e 48h (43–45) pós-operatórias ao uso de duloxetina. Segundo Oliveira Filho *et al.*, houve menor escore de dor ao movimento com o uso perioperatório de duloxetina, o que não foi observado às 48h pós-operatórias (44). Schnabel *et al.* analisaram os dados publicados de dor ao movimento após 2h, 24h e 48h do término de diferentes cirurgias, com redução significativa às 24h pós-operatórias (45). Estas metanálises foram realizadas com um compilado de diferentes tipos de cirurgias e técnicas anestésicas, sem incluir cirurgia proctológica, o que justifica possíveis discrepâncias em relação a este estudo.

Os estudos que avaliaram dor de componente visceral corroboraram parcialmente com o observado neste estudo. Houve menores escores de dor em repouso nos grupos duloxetina nos tempos 30 minutos (19), 1h (19), 2h (19,20), 6h (19,20), 12h (20) e 24h (14) após a cirurgia, sem benefício nos tempos 1h (14), 12h (19) e 48h (14). Sattari *et al.* observaram menores escores médios da escala visual analógica da dor em repouso avaliados a cada 15 minutos durante um mínimo de 45 minutos de permanência na sala de recuperação pós-anestésica e durante a estadia na enfermaria (2h, 4h e 24h pós-operatórias) (27). Castro-Alves *et al.* realizaram o único estudo correlato que avaliou a dor dinâmica, após tosse forçada, com menores escores ao uso de duloxetina após 24h da cirurgia, sem benefício em 1h, possivelmente sob bloqueio anestésico residual, e 48h pós-operatórias (14).

O escore de Ramsay observado em nosso estudo foi maior no grupo duloxetina após seis horas do término da cirurgia. Os estudos em cirurgias laparoscópicas ginecológicas corroboraram parcialmente com este resultado (19,20). Abo Elfadl *et al.* observaram maiores escores de Ramsay em duas horas pós-operatórias com o uso de duloxetina 60 mg 12 horas antes da cirurgia, sem significância às seis e às 12 horas pós-operatórias (20). Kassim *et al.* observaram maiores escores de Ramsay em 30 minutos, uma hora, duas horas e seis horas pós-operatórias com o uso de duloxetina 60 mg duas horas antes da cirurgia (19). Em contrapartida ao observado, segundo a metanálise de Oliveira Filho *et al.*, não houve relação entre sonolência pós-operatória e o uso perioperatório de duloxetina (44). Nasr testou o uso de duloxetina 60 mg por dois dias anteriores e 30 mg por duas semanas após mastectomias radicais, sem observar correlação com sonolência (21). Ainda após mastectomias radicais, Hetta *et al.* não observaram correlação entre a administração de duloxetina 60 mg em dose única, duas horas antes do

procedimento, com maiores escores de Ramsay durante as primeiras 24 horas pós-operatórias. Houve correlação somente para a administração de duloxetina 90 mg e maiores escores de Ramsay durante as primeiras 8h pós-operatórias (28).

Houve diferença na incidência cumulativa de prurido ao longo das 48h pós-operatórias, com efeito protetor da duloxetina. Estudos em cirurgias ortopédicas e ginecológicas, sob anestesia geral, com dosagens de 30 ou 60 mg e períodos de administração de dose única a duas semanas, não identificaram relação de duloxetina com a incidência de prurido (19,21,25,35). Demais estudos em cirurgias colônicas maiores são necessários para dimensionar o efeito protetor da duloxetina na incidência de prurido pós-operatório.

Nossos resultados adicionam à literatura uma nova referência para incidência de efeitos colaterais com o uso de duloxetina. Houve consonância com outros estudos em relação à falta de relação entre duloxetina e incidência de náuseas e/ou vômitos (14,20,21,23,24,27,29,35,39), de boca seca (24,29), de cefaleia (19,21,23,25,39) e de tonturas (19,21,23–25,29,35). Em contrapartida, houve estudos que reportaram maior ou menor incidência de náuseas e/ou vômitos (19,25,26,41), de boca seca (26,42) e de tonturas (42) com o uso de duloxetina. A realização de novos estudos permitirá detalhar melhor os riscos e benefícios do uso de duloxetina.

Devido ao baixo grau de escolaridade de boa parte dos participantes, a instrução quanto ao manejo da bomba de PCA e respostas às perguntas de avaliação utilizadas na pesquisa podem ter sofrido viés de informação. O maior grau de sonolência apresentado pelo grupo duloxetina pode ter influenciado na execução dos movimentos solicitados para verificação de dor, como viés de resposta. A qualidade de recuperação dos pacientes não foi abordada neste estudo, apesar de servir como fator de confusão para a obtenção dos dados. A perda das informações da bomba de PCA sobre a contabilidade de solicitações totais e de não atendidas prejudicou a análise destes dados, sendo elas excluídas durante a redação final do estudo.

