

TANIA CURSINO DE MENEZES COUCEIRO



**LIDOCAÍNA INTRAVENOSA EM PACIENTES SUBMETIDAS A
MASTECTOMIA: ENSAIO CLÍNICO ALEATÓRIO ENCOBERTO
PLACEBO CONTROLADO**

Recife
2014



TANIA CURSINO DE MENEZES COUCEIRO

**LIDOCAÍNA INTRAVENOSA EM PACIENTES SUBMETIDAS A
MASTECTOMIA: ENSAIO CLÍNICO ALEATÓRIO ENCOBERTO
PLACEBO CONTROLADO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Doutor.

Área de concentração: Neurociências

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença
Coorientador: Profa. Dra. Luciana Cavalcanti Lima

Recife
2014

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Gláucia Cândida, CRB4-1662

C853I Couceiro, Tania Cursino de Menezes.
Lidocaína intravenosa em pacientes submetidas à mastectomia:
ensaio clínico aleatório encoberto placebo controlado / Tania Cursino de
Menezes Couceiro . – Recife: O autor, 2014.
172 f.: il. ; 30 cm.

Orientador: Marcelo Moraes Valença.
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do
Comportamento, 2014.
Inclui Referências, anexos e apêndices.

1. Dor. 2. Dor Pós-Operatória. 3. Terapêutica. 4. Anestésicos Locais.
5. Lidocaína. I. Valença, Marcelo Moraes. (Orientador). II. Título.

612.665 CDD (22.ed.) UFPE (CCS2014-155)

TANIA CURSINO MENEZES COUCEIRO

**LIDOCAÍNA INTRAVENOSA EM PACIENTES SUBMETIDAS À
MASTECTOMIA: ENSAIO CLÍNICO ALEATÓRIO ENCOBERTO PLACEBO
CONTROLADO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Neurociências.

Aprovada em: 20/05/2014.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^o Dr. Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof.^a Dr.^a Luciana Patrícia Andrade Valença (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof.^a Dr.^a Jane Auxiliadora Amorim (Examinador Externo)
Hospital Getúlio Vargas

Prof.^a Dr.^a Sandra Lopes de Souza (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho (Examinador Externo)
Departamento Materno Infantil

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

Reitor

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

Vice-Reitor

Prof. Sílvio Romero de Barros Marques

Pró-Reitor para Assuntos de Pesquisa e Pós-Graduação

Prof. Francisco de Souza Ramos

Centro de Ciências da Saúde

Diretor

Prof. Nicodemos Teles de Pontes Filho

Hospital das Clínicas

Diretor Superintendente

Prof. Frederico Jorge Ribeiro

Departamento de Neuropsiquiatria

Chefe

Prof. José Francisco de Albuquerque

Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento

Coordenador

Prof. Marcelo Moraes Valença

Vice-Coordenador

Prof. Sandra Lopes de Souza

Corpo Docente

Prof^ª. Ângela Amâncio dos Santos

Prof^ª. Ana Elisa Toscano

Prof. Amaury Cantililino

Prof^ª. Belmira Lara da Silveira Andrade da Costa

Prof^ª. Cláudia Jacques Lagranha

Prof. Everton Botelho Sougey

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

Prof. Hilton Justino da Silva

Prof. Hildo Rocha Cirne de Azevedo Filho

Prof. Hugo André de Lima Martins

Prof. João Ricardo Mendes de Oliveira

Prof. João Henrique da Costa Silva

Prof^ª. Kátia Karina do Monte Silva

Prof^ª. Luciana Patrícia A. de Andrade Valença

Prof. Lúcio Vilar Rabelo Filho

Prof. Luiz Ataíde Junior

Prof. Marcelo Moraes Valença

Prof. Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues

Prof^ª. Maria Lúcia de Bustamante Simas

Prof^ª. Maria Lúcia Gurgel da Costa

Prof. Murilo Costa Lima

Prof. Otávio Gomes Lins

Prof. Othon Coelho Bastos Filho

Prof^ª. Paula Rejane Bezerra Diniz

Prof. Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho

Prof. Raul Manhães de Castro

Prof^ª. Rosana Christine C. Ximenes

Prof^ª. Sandra Lopes de Souza

Prof^ª. Sílvia Regina de Arruda Moraes

Dedico

Aos meus pais **Christóvão** (in memoriam) e
Hilda, pelo exemplo de honestidade,
trabalho e amor.

Ao meu esposo, **Roberto**, amigo e
companheiro de todas as horas.

As minhas filhas **Léa** e **Roberta**,
pelo amor e paciência.

A minha irmã **Telma**, pelo apoio, confiança
profissional e estímulo científico.

Aos **amigos** e **colegas** de trabalho pelo incentivo.

Às **pacientes**, sem as quais este estudo não
poderia ter sido realizado.

AGRADECIMENTOS

Minha gratidão ao *Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença*, orientador desta tese, sempre pronto para dividir conhecimentos e engrandecer o estudo.

A *Profª. Dra. Luciana Cavalcanti Lima*, coorientadora, meu agradecimento e admiração, pela disponibilidade e incentivo.

Ao *corpo docente* da Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, pela oportunidade de dividir conhecimentos.

Ao *Dr. Antônio Fernando Pedrosa Monteiro* e todos os *Anestesiologistas* do Serviço de Anestesiologia do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP pela amizade e incentivo.

Ao *Serviço de Mastologia* do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP, pela organização e colaboração na coleta dos dados. Em especial a *Dra. Isabel Pereira, Dr. Josué Noronhões, Dr. Carlos Gustavo Pessoa da Silva Reis e demais membros da equipe*.

Aos *amigos*, pelo apoio constante.

A *Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos LTDA*, pela elaboração cuidadosa e ética na confecção dos fármacos para a pesquisa (lidocaína e placebo).

A *Solange Lima Martins*, secretária do programa de pós-graduação, pela inestimável ajuda.

À *minha família*, por ser o motivo maior da minha existência, tornar leve o meu viver e ter me transformado em ser humano melhor.

A *todos os Professores* envolvidos em minha formação.

A *todas as pessoas* que contribuíram direta e indiretamente para a realização deste trabalho.

Saúde é o nosso maior bem.

RESUMO

Introdução e Justificativa: A dor pós-operatória continua sendo inadequadamente tratada. Vários fármacos têm sido empregados na abordagem multimodal desta entidade nosológica, dentre esses a lidocaína intravenosa. No entanto, os resultados são variáveis a depender do tipo de operação. O objetivo desta tese foi avaliar o efeito analgésico da lidocaína intravenosa em pacientes submetidas a mastectomia. **Método:** Após aprovação pelo Comitê de Ética em pesquisa em seres humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira foi realizado ensaio clínico aleatório encoberto placebo controlado envolvendo 44 mulheres submetidas a anestesia geral para mastectomia a Madden ou mastectomia com retirada de linfonodo sentinela. Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido foram incluídas mulheres com idade entre 18 e 75 anos. Foram excluídas aquelas com contraindicação relativa ou absoluta à lidocaína (alérgicas aos anestésicos locais, com alteração de condução atrioventricular, epilepsia não controlada, porfiria e portadoras de hipertermia maligna), em uso de antidepressivos e/ou anticonvulsivantes, portadora de arritmia cardíaca e de qualquer doença reumática, pacientes com metástases à distância ou na mama contralateral, as que não entendessem a escala numérica (EN) de avaliação da dor e/ou que tenham feito uso de opióides nas últimas 24 horas. **Resultados:** Os grupos foram semelhantes quanto à idade, IMC, tipo de operação e necessidade de opióides no pós-operatório. No artigo original, foi detectado dor ao despertar em 4/22 pacientes e 5/22 ($p=0,50$), na sala de recuperação pós-anestésica 14/22 e 12/22 ($p = 0,37$) nos grupos lidocaína e placebo respectivamente. Ao avaliar a dor 24 horas após o procedimento cirúrgico 3/22 e 2/22 ($p=0,50$) das pacientes relataram dor nos grupos lidocaína e placebo respectivamente. **Conclusão:** a lidocaína intravenosa na dose de 3 mg/kg infundida em uma hora não promoveu analgesia adicional superior ao placebo e não diminuiu o consumo de opioide nas primeiras 24 horas em mulheres submetidas a mastectomia.

Palavras-chave: Dor. For pós-operatória. Tratamento. Anestésico local. Lidocaína.

ABSTRACT

Introduction and Background: Postoperative pain remains inadequately treated. Several drugs have been used in the multimodal approach to it and among of these intravenous lidocaine. However, the results vary depending on the type of operation. The aim of this thesis was to evaluate the analgesic effect of intravenous lidocaine in patients undergoing mastectomy. **Method:** After approved by the Ethics Committee on human research of the Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira was conducted a placebo controlled randomized clinical trial involving 44 women undergoing general anesthesia for Mastectomy or mastectomy with removal of the sentinel lymph node . After signing the informed consent women aged between 18 and 75 years were included. Was excluded those with contraindications to lidocaine relative or absolute (allergic to local anesthetics , with abnormal atrioventricular conduction , uncontrolled epilepsy, porphyria and in those with malignant hyperthermia) , using antidepressants and / or anticonvulsants , cardiac arrhythmia and any rheumatic disease , patients with distant metastases or contralateral breast , those that do not understand the numerical scale (EN) pain assessment and / or had used opioids in the last 24 hours. **Results:** The groups were similar in age, BMI, type of operation and need for opioids postoperatively. In the original article, was detected pain on recovery in 4/22 patients and 5/22 ($p = 0.50$) in the post-anesthetic recovery room 14/22 e 12/22 ($p= 0.37$) in the lidocaine group and placebo, respectively. In evaluating the pain 24 hours after the surgical procedure 3 / 22 e 2 / 22 ($p = 0.50$) patients reported pain in lidocaine and placebo groups, respectively. **Conclusion:** Intravenous lidocaine at a dose of 3 mg / kg, in one hour did not promote additional analgesia to placebo and doesn't reduce the consumption of opioid in the first 24 hours in women undergoing mastectomy.

Key words: Pain. Postoperative pain. Treatment. Local anesthetic. Lidocaine.

LISTA DE FIGURA E TABELAS

Figura 1.	Fluxograma CONSORT.	28
Tabela 1.	Caracterização da amostra de acordo com os grupos.....	29
Tabela 2.	Ocorrência e intensidade da dor em três momentos distintos e necessidade de opioide em 24 horas de pós-operatório.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCS	Centro de Ciências da Saúde
DCPC	dor crônica pós-cirúrgica
DPO	dor pós-operatória
EN	escala numérica
IASP	<i>International Association for Study of Pain</i>
IL-IAR	interleucina 1 AR
IMC	índice de massa corpórea
IMIP	Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira
LI	lidocaína intravenosa
NaV	canal de sódio voltagem dependente
NMDA	receptor N metil- D aspartato
SDPM	síndrome dolorosa pós-mastectomia
SRPA	sala de recuperação pós-anestésica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco

SUMÁRIO

	Pág.
1 APRESENTAÇÃO	13
2 REVISÃO DE LITERATURA	15
3 JUSTIFICATIVA	17
4 HIPÓTESES	18
5 OBJETIVOS	19
5.1 Objetivo Geral.....	19
5.2 Objetivo Específico.....	19
6 MÉTODOS	20
6.1 DESENHO DO ESTUDO.....	20
6.2 LOCAL DO ESTUDO.....	20
6.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	20
6.4 PERÍODO DA COLETA DE DADOS.....	20
6.5 AMOSTRAGEM.....	20
6.6 CRITÉRIOS E PROCEDIMENTOS PARA A SELEÇÃO DOS SUJEITOS.....	21
6.7 PROCEDIMENTOS PARA COLETA DOS DADOS.....	21
6.8 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	22
6.9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	22
7.0 RESULTADOS	23
7.1 ARTIGO ORIGINAL Lidocaína intravenosa no tratamento da dor pós-mastectomia: ensaio clínico aleatório encoberto placebo controlado	23
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
REFERÊNCIAS	37
APÊNDICES	41
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	41
APÊNDICE B - Questionário de avaliação da pesquisa.....	42
APÊNDICE C - Banco de dados da pesquisa.....	46
ANEXOS	51
ANEXO A – Dissertação e Tese: regulamento da defesa e normas de apresentação. Programa de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.....	51



ANEXO B - Instruções aos autores da Revista Brasileira de Anestesiologia.....	58
ANEXO C - Comprovação da submissão do artigo original.....	63
ANEXO D - Artigo de revisão publicado na Revista de Dor, Pesquisa, Clínica e Terapêutica.....	64
ANEXO E - Artigo original publicado na Revista Pain Management Nursing.....	70
ANEXO F – Relato de caso publicado na Revista de Dor, Pesquisa, Clínica e Terapêutica.....	77
ANEXO D - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	80

1 APRESENTAÇÃO

A dor pós-operatória é uma forma de dor aguda e o seu adequado tratamento precisa ser de conhecimento do profissional da área de saúde. A abordagem multimodal para o tratamento da dor tem proporcionado analgesia eficaz e minimiza os efeitos adversos dos diferentes fármacos utilizados. Nesta linha de pensamento, elaboramos esta tese sob a forma de artigos científicos, conforme “Proposta para apresentação de Dissertação/Tese nos Programas de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da UFPE (Anexo A), tese esta que resultou no artigo original e outros artigos relacionados ao assunto.

O Artigo 1, intitulado “Lidocaína intravenosa no tratamento da dor pós-mastectomia: ensaio clínico aleatório encoberto placebo controlado”, é o primeiro estudo na Literatura Científica Brasileira que avalia a ação da lidocaína intravenosa no tratamento da dor pós-operatória em pacientes submetidas a mastectomia. Na literatura mundial é o segundo estudo empregando a lidocaína intravenosa em pacientes submetidas a mastectomia, no entanto, o estudo realizado por Grigora et al. teve como principal objetivo avaliar a ocorrência de síndrome dolorosa pós-mastectomia (SDPM). O nosso artigo foi formatado em português conforme as normas da Revista Brasileira de Anestesiologia (Anexo B) e para a mesma foi enviado (Anexo C) .

O Artigo 2, intitulado “Lidocaína intravenosa no tratamento da dor pós-operatória” foi escrito sob a forma de artigo de atualização, uma revisão da literatura nacional e internacional sobre a ação, a farmacocinética e o emprego da lidocaína intravenosa como parte do tratamento multimodal da dor pós-operatória. Foi realizada uma busca ativa utilizando as seguintes bases de dados: Medline via Pubmed (1974-2013). A busca foi ajustada visando identificar os artigos que pesquisaram o mecanismo de ação e a analgesia pós-operatória da lidocaína intravenosa. Esse artigo foi aceito para publicação na Revista Dor, Pesquisa, Clínica e Terapêutica, 2014; 5(1): 245-50 (Apêndice D).

O Artigo 3, intitulado “*Prevalence of post-Mastectomy Pain Syndrome and associated Risks Factors: A Cross-Sectional Cohort Study*”, foi publicado na revista Pain Management nursing em 2013. Nesse estudo, 250 mulheres submetidas a cirurgias para tratamento de câncer mamário foram avaliadas identificando-se que a presença da dor pós-operatória é um dos fatores de risco para o desenvolvimento da dor crônica pós-cirúrgica (síndrome dolorosa pós-mastectomia) (Anexo E). Por este motivo, nos estimulamos a continuar nesta linha de pesquisa e avaliar a eficácia analgésica da lidocaína intravenosa, que resultou no artigo original.



O Artigo 4, intitulado “Lidocaína endovenosa no tratamento da síndrome SUNCT secundária a tumor de hipófise. Seguimento de uma paciente por um período de quatro anos. Relato de caso. Revista Dor, Pesquisa, Clínica e Terapêutica 2013; 14(4):320-2 (Anexo F). Relata resultado analgésico satisfatório com a administração de lidocaína intravenosa em uma patologia caracterizada pela ausência de resposta ao tratamento clínico e cirúrgico.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A dor pós-operatória aguda secundária a cirurgias para tratamento de câncer de mama tem frequência baixa e intensidade variável, no entanto, pode resultar em dor pós-operatória persistente¹. A intensidade da dor está relacionada às ativações neuronais resultantes das incisões cirúrgicas, bem como da neuroplasticidade¹.

Alguns autores hipotetizam que a dor pós-operatória decorrente dessas alterações pode se tornar persistente, como já foi referido em herniorrafias, cesarianas, toracotomias, colecistectomias e cirurgias para tratamento do câncer mamário como mastectomias e quadrantectomias com esvaziamento axilar¹⁻⁶. A presença da dor pós-operatória é um fator de risco para o desenvolvimento de dor crônica pós-cirúrgica (DCPC), principalmente se a dor é de moderada a forte intensidade e se estiverem presentes sintomas de dor neuropática (alodinia e hiperpatia) nas proximidades da cicatriz cirúrgica⁷⁻¹¹. O tratamento da dor pós-operatória é mandatório e requer uma abordagem multimodal, objetivando oferecer analgesia adequada com mínimos efeitos colaterais¹².

A lidocaína intravenosa tem sido utilizada no intra e no pós-operatório de cirurgias laparoscópicas como colecistectomia, colectomias e prostatectomias retro-públicas, com comprovado efeito analgésico^{12,13}. Seu efeito analgésico provavelmente é decorrente de ação mista, tanto periférico, como central^{13,14}. A ação periférica da lidocaína deve-se ao bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes localizados na face intracelular da membrana¹³. A lidocaína apresenta maior afinidade pelo canal iônico aberto, estado esse encontrado durante a fase de despolarização da membrana. No canal de sódio, sua ação é resultante de seu acoplamento alostérico no segundo e terceiro segmentos desse canal, inibindo assim por completo o movimento do sódio através do mesmo¹⁴. Ainda é relatado bloqueio dos canais de potássio pela lidocaína quando administrada por via venosa¹⁴.

Além destas ações, a lidocaína promove aumento da concentração líquórica de acetilcolina, que provavelmente atua nas vias descendentes inibitórias da dor, promovendo analgesia^{15,16}. Essa ação analgésica ocorre provavelmente por ligação da acetilcolina ao receptor muscarínico M3^{17,18} por meio da inibição dos receptores para a glicina¹⁹ e liberação de opióides endógenos²⁰⁻²².

Os neurônios da substância gelatinosa da medula espinal recebem os impulsos nociceptivos advindos da periferia através das fibras C e/ou A delta¹⁵. Nos quadros de dor crônica, a perpetuação do estímulo resulta em alterações nos neurônios do corno dorsal da medula espinal e esses se tornam mais sensibilizados, passando a responder mais

vigorosamente aos estímulos periféricos, indicando que esses neurônios são elementos importantes na transmissão da dor²²⁻²⁴.

Em estudos realizados em ratos e em humanos para avaliar o efeito analgésico da lidocaína, os autores encontraram que além dos efeitos periféricos deste fármaco, ocorre modulação de canais iônicos (sódio e potássio) no sistema nervoso central, contribuindo assim para os seus efeitos analgésicos^{13,22-24}.

Hollmann e Durieux²⁵ demonstram a ação antiinflamatória dos anestésicos locais, justificando assim o emprego da lidocaína venosa para modular a resposta inflamatória na dor pós-operatória.

Ao avaliar a dose ideal da lidocaína intravenosa observa-se não haver correlação desta com o resultado analgésico obtido. Porém, a efetividade analgésica desse fármaco é traduzida pela menor necessidade de opioide no pós-operatório²⁶⁻²⁸.

As manifestações tóxicas desencadeadas pela lidocaína podem ocorrer quando concentrações plasmáticas de 5,0 µg/mL são alcançadas. No entanto, na prática clínica, as doses empregadas variam de 2 a 5 mg/kg, o que resulta em concentração plasmática de 2 µg/mL, aquém das doses tóxicas relatadas, o que promove uma janela de segurança para a administração da lidocaína²⁷⁻²⁹.

A anestesia geral pode interferir na farmacocinética e farmacodinâmica da lidocaína. Estudos em animais anestesiados com isoflurano e lidocaína constataram que ocorre diminuição do clearance e da meia vida de eliminação da lidocaína quando comparados com animais acordados²⁹. Thomasy e colaboradores demonstraram haver interação medicamentosa entre a lidocaína e o sevoflurano em pacientes anestesiados²⁹⁻³¹.

A presença e a intensidade da dor pós-operatória e a existência de neuroma parecem ser as causas mais prováveis do desencadeamento do processo de sensibilização central e consequentemente da gênese das dores crônicas pós-cirúrgicas⁹.

Para a prevenção da persistência dor pós-operatória, fármacos específicos têm sido utilizados no pré-operatório (como os antidepressivos^{32,33} e anticonvulsivantes³⁴), com o objetivo de minimizar e evitar a dor pós-operatória. Ainda há relatos que a lidocaína intravenosa diminui a ocorrência e a intensidade da dor pós-operatória resultando em melhor recuperação pós-operatória³⁵. Destarte, hipotetizamos que o emprego da lidocaína no transoperatório poderá diminuir a ocorrência, a intensidade da dor pós-operatória e o consumo de opioide em pacientes submetidas a mastectomia.



3 JUSTIFICATIVA

O tratamento da dor pós-operatória é dever e responsabilidade de todo profissional da área de saúde. O controle da dor nas primeiras 24 horas do pós-operatório resulta em maior conforto, menor morbidade pós-operatória, além de prevenir a ocorrência de dor crônica pós-cirúrgica. A lidocaína intravenosa tem demonstrado ser eficaz em diminuir a intensidade da dor pós-operatória³⁶. Por esse motivos decidiu-se pesquisar a ação analgésica da lidocaína em pacientes submetidas a mastectomia.



4 HIPÓTESES

- A frequência e a intensidade da dor pós-operatória será menor no grupo da lidocaína?
- O consumo de opioide será menor no grupo da lidocaína?



5 OBJETIVOS

5.1 Geral

Avaliar a eficácia analgésica da lidocaína intravenosa em pacientes submetidas a tratamento cirúrgico para câncer de mama quanto à dor pós-operatória.

5.2 Específicos

- Avaliar a frequência e intensidade da dor pós-operatória;
- Avaliar o consumo de opioide no pós-operatório.

6 MÉTODOS

6.1 Desenho do estudo

Tratou-se de um ensaio clínico aleatório encoberto placebo controlado, para avaliar o efeito analgésico da lidocaína intravenosa na dor pós-operatória. Um grupo recebeu uma infusão de lidocaína a 2% sem vasoconstrictor na dose de 3 mg/kg durante 60 minutos e o outro grupo (placebo) infusão de solução fisiológica 0,9% em igual volume.

6.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), hospital de referência para tratamento de câncer mamário na cidade do Recife – Pernambuco e no Departamento de Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento Programa de pós-Graduação em Neuropsiquiatria.

6.3 População do estudo

Foram selecionadas para este estudo mulheres submetidas a mastectomia para tratamento de câncer mamário.

6.4 Período da coleta de dados

Os dados foram coletados no período de julho de 2011 a agosto de 2012.

6.5 Amostragem

O cálculo da amostra foi baseado no pressuposto de um erro alfa de 5%, um erro beta de 10% e poder de 90% e considerando que o grupo da lidocaína teria uma redução de 70% no uso de opioide, enquanto o grupo placebo sofreria uma redução de 30%. Foi prevista uma perda de 10% resultando em 44 sujeitos subdivididos em dois grupos de 22 pacientes em cada grupo.

6.6 Critérios e procedimentos para a seleção dos sujeitos

Foram selecionadas as pacientes que estavam com suas cirurgias marcadas na Clínica de Mastologia do IMIP. Após o internamento, as pacientes foram avaliadas pela pesquisadora que selecionou aquelas que preencheram os critérios de elegibilidade. Posteriormente foi explicada a pesquisa as pacientes e todas foram convidadas a participar e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

Critérios de inclusão: mulheres com idade entre 18 e 75 anos, submetidas a tratamento cirúrgico para câncer de mama.

Critérios de exclusão: pacientes com contraindicação relativa ou absoluta ao uso da lidocaína (alergia aos anestésicos locais, alteração da condução atrioventricular, epilepsia não controlado, porfiria e portadores de hipertermia maligna), em uso de antidepressivos e/ou anticonvulsivantes, portadoras de arritmia cardíaca e de qualquer tipo de doença reumática, pacientes com metástases à distância ou na mama contralateral, as que não entendessem a escala numérica (EN) de avaliação da dor e/ou que tinham feito uso de opioides nas últimas 24 horas.

6.7 Procedimento para a coleta de dados

Foi desenvolvido pela pesquisadora um questionário padronizado para caracterização da amostra (Apêndice B), após a seleção (respeitando critérios de inclusão e de exclusão) e obtenção do consentimento livre e esclarecido (Apêndice A), o procedimento anestésico foi realizado pela pesquisadora. Na admissão na sala de operação, uma veia periférica foi acessada no membro contralateral ao procedimento cirúrgico e a monitorização compreendeu cardioscopia, oximetria de pulso, pressão arterial não invasiva e capnografia. Todas as pacientes foram submetidas a anestesia geral balanceada com fentanil 5 µg/Kg, propofol 1,0 mg/Kg, rocurônio 0,3 mg/Kg e manutenção com sevoflurano a 1,5% em 50% de oxigênio. Todas as pacientes tiveram a parede torácica infiltrada com bupivacaína a 0,025% associada a adrenalina 1:400.000. Após incisão cirúrgica, foi iniciada a infusão de 100 mL de solução fisiológica (contendo a dose total de lidocaína 3 mg/Kg ou placebo em um período de uma hora). Todas as pacientes receberam para profilaxia da dor pós-operatória dipirona 2 g IV e cetoprofeno 100 mg IV no transoperatório, e dipirona 1g a cada 6 horas no pós-operatório. Caso a paciente apresentasse dor, codeína 30 mg associada a paracetamol 200 mg estavam prescritos para serem administradas a cada 6 horas.