O papel da duloxetina na analgesia pós-operatória foi tratado neste estudo, que, além da analgesia de dor neuropática, embasou a literatura na busca por alternativas a analgesia multimodal para tratamento de dor de componente visceral após colectomias. Este estudo inédito adiciona à literatura as limitações de efeito do uso de duloxetina para tratamento de dor aguda sobre a dor pós-operatória e efeitos colaterais em cirurgias proctológicas viscerais de grande porte.

7 CONCLUSÃO

Confirma-se a hipótese nula de que pacientes que recebem duloxetina 60 mg duas horas antes e 24 horas após colectomia abdominal sob anestesia geral consomem quantidade total equivalente de morfina em relação aos pacientes que recebem placebo.

O uso da duloxetina diminuiu o consumo de morfina limitado às primeiras duas horas pós-operatórias e prolongou a recuperação da consciência após cirurgias colônicas maiores. O uso perioperatório de duloxetina não alterou os escores pós-operatórios de dor. Nesta amostra, a duloxetina diminuiu a incidência de prurido pós-operatório.

REFERÊNCIAS

1. Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesthesia and Analgesia*. 2007;
2. Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS. Impact of Pregabalin on Acute and Persistent Post-operative Pain: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2015;
3. Woolf C. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *British Journal of Anaesthesia*. 1989;
4. Dahl JB, Mathiesen O, Møiniche S. “Protective premedication”: An option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2004.
5. Engelman E, Cateloy F. Efficacy and safety of perioperative pregabalin for post-operative pain: A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2011.
6. Wang CF, Russell G, Strichartz GR, Wang GK. The local and systemic actions of duloxetine in allodynia and hyperalgesia using a rat skin incision pain model. *Anesthesia and Analgesia*. 2015;
7. Le Cudennec C, Castagné V. Face-to-face comparison of the predictive validity of two models of neuropathic pain in the rat: Analgesic activity of pregabalin, tramadol and duloxetine. *European Journal of Pharmacology*. julho de 2014;735:17–25.
8. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;
9. Happich M, Schneider E, Boess FG, Wilhelm S, Schacht A, Birklein F, et al. Effectiveness of duloxetine compared with pregabalin and gabapentin in diabetic peripheral neuropathic pain: Results from a german observational study. *Clinical Journal of Pain*. 2014;
10. Smith T, Nicholson RA. Review of duloxetine in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Vascular Health and Risk Management*. 2007;
11. King JB, Schauerhamer MB, Bellows BK. A review of the clinical utility of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015.
12. Pergolizzi JV, Jr., Raffa RB, Taylor R, Jr., Rodriguez G, Nalamachu S LP. A

review of duloxetine 60 mg once-daily dosing for the management of diabetic peripheral neuropathic pain, fibromyalgia, and chronic musculoskeletal pain due to chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Pain Pract.* 2013;13(3):239-52.

13. Wang L, Tobe J, Au E, Tran C, Jomy J, Oparin Y, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors as adjuncts for postoperative pain management: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Anaesthesia.* janeiro de 2022;128(1):118–34.

14. Castro-Alves LJ, Oliveira de Medeiros ACP, Neves SP, Carneiro de Albuquerque CL, Modolo NS, De Azevedo VL, et al. Perioperative Duloxetine to Improve Postoperative Recovery After Abdominal Hysterectomy. *Anesthesia & Analgesia.* janeiro de 2016;122(1):98–104.

15. Bedin A, Caldart Bedin RA, Vieira JE, Ashmawi HA. Duloxetine as an Analgesic Reduces Opioid Consumption after Spine Surgery. *Clinical Journal of Pain.* 2017;

16. Ho KY, Tay W, Yeo MC, Liu H, Yeo SJ, Chia SL, et al. Duloxetine reduces morphine requirements after knee replacement surgery. *British Journal of Anaesthesia.* 2010;

17. Kekecs Z, Nagy T, Varga K. The effectiveness of suggestive techniques in reducing postoperative side effects: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesia and Analgesia.* 2014;

18. Biddiss E, Knibbe TJ, McPherson A. The effectiveness of interventions aimed at reducing anxiety in health care waiting spaces: A systematic review of randomized and nonrandomized trials. *Anesthesia and Analgesia.* 2014;

19. Kassim D, Esmat I, Elgendy M. Impact of duloxetine and dexamethasone for improving postoperative pain after laparoscopic gynecological surgeries: A randomized clinical trial. *Saudi J Anaesth.* 2018;12(1):95.

20. Abo Elfadl GM, Osman AM, Ghalyoom MF, Gad Al-Rab NAA, Bahloul M. Preoperative duloxetine to prevent postoperative shoulder pain after gynecologic laparoscopy: a randomized controlled trial. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition).* agosto de 2021;S0104001421003249.

21. Nasr D. Efficacy of perioperative duloxetine on acute and chronic postmastectomy pain. *Ain-Shams J Anaesthesiol.* 2014;7(2):129.

22. YaDeau JT, Brummett CM, Mayman DJ, Lin Y, Goytizolo EA, Padgett DE, et al. Duloxetine and Subacute Pain after Knee Arthroplasty when Added to a Multimodal Analgesic

Regimen. *Anesthesiology*. 1º de setembro de 2016;125(3):561–72.