A dor foi avaliada quanto à ocorrência por um período de 24 horas do pós-operatório. Essa avaliação foi realizada em três momentos diferentes: M1 = ao despertar da anestesia, M2 = uma hora após a admissão na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) e M3 = 24 horas após o término do procedimento cirúrgico. No que se refere à intensidade da dor, essa foi pesquisada utilizando-se a escala numérica (EN) que quantifica a dor em uma escala de 0 a 10, sendo que 0 (zero) corresponde a ausência de dor e 10 (dez) à intensidade máxima. A intensidade da dor foi categorizada em: sem dor (0), dor leve (1-3), dor moderada (4-7), dor forte (7-9) e dor muito forte (10).

Na evolução da enfermagem foi verificado se havia sido administrada a codeína associada ao paracetamol conforme a solicitação das pacientes e a prescrição médica. Naquelas pacientes que esses fármacos foram administrados foi considerado como consumo de opioide.

6.8 Processamento e análise dos dados

Para análise do banco de dados foi utilizado o programa EPI-INFO™ versão 3.5.1 para Windows™. Os dados foram descritos na forma de distribuição de frequência absoluta e relativa e apresentados em tabelas (Apêndice C). As variáveis numéricas foram representadas pelas medidas de tendência central (média) e de dispersão (desvio padrão e amplitude de variação). O teste qui-quadrado, com aplicação de correção de Yates e o teste exato de Fisher foram utilizados para verificar a existência de associação entre as variáveis categóricas.

6.9 Considerações éticas

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) sob o número 2026 CAAE 0202009917210 (Anexo D). O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado por todas as participantes.



7 RESULTADOS

7.1 Artigo Original

Lidocaína intravenosa no tratamento da dor pós-mastectomia: ensaio clínico aleatório encoberto placebo controlado*

Autora:

Tania Cursino Menezes Couceiro, TSA¹

¹Médica Anestesiologista do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP

Autor para correspondência.
E-mail:taniacouceiro@yahoo.com.br
E-mail:taniacursinomcouceiro@gmail.com

* Artigo formatado conforme Normas da Revista Brasileira de Anestesiologia (Anexo B)

RESUMO

Justificativa e objetivo: O tratamento da dor pós-operatória em mastectomia continua sendo um grande desafio apesar da abordagem multimodal. O objetivo deste estudo foi investigar o efeito analgésico da lidocaína intravenosa em pacientes submetidas a mastectomia, como também, o consumo de opioide pós-operatório.

Métodos: Após aprovação pelo comitê de ética e pesquisa em seres humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira em Recife – Pernambuco foi realizado ensaio clínico aleatório encoberto placebo controlado com lidocaína intravenosa na dose de 3 mg/kg infundida em uma hora, em 45 mulheres submetidas a mastectomia sob anestesia geral. Excluída uma paciente do grupo placebo.

Resultados: Os grupos foram semelhantes quanto à idade, índice de massa corpórea, tipo de intervenção cirúrgica e necessidade de opioide no pós-operatório. Solicitaram opioide 2/22 pacientes nos grupos da lidocaína e 3/22 placebo ($p=0,50$). Foi identificada a dor ao despertar em 4/22 no grupo lidocaína e 5/22 ($p=0,50$) no grupo placebo; na sala de recuperação pós-anestésica em 14/22 e 12/22 ($p= 0,37$) nos grupos lidocaína e placebo respectivamente. Ao avaliar a dor 24 horas após o procedimento cirúrgico 3/22 e 2/22 ($p=0,50$) das pacientes relataram dor em ambos os grupos respectivamente.

Conclusão: A lidocaína intravenosa na dose de 3mg/kg administrada em um período de uma hora no transoperatório de mastectomia não promoveu analgesia adicional em relação ao grupo placebo nas primeiras 24 horas e não diminuiu o consumo de opioide. Contudo, um efeito benéfico da lidocaína intravenosa em pacientes selecionadas e/ou em outros regimes terapêuticos não pode ser descartado.

PALAVRAS-CHAVE: Dor; Dor pós-operatória; Tratamento; Anestésico local; Lidocaína Intravenosa.

INTRODUÇÃO

A dor pós-operatória continua sendo inadequadamente tratada apesar de sua previsibilidade, dos avanços das diversas técnicas analgésicas e fármacos disponíveis para o seu controle.¹ Alguns autores relatam que, independentemente do tipo de procedimento cirúrgico, a dor pós-operatória está presente e com intensidade variável.²⁻⁴ A dor pós-operatória em cirurgias para tratamento de câncer de mama tem frequência baixa quando adequadamente tratada,⁵ no entanto, pode resultar em complicações cardiovasculares e respiratórias, bem como dor pós-operatória persistente.⁶ Assim sendo, o adequado controle alógico é de suma importância na prática clínica.

Neste contexto, a abordagem multimodal da dor pós-operatória deve ser considerada, tendo em vista os resultados analgésicos obtidos com cada fármaco em particular e a menor ocorrência de efeitos adversos.^{6,7}

Com o objetivo de proporcionar analgesia pós-operatória, a lidocaína intravenosa tem sido utilizada no intra e no pós-operatório como parte da abordagem multimodal,⁸ com efeito analgésico comprovado no pós-operatório de cirurgias abdominais⁹ e pélvicas, como colectomias¹⁰ e prostatectomias,¹¹ respectivamente.

Além da ação analgésica, os anestésicos locais apresentam ação antiinflamatória,¹¹ justificando assim o emprego da lidocaína intravenosa para modular a resposta inflamatória decorrente da dor pós-operatória.¹² Outros benefícios são a diminuição: da necessidade de opioide no pós-operatório,^{8,10} das complicações como náuseas e vômitos, e da intensidade da dor nas primeiras 24 horas.¹⁰

Estudos de metanálise^{9,13} apresentam resultados conflitantes a respeito do efeito analgésico da lidocaína na dor pós-operatória, deixando clara a necessidade de elucidar o real valor da lidocaína intravenosa no alívio da dor pós-operatória em pacientes submetidas à mastectomia. O objetivo deste estudo foi investigar o efeito analgésico da lidocaína intravenosa nas primeiras 24 horas em mulheres submetidas à mastectomia, bem como, avaliar o consumo de opioide no pós-operatório.

MÉTODOS

Após aprovação do comitê de ética e pesquisa em seres humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) sob o número 2026 CAAE 0202009917210 e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido foi realizado um ensaio clínico aleatório, encoberto, placebo controlado, no período de julho de 2011 a agosto de 2012, no IMIP, Recife – Pernambuco, Brasil.

Foram incluídas no estudo mulheres com idade entre 18 e 75 anos, submetidas a mastectomia, para tratamento de câncer mamário. Os critérios de exclusão foram: pacientes com contraindicação relativa ou absoluta ao uso da lidocaína (alérgicas aos anestésicos locais, alteração da condução atrioventricular, epilepsia não controlada, porfiria e portadores de hipertermia maligna), em uso de antidepressivos e/ou anticonvulsivantes, portadoras de arritmia cardíaca e de qualquer tipo de doença reumática, pacientes com metástases à distância ou na mama contralateral, as que não entendessem a escala numérica (EN) de avaliação da dor e/ou as que tenham feito uso de opióides nas últimas 24 horas.

Foram coletados dados em questionário padronizado para caracterização da amostra. Dentre eles: idade, IMC, tipo de operação, tratamento adjuvante e história pregressa de dor, como cefaleia e dor na mama a ser operada. As variáveis pesquisadas foram: presença e a intensidade da dor nas 24 horas do pós-operatório em três diferentes momentos (M1 = ao despertar da anestesia, M2 = uma hora após a admissão na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) e M3 = 24 horas após o término do procedimento cirúrgico) e a necessidade de opioide no pós-operatório. A dor foi avaliada em repouso utilizando-se a EN, que quantifica a dor em uma escala de 0 a 10, sendo que 0 (zero) correspondia a ausência de dor e 10 (dez) à intensidade máxima. Para a análise, a intensidade da dor foi categorizada em: sem dor (0), dor leve (1-3), dor moderada (4-7), dor forte (7-9) e dor muito forte (10).

As pacientes foram distribuídas aleatoriamente em dois grupos: grupo lidocaína ou grupo placebo, na razão de 1:1, por meio de sorteio em blocos de quatro pacientes, pois, na hipótese de ocorrer suspensão ou descontinuação do estudo, o número de pacientes permaneceria semelhante nos dois grupos. Para assegurar que o estudo fosse encoberto, os frascos ampola da lidocaína e placebo foram confeccionados em frascos semelhantes e numerados sequencialmente. Todas as pacientes foram submetidas a anestesia geral com fentanil 5 µg/Kg, propofol 1,0 mg/Kg, rocurônio 0,3 mg/Kg e manutenção com sevoflurano a 1,5% em uma fração inspirada de oxigênio de 50%. Não foi administrada dose em *bolus* da lidocaína e, após a incisão cirúrgica foi iniciada a infusão de 100 mL de solução fisiológica contendo a dose total de lidocaína (3 mg/Kg) ou do placebo, com duração de uma hora.

Todas as pacientes receberam para profilaxia da dor pós-operatória: dipirona 2 g e cetoprofeno 100 mg por via intravenosa no transoperatório. A parede torácica foi infiltrada com uma solução contendo bupivacaína 0,025% e adrenalina 1:400.000, obedecendo a conduta do Serviço de Mastologia. Para a analgesia pós-operatória foi prescrita dipirona 1g a cada 6 horas. Em caso de dor, a codeína 30 mg associada a paracetamol 200 mg estavam prescritos e seriam administrados de acordo com a solicitação das pacientes.

O cálculo da amostra foi baseado no pressuposto de um erro alfa de 5%, um erro beta de 10% e poder de 90% e considerando que o grupo da lidocaína teria uma redução de 70% no uso de opioide, enquanto o grupo placebo sofreria uma redução de 30%.¹³ Foi prevista uma perda de 10% resultando em 44 sujeitos subdivididos em dois grupos de 22 pacientes em cada grupo.

Para análise dos dados foi utilizado o programa EPI-INFO™ versão 3.5.1 para Windows™. Os dados foram descritos na forma de distribuição de frequência absoluta e relativa e apresentados em tabelas. As variáveis numéricas foram representadas pelas medidas de tendência central (média) e de dispersão (desvio padrão e amplitude de variação). O teste qui-quadrado, com aplicação de correção de Yates e o teste exato de Fisher foram utilizados para verificar a existência de associação entre as variáveis categóricas. Foi considerado significativo um valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Na figura 1 se encontra o fluxograma da pesquisa.

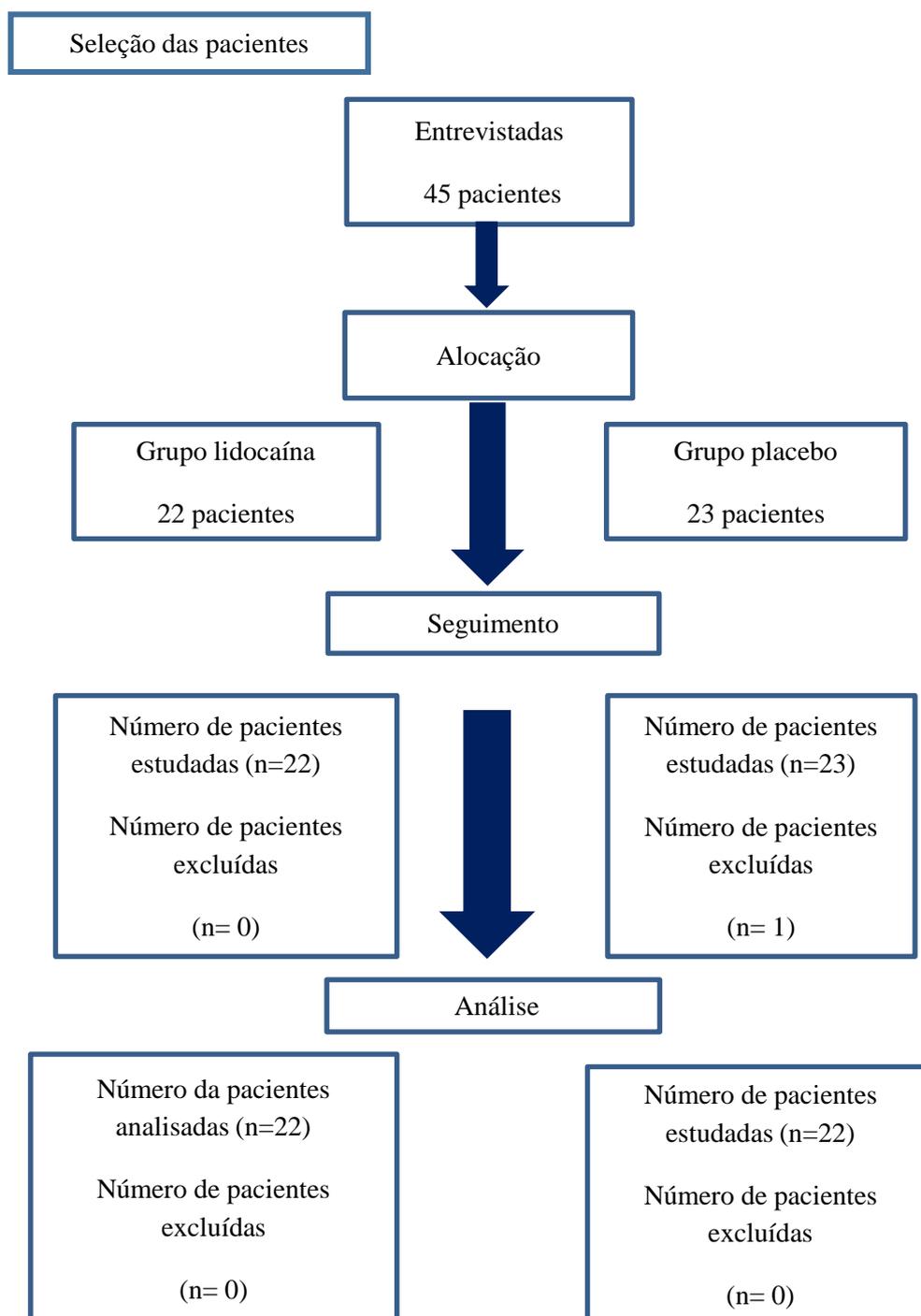


Figura 1. Fluxograma CONSORT. n= número de pacientes

Foram avaliadas 45 pacientes submetidas à mastectomia sendo 22 pacientes do grupo da lidocaína e 23 do grupo placebo. Foi excluída uma paciente do grupo placebo que apesar de demonstrar ter entendido a maneira de avaliar a dor com utilização da escala preconizada (EN) e portanto ter sido incluída no estudo, na avaliação da dor pós-operatória a referida paciente não conseguiu quantificar a dor por meio da EN. Os grupos foram similares quanto à idade, índice da massa corpórea, tratamento adjuvante com quimioterapia antes da mastectomia e história prévia de dor (tabela 1). No que se refere ao tipo de operação, em ambos os grupos dois terços das pacientes foram submetidas a mastectomia à Maden e as demais a mastectomia com retirada de linfonodo sentinela (tabela 1).

Quando se analisou a dor pós-operatória em repouso, não houve diferença entre os grupos em nenhum dos momentos estudados: ao despertar da anestesia (M1), uma hora após a admissão na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) (M2) e 24 horas após o término do procedimento cirúrgico (M3) (tabela 2).

Ao se avaliar o consumo de opioide nas primeiras 24 horas pós-operatórias, observou-se que este foi semelhante no grupo da lidocaína e no placebo (tabela 2).

Tabela 1 Caracterização da amostra de acordo com os grupos

Característica	Lidocaína	Placebo	<i>P</i>
Idade (anos)*	52,4±12,4	47,0±11,0	0,10 ^a
IMC*	28,1±8,1	28,2±3,9	0,89 ^a
QT prévia	11/22(50%)	10/22(45,4%)	0,38 ^b
Dor de cabeça	6/22(30%)	9/22 (40,9%)	0,34 ^b
Dor na mama	10/22(45,5%)	8/22 (36,3%)	0,37 ^b
Mastectomia à Maden	17/22(77,2%)	17/22 (77,2%)	-

*média ± desvio padrão; QT: quimioterapia; IMC: índice de massa corpórea.

^ateste qui-quadrado

^baplicação de correção de Yales e o teste exato de Fisher

Tabela 2 Ocorrência e intensidade da dor em três momentos distintos e necessidade de opioide em 24 horas de pós-operatório

Dor pós-operatória	Lidocaína		Placebo		P
	n	%	n	%	
Ao despertar	4/22	18,1	5/22	22,7	0,50
1ª hora do PO (SRPA)	14/22	63,6	12/22	63,4	0,37
24ª hora do PO	11/22	50,0	12/22	54,5	0,50
Dor no período de 24 horas					
Leve a moderada	20/22	90,9	19/22	86,3	0,50
Forte a muito forte 24 horas	2/22	9,09	3/22	13,6	
Uso de opioide no pós-operatório					
Opioide 24 horas	3/22	13,6	2/22	9,0	0,50

N: amostra, Opioide 24h: necessidade de opioide nas primeiras 24 horas de pós-operatório. SRPA: sala de recuperação pós-anestésica. PO: pós-operatório

DISCUSSÃO

Esse estudo demonstrou que a administração de lidocaína intravenosa no intraoperatório na dose de 3 mg/kg/1h não foi superior ao placebo na analgesia pós-operatória em pacientes submetidas a mastectomia.

Outros autores demonstram¹⁰ benefício com o uso da lidocaína intravenosa no alívio da dor pós-operatória. Em pacientes submetidos à colectomia laparoscópica ao utilizar uma dose inicial de 1,5 mg/kg seguida de infusão contínua de 2,0 mg/kg, que se prolongou por 24 horas de pós-operatório os autores encontraram melhora da analgesia.

Enquanto que, De Oliveira et al.¹⁴ avaliando a dor em mulheres submetidas a cirurgias laparoscópicas em regime ambulatorial que receberam a lidocaína na dose de 1,5 mg/kg, 20 minutos antes da incisão cirúrgica, seguida de uma infusão de 2 mg/kg/h até o final do procedimento cirúrgico, observam alívio da dor no grupo da lidocaína.

O benefício da lidocaína evidenciado por esses autores pode estar relacionado aos regimes distintos de infusão que foram utilizados. A infusão da lidocaína por 24 horas no pós-operatório pode ter resultado em supressão da sensibilização central¹⁵ e, desta forma contribuído para a obtenção do efeito analgésico positivo quando comparado com o nosso estudo. A utilização de *bolus* antes do início da cirurgia pode nos levar a pensar que a

administração da lidocaína antes da incisão cirúrgica pode promover melhores resultados no que concerne à dor pós-operatória, por diminuir a liberação de substâncias inflamatórias.

Em relação à dose, em recente estudo¹⁶ utilizando a lidocaína intravenosa em pacientes submetidas à mastectomia, os autores avaliaram 36 pacientes subdivididas em dois grupos, sendo 19 mulheres no grupo placebo e 17 no grupo lidocaína. A lidocaína foi administrada na dose de 1,5 mg/kg, antes da incisão cirúrgica, seguida da mesma dose a cada hora e que perdurou até 60 minutos após o fechamento da incisão cirúrgica. A conduta no perioperatório para profilaxia da dor pós-operatória foi o cetorolaco 30 mg em dose única. Os autores observaram que a lidocaína foi capaz de oferecer analgesia superior ao placebo apenas na quarta hora de pós-operatório. Esses autores¹⁶ encontram uma diminuição na hiperalgesia central e diminuição na incidência e gravidade da dor pós-operatória persistente no grupo da lidocaína.

Na presente pesquisa, a ausência de efeito analgésico adicional no pós-operatório imediato (nas primeiras 4 horas do pós-operatório) no grupo da lidocaína pode ter sido mascarada pela eficiência da profilaxia da dor pós-operatória preconizada. Pois, foi sistematizado a administração de cetoprofeno 100 mg e dipirona 2 g seguidas de dipirona 1 g a cada 6 horas por 24 horas. Associada a esses fármacos foi realizada, em todas as pacientes, infiltração da parede torácica ipsilateral a mastectomia com anestésico local e vasoconstrictor.

Não há consenso atualmente sobre qual o melhor método de administração da lidocaína. Vários regimes de infusão têm sido empregados: durante a cirurgia exclusivamente,⁸ no intraoperatorio a continuar por mais uma hora¹⁶ ou 24 horas¹⁰ e até mesmo como analgesia controlada pelo paciente.¹⁷ No entanto, na nossa pesquisa, a escolha em administrar a lidocaína por um período de uma hora sem a utilização de uma dose inicial (*bolus*), baseou-se no relato de outro estudo da autoria desta pesquisadora,¹⁸ que mostrou benefício ao utilizar a lidocaína intravenosa em um período curto e também porque o procedimento cirúrgico na instituição tem duração média habitual de uma hora.

A opção da dose de 3 mg/kg baseou-se nos resultados analgésicos obtidos por doses terapêuticas empregadas na prática clínica (2-5 mg/mL), doses essas que alcançam níveis séricos de 2 µg/mL. Como os efeitos adversos leves se iniciam com níveis séricos superiores a 3 µg/mL, esta dose resulta em uma janela de segurança farmacológica para o uso da lidocaína intravenosa.^{19,20}

Portanto, torna-se necessária a realização de estudos que preconizem o início da infusão de LI em relação ao momento da incisão cirúrgica, a duração da infusão no pós-

operatório e a dose total da lidocaína intravenosa a ser administrada, para que se defina o seu real papel na analgesia pós-operatória em mulheres que se submetem a mastectomia.

Contudo, a não observação de vantagens analgésicas nas pacientes submetidas a mastectomia pode estar mais relacionada ao tipo de dor resultante deste procedimento cirúrgico do que propriamente ao regime de infusão utilizado, uma vez que a dor decorrente das colecistectomias laparoscópicas tem origem visceral, enquanto que a dor pós-mastectomia tem origem somática. Por outro lado, também, deve ser considerado que a intensidade da dor pós-operatória nesse procedimento cirúrgico varia entre leve e moderada e a utilização de analgésicos simples como a dipirona associada a antiinflamatórios resulta em analgesia adequada.

No presente estudo, a necessidade de opioides foi igual em ambos os grupos. Esses dados são semelhantes aos relatados por outros autores que avaliaram o consumo de opioide em mulheres submetidas a mastectomia.¹⁶ Esse resultado difere de estudos realizados em pacientes submetidos a cirurgias laparoscópicas em regime ambulatorial,¹⁴ colectomias laparoscópicas,¹⁰ e colecistectomias,²¹ onde os autores encontraram uma diminuição em torno de 50% do consumo de opioide nas primeiras 24 horas.

Estudo realizado em seres humanos²² demonstra haver uma ação excitatória do anestésico local na musculatura lisa do intestino e, conseqüentemente, diminuição da distensão colônica e do desconforto pós-operatório. Essa ação justifica a capacidade da lidocaína em aliviar a dor visceral como foi demonstrado em modelos animais,^{23,24} e comprovada a partir dos resultados relatados em cirurgias abdominais.

Essa resposta analgésica positiva em cirurgias abdominais provavelmente pode ser explicada pela ação inibitória da lidocaína intravenosa nos reflexos visceromotores secundários a distensão do cólon e reto, o que contribui para alívio da dor visceral.^{9,10,13} É importante ressaltar que nas dores decorrentes de artroplastia de quadril²⁵ e de mastectomia¹⁶ a lidocaína intravenosa não promoveu analgesia, provavelmente por se tratar de procedimentos cirúrgicos que resultam em dor somática, que sofre menor inibição pela lidocaína.²⁷

Esse achado contribui para enfatizar a hipótese de que a lidocaína intravenosa tem efeito analgésico preferencial nas dores viscerais^{9,10,13} e neuropáticas.^{26,27} No entanto, estudos recentes têm demonstrado que a lidocaína intravenosa tem ações analgésicas¹³ e antihiperálgicas^{28,29} que resultam do bloqueio periférico dos impulsos ectópicos envolvidos na nocicepção e também de sua ação nos canais de potássio, canais de cálcio e nos receptores

acoplados a proteína G. Também apresenta ação antiinflamatória,³⁰ efeito esse, decorrente da diminuição do acúmulo de neutrófilos no local da lesão e da reduzida liberação de mediadores inflamatórios,^{29,30} essas ações justificam seu emprego na abordagem multimodal da analgesia pós-operatória.