23. Salama I, El-Hawary, M.D. MSEB M Sc;, Sameh M. Sadek, M.D. NAES MD; Efficacy of Duloxetine on the Duration of Spinal Anesthesia and Acute Post-Operative Pain after Hip Surgery Prospective Randomized Controlled Study. *The Medical Journal of Cairo University*. 1º de setembro de 2019;87(September):3535–40.

24. Li H, Zeng WN, Ding ZC, Yuan MC, Cai YR, Zhou ZK. Duloxetine reduces pain after Total hip arthroplasty: a prospective, randomized controlled study. *BMC Musculoskelet Disord*. dezembro de 2021;22(1):492.

25. Attia JZ, Mansour HS. Perioperative Duloxetine and Etoricoxibto improve postoperative pain after lumbar Laminectomy: a randomized, double-blind, controlled study. *BMC Anesthesiology*. 2 de dezembro de 2017;17(1):162.

26. Govil N, Parag K, Arora P, Khandelwal H, Singh A, Ruchi. Perioperative duloxetine as part of a multimodal analgesia regime reduces postoperative pain in lumbar canal stenosis surgery: A randomized, triple blind, and placebo-controlled trial. *Korean Journal of Pain*. 2020;

27. Sattari H, Noroozi M, Hashemian M, Doroodian M, Mansoori Nasab F. Evaluating the Effect of Preoperative Duloxetine Administration on Postoperative Pain in Patients under Abdominal Hysterectomy. *JBUMS*. 1º de março de 2020;22(1):203–9.

28. Hetta DF, Elgalaly NA, Hetta HF, Fattah Mohammad MA. Preoperative Duloxetine to improve acute pain and quality of recovery in patients undergoing modified radical mastectomy: A dose-ranging randomized controlled trial. *Journal of Clinical Anesthesia*. dezembro de 2020;67:110007.

29. Koh IJ, Kim MS, Sohn S, Song KY, Choi NY, In Y. Duloxetine Reduces Pain and Improves Quality of Recovery Following Total Knee Arthroplasty in Centrally Sensitized Patients: A Prospective, Randomized Controlled Study. *Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume*. 2019;

30. Altıparmak B, Güzel Ç, Gümüş Demirebilek S. Comparison of Preoperative Administration of Pregabalin and Duloxetine on Cognitive Functions and Pain Management after Spinal Surgery. *The Clinical Journal of Pain*. julho de 2018;1.

31. Wang CF, Russell G, Wang SY, Strichartz GR, Wang GK. R-Duloxetine and N-Methyl Duloxetine as Novel Analgesics Against Experimental Postincisional Pain. *Anesthesia & Analgesia*. março de 2016;122(3):719–29.

32. Handa J, Sekiguchi M, Krupkova O, Konno S ichi. The effect of serotonin–

noradrenaline reuptake inhibitor duloxetine on the intervertebral disk-related radiculopathy in rats. *European Spine Journal*. 22 de março de 2016;25(3):877–87.

33. Khan J, Alghamdi H, Anwer MM, Eliav E, Ziccardi V. Role of Collagen Conduit With Duloxetine and/or Pregabalin in the Management of Partial Peripheral Nerve Injury. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. junho de 2016;74(6):1120–30.

34. Bedin A, Caldart Bedin RA, Vieira JE, Ashmawi HA. Duloxetine as an Analgesic Reduces Opioid Consumption after Spine Surgery. *Clinical Journal of Pain*. 2017;

35. Altıparmak B, Güzel Ç, Gümüş Demirbilek S. Comparison of Preoperative Administration of Pregabalin and Duloxetine on Cognitive Functions and Pain Management after Spinal Surgery. *The Clinical Journal of Pain*. julho de 2018;1–1.

36. Kim MS, Koh IJ, Sung YG, Park DC, Na JW, In Y. Preemptive Duloxetine Relieves Postoperative Pain and Lowers Wound Temperature in Centrally Sensitized Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *JCM*. 25 de junho de 2021;10(13):2809.

37. Kim MS, Koh IJ, Choi KY, Yang SC, In Y. Efficacy of duloxetine compared with opioid for postoperative pain control following total knee arthroplasty. Suppiah V, organizador. *PLoS ONE*. 2 de julho de 2021;16(7):e0253641.

38. Singh RK, Pal US, Goyal P, Nischal A, Gurung T ram, Daga D. TMJ Arthrocentesis Alone and in Combination with Duloxetine in Temporomandibular Joint Pain. *J Maxillofac Oral Surg*. setembro de 2018;17(3):270–5.

39. Mostafa MF, Ali Ibraheim O, Ibrahim AK, Ibrahim RAE, Herdan R. Impact of duloxetine on succinylcholine-induced postoperative myalgia after direct microlaryngoscopic surgeries: Randomized controlled double-blind study. *Pain Practice*. janeiro de 2022;22(1):57–65.

40. Takmaz O, Bastu E, Ozbasli E, Gundogan S, Karabuk E, Kocyigit M, et al. Perioperative Duloxetine for Pain Management After Laparoscopic Hysterectomy: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. março de 2020;27(3):665–72.