Algumas limitações deste estudo devem ser consideradas. A dor foi pesquisada apenas no repouso. Sabe-se que a dor pode surgir ou se intensificar com o movimento do membro do lado operado e a avaliação da dor neste momento poderia trazer informações adicionais. A dor ao movimento não foi pesquisada, porque a conduta do Serviço de Mastologia é a não movimentação do membro do lado operado nas primeiras 24 horas após o procedimento cirúrgico. Também, a avaliação do sintoma álgico foi realizada por um curto período do pós-operatório (24 horas). No entanto, Grigora et al.¹⁶ ao estudar pacientes submetidas a mastectomia não detectou diferença entre os escores de dor quando avaliou essas pacientes até o sétimo dia pós-operatório.

Em relação à dor pós-operatória persistente que ocorre após mastectomia o benefício da lidocaína já foi observado.¹⁶ No entanto, este tipo de dor não foi avaliada no estudo atual.

Portanto, tornam-se necessárias novas pesquisas para identificar a menor dose capaz de promover analgesia, qual o regime de infusão mais adequado? e por fim, conferir o valor da lidocaína no tratamento multimodal da dor pós-operatória aguda e crônica.

Desta forma, neste estudo, a lidocaína intravenosa na dose de 3mg/kg administrada em um período de uma hora no transoperatório de mastectomia não promoveu analgesia adicional em relação ao grupo placebo nas primeiras 24 horas e não diminuiu o consumo de opioide. Contudo, um efeito benéfico da lidocaína intravenosa em pacientes selecionadas e/ou em outros regimes terapêuticos não pode ser descartado.

Meus agradecimentos a Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos LTDA, pela elaboração cuidadosa e ética dos fármacos para a pesquisa (lidocaína e placebo).

Declaro não haver conflitos de interesse

REFERÊNCIAS

1. White PF. Pain management after ambulatory surgery: Where is disconnect? *Can J Anaesth.* 2008;55:201-7.
2. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent Advances in Postoperative Pain Management. *Yale J Biol Med.* 2010;83:11-25.
3. Maier C, Nestler N, Richter H. The quality of pain management in German hospitals. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107:607-14.



4. Couceiro TCM, Valença MM, Lima LC, et al. Prevalência e influência do sexo, idade e tipo de operação na dor pós-operatória. *Rev Bras Anesthesiol.* 2009;59:314-20.
5. Couceiro TCM, Valença MM, Raposo MCF, et al. Prevalence of postmastectomy pain syndrom and associated risk factors: A cross-sectional cohort study. *Pain Manag Nur.* 2013;S1524-9042:103-3.
6. Elvir-Lorenzo OL, White PF. Postoperative pain management after ambulatory surgery: role of multimodal analgesia. *Anesthesiol Clin.* 2010;28:217-24.
7. White P, Kehlet H. Improving Postoperative Pain Management What Are the Unresolved Issues? *Anesthesiol.* 2010;112:220-5.
8. Lauwick S, Kim DJ, Michelagnoli G, et al. Functional walking capacity as an outcome measure of laparoscopic prostatectomy- the effect of lidocaine infusion. *BJA.* 2009; 103:213-9.
9. Sun Y, Li T, Wang N, et al. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:1183-94.
10. Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, et al Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiol.* 2007;106:11-8.
11. Beloeil H, Mazoit JX. Effect of local anesthetics on the postoperative inflammatory response. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009;28:231-7.
12. Clarke C, McConachie I, Banner R. Lidocaine infusion as a rescue analgesic in the perioperative setting. *Pain Res Manag.* 2008;13:421-3.
13. Marret E, Rolin M, Beaussier M, et al. Meta-análise of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg.* 2008;95:1331-8
14. De Oliveira GS, Fitzgerald P, Streicher LF. Systemic lidocaine to improve postoperative quality of recovery after ambulatory laparoscopic surgery. *Anesth Analg.* 2012;115:262-7.
15. Olschewsk A, Schnoebel-Eehalt R, Li Y, et al. Mexiletine and Lidocaine Suppress the Excitability of Dorsal Horn Neurons. *Anesth Analg.* 2009;109:258-64.
16. Grigoras A, Lee P, Sattar F, et al. Perioperative intravenous lidocaine decreases the incidence of persistent pain after breast surgery. *Pain.* 2012;28:567-72.
17. Cepeda MS, Delgado M, Ponce M, et al. Equivalent outcomes during postoperative patients-contorled intravenous analgesia with lidocaine plus morphine versus morphine alone. *Anesth Analg.* 1996;83:102-6.



18. Couceiro TCM, Valença MM. Lidocaína endovenosa no tratamento da síndrome SUNCT secundária a tumor de hipófise. Seguimento de uma paciente por um período de quatro anos. Relato de caso. *Rev Dor*. 2013;14:320-2.
19. Lauretti GR. Mecanismos envolvidos na analgesia da lidocaína venosa. *Rev Bras Anesthesiol*. 2008;58:280-6.
20. Oliveira CMB, Issy AM, Sakata RK. Lidocaína por via venosa intraoperatória. *Rev Bras Anesthesiol*. 2010;60:325-33.
21. Saadawy IM, Kaki AM, Ab El Latif AA, et al. Lidocaine vs. Magnesium: effect on analgesia after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54:549-56.
22. McKay A, Gottschalk A, Ploppa A, et al. Systemic lidocaine decreased the perioperative opioid analgesic requirements but failed to reduce discharge time after ambulatory surgery. *Anesth Analg*. 2009;109:1805-8.
23. Maggi CA, Manzini S, Meli A. contribution of neurogenic and myogenic factors in the response of rat proximal colon to distention. *Am J Physiol*. 1987;252:G447-57.
24. Ness TJ. Intravenous lidocaine inhibits visceral nociceptive reflexes and spinal neurons in the rat. *Anesthesiol*. 2000;92:1685-91.
25. Martin F, Cherif K, Gentili ME, et al. Lack of impact of intravenous lidocaine on analgesia, functional recovery, and nociceptive pain threshold after total hip arthroplasty. *Anesthesiol*. 2008;109:118-23.
26. Tremont-Lukats IW, Hutson PR, Backonja MM. A randomized, double-masked, placebo-controlled pilot trial of extended IV lidocaine infusion for relief of ongoing neuropathic pain. *Clin J Pain*. 2006;22:266-71.
27. Kastrup J, Bach FW, Petersen P, et al. Lidocaine treatment of painful diabetic neuropathy and endogenous opioid peptides in plasma. *Clin J Pain*. 1989;5:239-44.
28. Nasser R, Yadla S, Maltenfort MG, et al. Complications in spine surgery. *J Neurosurg Spine*. 2010;13:144-57.
29. Mitchell SJ, Pellett O, Gorman DF. Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:1117-24.
30. Mathew JP, Mackensen GB, Phillips-Bute B, et al. Randomized, double-blinded, placebo controlled study of neuroprotection with lidocaine in cardiac surgery. *Stroke*. 2009;40:880-7.
31. Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: A new therapeutic indication? *Anesthesiol*. 2000;93:858-75.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar do conhecimento que foi adquirido nos últimos anos em relação a fisiopatologia da dor e do seu tratamento, essa ainda continua inadequadamente tratada. A utilização da lidocaína intravenosa como componente da abordagem multimodal parece ser uma opção promissora. Além de ter baixo custo, é segura e de fácil administração.

A eficácia analgésica da lidocaína intravenosa em cirurgias abdominais que cursam com predominância de dor de característica visceral já foi confirmada e nas dores neuropáticas esse fármaco propicia analgesia satisfatória. No entanto, no que se refere às dores pós-cirúrgicas de origem somática o resultado analgésico ainda é incerto, não havendo consenso no que se refere à dose e ao tempo nos quais a lidocaína intravenosa deva ser administrada.

Contudo, observa-se que quando é empregada uma infusão que se estende além do fechamento da incisão cirúrgica, essa é capaz de proporcionar melhor analgesia. Por outro lado, a permanência da infusão no pós-operatório, além de consolidar esse efeito analgésico, promove ação antiinflamatória.

Concluí-se que a lidocaína na dose de 3 mg/kg administrada em um hora não foi capaz de promover analgesia adicional e diminuir o consumo de opioide nas primeiras 24 horas em pacientes submetidas a mastectomia.



REFERÊNCIAS*

1. BRUCE, J.; DRURY, N.; POOBALAN, A. S. The prevalence of chronic chest and leg pain following cardiac surgery: a historical cohort study. *Pain*, Netherlands, v. 104, n. 1, p. 265–273, 2003.
2. HAZELRIGG, S. R.; CETINDAG, I. B.; FULLERTON, J. Acute and chronic pain syndromes after thoracic surgery. *Surgical Clinics of North America*, United States, v. 82, n. 4, p. 849–865, 2002.
3. JUNG, B. F. et al. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain*, Netherlands, v. 101, n. 1, p. 1-13, 2003.
4. KALSO, E. et al. No pain, no gain: clinical excellence and scientific rigour-lessons learned from IA morphine. *Pain*, Netherlands, v. 98, n. 3, p. 269–275, 2002.
5. MACRAE, W. A. Chronic pain after surgery. *British Journal of Anaesthesia*, United States, v. 87, n. 1, p. 88–98, 2001.
6. PERKINS, F. M.; KEHLET, H. Chronic pain as an outcome of surgery: a review of predictive factors. *Anesthesiology*, United States, v. 93, n. 4, p. 1123–1133, 2000.
7. KALKMAN, C. J. et al. Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain*, Netherlands, v. 105, n. 3, p. 415–423, 2003.
8. KATZ, J. et al. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term postthoracotomy pain. *The Clinical Journal of Pain*, United States, v. 12, n. 1, p. 50–55, 1996.
9. POLESHUCK, E. L. et al. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. *Journal Pain*, United States, v. 7, n. 9, p. 626–634, 2006.
10. KEHLET, H.; JENSEN, T. S.; WOOLF, C. J. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*, England, v. 367, n. 9522, p. 1618–1625, 2006.
11. NIKOLAJSEN, L. et al. Chronic pain following total hip arthroplasty: a nationwide questionnaire study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, England, v. 50, n. 4, p. 495–500, 2006.

* Referências de acordo com ABNT NBR 6023:2002



12. LAUWICK, S. et al. Functional walking capacity as an outcome measure of laparoscopic prostatectomy- the effect of lidocaine infusion. *British Journal of Anaesthesia*, England, v. 103, n. 2, p. 213-219, 2009.
13. MARRET, E. et al. Meta-análise of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *The British Journal of Surgery*, England, v. 95, n. 11, p.1331-1338, 2008.
14. LAURETTI, G. R. Mecanismos envolvidos na analgesia da lidocaína venosa. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, Campinas, v. 58, n. 3, p. 3280-3286, 2008.
15. LIGHT, A. R.; TREVINO, D. L.; PERL, E. R. Morphological features of functionally defined neurons in the marginal zone and substantia gelatinosa of the spinal dorsal horn. *The Journal of Comparative Neurology*, United States, v. 186, n. 2, p. 151–171, 1979.
16. OLSCHESWSK, A. et al. Mexiletine and lidocaine suppress the excitability of dorsal horn neurons. *Anesthesia & Analgesia*, United States, v. 109, n. 1, p. 258-264, 2009.
17. ABELSON, K. S.; HOGLUND, A. U. Intravenously administered lidocaína in therapeutic doses increases the intraspinal release of acetylcholine in rats. *Neuroscience Letters*, Ireland, v. 317, n. 1, p. 93-96, 2002.
18. HOLLMANN, M. W. et al. Inhibition of m3 muscarinic acetylcholine receptors by local anaesthetics. *British Journal of Pharmacology*, England, v. 133, n. 1, p. 207-216, 2001.
19. BIELLA, G.; SOTGIU, M. L. Central effects of systemic lidocaine mediated by glycine spinal receptors: an iontophoretic study in the rat spinal cord. *Brain Research*, Netherlands, v. 603, n. 2, p.201-206, 1993.
20. CODA, B. et al. The hypothesis that antagonism of fentanyl analgesia by 2-chloroprocaine is mediated by direct action on opioid receptors. *Regional Anesthesia*, United States, v. 22, n. 1, p. 43-52, 1997.
21. COHEN, S. P.; MAO, J. Is the analgesic effect of systemic lidocaine mediated through opioid receptors? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, England, v. 47, n.7, p. 910 – 911, 2003.
22. KAWAMATA, M.; SUGINO, S.; NARIMATSU, E. Effects of systemic administration of lidocaine and QX-314 on hyperexcitability of spinal dorsal horn neurons after incision in the rat. *Pain*, Netherlands, v. 122, n. 1, p. 68-80, 2006.



23. LAMOTTE, C. Distribution of the tract of Lissauer and the dorsal root fibers in the primate spinal cord. *The Journal of Comparative Neurology*, United States, v. 172, n. 3, p. 529–561, 1977.
24. RETHELYI, M. Preterminal and terminal axon arborizations in the substantia gelatinosa of cat's spinal cord. *The Journal of Comparative Neurology*, United States, v. 172, n. 3, p. 511–528, 1977.
25. HOLLMANN, M. W.; DURIEUX, M. E. Local anesthetics and the inflammatory response: A new therapeutic indication? *Anesthesiology*, United States, v. 93, n. 3, p. 858-875, 2000.
26. McCLEANE, G. Intravenous lidocaine: an outdated or underutilized treatment for pain? *Journal of Palliative Medicine*, United States, v. 10, n. 3, p. 798-805, 2007.
27. CLARKE, C.; MCCONACHIE, I.; BANNER, R. Lidocaine infusion as a rescue analgesic in the perioperative setting. *Pain Research and Management*, Canadá, v. 13, n. 5, p. 421-423, 2008.
28. WRIGHT, J. L.; DURIEUX, M. E.; GROVES, D. S. A brief review of innovative uses for local anesthetics. *Current Opinion in Anesthesiology*, United States, v. 21, n. 5, p. 651-656, 2008.
29. THOMASY, S. M. et al. Pharmacokinetics of lidocaine and its active metabolite, monoethylglycinexylidide after intravenous administration of lidocaine to awake and isoflurane-anesthetized cats. *American Journal of Veterinary Research*, United States, v. 66, n. 1, p. 1162-1166, 2005.
30. GAUGHEN, C. M.; DURIEUX, M. The effect of too much intravenous lidocaine on bispectral index. *Anesthesia & Analgesia*, United States, v. 103, n. 7, p. 1464–1465, 2006.
31. COUSINS, M. J.; POWER, I.; SMITH, G. 1996 Labat lecture: pain-a persistent problem. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, United States, v. 25, n.1, p. 6–21, 2000.
32. KALSO, E.; TASMUTH, T.; NEUVONEN, P. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain*, Netherlands, v. 64, n. 2, p. 293-302, 1996.
33. TASMUTH, T.; NEUVONEN, P. J. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *European Journal of Pain*, England, v. 6, n. 1, p. 17-24, 2002.



34. CLIVATTI, J.; SAKATA, R. K.; ISSY, A. M. Revisão sobre o uso de gabapentina para controle da dor pós-operatório. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, Campinas, v. 59, n. 1, p. 87-98, 2009.
35. KOPPERT, W. et al. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesthesia & Analgesia*, United States, v. 98, n. 4, p. 1050-1055, 2004.
36. KOPPERT, W. et al. Low-dose lidocaína reduces secondary hyperalgesia by a central mode of action. *Pain*, Netherlands, v. 85, n. 1, p. 217-224. 2000.
37. KOPPERT, W. et al. Low-dose lidocaine suppresses experimentally induced hyperalgesia in humans. *Anesthesiology*, United States, v. 89, n. 1, p. 1345-1353, 1998.



APÊNDICES

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Pesquisadora: Tânia Cursino de Menezes Couceiro

Celular 99718060

Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do

Fone/Fax: (81) 2122-4756

Paciente:

Prontuário:

Telefone fixo e móvel:

Estamos realizando uma pesquisa para avaliar se a xilocaína (um anestésico local) por via venosa pode evitar e ou diminuir a dor sentida pelas pacientes no pós-operatório e as dores que podem acontecer meses após a cirurgia. Nesta pesquisa haverá dois grupos um que tomará a xilocaína e outro que não tomará, no entanto todas as pacientes serão tratadas com analgésicos para não sentirem dor. Venho por meio desta, convidar a paciente

_____ a participar da pesquisa **Ação analgésica da lidocaína endovenosa na dor pós-operatória aguda em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para câncer da mama – ensaio clínico aleatório encoberto placebo controlado** e entendi que essa pesquisa está estudando o uso da lidocaína que é um medicamento usado há mais de 50 anos por várias vias inclusive pela via venosa (pela veia), que é seguro e tem oferecido alívio da dor. Estou perfeitamente consciente de que:

1. Concordei com a participação da minha pessoa, na pesquisa sem que recebesse nenhuma pressão dos médicos que participam do projeto.
2. Eu continuarei sendo atendida neste hospital e dispondo de toda a atenção devida, independente de meu consentimento da participação na pesquisa.
3. A lidocaína é um medicamento que é usado para o alívio da dor em outros tipos de operação há vários anos, no entanto não foi estudada ainda em cirurgias para o tratamento do câncer mamário. Fui informada que serei medicada para dor durante todo o pós-operatório.
4. Eu serei tratada gratuitamente com tudo que os hospitais dispõem, como todas as pacientes com o caso semelhante ao meu.
5. Essa pesquisa compreenderá duas etapas: 1ª A etapa primeira quando serei operada e os médicos pesquisadores irão observar se terei dor após a cirurgia até a minha alta do hospital e depois por telefone quando responderei algumas perguntas. Eu me comprometo a informar mudança de número do meu telefone para que eu possa continuar ser acompanhada.
6. Independente da pesquisa serei tratada com analgésicos para evitar que sinta dor no pós-operatório.
7. Eu poderei abandonar a pesquisa em qualquer momento, sem que isso venha a prejudicar o meu atendimento neste hospital.
8. A pesquisa me assegura sigilo quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.
9. Fui informada que os efeitos colaterais da xilocaína são raros, mas podem ocorrer e se isso acontecer o tratamento adequado será realizado. O mais comum é um pouco sonolência que não alterará a minha recuperação cirúrgica nem a minha alta hospitalar.

Recife, ____ de _____ de _____

Assinatura do paciente

Assinatura do médico responsável

Assinatura de testemunha

Assinatura de testemunha

**APÊNDICE B - Questionário de avaliação da pesquisa**Formulário N °

Pesquisadora Tania Cursino de Menezes Couceiro

Entrevistador: _____

Nome da paciente: _____

Registro: _____ Data de nascimento _____

Telefone fixo _____ próprio _____ da vizinha _____

Telefone móvel _____

Orelhão _____

End _____:

Ponto de Referência _____

Não serão pesquisadas mulheres portadoras de artrite e metástases locais ou à distância.**A – DADOS A SEREM COLHIDOS ANTES DA CIRURGIA**

(Só serão estudadas pacientes entre 18-75 anos completos).

1) Qual sua idade _anos idade 2) Qual o seu peso KG (Pesar a paciente). KG 3) Altura em cm (medir a paciente). IMC **3) Sofre de algum tipo de dor** dorantes

1. Sim 2. Não

**4) Se a resposta anterior foi afirmativa, perguntar que tipo de dor**

a) CÓLICA MENSTRUAL (dor no período da menstruação). cólica

1. Sim 2. Não

b) DOR DE CABEÇA cabeça

1. Sim 2. Não

Quantas vezes na semana tem dor de cabeça?

1-Uma vez 2- Duas vezes 3- Três vezes 4- Quatro vezes 5-Mais de cinco vezes

Quanto tempo dura a sua dor de cabeça?

1- Poucos minutos 2- Uma manhã 3-Menos de três dias 4- Mais de três dias

Aponte o local que sua cabeça dói

1- Fronte 2- Nuca 3- Parietal 4-Doi só de um lado 5-- Doi a cabeça toda

Como é a sua dor de cabeça?

1- Aperta 2- Lateja ou Pulsa

Como você classifica sua dor de cabeça?

1- Leve 2- Moderada 3- Forte 4- Muito forte

Quando tem está com dor de cabaça tem alguns dos sintomas abaixo:

1- Náuseas 2- Vômitos 3- Aversão a claridade 4- Aversão ao som

c) Dor na(s) mama(s). Dormama

1. Sim 2. Não

d) A mama que dói é a que vai ser operada? ladodor mama

1.Sim 2. Não

B- DADOS REFERENTES À ANESTESIA

Todas as pacientes devem ser submetidas à anestesia geral associada com infiltração de anestésico local com bupivacaína.



Esta escala numérica abaixo é para avaliar a intensidade da dor da paciente. O pesquisador deverá assinalar na escala numérica a intensidade relatada pela paciente e utilizara a escala descritiva para preencher os itens sobre intensidade.

ESCALA NUMERICA

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

ESCALA DESCRITIVA

0= sem dor 1-3= Dor leve 4- 7= Dor moderada 7- 9 = Dor forte 10 = Dor muito forte

C- DADOS REFERENTES À DOR PÓS- OPERATÓRIA (DPO)

1- Ao acordar está sentindo alguma dor

Dor acord

1. Sim 2. Não

2- Intensidade da dor ao acordar

INT acor

1- Sem dor 2- Dor leve 3- Dor moderada 4- Dor forte 5 = Dor muito forte

2. Na sala de recuperação refere dor

Dor rec

1. Sim 2. Não

2.1 Intensidade da dor na recuperação

1-Sem dor 2- Dor leve 3- Dor moderada 4- Dor forte 5 = Dor muito forte

INTrec

3. Nas primeiras 24 horas de pós-operatório tem dor

Dor 24h

1. Sim 2. Não

7. Intensidade da dor no pós-operatório

1-Sem dor 2- Dor leve 3- Dor moderada 4- Dor forte 5- Dor muito forte

INT24h

8. Aponte para o local onde está doendo

Local dor

1. Local da cirurgia

2. Ombro



3. Face medial do braço

4. Axila

9. Houve necessidade de usar o tylex (analgésico de resgate).

Resgate

1- Sim

2- Não

ANOTAR O TIPO DE CIRURGIA QUE APACIENTE FOI SUBMETIDA

1-Mastectomia radical ou total com esvaziamento axilar

2 -Mastectomia radical ou total com reconstrução

3-Mastectomia simples

4- Mastectomia simples Com reconstrução

5- Mastectomia radical com linfonodo sentinela

6-Quadrantectomia ou setorectomia com esvaziamento axilar

7- Quadrantectomia ou setorectomia com linfonodo sentinela

7 Que tratamento realizou para o problema da mama

adjuvante

1-Radioterapia 2-Quimioterapia 3- Hormonioterapia 4-Quimioterapia e Radioterapia

8- Esse tratamento começou em que período?

1- Antes da cirurgia 2- Depois da cirurgia



APÊNDICE C – Banco de dados da pesquisa

Formulario	Dormama	Idade	Mamaoperada	Peso
1	2	57	9	
2	2	55	9	
3	2	49	9	
4	1	40	1	
5	2	55	9	
6	2	65	9	
7	1	69	1	
8	2	46	9	
9	2	45	9	
10	1	68	1	
11	1	43	1	
12	1	72	1	
13	1	30	1	
14	2	63	9	
15	1	52	1	
16	1	64	1	
17	2	61	2	
18	2	56	2	
19	2	49	2	
20	2	39	9	
21				
22	1	42	1	
23	1	31		
24	1	48	2	
25	1	49	1	
26	2	52	9	
27	2	67	9	
28	2	46	2	
29	1	27	1	
30	2	30	9	
31	2	39	9	
32	1	46	1	
33	2	37	9	
34	2	51	9	
35	2	64	9	
36	2	44	9	
37	2	65	9	
38	1	52	2	
39	1	43	1	
40	2	40	9	
41	2	31	9	
42	2	45	9	
43	1	54	1	
44	2	67	9	
45	1	39	1	

**Couceiro TCM. Lidocaína intravenosa em pacientes submetidas a mastectomia: ensaio clínico aleatório...**

Peso	Doracordar	Altura	Intensidadedoracordar	IMC	DorSRPA	Sofredor	Inte
57	2	148	1	26	2	1	
72	2	151	1	31,6	2	1	
65	2	157	1	26,4	2	1	
90	2	150	1	40	1	1	
52	2	161	1	20,1	2	2	
78	2	166	1	28,3	2	1	
56	2	145	1	26,6	2	1	
55	2	147	1	25,5	2	2	
70	1	160	2	27,3	1	1	
104	2	157	1	41,7	2	1	
53	1	165	2	19,5	1	1	
75	1	150	3	33,3	1	1	
70	2	152	1	30,3	2	1	
81	2	146	1	37,5	2	1	
62	1	153	3	0	1	1	
80	2	162	1	30,5	1	1	
82	1	162	2	31,2	1	2	
63	2	167	1	22,3	1	2	
84	2	175	1	27,4	1	1	
81	2	175	1	26,4	1	1	
				0			
65	2	160	1	25,8	1	1	
62	2	155	1	25,8	1	1	
56	2	152	1	24,2	1	1	
85	2	169	1	29,8	2	1	
75	2	159	1	30	1	1	
65	2	159	1	25,7	1	2	
76	2	159	1	30,4	1	1	
75	2	159	1	29,7	2	1	
71	2	153	1	30,3	1	1	
92	2	167	1	32,6	2	2	
97	1	163	3	36,5	1	1	
78	2	156	1	32,1	2	1	
69	2	149	1	31,1	1	1	
68	2	165	1	25,2	1	2	
75	1	163	3	28	1	1	
77	1	157	2	31,2	1	2	
57	2	157	1	23,1	2	1	
49	2	149	1	22,1	1	1	
74	1	156	2	30,4	1	1	
68	2	157	1	27,6	2	1	
84	2	160	1	32,9	1	2	
69	2	157	1	28	2	1	
78	2	160	1	30,5	2	2	
76	2	170	1	26,3	1	1	



Couceiro TCM. Lidocaína intravenosa em pacientes submetidas a mastectomia: ensaio clínico aleatório...

IntensidadedorSRPA	Clica	Dor24h	Dorcabea	Intensidadedor24h	Quantasvez	Loca
1	1	2	1	1	1	1
1	2	2	1	1	1	1
1	2	2	1	1	2	2
2	2	2	2	1	9	9
1	9	2	9	1	9	9
1	1	1	2	3	9	9
1	2	1	2	5	9	9
1	2	2	2	1	9	9
2	1	1	2	2	9	9
3	2	1	2	3	9	9
3	1	1	1	3	2	2
3	1	2	2	2	9	9
1	1	2	1	1	1	1
1	2	1	1	3	1	1
3	1	1	2	3	9	9
2	2	2	2	1	9	9
2	2	2	2	2	9	9
3	2	1	2	2	9	9
2	2	2	2	9	2	2
2	1	1	9	4	9	9
2	1	1	2	3	9	9
3	2	1	2	3	9	9
2	2	2	2	1	9	9
2	1	1	2	4	9	9
1	2	2	2	1	9	9
3	2	2	1	1	5	5
3	2	1	2	2	9	9
2	2	1	1	1	5	5
1	2	1	1	2	3	3
3	2	2	1	1	1	1
1	2	2	2	1	9	9
3	1	1	1	2	5	5
1	1	2	2	1	9	9
2	1	2	2	1	9	9
3	2	2	2	1	9	9
3	1	1	1	3	1	1
2	2	2	2	1	9	9
1	1	1	1	3	4	4
3	2	1	1	3	1	1
2	2	1	1	2	5	5
1	1	1	2	3	9	9
2	2	2	2	1	9	9
1	2	1	2	3	9	9
1	2	2	2	1	9	9
3	2	1	2	4	9	9



Couceiro TCM. Lidocaína intravenosa em pacientes submetidas a mastectomia: ensaio clínico aleatório...

Localdorps	Qtotempo	Tylex	Localcba	Comodorcba	Tipocirurgia	Classificadorcba	TTOa
9	2	2	1	2	1	2	
9	1	2		1	1	1	
9	1	2	1	2	1	3	
9	9	2	9	9	1	9	
9	9	2	9	9	1	9	
1	9	2	9	9	1	9	
1	9	2	9	9	5	9	
9	9	1	9	9	1	9	
1	9	2	9	9	1	9	
4	9	2	9	9	1	9	
1	1	2	1	1	5	1	
9	9	2	2	9	3	9	
9	3	2	1	2	3	2	
4	1	2	1	2	1	1	
4	9	2	9		1	9	
9	9	2	9	9	1	9	
1	9	2	9	9	3	9	
9	2	2	2	2	3	2	
1	9	1	9	9	3	9	
1	9	2	9	9	1	9	
4	9	2	9	9	3	9	
9	9	2	9	9	1	9	
4	9	2	9	9	1	9	
9	9	2	9	9	1	9	
9	3	2	5	2	1	3	
1	9	2	9	9	1	9	
1	3	2	4	2	3	3	
1	1	2	3	2	1	2	
9	1	2	5	2	1	2	
9	9	2	9		1	9	
1	1	1	1	2	1	3	
9	9	2		9	1	9	
9	9	2	9	9	1	9	
9	9	2	9	9	1	9	
1	3	2	3	2	1	2	
9	9	2	9	9	1	9	
4	4	1	5	2	1	3	
4	4	1	5	2	1	4	
1	4	2	2	1	1	1	
1	9	2	9	9	1	9	
9	9	2	9	9	1	9	
1	9	2	9	9	1	9	
9	9	2	9	9	3	9	
1	9	2	9	9	1	9	



Couceiro TCM. Lidocaína intravenosa em pacientes submetidas a mastectomia: ensaio clínico aleatório...

TTOadjuvante	Sintomasassociadoscbsa	PeriodoTTOadjuvante	Grupo	X
2	2	9	1	1
1	2	1	2	1
1	1	1	2	1
1	9	1	1	1
1	9	1	1	1
2	9	9	1	3
2	9	9	2	4
1	9	1	2	1
2	9	9	2	3
2	9	9	1	3
2	1	9	2	3
2	9	9	1	3
1	2	1	1	1
2	1	9	2	3
2	9	9	1	3
2	9	9	2	1
2		9	2	1
2	2	9	2	9
2	9	9	1	4
1	9	1	1	3
2	9	9	1	3
1	9	1	2	1
2		9	1	4
2	9	9	2	1
1	2	1	1	1
1	9	1	1	3
2	1	9	2	1
1	1	1	1	3
1	1	1	2	1
1	9	1	2	1
1	1	1	1	3
1	9	1	2	1
1	9	1	1	1
1	9	1	1	1
1	1	1	2	3
2	9	9	1	1
2	1	9	1	3
2		9	2	3
1	2	1	2	3
2	9	9	2	3
1	9	1	1	1
2	9	1	2	3
2	9	9	1	1
2	9	9	1	1
1	9	1	2	4



ANEXOS

ANEXO A – Dissertação e Tese: regulamento da defesa e normas de apresentação.

Programa de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências da Saúde
Programas de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde
Av. Prof. Moraes Rego s/n - Cidade Universitária - CEP: 50670-901 - Recife – PE

DISSERTAÇÃO E TESE

REGULAMENTAÇÃO DA DEFESA E NORMAS DE APRESENTAÇÃO

I REGULAMENTAÇÃO DA DEFESA

O aluno do Programa da Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciência do Comportamento/CCS/UFPE deve:

- 1 Apresentar a **dissertação em formato de artigos***, dos quais pelo menos um artigo deve ser enviado para publicação em revista indexada no mínimo como Qualis Nacional A da CAPES. O formato de apresentação dos artigos segue as normas de “instruções aos autores” das Revistas que serão submetidos. A revisão da literatura pode ser apresentada sob a forma de artigo de revisão a ser submetido à publicação.
- 2 Apresentar a **tese em formato de artigos**, dos quais pelo menos dois artigos devem estar submetidos à publicação em revistas indexadas no mínimo como Qualis Nacional A da CAPES. O formato de apresentação dos artigos segue as normas de “instruções aos autores” das Revistas que são submetidos (apresentar comprovantes para a defesa de tese). A revisão da literatura pode ser apresentada sob a forma de artigo de revisão também submetido à publicação.

II NORMAS DA APRESENTAÇÃO¹

ESTRUTURA	ORDEM DOS ELEMENTOS
1 Pré-textuais Elementos que antecedem o texto com informações que ajudam na identificação e utilização do trabalho.	1.1 Capa 1.2 Lombada 1.3 Folha de rosto 1.4 Errata (opcional, se for o caso) 1.5 Folha de aprovação 1.6 Dedicatória(s) 1.7 Agradecimento(s) 1.8 Epígrafe (opcional) 1.9 Resumo na língua vernácula 1.10 Resumo em língua estrangeira 1.11 Lista de ilustrações 1.12 Lista de tabelas 1.13 Lista de abreviaturas e siglas 1.14 Lista de símbolos 1.15 Sumário
2 Textuais	2.1 Apresentação 2.2 Revisão da literatura (ou artigo de revisão) 2.3 Métodos 2.4 Resultados - Artigo (s) original (ais) 2.5 Considerações finais
3 Pós-textuais Elementos que complementam o trabalho	3.1 Referências 3.2 Apêndice (s) 3.3 Anexo (s)

1 Pré-textuais**1.1 Capa**

Proteção externa do trabalho e sobre a qual se imprimem as informações indispensáveis à sua identificação

a) Anverso (frente)

Cor: Verde escura;

Consistência: capa dura

Formatação do texto: letras douradas, escrito em maiúsculas, fonte “Times New Roman”, tamanho 16, espaço duplo entre linhas, alinhamento centralizado.

Conteúdo do texto: na parte alta deve ser colocado o nome do doutorando ou mestrando; na parte central deve ser colocado o título e o subtítulo (se houver) da Tese ou Dissertação; na parte inferior deve ser colocados o local (cidade) da instituição e ano da defesa.

b) Contracapa**Anverso (Frente)**

Cor: branca;

Formatação do texto: letras pretas, escrito em maiúsculas e minúsculas, fonte “Times New Roman”, tamanho 16, espaço duplo entre linhas, alinhamento centralizado.

Conteúdo do texto: na parte alta deve ser colocado o nome do doutorando ou mestrando; na parte central deve ser colocado o título e o subtítulo (se houver) da Tese ou da Dissertação, sendo permitida ilustração; na parte inferior deve ser colocados o local (cidade) da instituição e ano da defesa.

Observação: As capas verdes e sólidas serão somente exigidas quando da entrega dos volumes definitivos, após aprovação das respectivas bancas examinadoras e das respectivas correções exigidas.

¹Adaptadas segundo as recomendações da ABNT NBR 14724, 2005

(NBR 14724: informação e documentação: trabalhos acadêmicos: apresentação. Rio de Janeiro, 2005).



1.2 Lombada

Parte da capa do trabalho que reúne as margens internas das folhas, sejam elas costuradas, grampeadas, coladas ou mantidas juntas de outra maneira.

De baixo para cima da lombada devem estar escritos: o ano, o título da Tese ou da Dissertação, o nome utilizado pelo doutorando ou mestrando nos indexadores científicos.

1.3 Folha de Rosto

Anverso (frente)

Cor: branca;

Formatação do texto: letras pretas, escrito em maiúsculas e minúsculas, fonte “Times New Roman”.

Conteúdo do texto: os elementos devem figurar na seguinte ordem:

- a) nome do doutorando ou mestrando (na parte alta fonte “Times New Roman”, tamanho 16, alinhamento centralizado);
- b) título da Tese ou Dissertação. Se houver subtítulo, deve ser evidenciada a sua subordinação ao título principal, precedido de dois-pontos (na parte média superior, fonte “Times New Roman”, tamanho 16, espaço duplo entre linhas, alinhamento centralizado);
- c) natureza, nome da instituição e objetivo, explícito pelo seguinte texto: “Tese ou Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Doutor ou Mestre em Nutrição” (na parte média inferior, fonte “Times New Roman”, tamanho 14, espaço simples entre linhas, devem ser alinhados do meio da mancha para a margem direita);
- d) o nome do orientador e se houver, do co-orientador (logo abaixo do item c, separados por dois espaços simples, fonte “Times New Roman”, tamanho 14, alinhamento à esquerda);
- e) local (cidade) da instituição (na parte inferior, fonte “Times New Roman”, tamanho 14, alinhamento centralizado);
- f) ano da defesa (logo abaixo do item e, sem espaço, fonte “Times New Roman”, tamanho 14, alinhamento centralizado).

Verso

Descrever a ficha catalográfica, segundo as normas da Biblioteca Central da UFPE.

1.4 Errata

Esta folha deve conter o título (Errata), sem indicativo numérico, centralizado, sendo elemento opcional que deve ser inserido logo após a folha de rosto, constituído pela referência do trabalho e pelo texto da errata e disposto da seguinte maneira:

EXEMPLO ERRATA

Folha	Linha	Onde se lê	Leia-se
32	3	publicação	publicação

1.5 Folha de Aprovação

Elemento obrigatório, colocado logo após a folha de rosto, escrito no anverso da folha (cor branca), não deve conter o título (folha de aprovação) nem o indicativo numérico, sendo descrito em letras pretas, maiúsculas e minúsculas, fonte “Times New Roman”, constituído pelos seguintes elementos:

- a) nome do doutorando ou mestrando (na parte alta fonte “Times New Roman”, tamanho 14, alinhamento centralizado);
- b) título da Tese ou Dissertação. Se houver subtítulo, deve ser evidenciada a sua subordinação ao título principal, precedido de dois-pontos (na parte média superior, fonte “Times New Roman”, tamanho 14, espaço duplo entre linhas, alinhamento centralizado);
- c) data de aprovação da Tese ou Dissertação, exemplo: Tese aprovada em: 27 de março de 2008 (na parte média inferior, fonte “Times New Roman”, tamanho 14, alinhado à esquerda);
- d) nome, titulação e assinatura de todos os componentes da banca examinadora e instituições a que pertencem (na parte média inferior, fonte “Times New Roman”, tamanho 14, alinhado à esquerda);
- e) local (cidade) da instituição (na parte inferior, fonte “Times New Roman”, tamanho 14, alinhamento centralizado);
- f) ano da defesa (logo abaixo do item e, sem espaço, fonte “Times New Roman”, tamanho 14, alinhamento centralizado).

Observação: A data de aprovação e assinaturas dos membros componentes da banca examinadora será colocada após a aprovação do trabalho.

1.6 Dedicatória (s)

Elemento opcional, colocado após a folha de aprovação, onde o autor presta homenagem ou dedica seu trabalho. Esta folha não deve conter o título (dedicatória) nem o indicativo numérico.

1.7 Agradecimento (s)

Esta folha deve conter o título (Agradecimento ou Agradecimentos), sem indicativo numérico, centralizado, sendo elemento opcional, colocado após a dedicatória, onde o autor faz agradecimentos dirigidos àqueles que contribuíram de maneira relevante à elaboração do trabalho.

1.8 Epígrafe

Elemento opcional, colocado após os agradecimentos. Folha onde o autor apresenta uma citação, seguida de indicação de autoria, relacionada com a matéria tratada no corpo do trabalho. Esta folha não deve conter o título (epígrafe) nem o indicativo numérico. Podem também constar epígrafes nas folhas de abertura das seções primárias.

Observação: o conjunto dos itens relacionados à dedicatória (s), agradecimento (s) e epígrafe deve conter no máximo cinco páginas.

1.9 Resumo na língua vernácula

Esta folha deve conter o título (Resumo), sem indicativo numérico, centralizado, conforme a ABNT NBR 6024, sendo elemento obrigatório, escrito em português, em parágrafo único, de forma concisa e objetiva dos pontos relevantes, fornecendo a essência do estudo. O resumo deve conter no máximo 500 palavras, espaço simples entre linhas, seguido, logo abaixo, das palavras representativas do conteúdo do trabalho, isto é, palavras-chave e/ou descritores. Estes descritores devem ser integrantes da lista de "Descritores em Ciências da Saúde", elaborada pela BIREME e disponível nas bibliotecas médicas ou na Internet (<http://decs.bvs.br>). Todas as palavras-chave necessitam serem separadas entre si e finalizadas por ponto.

1.10 Resumo na língua estrangeira - Abstract

Esta folha deve conter o título (Abstract), sem indicativo numérico, centralizado, sendo elemento obrigatório, escrito em inglês, com as mesmas características do resumo na língua vernácula. O resumo deve conter no máximo 500 palavras, espaço simples entre linhas. Deve ser seguido das palavras representativas do conteúdo do trabalho, isto é, palavras-chave e/ou descritores, na língua.

1.11 Lista de ilustrações

Elemento opcional, que deve ser elaborado de acordo com a ordem apresentada no texto, com cada item designado por seu nome específico, acompanhado do respectivo número da página. Quando necessário, recomenda-se a elaboração de lista própria para cada tipo de ilustração (desenhos, esquemas, fluxogramas, fotografias, gráficos, mapas, organogramas, plantas, quadros, retratos e outros). Esta folha deve conter o título (Lista de ilustrações), sem indicativo numérico, centralizado.

1.12 Lista de tabelas

Elemento opcional, elaborado de acordo com a ordem apresentada no texto, com cada item designado por seu nome específico, devidamente numeradas, acompanhado do respectivo número da página. Esta folha deve conter o título (Lista de tabelas), sem indicativo numérico, centralizado.

1.13 Lista de abreviaturas e siglas

Elemento opcional, que consiste na relação alfabética das abreviaturas e siglas utilizadas no texto, seguidas das palavras ou expressões correspondentes grafadas por extenso. Esta folha deve conter o título (Lista de abreviaturas e siglas), sem indicativo numérico, centralizado.

A abreviatura é a redução gráfica de um nome ou de uma seqüência de nomes, resultando em um outro único nome conciso com o mesmo significado.

É necessário que, antes da primeira aparição no texto de uma abreviação ou sigla, se coloque por extenso o nome ou seqüência de nomes que a originou, colocando o nome abreviado entre parênteses. Em seguida, deve-se usar sempre a sigla ou abreviação. Deve-se evitar, todavia, a utilização de siglas ou abreviaturas nos títulos.

1.14 Lista de símbolos

Elemento opcional, que deve ser elaborado de acordo com a ordem apresentada no texto, com o devido significado. Esta folha deve conter o título (Lista de símbolos), sem indicativo numérico, centralizado.



1.15 Sumário

Esta folha deve conter o título (Sumário), sem indicativo numérico, centralizado e os elementos pré-textuais não devem figurar neste item.

O sumário é a enumeração das principais divisões, seções e outras partes do trabalho, na mesma ordem e grafia em que a matéria nele se sucede, deve ser localizado como o último elemento pré-textual, considerado elemento obrigatório, cujas partes são acompanhadas do(s) respectivo(s) número(s) da(s) página(s).

Exemplo:

12 Aspectos Clínicos da Amebíase..... 45

2. Textuais — Modelo de Tese ou Dissertação com Inclusão de Artigos

2.1 Apresentação

Texto preliminar no início do manuscrito que servirá de preparação aos estudos. Deve conter a caracterização e a relevância do problema (argumentos que estabelecem a legitimidade do estudo científico), a hipótese/pergunta condutora da pesquisa (proposição que visa a fornecer uma explicação verossímil para um conjunto de evidências e que deve estar submetida ao controle da experiência), os objetivos da tese ou da dissertação (finalidades que devem ser atingidas), os métodos adequados para testar as hipóteses. Os objetivos devem ser claramente descritos, com frases curtas e concisas, e as informações sobre os artigos, relacionando com os objetivos e referência ao periódico que será/foi submetido.

Observação: neste item, havendo citação de autores no texto seguir as normas vigentes da ABNT NBR 10520 (Informação e documentação - Citações em documentos – Apresentação).

2.2 Revisão da Literatura (estudo quantitativo) / Referencial Teórico (estudo qualitativo)

A revisão da literatura é um levantamento que focaliza os principais tópicos dos temas a serem abordados. Esta revisão deverá dar subsídios para as hipóteses levantadas pelo autor.

O referencial teórico ancora, explica ou compreende o objeto do estudo sendo construído a partir de uma teoria ou por construtos: “idéias e termos categoriais, princípios condutores, opiniões influentes ou conceitos essenciais adotados, em uma teoria ou área de estudo” (Carvalho, 2003, p.424)². Desta forma esta construção deve articular ao objeto do estudo com alguma teoria ou alguns construtos vindos de uma revisão de literatura.

A revisão da literatura ou o referencial teórico pode ser um capítulo da dissertação ou da tese ou ser um artigo de revisão sobre o tema da tese, submetido ou publicado em revista indexada pelo doutorando ou mestrando, como autor principal. Neste caso, o artigo inserido deve seguir as normas da revista, onde foi publicado ou submetido. Se for o caso, a comprovação da submissão deverá ser incluída no item: anexos.

Neste capítulo deve seguir as normas vigentes da ABNT: referências (Conjunto padronizado de elementos descritivos retirados de um documento, que permite sua identificação individual - NBR 6023) e apresentação de citações (Menção, no texto, de uma informação extraída de outra fonte - NBR 10520). Em caso do artigo de revisão ser submetido ou publicado, seguir as normas de instruções aos autores da revista.

2.3 Métodos (estudo quantitativo) / Caminho Metodológico (estudo qualitativo)

Detalhar o necessário para que o leitor possa reproduzir o estudo, criticar e analisar as soluções encontradas pelo mestrando ou doutorando frente aos problemas surgidos na execução do projeto. A análise dos dados deve ser escrita de modo a permitir a avaliação crítica das opções feitas.

Neste item, quando se tratar de estudo qualitativo a expressão “Métodos” pode ser substituída pelas expressões: “Caminho Metodológico”, “Percurso Metodológico”, entre outras.

2.4 Resultados — Artigos Originais

Neste capítulo deverão ser colocados os artigos originais resultantes do trabalho de Tese ou de Dissertação, tendo como autor principal o aluno da Pós-Graduação. Estes trabalhos deverão ser submetidos ou publicados em revistas científicas indexadas (formatados de acordo com as normas do periódico que foi/será submetido pelo doutorando ou mestrando como autor principal). No caso do doutorando, a comprovação da submissão dos artigos deverá ser incluída no item: anexos.

² CARVALHO, Vilma de. Sobre construtos epistemológicos nas ciências: uma contribuição para a enfermagem. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 11, n. 4, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692003000400003&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 18 Mar 2008.



2.5 Considerações Finais

Neste capítulo deve-se expor as conseqüências das observações realizadas. É o momento de emitir eventuais generalizações. Não deve ser repetições dos resultados, mas sim uma boa síntese deles. Constitui-se de respostas às indagações feitas, isto é, às enunciadas na introdução e detalhadas nos objetivos. O autor deverá se posicionar frente ao problema estudado e poderá incluir recomendações, inclusive discutir novas hipóteses e conseqüentemente novos estudos e experimentos.

3. Pós-textuais

3.1 Referências

Conjunto padronizado de elementos descritivos, retirados de um documento, que permite sua identificação individual. Esta folha, elemento obrigatório, deve conter o título (Referências), sem indicativo numérico, centralizado. As referências são alinhadas à esquerda, devendo seguir as normas da ABNT NBR 6023, exceto as dos capítulos que foram enviados para publicação.

Neste item são citadas **apenas** as referências da introdução, dos métodos/procedimento metodológico e da revisão bibliográfica (quando não for um artigo que será submetido a uma Revista indexada). As referências dos artigos estão contempladas nos próprios artigos, conforme as normas de “instruções aos autores”.

3.2 Apêndice

Textos ou documentos elaborados pelo autor da dissertação/tese com a finalidade de complementar sua argumentação, sem prejuízo da unidade nuclear do trabalho. Esta folha, elemento opcional, deve conter o título (**Apêndice**), sem indicativo numérico, centralizado.

O (s) apêndice (s) é identificado por letras maiúsculas consecutivas, travessão e pelos respectivos títulos. Excepcionalmente utilizam-se letras maiúsculas dobradas, na identificação dos apêndices, quando esgotadas as 23 letras do alfabeto.

Exemplo:

APÊNDICE A – Avaliação numérica de células inflamatórias totais aos quatro dias de evolução

APÊNDICE B – Avaliação de células musculares presentes nas caudas em regeneração

3.3 Anexos

Texto ou documento não elaborado pelo autor e que serve de fundamentação, comprovação ou ilustração. Esta folha, elemento opcional, deve conter o título (Anexo), sem indicativo numérico, centralizado.

O (s) anexo (s) são identificados por letras maiúsculas consecutivas, travessão e pelos respectivos títulos. Excepcionalmente utilizam-se letras maiúsculas dobradas, na identificação dos anexos, quando esgotadas as 23 letras do alfabeto.

Exemplo:

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO B – Documentação de encaminhamento do artigo ao periódico

III REGRAS GERAIS DE FORMATAÇÃO

4. Formato

Os textos devem ser apresentados em papel branco, formato A4 (21 cm x 29,7 cm), digitados na frente das folhas, com exceção da folha de rosto cujo verso deve conter a ficha catalográfica, impressos em cor preta, podendo utilizar outras cores somente para as ilustrações.

O projeto gráfico é de responsabilidade do autor do trabalho.

Recomenda-se, para digitação, o texto na cor preta, sendo que as gravuras podem ser cores livres. A fonte Times New Roman, tamanho 12 para todo o texto, excetuando-se as citações de mais de três linhas, notas de rodapé, paginação e legendas das ilustrações e das tabelas que devem ser digitadas em tamanho menor e uniforme.

No caso de citações de outros autores, com mais de três linhas, um recuo de 4 cm da margem esquerda do texto deve ser observado.

O alinhamento para o texto é justificado.

5. Margem

As folhas devem apresentar margem esquerda e superior de 3 cm; direita e inferior de 2 cm.

6. Espacejamento

Todo o texto deve ser digitado ou datilografado com espaço 1,5, excetuando-se as citações de mais de três linhas, notas de rodapé, referências, legendas das ilustrações e das tabelas, ficha catalográfica, natureza do trabalho,



Couceiro TCM. Lidocaína intravenosa em pacientes submetidas a mastectomia: ensaio clínico aleatório...

objetivo, nome da instituição a que é submetida e área de concentração, que devem ser digitados ou datilografados em espaço simples. As referências, ao final do trabalho, devem ser separadas entre si por dois espaços simples.