41. Bastanagh E, Zamiri F, Samimi Sadeh S, Adabi K, Pourfakhr P. Effect of Preoperative Duloxetine on Opioid Consumption in Women Undergoing Abdominal Hysterectomy: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Anesth Pain Med [Internet]*. 22 de agosto de 2020 [citado 28 de fevereiro de 2022];10(5). Disponível em:

<https://brief.land/aapm/articles/103729.html>

42. Mantay A, Pasutharnchat K, Pukwilai S. Efficacy of perioperative administration of duloxetine for prevention of post-mastectomy pain syndrome. 2016;42(4):279–90.

43. Zorrilla-Vaca A, Stone A, Caballero-Lozada AF, Paredes S, Grant MC. Perioperative duloxetine for acute postoperative analgesia: a meta-analysis of randomized trials. *Reg Anesth Pain Med.* outubro de 2019;44(10):959–65.

44. de Oliveira Filho GR, Kammer RS, dos Santos H de C. Duloxetine for the treatment acute postoperative pain in adult patients: A systematic review with meta-analysis. *Journal of Clinical Anesthesia.* agosto de 2020;63:109785.

45. Schnabel A, Weibel S, Reichl SU, Meißner M, Kranke P, Zahn PK, et al. Efficacy and adverse events of selective serotonin noradrenaline reuptake inhibitors in the management of postoperative pain: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Anesthesia.* dezembro de 2021;75:110451.

46. Branton MW, Hopkins TJ, Nemeč EC. Duloxetine for the reduction of opioid use in elective orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharm.* abril de 2021;43(2):394–403.

47. Breugom AJ, Boelens PG, van den Broek CBM, Cervantes A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, et al. Quality assurance in the treatment of colorectal cancer: the EURECCA initiative. *Annals of Oncology.* 1º de agosto de 2014;25(8):1485–92.

48. Boezaart AP, Smith CR, Chembrovich S, Zsimevich Y, Server A, Morgan G, et al. Visceral versus somatic pain: an educational review of anatomy and clinical implications. *Reg Anesth Pain Med.* julho de 2021;46(7):629–36.

49. Sikandar S, Dickenson AH. Visceral pain: the ins and outs, the ups and downs. *Current Opinion in Supportive & Palliative Care.* março de 2012;6(1):17–26.

50. Kleine-Borgmann J, Schmidt K, Scharmach K, Zunhammer M, Elsenbruch S, Bingel U, et al. Does pain modality play a role in the interruptive function of acute visceral compared with somatic pain? *Pain.* abril de 2022;163(4):735–44.

51. Gebhart GF, Bielefeldt K. Physiology of Visceral Pain. Em: Terjung R, organizador. *Comprehensive Physiology* [Internet]. 1º ed Wiley; 2016 [citado 17 de maio de 2022]. p. 1609–33. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c150049>

52. Elzohry, Alaa Ali M. EF Ali M. Basics of Acute Postoperative Pain Article Information. *Sch J Appl Sci Res.* 2018;1(6):19–23.

53. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and

prevention. *JPR*. setembro de 2017;Volume 10:2287–98.

54. Poeran J, Yeo H, Rasul R, Opperer M, Memtsoudis SG, Mazumdar M. Anesthesia type and perioperative outcome: open colectomies in the United States. *Journal of Surgical Research*. fevereiro de 2015;193(2):684–92.

55. Piccioni F, Mariani L, Negri M, Casiraghi C, Belli F, Leo E, et al. Epidural analgesia does not influence anastomotic leakage incidence after open colorectal surgery for cancer: A retrospective study on 1,474 patients. *Journal of Surgical Oncology*. agosto de 2015;112(2):225–30.

56. Veyler RV, Musaeva TS, Trembach NV, Zabolotskikh IB. [The critical incidents in the combined anesthesia during major abdominal surgery in elderly and old patients: role preoperative level of wakefulness]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2016;61(5):352–6.

57. De Roo AC, Vu JV, Regenbogen SE. Statewide Utilization of Multimodal Analgesia and Length of Stay After Colectomy. *Journal of Surgical Research*. março de 2020;247:264–70.

58. Ge DJ, Qi B, Tang G, Li JY. Intraoperative Dexmedetomidine Promotes Postoperative Analgesia in Patients After Abdominal Colectomy. *Medicine*. setembro de 2015;94(37):e1514.

59. Cuvillon P, Zoric L, Demattei C, Alonso S, Casano F, Hermite JL, et al. Opioid-sparing effect of nefopam in combination with paracetamol after major abdominal surgery: A randomized double-blind study. *Minerva Anestesiologica*. 2017;

60. Bicer F, Eti Z, Saracoğlu KT, Altun K, Gogus FY. Does the Method and Timing of Intravenous Ketamine Administration Affect Postoperative Morphine Requirement After Major Abdominal Surgery? *Turkish Journal of Anesthesia and Reanimation*. 24 de novembro de 2014;42(6):320–5.

61. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. setembro de 2020;161(9):1976–82.