Os títulos das seções devem começar na parte superior da mancha e ser separados do texto que os sucede por dois espaços 1,5, entrelinhas. Da mesma forma, os títulos das subseções devem ser separados do texto que os precede e que os sucede por dois espaços 1,5.

Na folha de rosto e na folha de aprovação, a natureza do trabalho, o objetivo, o nome da instituição a que é submetido e a área de concentração devem ser alinhados do meio da mancha para a margem direita.

7. Notas de rodapé

As notas devem ser digitadas ou datilografadas dentro das margens, ficando separadas do texto por um espaço simples de entrelinhas e por filete de 3 cm, a partir da margem esquerda.

8. Indicativos de seção

O indicativo numérico de uma seção precede seu título, alinhado à esquerda, separado por um espaço de caractere.

9. Paginação

Todas as folhas do trabalho, a partir da folha de rosto, devem ser contadas sequencialmente, mas não numeradas. A numeração é colocada, a partir da primeira folha da parte textual, em algarismos arábicos, no canto superior direito da folha, a 2 cm da borda superior, ficando o último algarismo a 2 cm da borda direita da folha. Havendo apêndice e anexo, as suas folhas devem ser numeradas de maneira contínua e sua paginação deve dar seguimento à do texto principal.

10. Numeração progressiva

Para evidenciar a sistematização do conteúdo do trabalho, deve-se adotar a numeração progressiva para as seções do texto. Os títulos das seções primárias, por serem as principais divisões de um texto, devem iniciar em folha distinta. Destacam-se gradativamente os títulos das seções, utilizando-se os recursos de negrito, itálico ou grifo e redondo, caixa alta ou versal, e outro, no sumário e de forma idêntica, no texto.

Recife, 05 de junho de 2009.

Coordenação da Comissão dos Coordenadores dos Programas de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde.

ANEXO B – Instruções aos autores da Revista Brasileira de Anestesiologia

Forma e preparação de manuscritos

Os artigos para publicação deverão ser encaminhados com exclusividade à Revista Brasileira de Anestesiologia. Não serão aceitos artigos já publicados em outros periódicos

A Revista Brasileira de Anestesiologia classifica os artigos nas seguintes categorias:

- a) Artigos Científicos: Novas informações de pesquisa clínica ou experimental.
- b) Revisões: Artigos de síntese, de assuntos bem estabelecidos, com análise crítica das referências bibliográficas consultadas e conclusões, revisões sistemáticas.
- c) Informações Clínicas: Relatos de casos clínicos, apresentação de novas técnicas, métodos e equipamentos.
- d) Artigos Diversos: Aqueles que não se enquadram nas categorias acima, de interesse para a Anestesiologia.
- e) Artigos Especiais: Revisões de assuntos de interesse da especialidade.
- f) Cartas ao Editor: Críticas à matéria publicada, de maneira construtiva, objetiva e educativa. As discussões de assuntos específicos da Anestesiologia serão publicadas a critério do Editor.
- g) Editoriais.

Aprovação para Publicação

Todos os artigos propostos à publicação serão previamente submetidos à apreciação de dois ou mais membros do Conselho Editorial ou outros Consultores Especializados no assunto. Quando aceitos, estarão sujeitos a pequenas correções ou modificações que não alterem o estilo do autor. Eventuais modificações na forma, estilo ou interpretação só ocorrerão após prévia consulta. Quando recusados, os artigos serão devolvidos com a justificativa do Editor-Chefe.

OBS: Para aprovação final do artigo o autor e os co-autores deverão assinar Termo de Cessão dos Direitos Autorais à Sociedade Brasileira de Anestesiologia e à Elsevier Editora Ltda, cujo teor será enviado pelo Editor-Chefe.

Correção Final

Os artigos para publicação serão encaminhados ao autor para as correções cabíveis e devolução no menor prazo possível. Se houver atraso na devolução da prova, o Editor-Chefe reserva-se o direito de publicar, independentemente da correção final.

Será enviado ao autor cujo endereço eletrônico foi indicado para correspondência, ficando o mesmo responsável pela apreciação final da matéria, estando os demais de acordo com a publicação da mesma.

Formas de Apresentação dos Trabalhos

Título: O título do artigo deve ser curto, claro e conciso para facilitar sua classificação. Quando necessário, pode ser usado um subtítulo.

Autor(es): O(s) nome(s) completo(s) do(s) autor(es) e seus títulos e filiações à Sociedade ou Instituições. Nomes de outros colaboradores podem ser citados no final, em agradecimentos. Indicar o local onde se realizou o estudo.

Resumo Estruturado:

Para Artigos Científicos destacar: Justificativa e Objetivos, Método, Resultados e Conclusões.

Para Informações Clínicas destacar: Justificativa e Objetivos, Relato do Caso e Conclusões.

Para Artigos de Revisão destacar: Justificativa e Objetivos, Conteúdo e Conclusões.

Para todos os artigos, indicar os Unitermos para a classificação bibliográfica, segundo Greene NM - Key Words in Anesthesiology, 3rd Ed, New York, Elsevier ou mais recente.

Couceiro TCM. Lidocaína intravenosa em pacientes submetidas a mastectomia: ensaio clínico aleatório...

Texto: Iniciar o texto, sem indicar o(s) autor(es) nem local onde foi realizado. Os artigos científicos devem apresentar os seguintes capítulos: Introdução, Método, Resultados, Discussão, Resumo e Referências.

Referências: O artigo deve conter apenas as referências consultadas, numeradas conforme a entrada no texto. As outras citações de autores já enumerados deverão indicar exclusivamente o numeral de referência. Evitar a citação do nome do autor em destaque. Não se recomenda a citação de trabalho não publicado ou apresentado em Eventos Médicos. Referências com mais de cinco anos, de livros texto e resumo de congressos, devem limitar-se às que são fundamentais. Incluir referências acessíveis aos leitores. Quando a citação for de artigo já aceito para publicação, incluir "em processo de publicação", indicando a revista e o ano. Comunicações pessoais não são aceitas. Utilize o seguinte modelo:

Revistas: Nome(s) do(s) autor(es), inicial(is) do(s) pré-nome(s) - título do trabalho. Título da revista (abreviado de acordo com o Index Medicus), ano da publicação; volume: número da primeira e última páginas.

Pereira E, Vieira ZEG - Visita pré-anestésica, responsabilidade intransferível do anestesiológico. Rev Bras Anesthesiol, 1977;27:337-353.

Livros: Nome(s) do(s) Editor(es), inicial(is) do(s) pré-nome(s) - título do livro (iniciais com letra maiúscula), volume e edição, cidade onde o livro foi editado, Editora, ano de publicação e número(s) da(s) página(s) da citação.

Rigatto M - Fisiopatologia da Circulação Pulmonar, 1ª Ed, São Paulo, Fundo Editorial Prociencx, 1973;53-55.

Capítulos: Nome(s) do(s) autor(es), inicial(is) do(s) pré-nome(s) - título do capítulo. em: nome(s) do(s) editor(es), inicial(is) do(s) pré-nome(s) - Título do livro (iniciais com letra maiúscula), volume e edição, cidade onde foi editado, Editora, ano da publicação e página(s) da citação.

Coelho A - Anatomia do Sistema Específico de Condução, em: Germiniani H - Diagnóstico e Terapêutica das Arritmias Cardíacas. São Paulo, Fundo Editorial Prociencx, 1972;3-10.

Nota: Não se deve colocar pontuação nos nomes ou abreviaturas dos periódicos citados. Quando houver menos de três autores, cite-os todos e quando houver mais de três, cite somente os três primeiros, seguidos de "et al."

Ilustrações: Enumerar ilustrações de acordo com a ordem de entrada no texto. Enumerar figuras em algarismos arábicos. Enumerar quadros e tabelas em algarismos romanos. Indicar, no texto, o local preferencial de entrada de cada ilustração (Entra Figura x, por exemplo). Usar fotos em branco e preto. O mesmo resultado não deve ser expresso por mais de uma ilustração.

Uso de Recursos Digitais: Texto em formato DOC (padrão Winword); figuras em barras ou linhas XLS (padrão Excel); e fotos e figuras, com resolução mínima de 300 dpi, em formato JPG. Não inserir títulos e legendas nas ilustrações. Não inserir ilustrações no corpo do texto. Cada ilustração deve ter arquivo individual. O nome dos arquivos deve expressar o tipo e a numeração da ilustração (Figura 1, Tabela II, por exemplo). Títulos e legendas das ilustrações, devidamente numerados, devem estar no arquivo de texto. Cópias ou reproduções de outras publicações serão permitidas apenas mediante a anexação de autorização expressa da Editora ou do Autor do artigo de origem.

Abreviaturas: As abreviaturas não são recomendáveis, exceto as reconhecidas pelo Sistema Internacional de Pesos e Medidas, ou aquelas consignadas e consagradas nas publicações médicas. Quando as abreviaturas forem em grande número e relevantes utilizar suas definições (Glossário), em nota à parte.

Abreviaturas de termos consagrados pela Medicina deverão seguir as normas internacionais tradicionalmente em uso, de acordo com as abreviaturas padrões aprovadas pelo documento de Montreal, publicado no British Medical Journal, 1979;1:532-535.

Nomes de Fármacos: Não é recomendável a utilização de nomes comerciais de fármacos (marca registrada), mas quando a utilização for imperativa, o nome do produto deverá vir após o nome genérico, entre parênteses, em minúscula, seguido do símbolo que caracteriza marca registrada, em sobrescrito (®).

Considerações Éticas e Legais: de acordo com Exigências para Manuscritos Submetidos a Revistas da área Biomédica (Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas - Fevereiro de 2006).

Conflito de Interesses

O conflito de interesses existe quando um autor (ou a instituição do autor), revisor, ou editor tem relações de financiamento ou pessoais que influenciem de forma negativa (viés) suas ações. Essas relações variam desde

Couceiro TCM. Lidocaína intravenosa em pacientes submetidas a mastectomia: ensaio clínico aleatório...

aquelas com potencial mínimo até as de grande potencial de influência sobre o julgamento, e nem todas as relações representam conflito de interesses verdadeiro. O potencial para conflito de interesses pode existir se um indivíduo acredita ou não que suas relações afetam ou podem influenciar negativamente a credibilidade da revista, dos autores, ou da própria ciência. Entretanto conflitos podem ocorrer por outras razões, como relações pessoais, competição acadêmica e intelectual.

Consentimento Livre e Esclarecido

Os pacientes têm direito à privacidade que não deve ser infringida sem consentimento livre e esclarecido. A identificação de informação, incluindo iniciais dos nomes dos pacientes, número de registro do hospital, não deve ser publicada através de descrições no texto, fotografias ou qualquer outra modalidade, a menos que ela seja essencial para os propósitos científicos e o paciente (ou responsável) forneça consentimento por escrito para publicação. O consentimento livre e esclarecido para esta finalidade exige que o paciente veja o manuscrito que será publicado. Os autores devem identificar indivíduos que deram assistência na elaboração do texto e declarar a origem dos fundos para essa assistência.

Detalhes que facilitem a identificação devem ser omitidos se não forem essenciais. O anonimato completo é difícil de ser atingido, entretanto consentimento livre e esclarecido deve ser obtido se existir qualquer dúvida. Por exemplo, mascarar a região dos olhos em fotografia de pacientes é uma proteção inadequada para o anonimato. Se características de identificação forem alteradas para garantir o anonimato, os autores devem garantir que essas alterações não provocarão distorção do significado científico.

Quando o consentimento livre e esclarecido for obtido esta informação deve constar da publicação.

Ética

Quando estudos em humanos são publicados, os autores devem indicar se os procedimentos obedeceram aos padrões éticos do comitê de pesquisa em humanos (institucional ou nacional) e a Declaração de Helsinki de 1975, revista em 2000. Se existirem dúvidas quanto à condução de acordo com os padrões da Declaração de Helsinki, os autores devem explicar o racional para o procedimento e demonstrar que a comissão institucional responsável aprovou explicitamente os aspectos duvidosos do estudo. Quando a publicação for relativa à pesquisa com animais os autores devem indicar se foram obedecidas as normas de cuidados institucionais ou nacionais e o uso de animais de laboratório foi seguido.

Registro de Ensaio Clínico

Ensaio clínico deverão ser registrados de acordo com orientação da OMS no endereço www.who.int/ictrp/en/. A OMS considera ensaios clínicos inclusive ensaios preliminares (fase I), qualquer estudo que recrute prospectivamente sujeitos de pesquisa para serem submetidos a intervenções relacionadas à saúde (fármacos, procedimentos cirúrgicos, aparelhos, terapias comportamentais, dietas, modificações nos cuidados de saúde) com finalidade de avaliar os efeitos sobre desfechos clínicos (qualquer variável biomédica ou relacionada com a saúde, inclusive medidas farmacocinéticas e efeitos adversos).

A revista tem o direito de não publicar estudos clínicos que não estejam de acordo com estes e outros padrões éticos determinados por diretrizes internacionais.

Envio de manuscritos

A análise e a aprovação de um artigo a ser publicado na Revista Brasileira de Anestesiologia obedece a seguinte seqüência.

a) O autor encaminha o artigo para o Editor Chefe;

- Da carta de encaminhamento devem constar a exclusividade para a Revista Brasileira de Anestesiologia e a titulação dos autores;

- Nos casos de artigos de pesquisa clínica e experimental deve constar, obrigatoriamente, a aprovação pela Comissão de Ética da Instituição do local do estudo.

b) O Editor Chefe encaminha uma cópia para dois membros do Corpo Editorial para análise em formulário (s) próprio(s).

- Ao co-editor cabe a verificação da exatidão das referências bibliográficas.

Couceiro TCM. Lidocaína intravenosa em pacientes submetidas a mastectomia: ensaio clínico aleatório...

- c) Após a análise, o Editor Chefe recebe a matéria de volta e decide pela possível aprovação ou não.
- d) O Editor Chefe encaminha uma cópia ao autor com o resultado da análise, com sugestões ou correções no texto.
- e) O autor devolve ao Editor Chefe uma cópia do artigo em disquete (Word for Windows) e uma cópia impressa.
- f) O artigo é aprovado. Para aprovação final é obrigatória a Cessão de Direitos Autorais para a SBA.
- g) O texto é vertido para a língua inglesa sendo submetido a aprovação por revisores.
- h) O artigo é encaminhado para composição gráfica.
- i) Antes da publicação o Editor Chefe e o autor recebem uma cópia para eventuais correções.

OBS: Cabe ao Editor Chefe, ouvido os dois membros do Conselho Editorial e cumpridas as exigências éticas, a aprovação dos artigos a serem publicados.

Aspectos éticos das publicações

O Código de Ética Médica do Conselho Federal de Medicina estabelece regras rigorosas que dizem respeito aos trabalhos de pesquisas.

Transcrevemos na íntegra os artigos nº 122 ao 130, que determinam aquilo que é proibido nas pesquisas científicas.

É vedado ao médico:

Art. 122 - Participar de qualquer tipo de experiência com fins bélicos, políticos, raciais ou religiosos.

Art. 123 - Realizar pesquisa no ser humano, sem que este tenha dado consentimento por escrito, após devidamente esclarecido sobre a natureza e conseqüência da pesquisa.

Parágrafo Único - Caso o paciente não tenha condições de dar consentimento, a pesquisa somente poderá ser realizada em seu próprio benefício após expressa autorização do seu representante legal.

Art. 124 - Usar experimentalmente qualquer tipo de terapêutica ainda não liberada para uso no país, sem a devida autorização dos órgãos competentes e sem consentimento do paciente ou do seu responsável legal, devidamente informado da situação e das possíveis complicações.

Art. 125 - Promover pesquisas médicas na comunidade sem o conhecimento dessa comunidade e sem que o objetivo seja a proteção da saúde pública, respeitadas as características locais.

Art. 126 - Obter vantagens pessoais, ter qualquer interesse comercial ou renunciar à sua independência profissional em relação a financiadoras da pesquisa médica da qual participou.

Art. 127 - Realizar pesquisas em ser humano sem submeter a protocolo de aprovação e acompanhamento da comissão isenta de qualquer dependência em relação aos pesquisados.

Art. 128 - Realizar pesquisas médicas em voluntários sadios ou não que tenham direta ou indiretamente dependência ou subordinação relativamente ao pesquisador.

Art. 129 - Executar ou participar de pesquisa médica sem que haja necessidade de suspender ou deixar de usar terapêutica consagrada e, com isso, prejudicar o paciente.

Art. 130 - Realizar experiências em novos tratamentos clínicos ou cirúrgicos em pacientes com afecção incurável ou terminal sem que haja esperança razoável de utilidade para o paciente, não lhe impondo sofrimentos adicionais.

Assim sendo, todos os artigos de pesquisa clínica e experimental devem necessariamente ser submetidos e a aprovação pela Comissão de Ética Médica da Instituição onde foi realizado o estudo.

Anunciantes

Ao longo dos seus 50 anos a Revista Brasileira de Anestesiologia contou com a colaboração de laboratórios e firmas de equipamentos de anestesia, apenas anunciando os seus produtos, não havendo interferência dos mesmos, com relação às publicações científicas.

Mantenedora



Couceiro TCM. Lidocaína intravenosa em pacientes submetidas a mastectomia: ensaio clínico aleatório...

É necessário salientar que a Revista Brasileira de Anestesiologia é gerenciada pela própria Sociedade Brasileira de Anestesiologia que tem verba e dever estatutário de editar a revista sem a necessidade de venda de anúncios. Assim sendo, a periodicidade da revista independe de numerários provenientes dos anunciantes. A proposta orçamentária da Sociedade prevê despesas com a publicação dos números regulares da revista, que é paga com parte da anuidade dos sócios.

[Home] [Sobre a revista] [Corpo editorial] [Assinaturas]

Creative Commons License Todo o conteúdo do periódico, exceto onde está identificado, está licenciado sob uma Licença Creative Commons

R. Professor Alfredo Gomes, 36
22251-080 Botafogo RJ Brasil
Tel: +55 21 2537-8100
Fax: +55 21 2537-8188

sba2000@openlink.com.br



ANEXO C – Comprovação da submissão do artigo original

Brazilian Journal of Anesthesiology

Contact us Help ?

My EES Hub available for consolidated users ... more
Discover the latest news for Elsevier authors

home | main menu | submit paper | guide for authors | register | change details | log out

Username: taniaacouceiro@yahoo.com.br
Switch To: Author Go to: My EES hub

Version: EES 2

Submissions Waiting for Approval by Author Tania Cursino de Menezes Couceiro, M.D.

1. Click **View Submissions** to see the PDF version of your submission. You must view the PDF before you can approve the submission and send it to the journal office. The submission will open in Adobe Reader (please refer to Adobe for more information).
2. **Plagiarism** is globally recognized as a serious academic offence. Please read and adhere to the guidelines for [Ethics in Publishing](#). Please accept these guidelines (by ticking the box in the last column) before you approve your PDF.
3. Click **Approve Submission** in the Action column of this table to indicate to the Editor/Editorial Office of the journal that you have checked the PDF version of your manuscript and are satisfied with the contents.

For further help with this submission step, please visit our [online support site](#).

If you have any problems, e.g. opening the PDF or file conversion errors in the PDF, please visit our [Troubleshooting page](#).

Other options:
The **Edit Submission** link allows you to fix or alter your submission. Please use Edit Submission to make changes to the meta-data and to remove and upload new files that make up your submission.
The **Remove Submission** link removes your submission from the system. Please use this ONLY if you would like to permanently remove this submission from the system.

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

Action ▲	Title ▲▼	Date Submission Began ▲▼	Status Date ▲▼	Current Status ▲▼	Ethics in Publishing
View Submission Edit Submission Approve Submission Remove Submission Send Email	Lidocaína Intravenosa na Analgesia Pós-Mastectomia: Ensaio Clínico Aleatório Encoberto Placebo Controlado	Apr 14, 2014	Apr 20, 2014	Needs Approval	<input type="checkbox"/> I accept

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

<- Author Main Menu

You should use the free Adobe Acrobat Reader 6 or later for best PDF Viewing results.

ANEXO D - Artigo de revisão publicado na Revista de Dor, Pesquisa, Clínica e Terapêutica

Rev Dor. São Paulo, 2014 jan-mar;15(1):

ARTIGO DE REVISÃO

Intravenous lidocaine to treat postoperative pain*

Lidocaína intravenosa no tratamento da dor pós-operatória

Tânia Cursino de Menezes Couceiro¹, Luciana Cavalcanti Lima², Léa Menezes Couceiro³, Marcelo Moraes Valença⁴

*Recebido do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Recife, PE, Brasil.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Postoperative pain is foreseeable however it is still undermanaged. Multimodal management decreases side-effects and provides adequate pain control. Lidocaine, local anesthetic used for more than five decades, is being intravenously administered aiming at managing pain in different types of surgeries with promising results. This study aimed at reviewing the use of intravenous lidocaine to manage postoperative pain and its action mechanism.

CONTENTS: This article addresses the use of intravenous lidocaine to manage postoperative pain, its action mechanism and its applicability for different types of surgeries. An active search was carried out in the following databases: Medline via Pubmed (1974-2013), Cochrane Library (1990-2010) and LILACS (1974-2013). Search was adjusted to identify articles addressing postoperative intravenous lidocaine action mechanism and postoperative analgesia. As to language, articles in Portuguese and English were selected.

CONCLUSION: Intravenous lidocaine, due to its low cost, opioid-sparing action and minimum side-effects is an adequate option to manage postoperative pain.

Keywords: Intravenous lidocaine, Multimodal management, Postoperative analgesia, Postoperative pain.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A dor pós-operatória é previsível, no entanto continua sendo inadequadamente tratada. O tratamento multimodal diminui os efeitos colaterais e propicia adequado alívio da dor. A lidocaína, anestésico local utilizado há mais de cinco

décadas, vem sendo empregada por via intravenosa com o objetivo de tratar a dor em diversos tipos de operação com resultados promissores. O objetivo deste estudo foi rever o uso da lidocaína intravenosa no tratamento da dor pós-operatória e seu mecanismo de ação.

CONTEÚDO: Este artigo aborda o emprego da lidocaína intravenosa no manuseio da dor pós-operatória, seu mecanismo de ação e a aplicabilidade em diversos tipos de procedimentos cirúrgicos. Realizada busca ativa através das seguintes bases de dados: Medline via Pubmed (1974-2013), Cochrane Library (1990-2010), LILACS (1974-2013). A busca foi ajustada visando identificar os artigos que pesquisaram o mecanismo de ação e a analgesia pós-operatória da lidocaína intravenosa. Quanto à limitação do idioma, foram selecionados artigos nas línguas Portuguesa e Inglesa.

CONCLUSÃO: A lidocaína intravenosa, pelo baixo custo, ação poupadora de opioides e mínimos efeitos colaterais, tem se mostrado adequada opção no tratamento da dor pós-operatória.

Descritores: Analgesia pós-operatória, Dor pós-operatória, Lidocaína intravenosa, Tratamento multimodal.

INTRODUÇÃO

Assegurar o tratamento adequado da dor deve fazer parte da abordagem perioperatória do paciente cirúrgico e o anestesiolista pode utilizar os diversos fármacos disponíveis para infusão intravenosa adequando as características farmacodinâmicas destes aos diversos tipos de procedimentos cirúrgicos e às particularidades de cada paciente.

Dentre os fármacos empregados para o tratamento da dor pós-operatória (DPO) a lidocaína intravenosa tem se destacado¹. Este anestésico local foi utilizado pela primeira vez por via intravenosa com a finalidade de promover analgesia pós-operatória na década de 1960 e em recentes estudos esse efeito analgésico foi comprovado principalmente em cirurgias abdominais¹.

No entanto, apesar da praticidade em administrar a lidocaína por via intravenosa como integrante do tratamento multimodal da dor², o seu mecanismo de ação ainda não está bem esclarecido, principalmente no que se refere à duração da analgesia.

Foi realizada busca ativa através das seguintes bases de dados: Medline via Pubmed (1974-2013), Cochrane Library (2000-2010) e LILACS (1974-2013). A busca foi ajustada visando identificar os artigos que pesquisaram o mecanismo de ação e a analgesia pós-operatória da lidocaína intravenosa. Quanto à limitação do idioma, foram selecionados artigos nas línguas Portuguesa e Inglesa.

O objetivo deste estudo foi rever o uso da lidocaína intravenosa no tratamento da DPO e discutir os possíveis mecanismos de ação do fármaco analgésico.

1. Universidade Federal de Pernambuco, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Recife, PE, Brasil.

2. Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife, PE, Brasil.

3. Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Recife, PE, Brasil.

4. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

Apresentado em 17 de julho de 2013.

Aceito para publicação em 24 de janeiro de 2013.

Conflito de interesses: não há.

Endereço para correspondência:

Tânia Cursino de Menezes Couceiro
Rua Jornalista Guerra de Holanda, 158/1602 – Casa Forte
52061-010 Recife, PE, Brasil.
E-mail: taniacursinomcouceiro@gmail.com

DOR PÓS-OPERATÓRIA

A DPO é uma forma previsível e conhecida de dor aguda e o seu tratamento diminui a morbidade pós-operatória, propicia adequada cicatrização incisional e diminui os custos²³. Além disso, promove menor alteração cognitiva no pós-operatório e diminui o risco de DPO crônica ou persistente^{4,5}. Contudo, mais de 50% dos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos experimentam dor de moderada a forte intensidade⁶ indicando que, apesar do desenvolvimento de novos fármacos e da utilização de novas técnicas analgésicas, a DPO ainda é inadequadamente tratada^{7,8}. As possíveis justificativas para a sua alta prevalência podem ser: sensibilidade individual e escolha inadequada dos fármacos e das doses⁹.

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DA LIDOCAÍNA INTRAVENOSA

A lidocaína administrada por via intravenosa, no período perioperatório, promove importante analgesia pós-operatória resultando em redução da intensidade da dor e diminuição do consumo de opioides¹⁰⁻¹². Estudos recentes comprovam que a lidocaína intravenosa propicia retorno rápido do trânsito intestinal em pacientes submetidos a cirurgias colônicas¹² e diminuição da produção e liberação de citocinas¹³⁻¹⁶. O efeito analgésico da lidocaína no trauma cirúrgico decorre do bloqueio da transmissão neuronal no local da lesão, da sua propriedade anti-inflamatória sistêmica intrínseca e, dependendo da dose utilizada, pode reduzir a lesão celular induzida por citocinas, por meio de mecanismos envolvendo canais de potássio mitocondriais sensíveis a adenosina trifosfato (ATP)^{4,16,17}. É importante salientar que sua propriedade analgésica persiste mesmo após a diminuição dos níveis plasmáticos, favorecendo assim a teoria do bloqueio da condução nervosa¹⁴. Por outro lado, mesmo quando utilizada em baixas doses, suprime o potencial evocado das fibras C resultando em analgesia¹⁸⁻²¹. Dentre as vantagens desse fármaco podem ser enfatizados o baixo custo e a boa efetividade¹⁸ (Tabela 1). Importante salientar que a dose dos fármacos utilizados no tratamento da dor aguda ou crônica geralmente é baseada no peso do paciente, o que não é diferente com a lidocaína. No entanto, observa-se que há uma dissociação entre o efeito analgésico e a concentração plasmática da lidocaína e do seu metabólito ativo²².

Tabela 1. Vantagens do uso da lidocaína intravenosa na dor pós-operatória

Baixo custo
Eficaz em cirurgias abdominais
Diminui o consumo de opioides
Minimiza o íleo paralítico
Diminui o tempo de internação, náuseas e vômitos
Diminui a incidência de dor crônica pós-cirúrgica

No que se refere à metabolização da lidocaína, essa ocorre no fígado pelo sistema enzimático microsomal (citocromo P450), com taxa de depuração de 0,85L/kg/h. Ela é convertida por oxidação em monoetilglicina-xilidina, uma parte da qual é hidrolizada à glicina-xilidina. Esses metabólitos são ativos e têm sido implicados em casos de

intoxicação depois de doses repetidas e infusão venosa contínua. Sua excreção é realizada pelos rins, tendo uma fase de eliminação rápida de 8 a 17 minutos e uma fase lenta de 87 a 108 minutos²². Menos de 10% da lidocaína é encontrada de forma inalterada na urina²²⁻²⁶. Surge o questionamento a respeito dos metabólitos da lidocaína: seriam eles também responsáveis pela ação analgésica desse fármaco? Possivelmente não, porque a analgesia promovida pela lidocaína ultrapassa o tempo de meia vida desses metabólitos.

A lidocaína por via venosa tem sido empregada em diferentes tipos de procedimentos cirúrgicos^{1,12,27}. Ao ser administrada por essa via, é inicialmente distribuída aos órgãos ricamente perfundidos, tais como cérebro, rins e coração, e em seguida pelos tecidos menos perfundidos, como pele, musculoesquelético e gordura. Seu volume de distribuição é grande (91L/kg), seu coeficiente de partição óleo/água é de 366 e sua potência é intermediária. Cerca de 60% das suas moléculas ligam-se às proteínas plasmáticas, principalmente à alfa-1-glicoproteína ácida²². Aproximadamente 40% da lidocaína por via venosa é extraída temporariamente durante a primeira passagem pelos pulmões, onde o pH é menor com relação ao plasma. A ligação proteica da lidocaína associada à extração pulmonar diminuem as chances de intoxicação sistêmica.

Mecanismo de ação da lidocaína

Os canais de sódio voltagem-dependentes (Nav) constituem os alvos clássicos de ação da lidocaína. Já foram identificadas nove formas diferentes (isoformas) de subunidades nos canais de sódio voltagem-dependentes de mamíferos (Nav 1.1 a 1.9), sendo que algumas delas estão relacionadas à dor neuropática (Nav 1.3, 1.7, 1.8 e 1.9) e outras à dor inflamatória (Nav 1.7, 1.8 e 1.9)²⁸. Após atravessar a membrana neural, sob a ação do pH intracelular há a conversão da lidocaína para sua forma ionizada e esta age de forma reversível na porção S6 do domínio 4 da subunidade alfa dentro dos canais de sódio voltagem-dependentes^{25,28}.

À medida que a ação do anestésico se desenvolve, o limite para a excitabilidade elétrica gradualmente aumenta e o pico do potencial de ação diminui a condução do impulso neuronal. A afinidade da lidocaína pelos os canais de sódio varia com a conformação do canal, sendo maior quando o canal está aberto (ativado ou inativo) e menor quando o canal está fechado (desativado ou em repouso). Assim, quanto maior a frequência de estimulação neuronal, mais moléculas de lidocaína ionizadas têm acesso aos locais de ação e maior o grau de bloqueio (bloqueio uso-dependente ou frequência dependente)¹⁸. Além de atuar sobre os canais de sódio voltagem-dependentes (Nav), presentes nos nociceptores dos tecidos inflamados²⁹, a lidocaína age também sobre os receptores acoplados à proteína G (RAPG), os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e os canais de potássio e de cálcio, interferindo com a condução do impulso excitatório sobre as fibras A-delta e C³⁰⁻³³. Também esse anestésico local parece bloquear indiretamente os receptores NMDA³⁴⁻³⁶ através da inibição da proteinocinase C (PKC)³⁵, influenciando, de modo importante, a hiperalgesia pós-operatória e a tolerância aos opioides^{10,35}. Além disso, esse fármaco, por meio de sua ação nos RAPG³⁷ interfere na sensibilização, na degranulação lisossômica de neutrófilos, na produção de radicais livres de oxigênio e na secreção de citocinas pelos macrófagos e células gliais conferindo ação anti-inflamatória^{14,37,38}. A lidocaína também age em canais de potássio e de cálcio voltagem-

-dependentes, porém com menor afinidade quando comparado ao bloqueio produzido nos canais de sódio. Essa inibição dos canais de cálcio nos terminais nervosos pré-sinápticos tem importante implicação na liberação dos neurotransmissores e, consequentemente, interfere na propagação do impulso doloroso³⁴. Com relação aos canais de potássio, supõe-se que agindo nesses canais a lidocaína reduz a lesão celular secundária à isquemia tecidual¹⁸, diminua a resposta inflamatória e promova diminuição da intensidade da dor.

Efeitos adversos e contraindicações da lidocaína intravenosa

As manifestações tóxicas desencadeadas pela lidocaína parecem ocorrer quando concentrações plasmáticas de 5µg/mL são alcançadas. No entanto, na prática clínica, a dose empregada varia de 2 a 5mg/kg, o que resulta em concentração plasmática de 2µg/mL, ou seja, aquém das doses tóxicas, promovendo uma janela de segurança para a sua administração. Essa segurança permite que esse fármaco possa ser empregado em diferentes formas no tratamento da dor (solução, colírio e creme) e por diversas vias de administração (peridural, subaracnoidea, intrapleural, intramuscular, intra-articular, tópica e intravenosa)^{22,25}, cada uma com sua indicação estabelecida. A intensidade do efeito adverso depende da dose administrada, da velocidade e do local de administração, assim como do estado geral do paciente com relação a idade, condições clínicas e gravidez²⁵. À medida que a concentração de lidocaína aumenta na circulação sistêmica surgem vários sinais e sintomas especialmente nos sistemas nervoso central (SNC) e cardiovascular. Quando os níveis séricos se encontram abaixo de 5µg/mL, ocorre analgesia e os motoneurônios corticais são inibidos, o que explica sua atividade anticonvulsivante²⁴. Quando os níveis séricos ultrapassam 5µg/mL a sintomatologia é variável e a gravidade está na dependência da concentração sanguínea de lidocaína alcançada²⁵ (Tabela 2).

Tabela 2. Efeitos adversos segundo os níveis séricos^{2,22,26}

Efeitos adversos	Níveis séricos	Sintomas
Leve	3-8µg/mL	Dormência e formigamento em quírodáctilos e pododáctilos, dormência perioral, distúrbios visuais, zumbido, tonturas e confusão
Moderada	8-12µg/mL	Náuseas e vômitos, tremores, diminuição da audição, alteração da pressão arterial e frequência cardíaca e confusão mental
Grave	>12µg/mL	Confusão, perda da consciência, tremores musculares, convulsão, arritmia e parada cardíaca

No que se refere ao SNC, a convulsão pode ser a primeira indicação de intoxicação grave²⁶ e pode decorrer da inibição dos neurônios inibitórios através de receptores GABA (ácido gama-aminobutírico) na amígdala^{25,27}. Geralmente, a convulsão acontece em concentrações plasmáticas acima de 8µg/mL, podendo surgir em níveis séricos menores na presença de hipercarbia²³. Quanto à toxicidade cardiovascular, observa-se bradicardia, aumento do intervalo PR e alargamento do complexo QRS²⁵. Por fim, a alergia a derivados aminoamida deve ser lembrada, porém é um evento extremamente raro, sendo estimada em menos que 1% das reações registradas²⁵.

A lidocaína venosa não deve ser usada em pacientes com disritmia, insuficiência cardíaca, coronariopatia, Adams-Stokes ou bloqueio cardíaco, podendo ser usada com cautela em pacientes com insuficiência hepática, bradicardia sinusal e bloqueio incompleto de ramo²⁹. Os efeitos colaterais mais comuns geralmente são leves e relacionados ao SNC²². Os pacientes podem apresentar sonolência, tontura, gosto metálico, cefaleia, visão borrada, parestesia, disartria, euforia e náusea^{22,29}. Doses maiores administradas de maneira rápida podem causar zumbido, tremor e agitação. As alterações cardiovasculares geralmente são mínimas com doses usuais (Tabela 1).

Ao ocorrer intoxicação pela lidocaína, o tratamento deve envolver medidas de suporte, com oxigenação, hidratação, uso de vasopressores, inotrópicos, anticonvulsivantes e antiarrítmicos e em casos não responsivos ao tratamento anterior, a infusão intravenosa de lipídios deve ser considerada numa dose inicial de 1,5mL/kg de uma solução a 20% podendo ser repetida a cada 3-5 minutos obedecendo a dose máxima de 8mL/kg^{29,30}.

Ação analgésica da lidocaína por via venosa

A ação analgésica da lidocaína quando administrada por via venosa ocorre periférica e centralmente pelos seguintes mecanismos: bloqueio de canal de sódio e do canal de potássio, ação glicinérgica, bloqueio de receptores NMDA e redução de substância P¹⁸. Em baixas concentrações, a lidocaína inibe a atividade anormal em fibras aferentes primárias, principalmente fibras C, causa bloqueio simpático, vasodilatação e diminui o estímulo doloroso¹⁸. Por outro lado, o bloqueio de canais de sódio resulta em inibição da atividade neuronal espontânea e evocada^{9,25}, bem como reduz a hiperatividade neuronal, resultando em alívio da dor³¹. Em concentrações terapêuticas, a lidocaína diminui a hiperexcitabilidade sem afetar a condução do nervo. Por via venosa promove diminuição da sensibilização medular³¹, reduzindo a atividade de neurônios medulares e também diminuindo a despolarização pós-sináptica mediada por receptores NMDA³².

A maior suscetibilidade dos neurônios hiperexcitáveis à lidocaína pode ser explicada pela alteração da expressão de canais de sódio quando há lesão do nervo. Essa modificação torna esses canais sujeitos ao bloqueio pela lidocaína e resulta em supressão de descargas ectópicas³³, com consequente redução da hiperalgesia, da alodínia mecânica^{4,33}, da dor paroxística e disestésica^{34,35}, fato esse que explica a ação analgésica da lidocaína venosa nas dores neuropáticas.

Também é importante destacar que o bloqueio preferencial por canais de sódio inativados promovido pela lidocaína, assegura que ocorra somente bloqueio de canais de neurônios hiperexcitados, tais como os com atividade ectópica pós-lesão nervosa³⁵. No entanto, nas dores nociceptivas os resultados são discordantes no que se refere a esse bloqueio preferencial^{36,37,39}.

Ainda quanto ao efeito analgésico, esse parece ser dependente da dose, e a dose de 5mg/kg por um período de 30 minutos promoveu resposta analgésica mais consistente³⁶. No que se refere à concentração plasmática máxima e ao alívio máximo da dor foi relatado haver correlação entre ambos³³. Esse fato pode explicar a variabilidade da analgesia obtida com doses diferentes. Tem sido demonstrado que doses baixas de lidocaína intravenosa (concentração plasmática menor que 5µg/mL) atenuam a dor decorrente de diversos tipos de lesões sem interferir na condução nervosa normal e com baixa incidência de efeitos adversos^{16,37,38}.

A dose de lidocaína efetiva no tratamento da DPO ainda não foi definida³⁸, e possivelmente isso se deva à diferença dos padrões de sensibilização central e periférica existente nos diversos tipos e locais de cirurgias³⁸. Seus efeitos analgésicos são mais pronunciados quando a infusão é iniciada no período pré-operatório³⁹ e continuada por dias ou semanas^{29,38}. Essa particularidade sugere que a lidocaína intravenosa exerce sua ação sobre outros alvos além dos canais de sódio voltagem-dependentes.

Em relação à analgesia é relatado que a lidocaína intravenosa produz três fases distintas de alívio da dor: a primeira surge durante o momento da infusão e 30 a 60 minutos após seu término; a segunda é uma fase transitória que ocorre cerca de 6h após a infusão; e a terceira fase aparece em 24 a 48h após a infusão e continua pelos próximos 21 a 47 dias²⁹.

O efeito analgésico da lidocaína intravenosa pode ser avaliado em cirurgias realizadas por várias vias¹. Em colecistectomia videolaparoscópica verificou-se efeito aditivo sobre o alívio da DPO e o efeito sinérgico sobre a recuperação do trânsito intestinal quando a dose de 3mg/kg/h foi comparada ao dextrometorfano (40mg) por via muscular³⁹.

Em cirurgias abdominais observou-se redução da intensidade da dor e do consumo de morfina pós-operatórios, com aparente prevenção da hiperalgesia central, quando a lidocaína venosa (bolus de 1,5mg/kg, seguida de infusão de 1,5mg/kg/h) foi administrada antes da incisão cirúrgica e continuada até 60 minutos após o término da sutura cutânea, notadamente na 36^h após a cirurgia¹⁰.

Em colectomias convencionais a lidocaína por via venosa em bolus de 2mg/kg pré-incisional e infusão de 3mg/kg/h mantida até o fim da operação promoveu importante alívio da dor e o retorno mais rápido da função intestinal, reduziu o consumo de anestésico volátil e de opioides e atenuou a produção de interleucinas-1 AR (antagonista de receptor), 6 e 8 (IL-1AR, IL-6 e IL-8) durante um período de 72h¹². Da mesma forma, foi também demonstrado o seu efeito analgésico em pacientes submetidos a colectomia videolaparoscópica⁴¹. Por outro lado, a lidocaína intravenosa, em bolus de 1,5mg/kg e infusão intraoperatória de 1,5mg/kg/h até 60 minutos depois da sutura da ferida operatória não produziu melhora na analgesia e também não alterou os limiares de dor secundários ao tato e à pressão após artroplastias total de quadril⁴¹.

Em cirurgias para tratamento do câncer mamário os autores observaram que esse esquema de infusão da lidocaína no perioperatório promoveu diminuição da área de hiperalgesia quando comparado ao placebo, mas a analgesia pós-operatória em repouso foi superior apenas na 4^h pós-operatória⁴². Outro autor ao empregar a mesma dose da lidocaína, no entanto limitando o término da infusão ao fechamento da pele em pacientes do gênero masculino submetidos à gastrectomia subtotal, observou não haver diferença quanto à analgesia nos três primeiros dias de pós-operatório quando comparada ao placebo⁴³.

Baseados no exposto surgem alguns questionamentos: qual a dose ideal para obter analgesia pós-operatória? O regime de infusão contínua é superior à injeção em bolus? Qual o melhor momento para se iniciar a infusão da lidocaína, antes da incisão? Por quanto tempo se deve manter a infusão da lidocaína? A menor necessidade de opioides no intra e no pós-operatório diminuirá a ocorrência de DPO persistente nos pacientes que fizerem uso de lidocaína? A

analgesia promovida pela lidocaína seria mais proeminente na dor visceral do que na dor somática? É imperativa a dosagem plasmática da lidocaína?

Alguns estudos tentam responder a essas perguntas^{10,11,23,36,39,40}. Com relação à dose da lidocaína intravenosa como parte do tratamento multimodal da DPO pode-se citar a sugerida por Pasero⁴⁴ que compreende uma solução de 4mg/mL (0,4% solução) sem preservativo preparada na farmácia hospitalar com 2g em 500mL de solução diluente. Um bolus de 1,5mg/kg é administrado inicialmente seguido de infusão contínua de 2mg/kg/h na sala de cirurgia e manutenção da infusão contínua de 1,33mg/kg/h na sala de recuperação pós-anestésica e por mais 24h. Vale ressaltar que outras normas de infusão que utilizam doses discretamente maiores (1,5mg/kg/h e infusão perioperatória e 1,5mg/kg/h até 60 minutos depois da sutura da ferida operatória) não são capazes de produzir analgesia pós-operatória diferente do placebo⁴¹. A diferença entre os dois protocolos é que Pasero⁴⁴ mantém a infusão da lidocaína por um período de 24h e a sua manutenção no primeiro dia de pós-operatório parece ser o diferencial, pois assim o bloqueio dos canais de cálcio e potássio voltagem-dependentes é mantido e a liberação dos neurotransmissores e as respostas inflamatórias são inibidas.

Metanálise⁴⁵ sobre o uso de lidocaína por via venosa em cirurgias abdominais relata que em relação à dose a ser utilizada, ao início e a duração da infusão ainda não há um consenso. Ao estudar o consumo de opioides no pós-operatório, recentes estudos avaliam a prevalência de síndrome dolorosa pós-mastectomia (SDPM) em pacientes submetidas a cirurgias mamárias e encontram uma associação entre o maior consumo de opioides no perioperatório e a ocorrência dessa síndrome^{46,47}. Um estudo sobre dor crônica pós-cirúrgica (DCPC) identificou⁴⁸ uma relação entre a intensidade da DPO e a ocorrência de DCPC em diversos tipos de operação. Dessa forma, estratégias farmacológicas (como a lidocaína por via venosa) que diminuam a intensidade da dor e o consumo de opioides no perioperatório podem proporcionar diminuição na ocorrência de dor crônica.

Para responder ao questionamento sobre a ação da lidocaína nas dores viscerais e somáticas, por serem ambas de origem nociceptiva, seria de se esperar que a ação analgésica do fármaco fosse semelhante. No entanto, os estudos sobre DPO mostram que em cirurgias que cursam com dor visceral (colectomias colecistectomias)¹², os resultados analgésicos são promissores, o que não ocorre com as cirurgias que resultam em dor somática (artroplastias e mastectomias). Em estudo realizado em cuidados paliativos³² é relatado que a lidocaína é capaz de promover analgesia independente da etiologia da dor. Portanto, se faz necessária a realização de estudos clínicos que utilizem as mesmas doses e o mesmo regime de infusão para avaliar a ação analgésica pós-operatória da lidocaína nos diferentes tipos de dor (Tabela 3).

No que tange à dosagem plasmática sistemática da lidocaína, em recente estudo avaliando 15 pacientes submetidos a uma dose inicial de 1,5mg/kg seguida de infusão contínua de 2mg/kg/h, o autor encontrou concentrações inferiores a 4,6µg/mL após 24h de infusão desse fármaco⁴¹. Essa concentração no plasma esta relacionada à ocorrência de sintomas leves e toleráveis (Tabela 1)^{16,30,37,38}.

A dosagem plasmática da lidocaína, apesar de não ser imprescindível, proporciona mais segurança nos casos em que a infusão se estender para o período pós-operatório⁴⁰.

Tabela 3. Dose e tempo de infusão da lidocaína, sua relação com o consumo de opioide e intensidade da dor no pós-operatório

Autores	Tipos de estudos	Doses de lidocaína	Tempo de infusão	Consumo de opioide	Intensidade da dor pós-operatória
Lauwick et al. ¹¹	ECR	Bolus 1,5mg/kg Infusão 2mg/kg/h	Até o final da operação	Diminuiu no grupo da lidocaína	Semelhante em repouso nos dois grupos
Kaba et al. ⁴⁰	ERC	Bolus 1,5mg/kg Infusão 2mg/kg/h	24h pós-operatórias	Diminui no grupo da lidocaína	Diminuiu ao movimento no grupo da lidocaína
Kang et al. ⁴³	ERC	Bolus 1,5mg/kg Infusão 1,5mg/kg/h	Até o final do fechamento da pele	Igual nos dois grupos	Em repouso semelhante nos dois grupos
Grigoras et al. ⁴²	ERC	Bolus 1,5mg/kg Infusão 1,5mg/kg/h	Até uma hora após o fechamento da pele	Igual nos dois grupos	Diminuiu em repouso na 4 ^h

ECR: ensaio clínico randomizado.

CONCLUSÃO

O uso da lidocaína intravenosa com fins analgésicos no período perioperatório tem se mostrado promissor. Entretanto, se fazem necessários estudos placebo controlados objetivando avaliar a segurança quanto ao seu uso, sua capacidade em promover alívio da DPO nas dores somáticas e viscerais como também a sua capacidade em prevenir a dor crônica.