62. Lai WH, Lin YM, Lee KC, Chen HH, Chen YJ, Lu CC. The Application of McBurney's Single-Incision Laparoscopic Colectomy Alleviates the Response of Patients to Postoperative Wound Pain. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. setembro de 2014;24(9):606–11.

63. Theodoropoulos GE, Papanikolaou IG, Karantanos T, Zografos G. Post-colectomy

assessment of gastrointestinal function: a prospective study on colorectal cancer patients. *Techniques in Coloproctology*. outubro de 2013;17(5):525–36.

64. Redua MB, Sousa AM, Barbosa Neto JO. Dor retal persistente após retossigmoidectomia: relato de caso. *Revista Dor*. dezembro de 2012;13(4):392–5.

65. Helander EM, Menard BL, Harmon CM, Homra BK, Allain AV, Bordelon GJ, et al. Multimodal Analgesia, Current Concepts, and Acute Pain Considerations. *Curr Pain Headache Rep*. janeiro de 2017;21(1):3.

66. Schwenk ES, Mariano ER. Designing the ideal perioperative pain management plan starts with multimodal analgesia. *Korean J Anesthesiol*. 1º de outubro de 2018;71(5):345–52.

67. Glare P, Walsh D, Sheehan D. The Adverse Effects of Morphine: A Prospective Survey of Common Symptoms During Repeated Dosing for Chronic Cancer Pain. *Am J Hosp Palliat Care*. maio de 2006;23(3):229–35.

68. Sheth KR, Bernthal NM, Ho HS, Bergese SD, Apfel CC, Stoicea N, et al. Perioperative bleeding and non-steroidal anti-inflammatory drugs: An evidence-based literature review, and current clinical appraisal. *Medicine*. 31 de julho de 2020;99(31):e20042.

69. Baker M, Perazella MA. NSAIDs in CKD: Are They Safe? *American Journal of Kidney Diseases*. outubro de 2020;76(4):546–57.

70. Longo MA, Cavalheiro BT, de Oliveira Filho GR. Laparoscopic cholecystectomy under neuraxial anesthesia compared with general anesthesia: Systematic review and meta-analyses. *Journal of Clinical Anesthesia*. setembro de 2017;41:48–54.

71. Takenami T, Wang G, Nara Y, Fukushima S, Yagishita S, Hiruma H, et al. Intrathecally administered ropivacaine is less neurotoxic than procaine, bupivacaine, and levobupivacaine in a rat spinal model. *Can J Anesth/J Can Anesth*. maio de 2012;59(5):456–65.

72. Wang X, Lin C, Lan L, Liu J. Perioperative intravenous S-ketamine for acute postoperative pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Anesthesia*. fevereiro de 2021;68:110071.

73. Li WX, Luo RY, Chen C, Li X, Ao JS, Liu Y, et al. Effects of propofol, dexmedetomidine, and midazolam on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients: a randomized controlled preliminary trial. *Chinese Medical Journal*. 20 de fevereiro de 2019;132(4):437–45.

74. Demiri M, Antunes T, Fletcher D, Martinez V. Perioperative adverse events

attributed to α 2-adrenoceptor agonists in patients not at risk of cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. dezembro de 2019;123(6):795–807.

75. Brown JP, Boulay LJ. Clinical experience with duloxetine in the management of chronic musculoskeletal pain. A focus on osteoarthritis of the knee. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2013.

76. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL. ASA Physical Status Classifications. *Anesthesiology*. 1º de outubro de 1978;49(4):239–43.

77. Borracci T, Cappellini I, Campiglia L, Picciafuochi F, Berti J, Consales G, et al. Preoperative medication with oral morphine sulphate and postoperative pain. *Minerva Anestesiologica*. 2013;

78. Ramsay MAE, Savege TM, Simpson BRJ, Goodwin R. Controlled Sedation with Alphaxalone-Alphadolone. *BMJ*. 22 de junho de 1974;2(5920):656–9.

79. Schoenfeld DA. Statistical considerations for clinical trials and scientific experiments [Internet]. Disponível em: http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample_size/size.html

80. Campiglia L, Cappellini I, Consales G, Borracci T, Vitali L, Gallerani E, et al. Premedication with sublingual morphine sulphate in abdominal surgery. *Clinical Drug Investigation*. 2009;

81. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 23 de março de 2010;340(mar23 1):c869–c869.

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO (HU – UFSC)**

Campus Reitor João David Ferreira Lima – Trindade - CEP 88040-900 – Florianópolis/SC

Eu, _____, portador(a) da Carteira de Identidade número: _____ fui convidado(a) a participar da pesquisa: “EFICÁCIA DA ANALGESIA PERIOPERATÓRIA COM DULOXETINA NA DOR PÓS-COLECTOMIA: ESTUDO PROSPECTIVO, RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E PLACEBO CONTROLADO”, cujo objetivo é avaliar a eficácia do uso perioperatório de Duloxetina na dor após retossigmoidectomia.

O câncer colorretal é o terceiro câncer mais frequente em homens e segundo em mulheres no Brasil e no mundo, sendo uma das principais enfermidades em coloproctologia. Seu tratamento mais eficaz é a cirurgia de reto e intestino grosso, mas pode ser muito doloroso. A dor atrasa a recuperação dos pacientes e acarreta sofrimento, sendo nossa intenção evitá-la.

A duloxetina é um remédio com propriedades de diminuir a dor já utilizada para o tratamento de dor crônica e que já mostrou reduzir a intensidade da dor após cirurgias do útero e aparelho locomotor.

Para que o objetivo do trabalho seja alcançado, serão formados dois grupos de forma aleatória, sendo que um dos grupos receberá duas cápsulas com o remédio duloxetina e o outro grupo receberá duas cápsulas idênticas, porém com placebo - substância inativa. Ambos serão administrados 2 horas antes e 24 horas após a cirurgia, por via oral. Então, em relação ao estudo, você poderá ou não ser submetido ao tratamento, pois existe um grupo placebo que não receberá o remédio ativo. Tanto o paciente do grupo placebo como o do grupo da duloxetina não saberá em qual grupo está inserido no momento da ingestão das cápsulas.

Este tipo de estudo, placebo-controlado é ideal para avaliar a eficácia de tratamentos médicos, sendo justificado eticamente se não existir tratamento padrão eficaz. A dor após cirurgia de reto e intestino grosso (cólon) é muito intensa e não é tratada de forma eficaz com as medicações usadas até o momento.

Esta pesquisa não vai modificar em nada o seu seguimento pela equipe (equipe médica que presta assistência independente da pesquisa), pois ela é e vai continuar sendo responsável por você como paciente e você irá receber todos os remédios padrão para dor usados comumente após cirurgia de intestino grosso como morfina, dipirona e antiinflamatórios independente do grupo em que estará alocado.

Após o procedimento cirúrgico, você irá responder a perguntas sobre sua dor no primeiro e segundo dias após a cirurgia, que será realizado por um dos pesquisadores. Durante os procedimentos de coleta de dados você estará sempre acompanhado por um dos

pesquisadores, que lhe prestará toda a assistência necessária ou acionará pessoal competente para isso.

O presente estudo é parte do projeto de pesquisa apresentado ao Comitê de Ética da Universidade Federal de Santa Catarina como parte dos requisitos necessários à tese de Doutorado de Thomas Rolf Erdmann, orientado pelo Prof. Dr. Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da UFSC.

Os benefícios que você pode esperar dessa pesquisa são em relação ao processo de prestação de serviços aos pacientes, ajudando a ter um melhor controle da dor após cirurgias de reto e intestino grosso (cólon). O conhecimento que será construído a partir dessa pesquisa trará um melhor planejamento de ações terapêuticas para o alívio da dor pós-operatória e para a contínua qualificação do ensino, nos serviços de anestesiologia e de coloproctologia do HU-UFSC.

Os riscos anestésico-cirúrgicos são inerentes ao procedimento. Os possíveis desconfortos e riscos decorrentes do estudo são referentes a ingestão medicamentosa – boca seca, náuseas, diarreia, dor de cabeça, insônia, palpitações, vômitos, azia, cansaço excessivo, rigidez muscular, tonturas, sonolência, tremores, visão embaçada, ansiedade, dor abdominal, formigamentos e zumbidos nos ouvidos. Caso qualquer sintoma venha a ocorrer com você, os pesquisadores se responsabilizam pela sua assistência integral. Nesses casos, será suspenso o medicamento e instituído tratamento médico adequado imediatamente.

Tomamos todas as providências e cautelas para diminuir a incidência de efeitos colaterais da duloxetina. Os efeitos colaterais são descritos da literatura após altas doses ou longo período de uso. Nosso trabalho usará baixas dosagens e apenas duas doses.

Você poderá se sentir cansado ou aborrecido ao responder os questionários e pode interromper o questionário quando desejar. Sinta-se absolutamente à vontade em se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar e se desejar sair da pesquisa, não sofrerá qualquer prejuízo à assistência que vem recebendo.

Sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma, lhe identificar, será mantido em sigilo. É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como lhe é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas conseqüências, enfim, tudo o que você quiser saber antes, durante e depois da sua participação.

Somente os pesquisadores terão acesso aos seus dados e tomarão todas as providências necessárias para manter o sigilo, mas sempre existe a remota possibilidade da quebra do sigilo, mesmo que involuntário e não intencional. Se ocorrer a quebra de sigilo e você se sentir prejudicado, poderá receber indenização por danos materiais e morais nos termos da lei.

Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros, congressos, eventos ou revistas científicas. Mostrarão apenas os resultados obtidos como um todo, sem revelar seu nome, instituição ou qualquer informação relacionada à sua privacidade.

A legislação brasileira não permite que você tenha qualquer compensação financeira pela sua participação nesta pesquisa. Você não terá nenhuma despesa advinda da sua participação, mas caso alguma despesa extraordinária associada à pesquisa venha a ocorrer, será ressarcido nos termos da lei. Caso você tenha algum prejuízo material ou imaterial em decorrência da

pesquisa poderá solicitar indenização, de acordo com a legislação vigente e amplamente consubstanciada.

Os pesquisadores que também assinam esse documento se comprometem a conduzir a pesquisa de acordo com o que preconiza a Resolução CNS 466/12 de 12/06/2012, que determina as boas práticas de pesquisa clínica e trata dos preceitos éticos e da proteção aos participantes da pesquisa. Em caso de dúvidas sobre os procedimentos ou sobre o projeto, você poderá entrar em contato com o professor que está conduzindo o estudo, Dr. Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho (048-37219150), do Departamento de Clínica Cirúrgica do Hospital Universitário – UFSC, Rua Profa. Maria Flora Pausewang, s/n – Trindade, Florianópolis, SC, fone (48) 3721-9014 ou com o médico anestesiológico, doutorando, Thomas Rolf Erdmann (048-32288312), Rua Frei Caneca, 100 – Agrônômica, Florianópolis, SC.

Se tiver alguma dúvida sobre a ética da pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina Universidade Federal de Santa Catarina no seguinte endereço: Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401, Trindade, Florianópolis/SCCEP 88.040-400, e-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br. Telefone: + 55 48 3721-6094.

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado e compreendido a natureza e o objetivo do estudo, EU CONCORDO EM PARTICIPAR DESSE ESTUDO, recebendo uma cópia assinada deste termo de consentimento e telefones do pesquisador responsável e pesquisador principal para contato.

Esse termo será elaborado em duas vias, rubricadas em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término, por você e pelo pesquisador responsável, devendo as páginas de assinaturas estar na mesma folha. Guarde cuidadosamente a sua via, pois é um documento que traz importantes informações de contato e garante os seus direitos como participante da pesquisa.

Eu,, RG, li este documento e obtive dos pesquisadores todas as informações que julguei necessárias para me sentir esclarecido e opto por livre e espontânea vontade participar da pesquisa.

Florianópolis, _____ de _____ de 20____.

Assinatura do Participante da Pesquisa

Eu, _____, declaro que forneci todas as informações referentes ao projeto ao participante.

Assinatura do Pesquisador Responsável ou do Pesquisador Principal

Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho
Pesquisador Responsável

CONTATOS
Pesquisador Responsável
Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho
Contato: 0xx(48) 37219150

Pesquisador Principal
Thomas Rolf Erdmann
Contato: 0xx(48) 32288312

APÊNDICE B - Protocolo para coleta de dados**Paciente:** _____ **Prontuário:** _____**Endereço:** _____ **Telefone:** _____**Grau de escolaridade:** _____ **Profissão:** _____**Data do procedimento:** ____/____/____ **Número do paciente no estudo:** _____**Peso:** _____ **Altura:** _____ **IMC:** _____**Data de nascimento:** ____/____/____ **Idade:** _____ anos**Sexo:** Feminino Masculino**Raça:** Branca Negra Parda Amarela Indígena**Estado civil:** Casado Solteiro Viúvo Divorciado Outros**ASA:** I II III**Tabagista:** Sim Não**Uso de medicamentos:**_____
_____**Sintomas:** Emagrecimento Sangramento Dor Constipação Incontinência fecal Inapetência Tenesmo Outros: _____**Doenças associadas:** Câncer. Qual(is)? _____
 Cardíaca Hepática Pulmonar Renal HAS DM2 Depressão Outras:**Tipo de incisão:** supra-umbilical infra-umbilical Outra. Qual? _____**Quantidade total de fentanil transoperatório:** _____ µg**Tempo total do procedimento:** _____ min**Tempo da incisão cirúrgica ao curativo:** _____ min

APÊNDICE C – Avaliação pós-operatória

Consumo de morfina pela bomba PCA:

BOMBA PCA	Nº SOLICITAÇÕES	DOSE TOTAL	Nº SOLICITAÇÕES NÃO ATENDIDAS
0h (SRPA)			
6h			
24h			
48h			

Escala de Ramsay

1	Paciente ansioso, agitado
2	Paciente cooperativo, orientado, tranquilo
3	Paciente sonolento, atendendo aos comandos
4	Paciente dormindo, responde rapidamente ao estímulo glabellar ou ao estímulo sonoro vigoroso
5	Paciente dormindo, responde lentamente ao estímulo glabellar ou ao estímulo sonoro vigoroso
6	Paciente dormindo, sem resposta

	SRPA(0h)	6h	24h	48h
RAMSAY				

NÁUSEAS E VÔMITOS: 0- NÃO 1- SIM

	SRPA (0h)	6h	24h	48h
NVPO				
VÔMITO				
NÁUSEA				

EFEITOS COLATERAIS: 0- NÃO 1- SIM

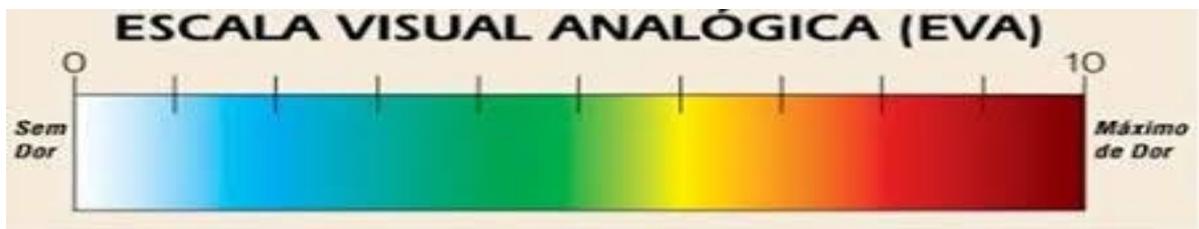
	SRPA (0h)	6h	24h	48h
BOCA SECA				
PRURIDO				
CEFALÉIA				
TONTURAS				
DISTÚRBIOS VISUAIS				
OUTROS				

APÊNDICE D – Escala visual analógica da dor

ORIENTAÇÃO PARA A UTILIZAÇÃO DA ESCALA VISUAL ANALÓGICA:

Após a leitura da régua de 10 cm, onde a marca da esquerda representa ausência de dor e a marca da direita representa a pior dor imaginável, marque um risco perpendicular ao longo da linha horizontal que melhor identifique o grau da sua dor.

Escala visual analógica (EVA):



	SRPA (0h PO)	6h PO	24h PO	48h PO
NOTA DA EVA (respouso)				
NOTA DA EVA (dinâmico)				

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Eficácia da analgesia perioperatória com duloxetina na dor pós-colectomia: estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo controlado

Pesquisador: Getúlio Rodrigues de oliveira Filho

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 04031718.4.0000.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.293.352

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa de Getulio Rodrigues de Oliveira Filho, vinculado ao Departamento de Cirurgia da UFSC (conforme plano de atividades departamentais - PAAD - UFSC). O projeto refere-se a tese de doutorado de Thomas Rolf Erdmann, do Programa de Pos-Graduacao em Ciencias Medicas da UFSC. Trata-se de estudo prospectivo, com previsao de 60 participantes. Os participantes serao inicialmente designados, de forma aleatoria, ao grupo teste ou grupo placebo. Duas horas antes e 24 horas apos cirurgia (retossigmoidectomia) sob anestesia geral, um dos grupos recebera por via oral duas capsulas com o remedio duloxetina e o outro grupo recebera duas capsulas identicas, porem com placebo - substancia inativa. A capsula sera administrada por via oral com pequeno gole de agua por um assistente de pesquisa nao envolvido no estudo. Os pacientes serao instruidos antes da cirurgia por um profissional vinculado ao servico de anestesiologia do HU-UFSC sobre o uso da Escala Visual Analogica (EVA) da dor e o uso do dispositivo de analgesia controlada pelo paciente no periodo pos-operatorio. Serao coletados dados demograficos e clinicos, uso de medicamentos, sintomas e doencas associadas, dados cirurgicos (incisao, medicamentos, tempo do procedimento), consumo de morfina e eventual dose de resgate com tramadol, classificacao do paciente na escala de ramsay, intercorrencias pos-operatorias e ocorrencia de efeitos colaterais esperados para a duloxetina. O paciente devera responder aos questionarios da escala visual analogica de dor e ao grau de satisfacao em relacao a analgesia pos-operatoria, ambas includas no projeto. A hipotese do estudo e que o uso de duloxetina 60mg

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (cont.)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 3.293.352

Instituição e Infraestrutura	Digitalizado_Aprovacao_EBSE RH.pdf	09:40:47	Erdmann	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Digitalizado_Aprovacao_HU.pdf	29/11/2018 09:40:28	Thomas Rolf Erdmann	Aceito
Folha de Rosto	Digitalizado_Folha_de_Rosto.pdf	29/11/2018 09:39:59	Thomas Rolf Erdmann	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Digitalizado_Declaracao_Responsabilidade.pdf	29/11/2018 09:39:46	Thomas Rolf Erdmann	Aceito
Orçamento	SOMENTE_Orçamento_PCA_v5.docx	06/11/2018 08:43:18	Thomas Rolf Erdmann	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 29 de Abril de 2019

Assinado por:
Maria Luiza Bazzo
(Coordenador(a))

ANEXO B – Aprovação do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

The screenshot shows the ReBEC (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos) website interface. At the top left is the ReBEC logo. To the right, there are 'Languages' and a user profile 'Thomaserdmann'. Below the logo is a navigation bar with 'Viewer', 'Submission', and 'Summary' tabs. A search bar is located below the navigation bar. The main content area is divided into a sidebar on the left and a main panel on the right. The sidebar contains 'Painel Inicial' with a 'Nova submissão' link and a 'Help' link. The main panel features a progress bar with 11 steps: Summary, Identification (1), Attachments, Sponsors, Health conditions, Intervention, Recruitment, Study type, Outcomes, Contacts, Summary Results (10), and Data Sharing Plan (11). Below the progress bar, the trial details are displayed:

Title	Eficácia da analgesia perioperatória com duloxetina na dor pós-colectomia: estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo controlado
Status	approved