REFERÊNCIAS

- Vigneault L, Turgeon AF, Côté D, Lauzier F, Zarychanski R, Moore L, et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth.* 2011;58(1):22-37.
- Joshi GP, Bonnet F, Kehlet H; PROSPECT collaboration. Evidence-based postoperative pain management after laparoscopic colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2013;15(2):146-55.
- Oderda GM, Gan TJ, Johnson BH, Robinson SB. Effect of opioid-related adverse events on outcomes in selected surgical patients. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2013;27(1):62-70.
- Lamacraf G. The link between acute postoperative pain and chronic pain syndromes. *South Afr J Anaesth Analg.* 2012;18(1):45-50.
- Gottschalk A, Raja SN. Severing the link between acute and chronic pain: the anesthesiologist's role in preventive medicine. *Anesthesiology.* 2004;101(5):1063-5.
- Couceiro TC, Valença MM, Lima LC, de Menezes TC, Raposo MC. [Prevalence and influence of gender, age, and type of surgery on postoperative pain]. *Rev Bras Anestesiol.* 2009;59(3):314-20 (English, Portuguese).
- Pavlin DJ, Chen C, Penaloza DA, Polissar NL, Buckley FP. Pain as a factor complicating recovery and discharge after ambulatory surgery. *Anesth Analg.* 2002;95(3):627-34.
- Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg.* 2003;97(2):534-40.
- White PF, Kehlet H. Improving postoperative pain management: what are the unresolved issues? *Anesthesiology.* 2010;112(1):220-5.
- De Oliveira GS Jr, Fitzgerald B, Streicher LE, Marcus RJ, McCarthy RJ. Systemic lidocaine to improve postoperative quality of recovery after ambulatory laparoscopic surgery. *Anesth Analg.* 2012;115(2):262-7.
- Lauwick S, Kim do J, Muchelagnoli G, Mistraretti G, Feldman L, Fried G, et al. Intraoperative infusion of lidocaine reduces postoperative fentanyl requirements in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth.* 2008;55(11):754-60.
- Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg.* 2008;95(11):1331-8.
- Kuo CR, Jao SW, Chen KM, Wong CS, Yeh CC, Sheen MJ, et al. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesth.* 2006;97(5):640-6.
- Okada S, Hagan JB, Kato M, Bankers-Fulbright JL, Hunt LW, Gleich GJ, et al. Lidocaine and its analogues inhibit IL-5-mediated survival and activation of human eosinophils. *J Immunol.* 1998;160(8):4010-7.
- Lahav M, Levite M, Bassani L, Lang A, Fidler H, Tal R, et al. Lidocaine inhibits secretion of IL-8 and IL-1beta and stimulates secretion of IL-1 receptor antagonist by epithelial cells. *Clin Exp Immunol.* 2002;127(2):226-33.
- Wasiak J, Cleland H. Lidocaine for pain relief in burn injured patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;18(3):CD005622.
- de Klaver MJ, Buckingham MG, Rich GF. Lidocaine attenuates cytokine-induced cell injury in endothelial and vascular smooth muscle cells. *Anesth Analg.* 2003;97(2):465-70.
- Lauret GR. [Mechanisms of analgesia of intravenous lidocaine]. *Rev Bras Anestesiol.* 2008;58(3):280-6. (English, Portuguese).
- Light AR, Trevino DL, Perl ER. Morphological features of functionally defined neurons in the marginal zone and substantia gelatinosa of the spinal dorsal horn. *J Comp Neurol.* 1979;186(2):151-71.
- Olschewski A, Schnobel-Ehehalt R, Li Y, Tang B, Bräu ME, Wolff M. Mexiletine and lidocaine suppress the excitability of dorsal horn neurons. *Anesth Analg.* 2009;109(1):258-64.
- Abelson KS, Höglund AU. Intravenously administered lidocaine in therapeutic doses increases the intraspinal release of acetylcholine in rats. *Neurosci Lett.* 2002;317(2):93-6.
- Catterall WA, Mackie K. Local anesthetics. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, (editors). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. 369-85p.
- Becker DE, Reed KL. Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth Prog.* 2006;53(3):98-109.
- Lui KC, Chow YF. Safe use of local anaesthetics: prevention and management of systemic toxicity. *Hong Kong Med J.* 2010;16(6):470-5.
- DeToledo JC. Lidocaine and seizures. *Ther Drug Monit.* 2000;22(3):320-2.
- Kindler CH, Yost CS. Two-pore domain potassium channels: new sites of local anesthetic action and toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2005;30(3):260-74.
- Clarke C, McConachie I, Banner R. Lidocaine infusion as a rescue analgesic in the perioperative setting. *Pain Res Manag.* 2008;13(5):421-3.
- Sheets MF, Hanck DA. Molecular action of lidocaine on the voltage sensors of sodium channels. *J Gen Physiol.* 2003;121(2):163-75.
- Moldovan M, Alvarez S, Romer Rosberg M, Krarup C. Axonal voltage-gated ion channels as pharmacological targets for pain. *Eur J Pharmacol.* 2013;708(1-3):105-12. [Erratum in: *Eur J Pharmacol.* 2013;716(1-3):77]
- Bourne E, Wright C, Roysse C. A review of local anesthetic cardiotoxicity and treatment with lipid emulsion. *Local Reg Anesth.* 2010;3(1):11-9.
- Amir R, Argoff CE, Bennett GJ, Cummins TR, Durieux ME, Gerner P, et al. The role of sodium channels in chronic inflammatory and neuropathic pain. *J Pain.* 2006;7(5 Suppl 3):S1-29.
- McCleane G. Intravenous lidocaine: an outdated or underutilized treatment for pain? *J Palliat Med.* 2007;10(3):798-805.
- Strichartz GR. Novel ideas of local anaesthetic actions on various ion channels to ameliorate postoperative pain. *Br J Anaesth.* 2008;101(1):45-7.
- Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg.* 2003;97(4):1108-16.
- Abram SE, Yaksh TL. Systemic lidocaine blocks nerve injury-induced hyperalgesia and nociceptor-driven spinal sensitization in the rat. *Anesthesiology.* 1994;80(2):383-91.
- Hahnenkamp K, Durieux ME, Hahnenkamp A, Schauerer SK, Hoenemann CW, Vegh V, et al. Local anaesthetics inhibit signaling of human NMDA receptors recombinantly expressed in *Xenopus laevis* oocytes: role of protein kinase C. *Br J Anaesth.* 2006;96(1):77-87.
- Minami K, Uezono Y. The recent progress in research on effects of anesthetics and analgesics on G protein-coupled receptors. *J Anesth.* 2013;27(2):284-92.
- Keiichi O. Intravenous lidocaine to treat postoperative pain management: novel strategy with a long-established drug. *Anesthesiology.* 2007;106(1):5-6.
- Vather R, Trivedi S, Bissett I. Defining postoperative ileus: results of a systematic review and global survey. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(5):962-72.
- Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, Sessler DI, Durieux ME, Lamy ML, et al. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology.* 2007;106(1):11-8.
- Martin F, Cherif K, Gentili ME, Enel D, Abe E, Alvarez JC, et al. Lack of impact of intravenous lidocaine on analgesia, functional recovery, and nociceptive pain threshold after total hip arthroplasty. *Anesthesiology.* 2008;109(1):118-23.

**Couceiro TCM. Lidocaína intravenosa em pacientes submetidas a mastectomia: ensaio clínico aleatório...**

Rev Dor. São Paulo, 2014 jan-mar;15(1):

Couceiro TC, Lima LC, Couceiro LM e Valença MM

42. Grigoras A, Lee P, Sattar F, Shorten G. Perioperative intravenous lidocaine decreases the incidence of persistent pain after breast surgery. *Clin J Pain*. 2012;28(7):567-72.
43. Kang JG, Kim MH, Kim EH, Lee SH. Intraoperative intravenous lidocaine reduces hospital length of stay following open gastrectomy for stomach cancer in men. *J Clin Anesth*. 2012;24(6):465-70.
44. Pasero C. Intravenous lidocaine for acute pain treatment. *J Perianesth Nurs*. 2011;26(3):166-9.
45. McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS. Impact of Intravenous lidocaine Infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Drugs*. 2010;70(9):1149-63.
46. Hickey OT, Nugent NE, Burke SM, Hafeez P, Mudrakouski AL, Shorten GD. Persistent pain after mastectomy with reconstruction. *J Clin Anesth*. 2011;23(6):482-8.
47. Iohom G, Abdalla H, O'Brien J, Szarvas S, Larney V, Buckley E, et al. The associations between severity of early postoperative pain, chronic postsurgical pain and plasma concentration of stable nitric oxide products after breast surgery. *Anesth Analg*. 2006;103(4):995-1000.
48. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;37(9522):1618-25.

ANEXO E - Artigo original publicado na Revista Pain Management Nursing

Original Article

Prevalence of Post-Mastectomy Pain Syndrome and Associated Risk Factors: A Cross-Sectional Cohort Study

■ ■ ■ Tania Cursino de Menezes Couceiro, MD,*
Marcelo Moraes Valença, MD, PhD,[†]
Maria Cristina Falcão Raposo, PhD,[‡]
Flávia Augusta de Orange, MD, PhD,[§]
and Melania M. R. Amorim, MD, PhD^{||}

ABSTRACT:

This study was designed to determine the prevalence of post-mastectomy pain and its associated risk factors in women submitted to surgical treatment for breast cancer. A cross-sectional cohort study was conducted involving 250 women treated surgically for breast cancer. The variables evaluated were (a) post-mastectomy pain syndrome (PMPS) (as a dependent variable or outcome) and (b) the patients' social characteristics (schooling, marital status), biological characteristics (body mass index, skin color, age), prior history of headache and dysmenorrhea, occurrence of acute postoperative pain, and type of surgery (mastectomy or quadrantectomy) (as independent or predictive variables). The prevalence ratios (PR) and their respective 95% confidence intervals (95% CI) were calculated as a measure of the risk of PMPS. Multivariate analysis was performed using a hierarchical model of stepwise logistic regression that included possible explanatory variables, calculating the adjusted risk of PMPS from the odds ratio (OR) and the 95% CI at a significance level of 5%. PMPS was found in 44.4% of patients. The variables that remained strongly associated with PMPS following multiple logistic regression analysis were quadrantectomy with axillary lymphadenectomy (OR = 2.83; 95% CI: 1.60-5.02), prior history of headache (OR = 1.92; 95% CI: 1.10-3.34), and age < 50 years (OR = 4.37; 95% CI: 2.43-7.86). PMPS is a common condition, particularly in women submitted to quadrantectomy with axillary lymphadenectomy, those under 50 years of age, and those with a prior history of headache. Attention should be paid to these factors at pre-operative evaluation and counseling, and they should be taken into consideration in postoperative management.

© 2013 by the American Society for Pain Management Nursing

From the *Department of Neuropsychiatry and Behavioral Science, [†]Neurology and Neurosurgery, [‡]Statistics, [§]Anesthesiology, Federal University of Pernambuco, Recife, PE; ^{||}Obstetrics and Gynecology, Federal University of Campina Grande, Recife, PE, Brazil.

Address correspondence to Flávia Augusta de Orange, MD, PhD, Federal University of Pernambuco, Department of Anesthesiology, Rua Simão Mendes, 200/2302, Jaqueira, 50.070-110 Recife, PE, Brazil.
E-mail: orangeflavia@gmail.com

Received May 5, 2012;
Revised July 13, 2013;
Accepted July 24, 2013.

1524-9042/\$36.00
© 2013 by the American Society for
Pain Management Nursing
http://dx.doi.org/10.1016/
j.pmn.2013.07.011

ARTICLE IN PRESS

2

de Menezes Couceiro et al.

Breast cancer is the most commonly diagnosed malignancy in developed countries and the second most common in the developing world (Jemal et al., 2011). The treatment of this condition depends on its staging, with surgical removal of the tumor constituting an important step in an attempt to cure the disease (Loukas et al., 2011). Nevertheless, various complications may develop following the surgical treatment of breast cancer, particularly chronic post-surgical pain (Carpenter et al., 1998; Gärtner et al., 2009), which may affect around 20%-50% of women submitted to mastectomy (Carpenter et al., 1998; Macdonald, Bruce, Scott, Smith, & Chambers, 2005).

Persistent pain following mastectomy was first reported by Wood (1978) and is described by the International Association for the Study of Pain (IASP) as chronic pain that begins after total mastectomy or quadrantectomy and persists for more than three months after the surgical procedure. It is referred to as post-mastectomy pain syndrome (PMPS) (Turk & Rudy, 1987).

Some risk factors are believed to be associated with PMPS, including the presence and intensity of postoperative pain (Kehlet, Jensen, & Woolf, 2006; Tasmuth, Kataja, Blomqvist, von Smitten, & Kalso, 1997; Tasmuth, von Smitten, Hietanen, Kataja, & Kalso, 1995), the type of surgery (Poleshuck et al., 2006; Schrenk, Rieger, Shamiyeh, & Wayand, 2000; Tasmuth et al., 1995), younger women (Macdonald et al., 2005), body mass index (Kehlet et al., 2006; Macdonald et al., 2005; Wallace & Wallace, 1997), education level, marital status (Macdonald et al., 2005; Gärtner et al., 2009), individual susceptibility, and prior history of other types of pain (Dworkin et al., 2005). Therefore, younger patients who were submitted to surgery in combination with extensive lymphadenectomy and who experienced acute postoperative pain would be more likely to develop PMPS. However, the actual importance of each one of these factors remains to be established.

The objective of the present study was to determine the prevalence of PMPS and the factors associated with its occurrence in women submitted to surgical treatment for breast cancer.

METHODS

After informed consent of patients and approval by the institution's Internal Review Board under reference #048/06, a cross-sectional cohort study was conducted involving 250 women attending the oncology clinic at the Barão de Lucena Hospital, Recife, Pernambuco in northeastern Brazil between November 2006 and May 2007.

Women of 18 to 75 years of age who had been treated surgically for breast cancer were included in the study. Patients with local or distant metastases, arthritis, or any other type of cancer or who had had surgery less than three months previously were excluded.

Sample size was calculated using the OpenEpi software program, version 2.2, 2006 (Sullivan, Dean, & Soe, 2006), applying data from the pertinent literature and considering a prevalence of PMPS of 20% (Macdonald et al., 2005), precision of 5%, a confidence level of 95%, and a power of 80%, which resulted in a sample size of 250 patients. In addition, taking into consideration one of the possible explanatory variables and predicting a frequency of PMPS of 65% in younger patients and 26% (Gärtner et al., 2009) in older patients, for an alpha error of 1% and power of 90%, a sample size of 102 patients was found. Nevertheless, the larger sample size was taken into consideration and it was decided to collect data from 250 patients.

The independent variable (endpoint) was PMPS. The dependent variables (predictive variables) were the patients' social characteristics (schooling that was dichotomized over or under 8 years and marital status), biological characteristics (body mass index [BMI], skin color dichotomized into black and other, and age dichotomized by over and under 50 years), positive prior history of any type of pain (headache and/or dysmenorrhea), clinical conditions (depression and acute postoperative pain), PMPS, and type of surgery (modified radical mastectomy or quadrantectomy with axillary lymphadenectomy). BMI was classified as ≥ 30 or < 30 . Skin color was dichotomized into black or other. Age was divided into ≥ 50 years or < 50 years. Schooling was classified as ≥ 8 years or < 8 years and marital status was dichotomized into married or single. (Widows and divorcees were included in the latter category.)

Headache was defined as any type of frequent headache experienced by the patient on a daily or almost-daily basis for long periods of time (Bigal & Lipton, 2007) prior to the surgical procedure for breast cancer treatment, while dysmenorrhea was defined as a type of lower abdominal pain reported during the premenstrual or menstrual periods (Andersch & Milson, 1982).

Depression was evaluated using the Beck inventory and was defined as a score ≥ 10 (Steer, Cavalieri, Leonard, & Beck, 1999). The depressed women were referred to a psychologist. Acute postoperative pain and PMPS were defined respectively as pain experienced following surgical intervention and pain that began following mastectomy or quadrantectomy (Turk & Rudy, 1987; Wallace & Wallace, 1997) located in the anterior surface of the chest, axilla, shoulder or the

ARTICLE IN PRESS

Post-Mastectomy Pain Syndrome Prevalence

3

upper half of the arm (Macdonald et al., 2005) and persisting for longer than three months after the surgical procedure (Miguel et al., 2001). In addition to the presence of pain, its location and intensity were also evaluated. Pain location was based on the report of the patient, and intensity was quantified using both the visual analogue scale (VAS) (Collins, Moore, & McQuay, 1997) and the McGill pain questionnaire (Pimenta & Teixeira, 1996).

The patients were recruited at the oncology outpatient clinic where they were being followed up after surgical treatment for breast cancer, and if they fulfilled the eligibility criteria, they were invited to participate in the study. Those who agreed to participate were interviewed by the principal investigator using a standard form with pre-coded responses for computerized data entry, including the data obtained from the McGill pain questionnaire and the Beck inventory. The questions contained in the questionnaire were designed with inviting and simple language, which was read by the interviewer in the presence of a witness, and if the patient had a question about any of this, the answer was exhaustively explained. As the questionnaire was administered by the investigator, there was no limitation for use with illiterate patients.

Statistical Analysis

Data analysis was conducted using the publicly available Epi Info software program, version 3.5.3 (CDC, 2011, Atlanta, GA) and the Medcalc program, version 12.0, 2011 (Ostend, Belgium). To determine the association between the predictive factors and PMPS, Pearson's chi-square test of association and Fisher's exact test were used as pertinent. Prevalence ratios (PR) were calculated together with their 95% confidence intervals (95% CI) as a measure of relative risk. A significance level of 5% was adopted.

A hierarchical model of multiple logistic regression analysis was used, as proposed by Victora, Huttly, Fuchs, and Olinto (1997). The variables were divided into blocks with the biological and socioeconomic variables constituting the most distal factors (level 1) followed by the variables related to the patient's prior history (level 2) and finally those related to the patient's clinical conditions and surgeries (level 3), which were considered to be closest to the endpoint. The variables that remained associated with the endpoint at an initial significance level of 20% were selected in each block, and a new regression analysis was conducted to identify the variables that remained associated with the endpoint at a significance level of 5%. Next, the resulting variables in each block were used in a new regression analysis in which those that remained significantly associated with the

endpoint at a significance level of 5% were included to calculate the adjusted risk of PMPS.

RESULTS

Two-hundred-fifty women were included in the study; however, only 111 patients developed PMPS. The study population consisted of middle-aged women with a mean age of 54 ± 12 years, and more than half the patients were ≥ 50 years of age. Although the majority of the patients were literate, less than 20% had attended school for more than eight years. Approximately 36.6% of the women were obese, and 51.2% were married. With respect to the surgical procedures, modified radical mastectomy was performed in 47.2% and quadrantectomy with axillary lymphadenectomy in 52.8% of the patients.

The prevalence of PMPS was 44.4% among these women, and the median intensity of pain at the moment of most intense pain was represented by a VAS score of 5 (25th-75th percentile: 4-7). In the multidimensional evaluation of pain based on the McGill pain questionnaire, the highest number of words selected referred to the sensory descriptors followed by the miscellaneous descriptors and finally the evaluative and affective descriptors (Table 1).

Pain was found to occur predominantly on the internal surface of the arm (70.3%), on the anterior surface of the chest (53.2%), and in the shoulder (55%). Nevertheless, it was found that the patients also reported feeling pain in other regions of the upper limb on the side on which surgery was performed, including the forearm (30.6%) and the hand (18.8%) (data not presented as tables).

Of the various variables included in the bivariate analysis, the following were associated with PMPS: age < 50 years (PR = 1.98; 95% CI: 1.51-2.60; $p = .00$), prior history of any type of pain (PR = 1.39; 95% CI: 1.12-1.74; $p = .01$), prior history of headache (PR = 1.58; 95% CI: 1.17-2.13; $p = .001$), dysmenorrhea (PR = 1.71; 95% CI: 1.22-2.41; $p = .0002$), postoperative pain (PR = 1.35; 95% CI: 1.07-1.69; $p = .008$), type of surgery (greater frequency in quadrantectomies: PR = 1.59; 95% CI: 1.18-2.1; $p = .001$), and depression (PR: 1.34; 95% CI: 1.06-1.69; $p = .01$). No association was found between PMPS and BMI, skin color, schooling, or marital status (Tables 2-4).

In the multivariate analysis conducted using hierarchical multiple logistic regression, the variables that remained significantly associated with PMPS were: quadrantectomy with axillary lymphadenectomy (OR = 2.83; 95% CI: 1.60-5.02), prior history of headache (OR = 1.92; 95% CI: 1.10-3.34), and age < 50 years (OR = 4.37; 95% CI: 2.43-7.86). The constant remained

ARTICLE IN PRESS

4

de Menezes Couceiro et al.

TABLE 1.
Evaluation of the Characteristics of PMPS According to the Descriptors of the McGill Pain Questionnaire and by the Visual Analogue Scale (VAS)

Variables	Median/25 th -75th Percentile
McGill Pain Questionnaire Scores	
Sensory	17 (14-19)
Affective	3 (2-5)
Evaluative	2 (1-2)
Miscellaneous	5 (4-7)
VAS	5 (4-7)

significant ($p = .000$), and the percentage of cases correctly classified was 67% (Table 5).

DISCUSSION

In the present study, modified radical mastectomy represented 47.2% of the surgeries carried out to treat breast cancer whereas the majority of patients (52.8%) were submitted to quadrantectomy with axillary lymphadenectomy. PMPS was found in 44.4% of the women, and the risk factors for this syndrome consisted of a previous history of headache, age <50 years,

TABLE 2.
Factors Associated with PMPS in Women Submitted to Surgical Treatment of Breast Cancer (n = 111). Level 1 of the Hierarchical Model

Variables	PMPS (n = 111)				
	n	%	PR	95% CI	p Value*
Age <50 years					
Yes	60	64.5	1.98	1.51-2.60	.000
No	51	32.5	1.00		
BMI >30					
Yes	34	42	0.93	0.74-1.18	.59
No	77	45.6	1.00		
Skin color					
Black	6	42.9	1.02	0.64-1.64	.90
Brown/other	105	44.5	1.00		
Poor schooling					
Yes	84	42.2	1.22	0.89-1.68	.16
No	27	52.9	1.00		
Marital status					
Married	62	48.8	0.85	0.68-1.06	.15
Other	49	39.8	1.00		

*Pearson's chi-square test.

TABLE 3.
Factors Associated with PMPS in Women Submitted to Surgical Treatment of Breast Cancer (n = 111). Level 2 of the Hierarchical Model

Variables	PMPS (n = 111)				
	n	%	PR	95%CI	p Value*
Any type of pain previously					
Yes	98	48.3	1.39	1.12-1.74	.010
No	13	27.7	1.00		
Headache					
Yes	71	53.8	1.58	1.17-2.13	.0015
No	40	33.9	1.00		
Dysmenorrhea					
Yes	42	63.6	1.71	1.22-2.41	.0002
No	69	37.5	1.00		
Depression					
Yes	62	53	1.34	1.06-1.69	.010
No	49	36.8	1.00		

*Pearson's chi-square test.

and having undergone quadrantectomy with axillary lymphadenectomy.

Breast cancer is the principal cause of death in women in the United States, Canada, and Europe (Garfinkel, Boring, & Heath, 1994; Ries et al., 2000) while in Brazil its incidence and resulting gross mortality rate have increased significantly in recent decades (Instituto Nacional do Câncer, 2009). Surgical treatment includes conservative and non-conservative surgeries, the former corresponding to 40% of surgeries carried out with quadrantectomy being the most common procedure (Instituto Nacional do Câncer, 2009; Ries et al., 2000).

TABLE 4.
Factors Associated with PMPS in Women Submitted to Surgical Treatment of Breast Cancer (n = 111). Level 3 of the Hierarchical Model

Variables	PMPS (n = 111)				
	n	%	PR	95%CI	p Value*
Postoperative pain					
Yes	65	52.8	1.35	1.07-1.69	.008
No	46	36.2	1.00		
Quadrantectomy					
Yes	71	54.2	1.59	1.18-2.10	.001
No	40	33.9	1.00		

*Pearson's chi-square test.

ARTICLE IN PRESS

Post-Mastectomy Pain Syndrome Prevalence

5

TABLE 5.
Multivariate Analysis of the Factors Associated with PMPS in Women Submitted to Surgical Treatment for Breast Cancer (n = 111)

Variable	Odds Ratio	95% CI	Coefficient	Standard Error	p Value
Prior history of headache	1.92	1.10-3.34	0.65	0.28	.02
Age <50 years	4.37	2.43-7.86	1.47	0.29	.0000
Quadrantectomy	2.83	1.60-5.02	1.04	0.29	.0003
CONSTANT	*	*	-1.69	0.3006	.000

*Percentage of cases correctly classified: 67%.

The high rate of PMPS found in this study may be justified by not having excluded patients with lymphedema since this may have increased the likelihood of this syndrome (Vilholm, Cold, Rasmussen, & Sindrup, 2008). Nevertheless, these results do not differ from those published in the literature since the majority of studies report an incidence of PMPS of 20%-60% in women submitted to surgery for the treatment of breast cancer (Kehlet et al., 2006; Poleshuck et al., 2006).

Evaluation of the intensity of pain at the moment of the patient's worst pain, as evaluated by the median VAS score, shows that pain was considered of mild to moderate intensity. In the multidimensional evaluation of pain based on the McGill pain questionnaire, in accordance with the words selected by the patients, the highest values were for the sensory descriptors, thus corroborating reports by other authors on the neuropathic nature of PMPS (Gärtner et al., 2009; Kehlet et al., 2006). It is important to emphasize, therefore, that these pain evaluation tools allow the physician to monitor the pain process and the efficacy of treatment and, principally, to characterize pain.

Analysis of the risk factors for PMPS based on the logistic regression model resulted in the identification of three explanatory variables: quadrantectomy with axillary lymphadenectomy, headache, and age <50 years. With respect to age, most scientific evidence suggests that the younger the woman, the more likely she is to develop PMPS (Macdonald, 2005; Poleshuck et al., 2006; Gärtner et al., 2009). A possible explanation for this is that prognosis is poorer in younger women with breast cancer, both concerning the aggressiveness of the tumor and the increased likelihood of tumor recurrence (Gärtner et al., 2009). This poorer prognosis may generate greater anxiety, concern, and psychological distress in patients, and these factors are known to be closely associated with perception of the intensity of pain in various clinical contexts (Katz et al., 2005).

With respect to the type of surgery, recent findings have identified that the risk factor of greatest importance for PMPS is axillary lymphadenectomy irrespective of the surgical technique performed (Gärtner et al., 2009). In the present study, in agreement with data reported by other investigators (Tasmuth et al., 1995), PMPS was more common in women who had undergone quadrantectomy. This may be related to axillary lymphadenectomy rather than to the surgical technique in itself since, in the present study, quadrantectomy was always accompanied by this procedure.

The morbidity resulting from selective axillary lymphadenectomy (removal of the sentinel lymph node alone for biopsy) is believed to be lower compared to that found with axillary lymphadenectomy (Mansel et al., 2006). This was confirmed in a multicenter randomized study in which 1,031 patients were enrolled and divided into two groups, one group with 515 patients submitted to selective axillary lymphadenectomy and the other group with 516 patients submitted to axillary lymphadenectomy. The authors reported lower morbidity with respect to symptoms reported in the arms of patients who were submitted to selective axillary lymphadenectomy (Mansel et al., 2006).

Finally, it was found that the patients with a prior history of headache had a higher risk of developing PMPS, a fact that may be explained by central sensitization. It is believed that frequent headache can produce a state of central hypersensitivity that initially is merely functional but which may consolidate by perpetuating the pain process due to neuronal plasticity. This process of consolidation maintains the central nociceptive circuits in permanent activity, facilitating their invasion by other stimuli and even the spontaneous generation of potentials, which may occur following surgery for the treatment of breast cancer (Ji & Woolf, 2001).

On the other hand, some authors find that headache is specifically related to the occurrence of having complex regional pain syndrome (Toda, Muneshige, Maruishi, Kimura, & Asou, 2006). These authors

ARTICLE IN PRESS

6

de Menezes Couceiro et al.

reported that 52.2% of patients or first-degree relatives with a positive history of headache developed the complex regional pain syndrome, and this emphasizes the central sensitization.

It is noteworthy that at the end of the multivariate analysis, the constant remained statistically significant, which may mean that other factors that were not investigated could be affecting the development of PMPS. It is important to emphasize that the pain process, in addition to being complex, has to be viewed as a multi-dimensional phenomenon that encompasses physiological, sensory, affective, cognitive, behavioral and sociocultural aspects. This phenomenon may be affected by memory, by expectations, and by emotions as well as factors such as socioeconomic conditions, thoughts, the cultural context, vital signs, medical and surgical history, confrontation strategies, and other aspects (Caffo et al., 2003). It is also important to point out some limitations of the present study such as the fact that other important variables including socioeconomic conditions and religiousness were not investigated.

The fact is that cognitive, behavioral, sociocultural, and personality-related aspects may affect the perception of pain. Therefore, evaluation of all the factors that may affect pain should include, if possible, all these dimensions (motivational-affective, sensory-discriminating, and cognitive-evaluative), which may prove impossible in routine clinical practice (Caffo et al., 2003).

On the other hand, based on the regression model it was possible to calculate the likelihood of PMPS being associated with various explanatory variables. These results show that in the worst case scenario, 67% of the cases of PMPS may be explained by quadrantectomy with axillary lymphadenectomy having been performed in women under 50 years of age with a prior history of headache.

It should also be emphasized that cross-sectional studies need to be analyzed with caution. In this type of study design, exposure and effect are measured at the same point in time, which makes it difficult to identify the time of exposure, i.e. whether this precedes the appearance of the disease or whether the presence of the disease alters the degree of exposure to a certain

factor. Nevertheless, for factors that remain unchanged over a long period of time such as PMPS, cross-sectional studies may offer valid evidence of a statistical association. In the future, prospective, longitudinal studies should be carried out to identify other factors associated with PMPS, while controlling for potentially confounding factors.

The importance of these findings lies in the fact that identification of these risk factors may serve as an alert to the healthcare professional following up the patient with respect to her probability of developing PMPS. Performing procedures such as radical lymphadenectomy should be discouraged, particularly in younger patients, and whenever possible, investigation of the sentinel lymph node should be performed, thus avoiding unnecessary axillary lymphadenectomy. Biopsy of the sentinel lymph node is a technique that permits more accurate lymph node staging without the morbidity of complete lymphadenectomy. In short, this conservative approach to the axilla has the advantage of reducing morbidity without any negative effect on the cure rate (Chan et al., 2011).

Furthermore, it should not be forgotten that the treatment of PMPS (although its treatment was not the objective of this survey) should be carried out by a multidisciplinary team involving various specialists such as anesthesiologists, psychologists, psychiatrists, neurosurgeons, and physiotherapists and nurses who can first identify the risk factors of developing PMPS. In this way, as nurses spend more time with the patient than other healthcare professionals, it is necessary to understand the pathophysiology of pain, in this case PMPS, the physiological consequences, and the methods employed for its treatment. Thus, the nursing professional must have the knowledge and skills to assess pain relief to implement strategies and evaluate the effectiveness of these strategies.

In conclusion, in women submitted to surgery for the treatment of breast cancer, the prevalence of PMPS was 44.4%, and the variables that remained significantly associated with an increased risk of developing PMPS were quadrantectomy with axillary lymphadenectomy, age <50 years, and a prior history of headache.

REFERENCES

- Andersch, B., & Milson, I. (1982). An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 144, 655-660.
- Bigal, M. E., & Lipton, R. B. (2007). The differential diagnosis of chronic daily headaches: An algorithm-based approach. *The Journal of Headache and Pain*, 8, 263-272.
- Caffo, O., Amichetti, M., Ferro, A., Lucenti, A., Valduga, F., & Galligioni, E. (2003). Pain and quality of life after surgery for breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 80, 39-48.
- Carpenter, J. S., Andrykowski, M. A., Sloan, P., Cunningham, L., Cordova, M. J., Studts, J. L., McGrath, P. C.,

ARTICLE IN PRESS

Post-Mastectomy Pain Syndrome Prevalence

7

- Sloan, D., & Kenady, D. E. (1998). Postmastectomy/post-lumpectomy pain in breast cancer survivors. *Journal of Clinical Epidemiology*, 51, 1285-1292.
- Chan, Y. H., Hung, W. K., Mak, K. L., Ying, M. W., Chan, M. C., & Lui, C. Y. (2011). Intra-operative assessment of axillary sentinel lymph nodes by frozen section - an observational study of 260 procedures. *Asian Journal of Surgery*, 34, 81-85.
- Collins, S. L., Moore, R. A., & McQuay, H. J. (1997). The visual analogue pain intensity scale: What is moderate pain in millimetres? *Pain*, 72, 95-97.
- Dworkin, R. H., Turk, D. C., Farrar, J. T., Haythornthwaite, J. A., Jensen, M. P., Katz, N. P., Kerns, R. D., Stucki, G., Allen, R. R., Bellamy, N., Carr, D. B., Chandler, J., Cowan, P., Dionne, R., Galer, B. S., Hertz, S., Jadad, A. R., Kramer, L. D., Manning, D. C., Martin, S., McCormick, C. G., McDermott, M. P., McGrath, P., Quessy, S., Rappaport, B. A., Robbins, W., Robinson, J. P., Rothman, M., Royal, M. A., Simon, L., Stauffer, J. W., Stein, W., Tollett, J., Wernicke, J., Witter, J., & IMMPACT (2005). Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*, 113, 9-19.
- Garfinkel, L., Boring, C. C., & Heath C. W. Jr. (1994). Changing trends. An overview of breast cancer incidence and mortality. *Cancer*, 74, 222-227.
- Gärtner, R., Jensen, M. B., Nielsen, J., Ewertz, M., Kroman, N., & Kehlet, H. (2009). Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA*, 302, 1985-1992.
- Instituto Nacional do Câncer/Ministério da Saúde (2009). *Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil*. Brasília (DF): Ministério da Saúde. Retrieved from http://bvsms.saude.gov.br/bvs/controle_cancer.
- Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 61, 69-90.
- Ji, R. R., & Woolf, C. J. (2001). Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: Implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiology of Disease*, 8, 1-10.
- Katz, J., Poleshuck, E. L., Andrus, C. H., Hogan, L. A., Jung, B. F., Kulick, D. I., & Dworkin, R. H. (2005). Risk factors for acute pain and its persistence following breast cancer surgery. *Pain*, 119, 16-25.
- Kehlet, H., Jensen, T. S., & Woolf, C. J. (2006). Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention. *Lancet*, 367, 1618-1625.
- Loukas, M., Tubbs, R. S., Mirzayan, N., Shirak, M., Steinberg, A., & Shoja, M. M. (2011). The history of mastectomy. *The American Surgeon*, 77, 566-571.
- Macdonald, L., Bruce, J., Scott, N. W., Smith, W. C., & Chambers, W. A. (2005). Long-term follow-up of breast cancer survivors with post-mastectomy pain syndrome. *British Journal of Cancer*, 92, 225-230.
- Mansel, R. E., Fallowfield, L., Kissin, M., Goyal, A., Newcombe, R. G., Dixon, J. M., Yiangou, C., Horgan, K., Bundred, N., Monypenny, I., England, D., Sibbering, M., Abdullah, T. I., Barr, L., Chetty, U., Sinnott, D. H., Fleissig, A., Clarke, D., & Ell, P. J. (2006). Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANAC Trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 98, 599-609.
- Miguel, R., Kuhn, A. M., Shons, A. R., Dyches, P., Ebert, M. D., Peltz, E. S., Nguyen, K., & Cox, C. E. (2001). The effect of sentinel node selective axillary lymphadenectomy on the incidence of postmastectomy pain syndrome. *Cancer Control*, 8, 427-430.
- Pimenta, C. A. M., & Teixeira, M. J. (1996). [Adaptation of McGill questionnaire to the Portuguese language]. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 30, 473-483.
- Poleshuck, E. L., Katz, J., Andrus, C. H., Hogan, L. A., Jung, B. F., Kulick, D. I., & Dworkin, R. H. (2006). Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: A prospective study. *The Journal of Pain*, 7, 626-634.
- Ries, L. A., Wingo, P. A., Miller, D. S., Howe, H. L., Weir, H. K., Rosenberg, H. M., Vernon, S. W., Cronin, K., & Edwards, B. K. (2000). The annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1997, with a special section on colorectal cancer. *Cancer*, 88, 2398-2424.
- Schrenk, P., Rieger, R., Shamiyeh, A., & Wayand, W. (2000). Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer*, 88, 608-614.
- Steer, R. A., Cavalieri, T. A., Leonard, D. M., & Beck, A. T. (1999). Use of the Beck Depression Inventory for Primary Care to screen for major depression disorders. *General Hospital Psychiatry*, 21, 106-111.
- Sullivan, K., Dean, A., & Soe, M. M. (2006, June 23). OpenEpi: Open source epidemiologic statistics for public health, version 2.2. Retrieved from www.OpenEpi.com.
- Tasmuth, T., Kataja, M., Blomqvist, C., von Smitten, K., & Kalso, E. (1997). Treatment-related factors predisposing to chronic pain in patients with breast cancer—a multivariate approach. *Acta Oncologica*, 36, 625-630.
- Tasmuth, T., von Smitten, K., Hietanen, P., Kataja, M., & Kalso, E. (1995). Pain and other symptoms after different treatment modalities of breast cancer. *Annals of Oncology*, 6, 453-459.
- Toda, K., Muneshige, H., Maruishi, M., Kimura, H., & Asou, T. (2006). Headache may be a risk factor for complex regional pain syndrome. *Clinical Rheumatology*, 25, 728-730.
- Turk, D. C., & Rudy, T. E. (1987). IASP taxonomy of chronic pain syndromes: Preliminary assessment of reliability. *Pain*, 30, 177-189.
- Victora, C. G., Huttly, S. R., Fuchs, S. C., & Olinto, M. T. (1997). The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: A hierarchical approach. *International Journal of Epidemiology*, 26, 224-227.
- Vilholm, O. J., Cold, S., Rasmussen, L., & Sindrup, S. H. (2008). The postmastectomy pain syndrome: An epidemiological study on the prevalence of chronic pain after surgery for breast cancer. *British Journal of Cancer*, 99, 604-610.
- Wallace, A. M., & Wallace, M. S. (1997). Postmastectomy and postthoracotomy pain. *Anesthesiology Clinics of North America*, 15, 353-370.
- Wood, K. M. (1978). Intercostobrachial nerve entrapment syndrome. *Southern Medical Journal*, 71, 662-663.

ANEXO F – Relato de caso publicado na Revista de Dor, Pesquisa, Clínica e Terapêutica

Rev Dor. São Paulo, 2013 out-dez;14(4):320-2

RELATO DE CASO

Intravenous lidocaine to treat SUNCT syndrome secondary to pituitary tumor. Follow up of a patient for four years. Case report**Lidocaína endovenosa no tratamento da síndrome SUNCT secundária a tumor de hipófise. Seguimento de uma paciente por um período de quatro anos. Relato de caso*Tania Cursino de Menezes Couceiro^{1,2,3}, Marcelo Moraes Valença¹

*Recebido do Hospital Barão de Lucena, Recife, PE, Brasil.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: SUNCT syndrome (*short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing syndrome*) is described as unilateral orbital, supraorbital or temporal pain, characterized as stabbing or throbbing, severe, disabling, of short duration, varying from 5 to 240 seconds. This is a difficult to treat syndrome, however in our case there has been satisfactory analgesia with intravenous lidocaine.

CASE REPORT: Female patient, 32 years old, with SUNCT syndrome secondary to pituitary tumor (submitted to transphenoidal hypophysectomy and radio-surgery), started presenting 30 daily pain crises. There has been no analgesic response to surgical procedure. Pharmacological treatment was started with lamotrigine, chlorpromazine and amitriptyline without pain relief. Patient was submitted to intravenous lidocaine infusion cycles with adequate pain relief.

CONCLUSION: In this case of SUNCT syndrome, intravenous lidocaine was able to promote adequate and long-lasting analgesia and may be considered integral part of the treatment of this syndrome.

Keywords: Headache, Lidocaine, Pituitary tumor, SUNCT syndrome, Treatment.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A síndrome SUNCT (*short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing syndrome*) é descrita como dor de localização orbitária, supraorbitária ou temporal unilateral, caracterizada como em pontada ou pulsátil, de forte intensidade, incapacitante, de curta duração, variando entre 5 e 240 segundos. É uma síndrome dolorosa de difícil tratamento, no entanto, no presente caso obteve-se resposta analgésica satisfatória com lidocaína endovenosa.

RELATO DO CASO: Paciente do gênero feminino, 32 anos portadora de síndrome SUNCT secundária a tumor de hipófise (submetida a hipofisectomia transfenoidal e radiocirurgia), passou a apresentar 30 crises de dor diariamente. Não obteve resposta analgésica com o procedimento cirúrgico. Foi iniciado tratamento farmacológico com lamotrigina, clorpromazina e amitriptilina sem alívio da dor. Submetida a ciclos de infusão de lidocaína venosa obteve adequado alívio da dor.

CONCLUSÃO: Neste caso de síndrome SUNCT, a lidocaína endovenosa foi capaz de proporcionar analgesia adequada e duradoura, podendo ser considerada como parte integrante nos pacientes portadores dessa de síndrome.

Descritores: Cefaleia, Lidocaína, Neoplasia de hipófise, Síndrome SUNCT, Tratamento.

INTRODUÇÃO

A síndrome SUNCT (*short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing syndrome*) foi descrita pela primeira vez por Sjaastad et al.¹. Essa síndrome caracteriza-se por dor de localização orbitária, supraorbitária ou temporal unilateral, em pontada ou pulsátil, de forte intensidade, incapacitante, de curta duração, variando entre 5 e 240 segundos. Envolve a primeira divisão do nervo trigêmeo e é associada a sintomas autonômicos ipsilaterais, como lacrimejamento e vermelhidão ocular¹⁻³. Os sintomas autonômicos, em geral dramáticos, aparecem rapidamente após o início da dor, podendo haver, além dos já descritos, rinorreia e obstrução nasal¹. Apesar de a maioria dos casos ser de etiologia primária, há casos relatados secundários a tumores⁴, acomete pacientes na 5ª década de vida e predomina no gênero masculino; entretanto, são descritos casos em mulheres e em pacientes com idade superior a 70 anos^{2,5,6}.

Em recente revisão foram identificados 222 casos publicados de

1. Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Neuropsiquiatria e Ciência do Comportamento, Recife, PE, Brasil.

2. Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Serviço de Anestesiologia, Recife, PE, Brasil.

3. Hospital Barão de Lucena, Recife, PE, Brasil.

Apresentado em 06 de novembro de 2013.

Aceito para publicação em 29 de novembro de 2013.

Conflito de interesses: não há.

Endereço para correspondência:

Tania Cursino de Menezes Couceiro
Rua Jornalista Guerra de Holanda 158 /1602 – Casa Forte
52061-010 Recife, PE, Brasil.
E-mail: taniacursinomenezcouceiro@gmail.com

Lidocaína endovenosa no tratamento da síndrome SUNCT secundária a tumor de hipófise. Seguimento de uma paciente por um período de quatro anos. Relato de caso Rev Dor, São Paulo, 2013 out-dez;14(4):320-2

SUNCT/SUNA, na sua maioria de origem primária².

Quanto à causa da dor, é descrito que há ativação da área pósterio-inferior do hipotálamo ipsilateral⁶ bem como da área hipotalâmica bilateral⁴, o que confirma a hipótese da origem central desta cefaléia. Uma origem neurovascular também é citada².

A ausência de resposta ao tratamento clínico e/ou cirúrgico é uma característica importante dessa entidade nosológica. No entanto, recentemente, alguns autores demonstraram que a lidocaína por via intravenosa promoveu analgesia em paciente com diagnóstico de síndrome SUNCT^{7,8}.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso com diagnóstico clínico de síndrome SUNCT secundária a tumor de hipófise que apresentou resposta analgésica satisfatória com a administração endovenosa de lidocaína.

RELATO DO CASO

Paciente do gênero feminino, 32 anos, submetida à hipofisectomia transesfenoidal para tratamento de macroadenoma de hipófise. Uma vez que a retirada do tumor foi parcial, o tratamento foi complementado com radiocirurgia. Antes do procedimento cirúrgico a paciente relatava cefaléia em região periorbitária direita de forte intensidade, escala analógica visual (EAV=10), tipo pontada, com frequência maior que 30 crises diárias. A sintomatologia era desencadeada por esforço físico e associava-se a hiperemia conjuntival e lacrimejamento ipsilaterais. Foi diagnosticada síndrome SUNCT secundária ao tumor de hipófise. Depois do procedimento cirúrgico houve alívio total dos sintomas dolorosos com recidiva da dor após 30 dias. Foi iniciada indometacina (150mg/dia) com alívio completo da dor (EAV=0); no entanto, a paciente apresentou hematêmese o que obrigou a suspensão do anti-inflamatório não hormonal. Foram iniciadas então lamotrigina (100mg/dia), clorpromazina (40mg/dia) e amitriptilina (50mg/dia) com duração de três meses sem que a paciente apresentasse melhora da intensidade (EAV=10) ou frequência (30 crises/dia) da dor.

Manteve-se a amitriptilina e a clorpromazina, foi introduzido o carbonato de lítio em doses crescentes. Porém, após três meses com essa terapêutica não houve alívio da sintomatologia. O carbonato de lítio foi suspenso e iniciada lidocaína venosa em dose fixa de 240 mg (3mg/kg) administrada em infusão contínua por duas horas. No primeiro dia da infusão houve alívio completo da dor (EAV=0), no entanto, após cinco dias as crises retornaram, porém em menor intensidade (EAV=5-7) e frequência (10 crises/dia). Diante do resultado obtido, decidiu-se repetir semanalmente a lidocaína endovenosa (240 mg) por um período de 10 semanas. A paciente passou a ser avaliada prévia e posteriormente a cada administração da lidocaína e observou-se melhora progressiva e sustentada, uma vez que as crises de dor passaram a ocorrer apenas aos esforços e a dor era de moderada intensidade (EAV=5). Ao final da 7ª semana a paciente encontrava-se assintomática inclusive aos esforços físicos, assim permanecendo por seis meses. Após esse período, houve reagudização da dor, porém esta se apresentou em frequência e intensidade menores e foi novamente tratada com lidocaína venosa por 10 semanas. Ao longo de quatro anos a paciente foi submetida a seis ciclos de administração de lidocaína venosa, em intervalos irregulares, com resultados analgésicos satisfatórios.

DISCUSSÃO

A síndrome SUNCT secundária a tumores cerebrais é uma entidade nosológica pouco comum e ainda não há um consenso quanto ao tratamento. Neste caso a hipofisectomia transesfenoidal para o tratamento do macroadenoma de hipófise resultou em melhora temporária da dor. Esse fato se contrapõe ao que relata outro autor que observou alívio da dor com a intervenção cirúrgica⁴. Há várias hipóteses para explicar a dor decorrente dos tumores hipofisários. Acredita-se que a ação mecânica resultante da presença do tumor e o consequente estiramento das estruturas envolvidas no processamento da dor podem ser responsáveis pela sintomatologia. Essa hipótese explica o quadro doloroso na presença de macroadenomas. Outra provável explicação seria a invasão dos seios cavernosos causando a sintomatologia dolorosa homolateral. Outra hipótese aventa que o quadro algico seria decorrente de mecanismo humoral, no entanto, isso apenas se aplica aos pacientes portadores de tumores produtores de hormônios^{2,3}.

No caso em questão, hipotetizou-se que a presença do tumor poderia ser considerada como fator deflagrador e mantenedor da síndrome SUNCT, explicada pela sintomatologia exuberante prévia e pelo alívio temporário com a diminuição da massa tumoral. Igualmente a recidiva da sintomatologia dolorosa após 30 dias da intervenção cirúrgica; reforça a gênese mecânica pela presença de tumor⁵.

Por outro lado, a resposta analgésica satisfatória com o uso da indometacina sugere a possibilidade de uma reação inflamatória tumoral⁷.

A decisão de introduzir a lidocaína no tratamento desta paciente deveu-se à sua ação analgésica e anti-inflamatória. Esse fármaco age nos canais de sódio voltagem-dependentes, resultando em ação anestésica reversível^{7,8}. Assim que a ação anestésica local se desenvolve, o limite para a excitabilidade elétrica gradualmente aumenta, o pico do potencial de ação diminui, a condução do impulso neuronal se letifica e o fator de segurança para a condução diminui, o que promove redução na propagação do potencial de ação e também falha na condução nervosa⁹.

A afinidade da lidocaína pelos canais de sódio é maior nos estados abertos e inativados. Além disso, a lidocaína exerce bloqueio uso-dependente, sendo que quanto maior a frequência de estimulação neuronal, mais moléculas de lidocaína ionizada têm acesso aos locais de ação, gerando maior grau de bloqueio e de analgesia⁹. Na síndrome SUNCT, o efeito analgésico resultante do mecanismo já descrito apresenta duração variável, podendo se estender por aproximadamente três a seis semanas^{7,10}. No que se refere à dose da lidocaína por via venosa com objetivo analgésico ainda não há um consenso definido. A dose fixa de 240 mg de lidocaína empregada neste caso baseou-se em resultado analgésico relatado em estudos anteriores^{8,10-12}, e a analgesia promovida pela lidocaína foi satisfatória e duradoura consolidando sua indicação como parte do tratamento multimodal na síndrome SUNCT.

REFERÊNCIAS

1. Sjaastad O, Saunte C, Salvesen R, Fredriksen TA, Selm A, Roc OD, et al. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection, tearing, sweating, and rhinorrhea. Cephalalgia. 1989;9(2):147-56.
2. Favoni V, Grimaldi D, Picangeli G, Cortelli P, Cevoli S. SUNCT/SUNA and

Rev Dor. São Paulo, 2013 out-dez;14(4):320-2

Couceiro TC e Valença MM

- neurovascular compression: new cases and critical literature review. *Cephalalgia*. 2013;33(16):1337-48.
3. Pareja JA, Alvares M, Monteiro T. SUNCT and SUNA: recognition and treatment. *Curr Treat Options Neurol*. 2013;15(1):28-39.
 4. Rocha Filho PA, Galvão AC, Teixeira MJ, Rabello GD, Fortini I, Calderaro M, et al. SUNCT syndrome associated with pituitary tumor: case report. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64(2B):507-10.
 5. Kreitschmann-Andermalir I, Siegel S, Carneiro RW, Maubach JM, Harbeck B, Brabant G. Headache and pituitary disease: a systematic review. *Clin Endocrinol*. 2013;79(6):760-9.
 6. Pareja JA, Shen JM, Kruszewski P, Cahallero V, Pardo M, Sjaastad O. SUNCT syndrome: duration, frequency, and temporal distribution of attacks. *Headache*. 1996;36(3):161-5.
 7. Matharu MS, Cohen AS, Goadsby PJ. SUNCT syndrome responsive to intravenous lidocaine. *Cephalalgia*. 2004;24(11):985-92.
 8. Arraño AM, Durán XR, Beldartain MG, Pinedo A, García-Moncó JC. Response to intravenous lidocaine in a patient with SUNCT syndrome. *Cephalalgia*. 2010;30(1):110-2.
 9. Lauretti GR. Mecanismos envolvidos na analgesia da lidocaína por via Venosa. *Rev Bras Anesthesiol*. 2008;58(3):280-6.
 10. Lambrou G, Matharu MS. SUNCT and SUNA: medical and surgical treatment. *Neurol Sci*. 2013;34(1):S75-81.
 11. Oliveira CM, Issy AM, Sakata RK. Lidocaína por via venosa Intraoperatória. *Rev Bras Anesthesiol*. 2010;60(3):325-33.
 12. Chitsantikul P, Becker WJ. SUNCT, SUNA and pituitary tumors: clinical characteristics and treatment. *Cephalalgia*. 2013;33(3):167-70.

ANEXO G - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



DECLARAÇÃO

Declaro que o projeto de pesquisa nº 2026 - 10, intitulado “**Ação analgésica da lidocaína endovenosa na dor pós-operatória aguda e crônica em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para câncer da mama - ensaio clínico randomizado placebo controlado**” apresentado pela pesquisadora **Tania Cursino de Menezes Couceiro**, foi APROVADO pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, em reunião ordinária de 22 de dezembro de 2010. Por solicitação do autor, o título foi modificado para “**Ação analgésica da lidocaína endovenosa na dor pós-operatória aguda em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para câncer de mama – ensaio clínico encoberto placebo controlado**”.

Entretanto, os objetivos, aspectos metodológicos e pesquisadores envolvidos serão os mesmos do projeto supra mencionado.

Recife, 18 de abril de 2013.


Dr. José Eulálio Cabral Filho
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa em Seres Humanos do
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira