

Fabício Tavares Mendonça

EFEITO SINÉRGICO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE LIDOCAINA E SULFATO DE
MAGNÉSIO SOBRE A DOR PERIOPERATÓRIA EM MASTECTOMIAS: UM
ENSAIO CLÍNICO PROSPECTIVO, RANDOMIZADO E DUPLAMENTE
ENCOBERTO

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

Brasília, DF

2020

Fabício Tavares Mendonça

EFEITO SINÉRGICO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE LIDOCAINA E SULFATO DE
MAGNÉSIO SOBRE A DOR PERIOPERATÓRIA EM MASTECTOMIAS: UM
ENSAIO CLÍNICO PROSPECTIVO, RANDOMIZADO E DUPLAMENTE
ENCOBERTO

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

Área de concentração: Medicina

Orientador: Prof. Dr. Andrei Carvalho Sposito

Co-orientador: Dr. Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho

Brasília, DF

2020

Ficha catalográfica

TF126e Tavares Mendonça, Fabrício
EFEITO SINÉRGICO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE LIDOCAINA E SULFATO DE MAGNÉSIO SOBRE A DOR PERIOPERATÓRIA EM MASTECTOMIAS: UM ENSAIO CLÍNICO PROSPECTIVO, RANDOMIZADO E DUPLAMENTE ENCOBERTO / Fabrício Tavares Mendonça; orientador Andrei Carvalho Sposito; co-orientador Luiz Sérgio Fernandes de Carvalho. -- Brasília, 2020.
67 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências Médicas) -- Universidade de Brasília, 2020.

1. Analgesia perioperatória. 2. Adjuvantes venosos não opióides. I. Carvalho Sposito, Andrei, orient. II. Fernandes de Carvalho, Luiz Sérgio, co-orient. III. Título.

EFEITO SINÉRGICO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE LIDOCAINA E SULFATO DE
MAGNÉSIO SOBRE A DOR PERIOPERATÓRIA EM MASTECTOMIAS: UM
ENSAIO CLÍNICO PROSPECTIVO, RANDOMIZADO E DUPLAMENTE
ENCOBERTO

Banca Examinadora

Presidente

Professor Dr. Andrei Carvalho Sposito

Universidade de Brasília – UnB

Membros

Professor Dr. Alexandre Anderson de Sousa Munhoz Soares

Universidade de Brasília – UnB

Professor Dr. Mauricio Daher Andrade Gomes

Hospital Sírio-Libanês Brasília

Suplente

Professor Dr. José Carlos Quinaglia e Silva

Escola Superior de Ciências da Saúde - ESCS

06 de março de 2020

Dedicatória

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

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

Ao meu companheiro, Alexandre, por todo apoio e paciência durante a realização deste projeto.

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer aos meus queridos residentes que me ajudaram tanto nessa longa jornada, principalmente Dra. Luise Calvano, Dr. Douglas Pellizzaro e Dr. Breno Grossi.

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

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

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

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

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

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

As pacientes que aceitaram participar deste estudo.

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

Lista de tabelas

Tabela 1 - Características basais na randomização por tratamento alocado ..	25
Tabela 2 - Dados de consumo analgésico no pós-operatório	27
Tabela 3 - Dados intraoperatórios	29
Tabela 4 - Dados pós-operatórios	36

Lista de figuras

Figura 1 – Diagrama do fluxo do CONSORT 2010	24
Figura 2 – Variação da pressão arterial média no intraoperatório	30
Figura 3 – Variação da frequência cardíaca no intraoperatório	31
Figura 4 – Escala numérica de dor em repouso	33
Figura 5 – Escala verbal de dor em repouso	34

Sumário

Resumo	10
Abstract	11
Introdução	14
Objetivos	20
Métodos	22
Desenho do estudo	23
Registro	23
Participantes	23
Randomização, alocação e cegamento	23
Técnica anestésica	24
Registros dos dados perioperatórios	25
Analgesia de resgate	25
Tamanho da amostra	25
Análise estatística	26
Resultados	27
Desfecho primário	30
Desfecho secundário: analgésicos comuns	30
Desfecho secundário: opioide intraoperatório	32
Desfecho secundário: consumo de vasopressores e incidência de hipotensão	32
Desfecho secundário: pressão arterial e frequência cardíaca	33
Desfecho secundário: dor pós-operatória	36
Segurança	39
Desfecho secundário: tempo de permanência na SRPA e hospitalar	39
Discussão	41
Conclusão	48
Referências	50
Apêndices	59
Anexos	65

Resumo

JUSTIFICATIVA: Recentemente, o uso de fármacos adjuvantes, como lidocaína e sulfato de magnésio, vem ganhando espaço na anestesia multimodal. No entanto, nenhum estudo avaliou o impacto desta associação.

OBJETIVOS: Avaliar a eficácia de adjuvantes venosos na redução do consumo de opioide e nos escores de dor em mastectomias.

DESENHO: Ensaio clínico prospectivo, duplamente encoberto, randomizado, de grupos paralelos e de não inferioridade, com uma proporção de alocação de 1:1:1:1.

SETTING: Realizado no Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, Distrito Federal, Brasil de novembro de 2014 a dezembro de 2017.

PARTICIPANTES: Cento e noventa e oito pacientes escaladas eletivamente para a realização de mastectomia foram selecionadas. Setenta e oito foram excluídas.

INTERVENÇÕES: Infusão intraoperatória de remifentanil ($0,1 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), lidocaína ($3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$), sulfato de magnésio ($50 \text{ mg.kg}^{-1} + 15 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) ou lidocaína associada a sulfato de magnésio nas mesmas doses. Todas as pacientes receberam anestesia geral padrão.

MAIN OUTCOME MEASURES: Consumo perioperatório de opioides e avaliação dos escores de dor.

RESULTADOS: As pacientes que receberam a associação entre lidocaína e sulfato de magnésio (grupo LM; $n=30$) consumiram menos alfentanil no transoperatório ($p<0,001$), menos dipirona ($p<0,001$) e morfina no pós-operatório ($p<0,001$). Apenas duas pacientes (6,7%) do grupo LM necessitaram de morfina ($p<0,001$). Essa diferença foi significativamente menor quando comparada às pacientes que receberam remifentanil (grupo R; $n=30$; 76.6%) e magnésio (grupo M; $n=30$; 70%) (*Odds Ratio* (OR) 46.0, intervalo de confiança de 95% (IC95) 8,69 a 243,25; $p<0,001$ e OR 32,66; IC95 6,37 a 167,27; $p<0,001$). As pacientes do grupo LM apresentaram menores escores de dor nas primeiras 24 horas de pós-operatório pela escala numérica de dor (END) e escala verbal de dor (EVD) na

alta da SRPA ($p < 0,001$); após 12 h ($p < 0,001$); e após 24 h ($p < 0,001$), em comparação aos outros três grupos. As pacientes do grupo R apresentaram maior incidência de NVPO e consumo de antiemético (33,3%); os demais grupos apresentaram incidência de NVPO e necessidade de antiemético menores, variando de 3,3 a 10%, $p = 0,002$). As pacientes que receberam lidocaína (grupo L; $n = 30$) apresentaram maior tempo para resgate do primeiro analgésico ($p < 0,001$). As pacientes dos grupos L e M apresentaram maior tempo para resgate do segundo analgésico ($p < 0,001$). As pacientes do grupo L apresentaram menor tempo de permanência hospitalar ($p < 0,001$) e essa diferença se deu pela comparação com todos os outros grupos (grupo L vs R IC95 0,011 a 24,12; $p = 0,050$; grupo L vs M IC95 11,21 a 35,3; $p < 0,001$; grupo L vs LM IC95 3,77 a 27,9; $p = 0,004$).

CONCLUSÃO: Nosso estudo observou efeito sinérgico da associação entre lidocaína e sulfato de magnésio na dor perioperatória. Concluimos que esta pode ser mais uma possível estratégia no regime multimodal de analgesia.

TRIAL REGISTRATION: ClinicalTrials (NCT02309879)

DESCRITORES: Lidocaína, Sulfato de Magnésio, Analgesia, Mastectomia.

Abstract

BACKGROUND: Recently, the use of venous adjuvants, such as lidocaine and magnesium sulphate, has been gaining ground in multimodal analgesia. However, no study has evaluated the impact of this association.

OBJECTIVES: To evaluate the efficacy of venous adjuvants in reducing opioid consumption and pain scores after mastectomies.

DESIGN: Prospective, double-blind, parallel-group, non-inferiority clinical trial with a 1:1:1:1 allocation ratio.

SETTING: Held at the Hospital de Base do Distrito Federal, Brasilia, Federal District, Brazil from November 2014 to December 2017.

PATIENTS: One-hundred and ninety-eight patients were electively scheduled for mastectomy. Seventy-eight were excluded.

INTERVENTIONS: Intraoperative infusion of remifentanil ($0.1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$), lidocaine ($3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$), magnesium sulfate ($50 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} + 15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$), or lidocaine associated to magnesium sulphate were used. All patients received standard general anaesthesia.

MAIN OUTCOME MEASURES: Perioperative opioid consumption and pain scores.

RESULTS: The patients who received both lidocaine and magnesium (LM group; $n = 30$) consumed less alfentanil during surgery ($p < 0,001$) and less dipyrone ($p < 0,001$) and morphine ($p < 0,001$) in the postoperative period. Only two patients (6,7%) of the LM group needed morphine ($p < 0,001$). This difference was significantly lower when compared to patients who received remifentanil (R group; $n=30$; 76,6%) and magnesium (group M; $n=30$; 70%; Odds Ratio [OR] 46,0; 95% confidence interval [95% CI] 8,69 to 243,25; $p < 0,001$; OR 32,66; 95% CI 6,37 to 167,27; $p < 0,001$, respectively). The patients of the LM group had lower pain scores in the first 24 hours postoperatively by the numerical rating scale (NRS) and verbal rating scale (VRS) during PACU discharge ($p < 0,001$), after 12 h ($p < 0,001$), and after 24 h ($p < 0,001$) when compared with the other three groups. Group R patients had a higher incidence of PONV and antiemetic consumption

(33,3%); the other groups had a lower incidence of PONV and need for antiemetics, ranging from 3,3 to 10%, $p=0,002$). Patients who received lidocaine (group L; $n=30$) had a longer time to rescue the first analgesic ($p<0,001$). Patients in groups L and M had a longer time to rescue the second analgesic ($p<0,001$). Group L patients had a shorter hospital stay ($p<0,001$) and this difference was due to the comparison with all other groups (group L vs R IC95 0,011 to 24,12; $p=0.050$; group L vs M IC95 11,21 to 35,3; $p<0,001$; group L vs LM IC95 3,77 to 27,9; $p=0.004$).

CONCLUSION: Our findings suggest a synergistic effect of the associated lidocaine and magnesium in perioperative pain. We conclude that it may be another potential strategy in the multimodal analgesia regimen.

TRIAL REGISTRATION: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02309879

DESCRIPTORS: Lidocaine, Magnesium Sulphate, Analgesia, Mastectomy.

Introdução

Cirurgia e anestesia são serviços críticos de saúde que reduzem o risco de morte e invalidez entre milhões em todo o mundo a cada ano, e espera-se que a necessidade desses serviços aumente progressivamente. Embora possivelmente salvadora de vidas, a cirurgia também pode estar associada a um dano potencial, que frequentemente inclui dor durante e após o procedimento cirúrgico.^{1,2}

A dor é definida como uma "experiência sensorial e emocional desagradável" associada a dano tecidual atual ou potencial. A natureza subjetiva e multidimensional da experiência da dor torna a avaliação da dor realmente desafiadora. É necessário obter e registrar estimativas da dor para destacar tanto a presença da dor quanto a eficácia do seu tratamento. O autorrelato do paciente é a evidência mais precisa e confiável da existência de dor e sua intensidade, e isso vale para pacientes de todas as idades, independentemente da comunicação ou déficits cognitivos. Na ausência de medidas objetivas, o médico deve depender do paciente para fornecer informações importantes sobre a localização, qualidade e severidade da dor.³⁻⁵

Os escores de dor ganharam aceitação como a medida mais precisa e confiável para avaliar a dor dos pacientes e a resposta ao seu tratamento. As escalas elaboradas para estimar e/ou expressar a dor do paciente podem ser divididas em dois grupos: medidas unidimensionais e multidimensionais. As escalas unidimensionais medem apenas a intensidade, as medidas multidimensionais permitem avaliar qualidades sensoriais, afetivas e emocionais relacionadas ao processo doloroso, além de medir várias qualidades da dor. As escalas de intensidade de dor unidimensionais comumente usadas são a escala visual analógica (EVA), a escala numérica de dor (END) e a escala verbal de dor (EVD). Os questionários multidimensionais normalmente são utilizados para avaliar estados de dor crônica, onde as experiências afetivas e emocionais podem ter grande impacto na experiência desses pacientes.^{5,6}

Apesar da compreensão melhorada dos mecanismos da dor, aumento da sua conscientização, aplicação de escores padronizados, avanços nas abordagens de controle da dor e outras iniciativas que visam melhorar seus

resultados, ela ainda é inadequadamente tratada e continua a ser um problema de saúde generalizado.

De acordo com o Instituto de Medicina dos EUA, 80% dos pacientes submetidos à cirurgia relatam dor no pós-operatório, com 88% desses pacientes relatando níveis de dor moderados, graves ou extremos. Em uma pesquisa nacional nos EUA, com 300 adultos submetidos à cirurgia no período nos 5 anos anteriores, 86% dos pacientes apresentaram dor pós-cirúrgica em geral e 75% daqueles que relataram dor descreveram sua gravidade como moderada a extrema durante o período pós-operatório imediato (Figura 1).⁷

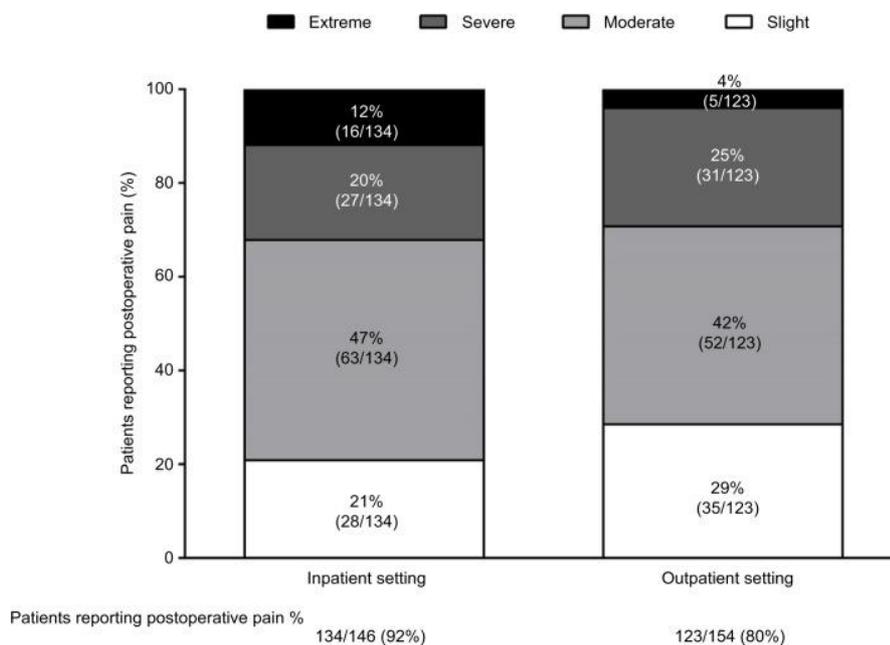


Figura 1 – Proporção de pacientes com dor pós-operatória pela severidade.⁷

O gerenciamento subótimo da dor aguda em pacientes submetidos a cirurgia é acompanhado de uma série de consequências negativas, incluindo aumento da morbidade, desenvolvimento de dor crônica no pós-operatório, prejuízo na recuperação da cirurgia e na qualidade de vida, uso prolongado de opioides e aumento dos custos médicos.²

Este manejo inadequado está associado a efeitos relacionados a aspectos da função fisiológica e psicológica. Podem ocorrer alterações em diversos sistemas orgânicos, incluindo cardiovascular (isquemia coronariana, infarto do miocárdio), pulmonar (hipoventilação, diminuição da capacidade vital,

infecção pulmonar), gastrointestinal (motilidade reduzida, íleo, náusea, vômito) e renal (retenção urinária, oligúria). Um impacto negativo também pode ser observado na função imunológica, no sistema muscular, na coagulação e na cicatrização de feridas. Finalmente, a dor mal controlada após a cirurgia pode prejudicar o sono e ter efeitos psicológicos negativos, como desmoralização, ansiedade e transtorno de estresse pós-traumático.⁸⁻¹²

Quando pobremente tratada, a dor aguda é um dos maiores fatores de risco para dor crônica.¹³ A dor persistente pós-operatória afeta até 60% dos pacientes. As mais prevalentes são aquelas que apresentam no seu mecanismo fisiopatológico um componente neuropático, como toracotomia, esternotomia, amputação, e mastectomia, conhecida com síndrome dolorosa pós-mastectomia.^{10,14,15}

A dor pós-operatória também afeta adversamente o funcionamento físico, a recuperação e a qualidade de vida, e seu impacto está correlacionado com a gravidade da dor. Escores altos de dor, pela escala analógica visual (EVA), estão relacionados ao maior risco de limitações funcionais, pobre recuperação global e qualidade de vida prejudicada.^{16,17} Estudos apontam interferência no sono, humor, níveis de ansiedade e depressão.¹⁸

Economicamente, o inadequado controle da dor pode resultar em aumento do tempo de permanência na sala de recuperação pós-anestésica, internação hospitalar, maiores taxas de readmissão, e maior tempo para deambulação; todos estes aumentam os custos hospitalares.¹⁹

Os opioides são os agentes mais comumente utilizados no período perioperatório incluindo durante anestesia geral, como suplemento de sedação, durante anestesia regional, em diversas vias, e para tratamento de dor aguda e crônica pós-operatória. Apesar de uma ampla gama de benefícios, os opioides também têm um perfil de efeito adverso bem descrito que pode atrasar a recuperação e o retorno às atividades da vida diária. Além disso, a taxa crescente do consumo de opioides e uso indevido nos Estados Unidos atingiram status epidêmico na última década. Portanto, o papel do uso dos opioides no período perioperatório está sendo questionado.^{4,20}

Os eventos adversos relacionados aos opioides incluem principalmente depressão respiratória, prurido, íleo paralítico, náusea, vômito, retenção urinária e constipação. O efeito sinérgico de opioides com agentes hipnóticos sedativos

permite doses mais baixas de cada medicamento, mas esse sinergismo também pode exacerbar seu efeito hipotensivo se a dose do medicamento não for reduzida. Além disso, os efeitos depressivos respiratórios dos opioides podem afetar negativamente as tentativas de manter a ventilação espontânea no paciente anestesiado e/ou contribuir para o atraso na emergência e extubação traqueal. Alguns riscos menos comuns do uso de opioides no intraoperatório incluem bradicardia e rigidez da caixa torácica.²¹⁻²³

Outro efeito adverso está relacionado ao potencial de desenvolvimento de hiperalgesia induzida por opioides (HIO). Esse fenômeno é caracterizado por uma sensibilidade maior que o esperado a estímulos, ou mesmo uma resposta alodínica paradoxal, em resposta à administração de opioides. Enquanto a HIO foi descrita com mais detalhes com infusões intraoperatórias de remifentanil em altas doses, é possível com outros opioides e fora do período intraoperatório. Estudos em animais indicaram que a exposição pré-operatória e intraoperatória à morfina pode prolongar a dor pós-operatória. Diante disso, alguns têm defendido a redução do consumo de opioides para melhorar a analgesia perioperatória e diminuir o risco de uso persistente de opioides no pós-operatório.^{24,25}

Dadas as preocupações dos eventos adversos relacionados aos opioides, vários esforços vêm sendo feitos para encontrar condições para manter a adequada antinocicepção/analgesia enquanto reduz o uso de opioides durante o período perioperatório. Tais esforços denominados analgesia multimodal ou balanceada, utilizam múltiplos analgésicos ou técnicas não opioides. As alternativas analgésicas perioperatórias aos opioides incluem o uso de analgesia regional e analgésicos não opioides como dexametasona, antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos (por exemplo, esmolol), alfa-2 agonistas (por exemplo, clonidina ou dexmedetomidina), anestésicos locais (por exemplo, lidocaína) e os antagonistas dos receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) (por exemplo, sulfato de magnésio).^{11,26}

A lidocaína tem sido usada para várias indicações, como anestesia regional, antiarrítmico, no tratamento da dor periférica e central e como adjuvante no tratamento da dor aguda pós-operatória, incluindo casos refratários a opioides. Pesquisas recentes mostraram seu mecanismo de maneira mais detalhada, enfatizando sua ação multimodal. A administração intravenosa de

lidocaína tem ação periférica e central e envolve vários mecanismos: canal de sódio e bloqueio de receptores NMDA, ação glicinérgica e diminuição da substância P. Em baixa concentração, inibe a atividade anormal das fibras aferentes primárias, principalmente nas fibras C; causa bloqueio simpático, vasodilatação e quebra a sequência de ação que perpetua o estímulo doloroso. Nas concentrações plasmáticas terapêuticas (1,5 a 5µg.ml⁻¹), diminui a hiperexcitabilidade sem afetar a condução nervosa; promove a redução da sensibilidade medular e despolarização pós-sináptica NMDA e mediada por neurocinina; também reduz a atividade neuronal medular. Esse conjunto de ações resulta em propriedades antinociceptivas, anti-hiperalgésicas e antiinflamatórias, resultando em efeito poupador de analgésicos e anestésicos gerais.²⁷⁻²⁹

O sulfato de magnésio (MgSO₄) é um antagonista dos receptores NMDA que pode atenuar ou até mesmo prevenir a sensibilização central após a lesão periférica ou inflamação dos tecidos por causa da inibição dos receptores NMDA no corno dorsal da medula espinhal, de canais iônicos, como sódio e cálcio, e da liberação de catecolaminas. Embora o magnésio não seja um analgésico primário em si, ele aumenta as ações analgésicas de analgésicos mais estabelecidos como agente adjuvante. O papel do magnésio na analgesia perioperatória tem sido investigado por muitos autores. Foi relatado que o sulfato de magnésio é eficaz no tratamento da dor perioperatória e no embotamento dos reflexos somáticos, autonômicos e endócrinos provocados por estímulos nocivos.^{30,31}

Técnicas poupadoras de opioides vêm sendo estudadas e o sulfato de magnésio e a lidocaína foram escolhidos para este estudo porque são fármacos eficientes, de baixo custo, de fácil manuseio, apresentam boa biossegurança e estão disponíveis em inúmeros centros de saúde. Alguns estudos já demonstraram a eficácia de ambos; no entanto, ainda restam dúvidas sobre a dose correta e nenhum estudo avaliou os efeitos desta associação. Por isso, este estudo objetiva comparar a eficácia no controle da dor perioperatória do remifentanil, lidocaína, sulfato de magnésio e a associação de lidocaína e sulfato de magnésio por via intravenosa em mastectomias.

Objetivos

Objetivos

Primário

O objetivo principal desse estudo foi comparar a qualidade da analgesia perioperatória da infusão sistêmica de remifentanil, lidocaína, sulfato de magnésio ou a associação de lidocaína com sulfato de magnésio, por meio do consumo de morfina nas primeiras 24 horas de pós-operatório de pacientes submetidas a mastectomia sob anestesia geral.

Secundários

Os objetivos secundários foram comparar os tratamentos em relação a:

- consumo de analgésicos opioides no intraoperatório;
- variáveis hemodinâmicas intraoperatórias como pressão arterial e frequência cardíaca;
- consumo intraoperatório de vasopressores e anticolinérgicos;
- avaliar a Escala Verbal de Dor e Escala Numérica de Dor nas primeiras 24 horas de pós-operatório;
- consumo de analgésicos comuns nas primeiras 24 horas de pós-operatório, e o tempo para solicitá-los sob demanda;
- consumo de analgésicos opioides nas primeiras 24 horas de pós-operatório e do tempo para solicitá-los sob demanda.
- segurança e tolerabilidade das técnicas pela análise da incidência de eventos adversos como hipertensão, hipotensão, bradicardia, taquicardia, náuseas e vômitos perioperatórios (NVPO)
- consumo de antieméticos no pós-operatório;
- tempo de permanência na SRPA e
- tempo de permanência hospitalar.

Métodos

Métodos

Desenho do estudo

Ensaio clínico prospectivo, duplamente encoberto, com grupos paralelos, de não inferioridade, com uma taxa de alocação de 1:1:1:1, realizado no Hospital de Base do Distrito Federal, de novembro de 2014 a dezembro de 2017.

Registro

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - FEPECS, Brasília, DF, Brasil) em 24 de fevereiro de 2014, pelo parecer número 539.129, identificado na Plataforma Brasil (<http://aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil>) sob o número CAAE 19019813.2.0000.5553 e registado no ClinicalTrials (NCT02309879).

Participantes

Após obtenção do consentimento informado por escrito, foram selecionadas pacientes do sexo feminino escaladas eletivamente para a realização de mastectomias. Foram avaliadas quanto à elegibilidade as pacientes estado físico 1 ou 2 da *American Society of Anesthesiologists* (ASA), com idade entre 18 e 70 anos. Foram excluídas as pacientes com alergia a fármacos utilizados no estudo, portadoras de dor crônica, doença cardíaca, hepática, renal ou neurológica, ou pacientes já incluídas em outros estudos.

Randomização, alocação e cegamento

As pacientes foram informadas a respeito do estudo durante a visita pré-anestésica. As pacientes selecionadas receberam um número de identificação, em função do tempo, de acordo com a ordem de inclusão no estudo e foram randomizadas por lista gerada previamente pelo software *on-line* disponível no endereço (<https://www.randomizer.org>). O examinador responsável pela randomização (pesquisador A) alocou cada paciente em um dos quatro grupos estudados. As do grupo R foram designadas para receber remifentanil; do grupo L, lidocaína; do grupo M, sulfato de magnésio e do grupo LM, a associação lidocaína e sulfato de magnésio. O mesmo examinador preparou as bombas de infusão contendo os fármacos do estudo e as entregou ao pesquisador B na sala

operatória, de forma que os provedores da anestesia não tivessem conhecimento dos fármacos administrados. Todas as pacientes receberam duas bombas de infusão e uma bolsa de 100 ml de solução salina 0,9%, porém seu conteúdo variou de acordo com o grupo alocado. As pacientes do grupo R receberam manutenção de remifentanil na dose de $0,1 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. As do grupo L receberam lidocaína 2 mg.kg^{-1} em bolus de 100 ml e manutenção de $3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$. As do grupo M, sulfato de magnésio 50 mg.kg^{-1} em bolus de 100 ml e manutenção de $15 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$. As do grupo LM, a associação de lidocaína e sulfato de magnésio nas doses já citadas.

Técnica anestésica

Na sala operatória, o examinador B iniciou, para todas as pacientes, monitorização com eletrocardiograma, oximetria de pulso, pressão arterial não invasiva, temperatura esofágica, colocação do eletrodo do monitor do nível de consciência (monitor do índice bispectral - BIS® A-2000, tempo = 30s em média, Aspect Medical Systems, Newton, MA); na sequência, administrou a medicação pré-anestésica (midazolam $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ por via intravenosa).

A anestesia geral iniciou-se com desnitrogenação e administração rápida da solução fisiológica 0,9% 100 ml contendo os fármacos do estudo, identificada como “indução”. Após isso, as duas bombas de infusão preparadas pelo primeiro pesquisador eram acionadas. A indução da anestesia geral foi realizada com alfentanil 10 mcg.kg^{-1} , propofol $1-2 \text{ mg.kg}^{-1}$, cisatracúrio $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$. Logo após, dexametasona 8 mg e cefazolina 2 g, por via intravenosa. Todas receberam sevoflurano, titulado para manter alvo de BIS entre 40 e 60. Para analgesia intraoperatória, doses adicionais de alfentanil (500 mcg em bolus) foram administradas se houvesse aumento da pressão arterial média (PAM) ou frequência cardíaca (FC) superior a 20% em relação ao basal. Efedrina foi administrada se a PAM apresentasse redução de 20% ou mais em relação ao valor basal, ou se pressão arterial sistólica (PAS) inferior a 90 mmHg. Atropina foi administrada se FC abaixo de 50 bpm. Ao final, a reversão do bloqueio neuromuscular foi realizada com atropina e neostigmina, a critério do anestesiológico, e foram administrados dipirona (2 g) e ondansetrona (4 mg) por via endovenosa.

Registro de dados perioperatórios

Todas as informações pré, intra e pós-operatórias foram registradas, bem como os valores intraoperatórios de PAM, FC, eventos adversos perioperatórios (hipertensão arterial, hipotensão, bradicardia, taquicardia, náusea e vômitos), e consumo de anestésicos, vasopressores e antieméticos. A dor pós-operatória foi estimada por duas ferramentas: consumo de analgésicos no pós-operatório e tempo para solicitá-los. Pela Escala Verbal de Dor (EVD), cada paciente quantificou sua experiência dolorosa com diferentes intensidades subjetivas: sem dor, EVD = 0; dor ligeira, EVD = 1; dor moderada, EVD = 2; dor intensa, EVD = 3; e dor máxima, EVD = 4). Pela Escala Numérica de Dor (END), que varia de 0 a 10, constatou-se como zero quando houve ausência de dor, e dez, se dor máxima ou insuportável.³² A avaliação ocorreu nos momentos alta da sala de recuperação pós-anestésica (SRPA), e às 12 horas e 24 horas de pós-operatório.

Analgesia de resgate

Durante as primeiras 24 horas de pós-operatório, as pacientes que apresentaram dor moderada pela EVD ou END receberam como primeiro analgésico dipirona (1 g por via intravenosa, a cada 6 horas). Como segundo analgésico, em caso de dor persistente, receberam morfina (2 mg por via intravenosa, a cada 4 horas). Aquelas que apresentaram náusea e/ou vômitos, receberam ondansetrona (8 mg por via intravenosa, a cada 8 horas). A ocorrência de eventos adversos, o tempo de permanência na SRPA e o tempo de internação hospitalar foram registrados.

Tamanho da amostra

O recrutamento foi iniciado após o cálculo do tamanho da amostra pelo Laboratório de Epidemiologia e Estatística do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (<http://www.lee.dante.br>). Um estudo piloto realizado em nosso serviço, que realizou anestesia geral padrão com o opioide remifentanil, detetou media de consumo de morfina de 4 mg e um desvio padrão de 1,8 nas primeiras 24 horas de pós-operatório. Para se detetar uma redução de 30% neste consumo, seriam necessárias 27 pacientes em cada grupo; com erro tipo 1 de 0,05 e poder de 80%. Levando-se em conta provável falha de 5% no

acompanhamento ou exclusão das pacientes, foram inseridas 30 pacientes em cada grupo.

Análise estatística

A linearidade e a normalidade da distribuição foram verificadas usando histogramas, gráficos de probabilidade normal, gráficos de dispersão residuais, bem como teste de Shapiro-Wilk. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar as escalas de dor (EVD e END), consumo de dipirona, morfina, ondansetrona e o tempo para solicitá-los, e tempo de permanência na SRPA e hospitalar. A análise de variância (ANOVA) foi utilizada para comparar os grupos quanto a idade, peso, altura, pressão arterial, frequência cardíaca e consumo de alfentanil. Dado o padrão irregular do comportamento da pressão arterial média e frequência cardíaca ao longo do tempo, a área sob a curva (ASC) e a ASC incremental positiva (ASCip) foram calculadas pelo método de integração trapezoidal. A frequência dos dados categóricos foi comparada pelo teste exato de Fisher ou o teste do qui-quadrado (X^2), conforme apropriado.

As variáveis contínuas foram apresentadas como média \pm desvio padrão (DP). As variáveis discretas foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil (IIQ). As variáveis categóricas foram expressas como número absoluto e percentagem. Valor de p bicaudal menor que 0,05 foi considerado como estatisticamente significativo. Quando estatisticamente significativos, os resultados de ANOVA, Kruskal-Wallis e X^2 foram seguidos, respectivamente, pelos testes t de Student, Mann-Whitney e regressão logística de comparações múltiplas corrigidos por Bonferroni. A avaliação *post hoc* foi aplicada para averiguar a diferença entre os pares de grupos. As análises estatísticas foram realizadas utilizando SPSS para Macintosh (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, EUA), versão 20.0 e Stata 14 (StataCorp, Collete Station, TX, EUA).

Resultados

Resultados

Entre novembro de 2014 e dezembro de 2017, 198 pacientes foram selecionadas e 120 foram incluídas no estudo. Nenhuma paciente foi perdida, portanto, a análise por protocolo é equivalente a análise de intenção de tratar. Do total de 78 pacientes excluídas: 57 não preencheram critérios de inclusão, 9 relataram alergia a dipirona, 5 faziam uso de gabapentina, 3 eram portadoras de enxaqueca e 4 de dor crônica (Figura 1).

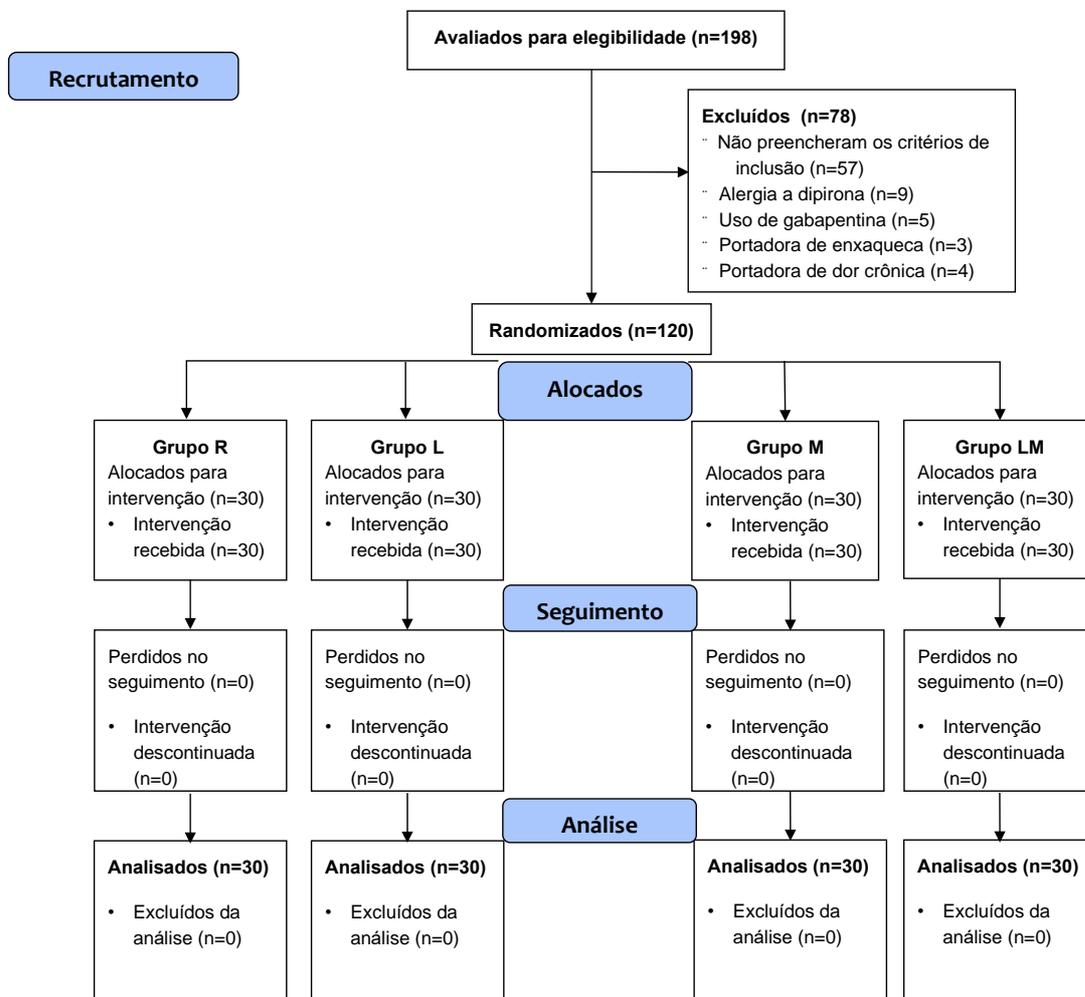


Figura 01 - Diagrama do fluxo do CONSORT 2010

Os dados demográficos não apresentaram diferença estatística entre os grupos (Tabela 01).

Tabela 1 – Características basais na randomização por tratamento alocado

	Grupo R (n=30)	Grupo L (n=30)	Grupo M (n=30)	Grupo LM (n=30)	Valor p
Idade (anos)	52,5 (8,5)	53,8 (10)	54,0 (11,4)	53,1 (11,2)	0,943
Peso (kg)	72,8 (14,2)	69,7 (11,4)	69,4 (10)	69,8 (14,0)	0,694
IMC (Kg/m ²)	28,4 (5,6)	27,5 (4,1)	25,6 (3,3)	26,1 (5,9)	0,102
Estado físico ASA n (%)					0,019*
1	5 (16,6)	7 (23,3)	14 (46,6)	14 (46,6)	
2	25 (83,3)	23 (76,6)	16 (53,3)	16 (53,3)	
HAS n (%)	14 (46,6)	13 (43,3)	13 (43,3)	13 (43,3)	0,992
DM n (%)	2 (6,6)	3 (10)	5 (16,6)	4 (13,3)	0,655
Hipotireoidismo n (%)	2 (6,6)	2 (6,6)	1 (3,3)	0	0,513
Tipos de cirurgia					0,272
Mastectomia + reconstrução n (%)	9 (30)	8 (26,6)	6 (20)	5 (16,6)	
Mastectomia + esvaziamento axilar n (%)	19 (63,3)	18 (60)	11 (36,6)	12 (40)	
Quadrantectomia, n (%)	1 (3,3)	1 (3,3)	7 (23,3)	8 (26,6)	
Quadrantectomia + reconstrução n (%)	1 (3,3)	3 (10)	6 (20)	5 (16,6)	

As variáveis contínuas (distribuição normal) foram expressas em média e desvio padrão. As variáveis categóricas foram expressas em número absoluto e percentagem. *p<0,05 foi considerado significativo para o teste geral de pelo menos uma diferença entre os grupos. Entretanto, a análise post hoc não evidenciou diferenças entre os pares de grupos. IMC: índice de massa corpora. ASA: *American Society of Anesthesiology*. HAS: hipertensão arterial sistêmica. DM: *diabetes mellitus*.

Desfecho primário

Apenas duas pacientes (6,7%) que receberam lidocaína associada ao sulfato de magnésio necessitaram de opioide de resgate no pós-operatório ($p < 0,001$). Essa diferença foi significativamente menor quando comparada às pacientes que receberam remifentanil (76,6%) e sulfato de magnésio isoladamente (70%) (OR 46,0; IC95 8,7 a 243,3; $p < 0,001$ e OR 32,7; IC95 6,4 a 167,3; $p < 0,001$, respectivamente). As pacientes que receberam apenas lidocaína necessitaram menos opioides que aquelas que receberam remifentanil (36,7% versus 76,6%; OR 5,7; IC95 1,8 a 17,5; $p = 0,003$). A mediana [IIQ] das doses de morfina utilizadas pelo grupo LM foi menor que a utilizada pelo grupo R (0 mg [0-0] versus 3 mg [2-4,75]; $p < 0,001$) e pelo grupo M (0 mg [0-0] versus 2 mg [0-4]; $p < 0,001$). O grupo L consumiu menos morfina que o grupo R (0 mg [0-2] vs 3 mg [2-4,75]; $p = 0,003$) (Tabela 2).

Desfecho secundário: analgésicos comuns

Sobre a necessidade do uso de dipirona no pós-operatório, as pacientes do grupo L e LM consumiram menor quantidade e o grupo M, maior quantidade, diferenças apontadas pela análise post hoc (L 750 mg [0-2000] versus M 2000 mg [2000-2000], $p < 0,001$ e LM 1000 mg [250-1000] versus M 2000 mg [2000-2000], $p < 0,001$). Paralelamente, um menor número de pacientes do grupo L recebeu dipirona e quase a totalidade das pacientes do grupo M a recebeu (L 53,3% versus M 96,6%; OR 25,37; IC95 3,05 a 211,1; $p = 0,003$) (Tabela 2). As pacientes que receberam lidocaína, associada ou não ao magnésio, demoraram mais tempo para solicitar o primeiro analgésico, dipirona ($p < 0,001$). A análise *post hoc* revelou que as pacientes do grupo L tiveram maior tempo de analgesia em comparação às dos outros grupos (grupo L vs R: IC95 143,2 a 455,3; $p < 0,001$; grupo L vs M: IC95 175,3 a 468,2; $p < 0,001$; grupo L vs LM: IC95 80,3 a 389,3; $p = 0,001$) (Tabela 2).

As pacientes que receberam remifentanil solicitaram o segundo analgésico (morfina) mais precocemente, em média 31 minutos após a dipirona, e as pacientes do grupo L, M e LM após 241 min, 265 min e 165 min, respectivamente ($p < 0,001$), valores estes confirmados pela análise post hoc (grupo R vs L: IC95 33,4 a 385,2; $p = 0,012$; grupo R vs M: IC95 89,3 a 378; $p < 0,001$). Exceção foi observada na relação entre grupos R e LM, pois o

pequeno número de pacientes do grupo LM que solicitou morfina como segundo analgésico prejudicou a comparação (Tabela 2).

Tabela 2 – Dados de consumo analgésico no pós-operatório

	Grupo R (n=30)	Grupo L (n=30)	Grupo M (n=30)	Grupo LM (n=30)	Valor p
Dipirona n (%)	23 (76,6)	16 (53,3)	29 (96,6)	22 (73,3)	0,002* [!]
Mediana mg [IIQ]	1000 [0-2000]	750 [0-2000]	2000 [2000-2000]	1000 [250-1000]	<0,001* [@]
Tempo para 1 ^o analgésico (min)	195,7 (111,4)	495 (350,7)	173,3 (97,6)	260,2 (93,6)	<0,001* [#]
Morfina n (%)	23 (76,6)	11 (36,7)	21 (70)	2 (6,7)	<0,001* [§]
Mediana mg [IIQ]	3 [2-4,75]	0 [0-2]	2 [0-4]	0 [0-0]	<0,001* [%]
Tempo para 2 ^o analgésico (min)	31,6 (38,6)	241 (311,1)	265,2 (181,1)	165 (148,5)	<0,001* ^{&}

As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em média e desvio padrão. As variáveis contínuas com distribuição não normal foram expressas em mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram expressas em número absoluto e percentagem.

* p<0,05 foi considerado significativo.

Dipirona:

[!] Análise post hoc: grupo L vs M: OR 25,37, IC95 3,05 a 211,1; p=0,003.

[@] Análise post hoc: grupo M vs L: p<0,001; grupo M vs LM: p<0,001.

[#] Análise post hoc: grupo L vs R IC95 143,2 a 455,3, p<0,001; grupo L vs M IC95 175,3 a 468,2; p<0,001; grupo L vs LM IC95 80,3 a 389,3; p=0,001;

Morfina:

[§] Análise post hoc: grupo R vs L OR 5,67, IC95 1,84 a 17,49; p=0,003; grupo R vs LM OR 46,0, IC95 8,69 a 243,25; p<0,001; grupo M vs LM OR 32,66, IC95 6,37 a 167,27; p<0,001.

[%] Análise post hoc: grupo L vs LM p<0,001; grupo LM vs R p<0,001; grupo L vs R p=0,003.

[&] Análise post hoc: grupo R vs L IC95 33,4 a 385,2, p=0,012; grupo R vs M IC95 89,3 a 378; p<0,001.

Desfecho secundário: opioide intraoperatório

As pacientes dos grupos M e L consumiram mais alfentanil no intraoperatório e as pacientes dos grupos LM e R consumiram menos ($p < 0,001$). A análise *post hoc* confirmou a diferença entre os grupos M e R ($1005 \pm 777,8 \mu\text{g}$ versus $261,6 \pm 462,6 \mu\text{g}$; IC95 313,8 a 1172,86; $p < 0,001$), grupos L e LM ($688,3 \pm 811,5 \mu\text{g}$ versus $150 \pm 242,1 \mu\text{g}$; IC95 108,8 a 967,86; $p = 0,006$) e grupos M e LM ($1005 \pm 777,8 \mu\text{g}$ versus $150 \pm 242,1 \mu\text{g}$; IC95 425,47 a 1284,52; $p < 0,001$) (Tabela 3).

Desfecho secundário: consumo de vasopressores e incidência de hipotensão

Foi observado maior consumo de vasopressores e maior prevalência de hipotensão arterial nos grupos LM e R, e menor nos grupos L e M ($p = 0,002$). A análise entre os pares de grupos confirmou essa diferença (L 23,3% versus LM 66,6%; OR 6,57; IC95 2,10 a 20,47; $p < 0,001$ e M 26,6% versus LM 66,6%; OR 5,50; IC95 1,81 a 16,68; $p = 0,003$). Não houve diferença no consumo de vasopressores ou na prevalência de hipotensão arterial entre as pacientes que receberam remifentanil ou a associação lidocaína e magnésio. As pacientes que receberam somente lidocaína ou somente sulfato de magnésio apresentaram maior incidência de hipertensão ($p = 0,034$), porém a análise *post hoc* não evidenciou a diferença (Tabela 3).

Tabela 3 – Dados intraoperatórios

	Grupo R (n=30)	Grupo L (n=30)	Grupo M (n=30)	Grupo LM (n=30)	Valor p
Tempo de cirurgia (min)	206,2 (94,5)	210,0 (82,0)	171,6 (79,3)	152,0 (51,1)	0,012*%
Efedrina n (%)	14 (46,6)	7 (23,3)	8 (26,6)	20 (66,6)	0,002*#
Atropina n (%)	0	0	0	0	-
Alfentanil (mcg)	261,6 (462,6)	688,3 (811,5)	1005,0 (777,8)	150,0 (242,1)	<0,001*§
Hipotensão n (%)	14 (46,6)	7 (23,3)	8 (26,6)	20 (66,6)	0,002*#
Hipertensão n (%)	6 (20)	11 (36,6)	13 (43,3)	4 (13,3)	0,034*@
Taquicardia n (%)	0	3 (10)	2 (6,6)	0	0,131
Bradycardia n (%)	0	0	0	0	-

As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em média e desvio padrão. As variáveis categóricas foram expressas em número absoluto e percentagem.

* $p < 0.05$ foi considerado significativo.

Tempo de cirurgia:

% Análise post hoc: grupo L vs LM: IC95 3,58 a 112,27; $p = 0,030$

Efedrina e hipotensão:

Análise post hoc: grupo L vs LM: OR 6,57; IC95 2,10 a 20,47; $p = 0,001$; grupo M vs LM: OR 5,50; IC95 1,81 a 16,68; $p = 0,003$.

Alfentanil:

§ Análise post hoc: grupo M vs R: IC95 313,8 a 1172,86, $p < 0,001$; grupo L vs LM: IC95 108,8 a 967,86; $p = 0,006$; grupo M vs LM: IC95 425,47 a 1284,52, $p < 0,001$.

Hipertensão:

@ Análise post hoc não evidenciou diferenças.

Desfecho secundário: pressão arterial e frequência cardíaca

A figura 2 demonstra o comportamento da PAM no intraoperatório. A ASC da PAM ao longo do tempo foi menor nos grupos R e LM ($p=0,006$), com diferença predominante entre os grupos R ($91,4 \pm 10,1$ unidades/h) versus L ($99 \pm 9,2$ unidades/h), ($p=0,009$) e os grupos R ($91,4 \pm 10,1$ unidades/h) versus M ($97,8 \pm 7,5$ unidades/h), ($p=0,042$). A ASCip também foi menor nos grupos R e LM ($p=0,007$), com diferença predominante entre os grupos L ($0,24 [0 - 2,2]$) versus M ($3,2 [0,55 - 6,6]$), ($p=0,007$). A figura 3 representa o comportamento da FC no intraoperatório. A ASC da FC em função do tempo foi menor nos grupos R e LM ($p=0,009$) com diferença predominante entre os grupos R ($70,7 \pm 11,4$ unidades/h) versus L ($77,7 \pm 10$ unidades/h), ($p=0,037$) e grupos L ($77,7 \pm 10$ unidades/h) versus LM ($70,4 \pm 9,4$ unidades/h), ($p=0,024$). A ASCip não apontou diferenças na frequência cardíaca.

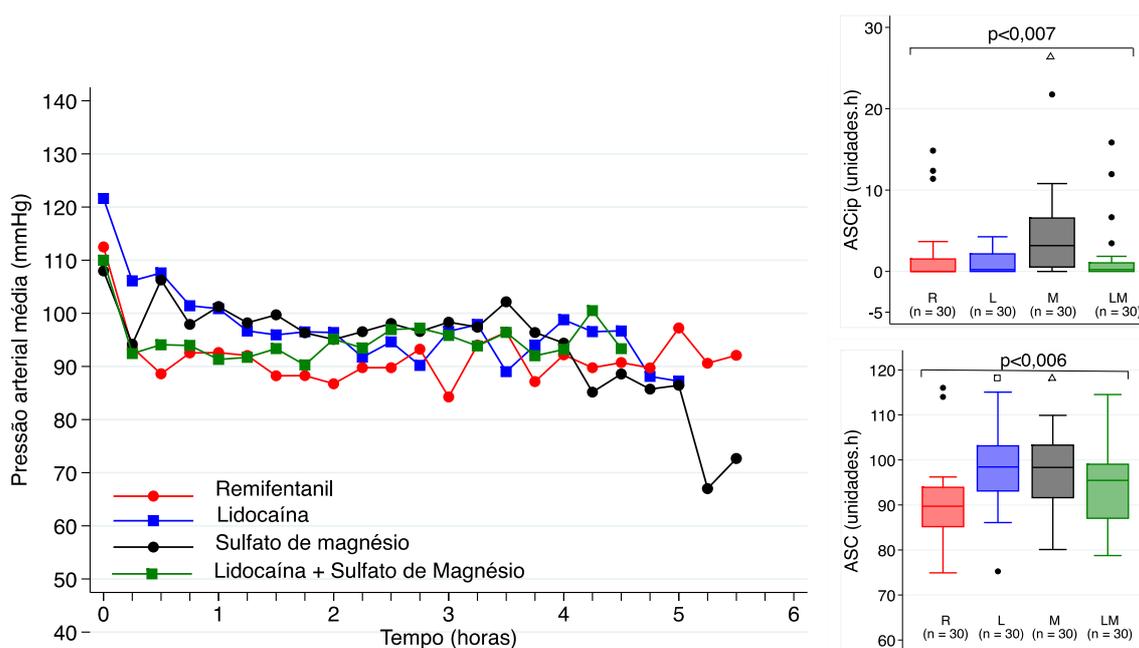


Figure 2 – Variação da pressão arterial média, a área sob a curva (ASC) e área sob a curva incremental positiva (ASCip) em função do tempo no intraoperatório. * $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Análise post hoc da ASC: grupo R $91,4 \pm 10,1$ unidades.h versus L $99 \pm 9,2$ unidades.h, $p=0,009$; D grupo R $91,4 \pm 10,1$ unidades.h versus M $97,8 \pm 7,5$ unidades.h, $p=0,042$
Análise post hoc da AUCip: grupo L $0,24 [0-2,2]$ unidades.h versus M $3,2 [0,55-6,6]$ unidades.h, $p=0,007$

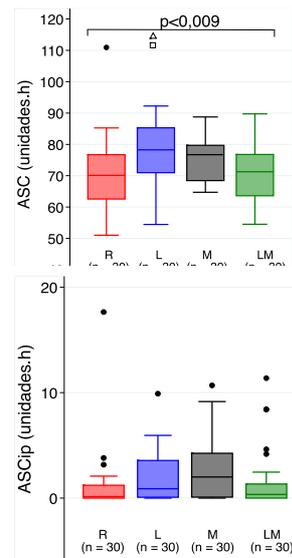
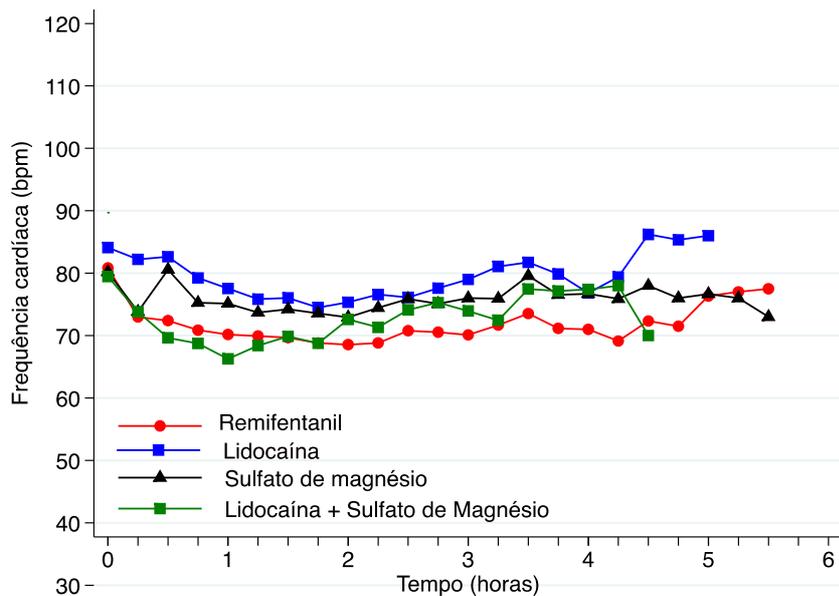


Figura 3 – Variação da frequência cardíaca, a área sob a curva (ASC) e área sob a curva incremental positiva (ASCip) em função do tempo no intraoperatório. * $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Análise post hoc da ASC: grupo R $70,7 \pm 11,4$ unidades/h versus L $77,7 \pm 10$ unidades/h, $p = 0,037$; grupo L $77,7 \pm 10$ unidades/h versus LM $70,4 \pm 9,4$ unidades/h, $p = 0,024$

Desfecho secundário: dor pós-operatória

Na análise da dor aguda pós-operatória, as pacientes que receberam associação de lidocaína e sulfato de magnésio apresentaram a mediana dos escores da END em repouso bem menores que os outros grupos, em todos os momentos estudados ($p < 0,001$): SRPA (grupo LM 1 [0-2] vs M 4 [2-5], $p < 0,001$; grupo LM 1 [0-2] vs R 4 [3-5], $p < 0,001$; grupo LM 1 [0-2] vs L 3 [2-5], $p < 0,001$); 12 h (grupo LM 0 [0-1] vs M 2 [1-3], $p < 0,001$; grupo LM 0 [0-1] vs R 2 [1-3], $p < 0,001$; grupo LM 0 [0-1] vs L 1 [0-4], $p = 0,035$), e 24 h (grupo LM 0 [0-0] vs M 1 [0-2], $p < 0,001$; grupo LM 0 [0-0] vs R 1 [1-2], $p < 0,001$; grupo LM 0 [0-0] vs L 0 [0-2], $p = 0,013$) (Figura 4). Novamente, as pacientes que receberam associação de lidocaína e sulfato de magnésio apresentaram a mediana dos escores da EVD em repouso bem menores que os outros grupos, em todos os momentos estudados ($p < 0,001$): SRPA (grupo LM 1 [0-1] vs M 2 [1-2], $p < 0,001$; grupo LM 1 [0-1] vs R 2 [1-2], $p < 0,001$; grupo LM 1 [0-1] vs L 1 [1-2], $p = 0,003$); 12 h (grupo LM 0 [0-0] vs M 1 [0-1], $p < 0,001$; grupo LM 1 [0-1] vs R 1 [1-1], $p < 0,001$; grupo LM 1 [0-1] vs L 1 [0-2], $p = 0,002$), e 24 h (grupo LM 0 [0-0] vs M 0 [0-1], $p = 0,007$; grupo LM 0 [0-0] vs R 1 [1-1], $p < 0,001$; grupo LM 0 [0-0] vs L 0 [0-1], $p = 0,009$) A análise *post hoc* identificou ainda que, no momento 24 h, as pacientes dos grupos L e M apresentaram menores escores de dor que as pacientes do grupo R (grupo L 0 [0-1] vs R 1 [1-1]; $p = 0,002$; grupo M 0 [0-1] vs R 1 [1-1]; $p = 0,021$) (Figura 5).

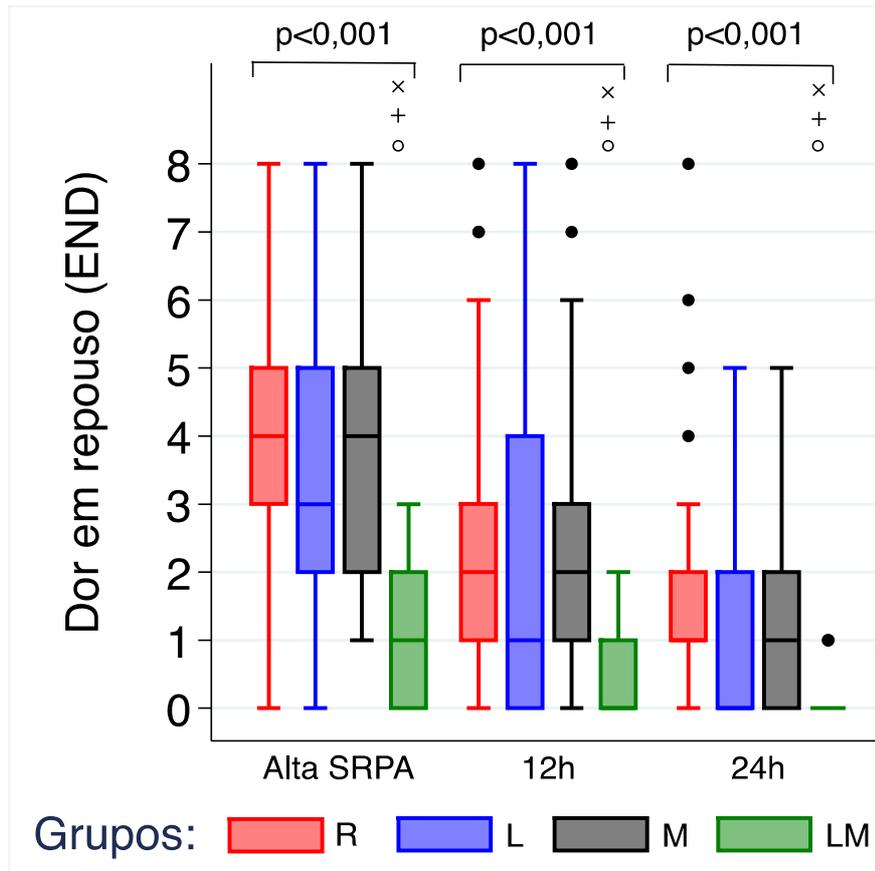


Figura 4 – Escala Numérica de Dor (END) em Repouso

Momento SRPA: x grupo LM 1 [0-2] vs M 4 [2-5] $p<0,001$; + grupo LM 1 [0-2] vs R 4 [3-5] $p<0,001$;

° grupo LM 1 [0-2] vs L 3 [2-5] $p<0,001$

Momento 12h: x grupo LM 0 [0-1] vs M 2 [1-3] $p<0,001$; + grupo LM 0 [0-1] vs R 2 [1-3] $p<0,001$;

° grupo LM 0 [0-1] vs L 1 [0-4] $p=0,035$

Momento 24h: x grupo LM 0 [0-0] vs M 1 [0-2] $p<0,001$; + grupo LM 0 [0-0] vs R 1 [1-2] $p<0,001$;

° grupo LM 0 [0-0] vs L 0 [0-2] $p=0,013$

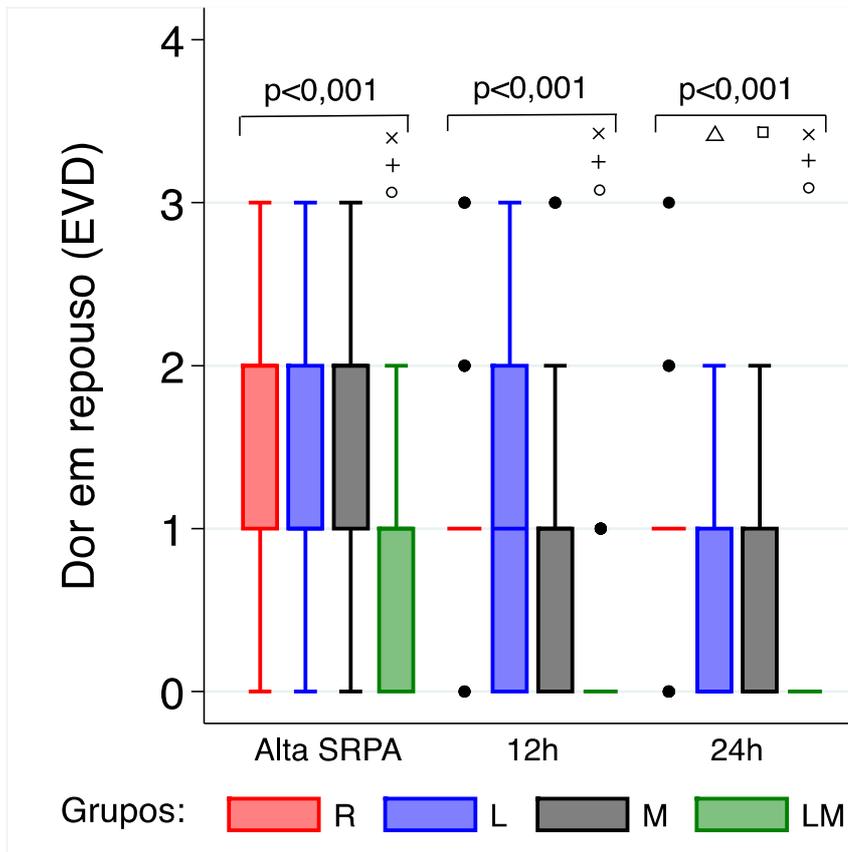


Figura 5 – Escala Verbal de Dor (EVD) em Repouso

Momento SRPA: x grupo LM 1 [0-1] vs M 2 [1-2] $p < 0,001$; + grupo LM 1 [0-1] vs R 2 [1-2] $p < 0,001$;

° grupo LM 1 [0-1] vs L 1 [1-2] $p = 0,003$

Momento 12 h: x grupo LM 0 [0-0] vs M 1 [0-1] $p < 0,001$; + grupo LM 1 [0-1] vs R 1 [1-1] $p < 0,001$;

° grupo LM 1 [0-1] vs L 1 [0-2] $p = 0,002$

Momento 24 h: x grupo LM 0 [0-0] vs M 0 [0-1] $p = 0,007$; + grupo LM 0 [0-0] vs R 1 [1-1] $p < 0,001$;

° grupo LM 0 [0-0] vs L 0 [0-1] $p = 0,009$; Δ grupo L 0 [0-1] vs R 1 [1-1] $p = 0,002$; □ grupo M 0 [0-1]

vs R 1 [1-1] $p = 0,021$

Segurança

As pacientes que receberam remifentanil apresentaram maior incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios (NVPO) e de consumo de antiemético (33,3%). Os demais grupos apresentaram menor incidência de NVPO e de necessidade de antiemético, variando de 3,3 a 10%; $p=0,002$). As pacientes do grupo R consumiram mais ondansetrona que as pacientes dos outros três grupos nas primeiras 24h (grupo R 0 mg [0-4] versus L 0 mg [0-0]; $p=0,041$; grupo R 0 mg [0-4] versus M 0 mg [0-0]; $p=0,004$; grupo R 0 mg [0-4] versus LM 0 mg [0-0]; $p=0,017$) (Tabela 4).

Desfecho secundário: tempo de permanência na SRPA e hospitalar

As pacientes do grupo L e LM permaneceram menos tempo na SRPA, porém essa diferença não foi significativa. As pacientes do grupo L apresentaram menor tempo de permanência hospitalar ($p<0,001$) em comparação a todos os outros grupos (grupo L vs R IC95 0,011 a 24,12; $p=0,050$; grupo L vs M IC95 11,21 a 35,3; $p<0,001$; grupo L vs LM IC95 3,77 a 27,9; $p=0,004$) (Tabela 4).

Tabela 4 – Dados pós-operatórios

	Grupo R (n=30)	Grupo L (n=30)	Grupo M (n=30)	Grupo LM (n=30)	Valor p
Ondansetrona n (%)	10 (33,3)	3 (10)	1 (3,3)	2 (6,6)	0,002* [†]
Mediana mg [IIQ]	0 [0-4]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0,003* [@]
Náuseas n (%)	12 (40)	5 (16,6)	3 (10)	3 (10)	0,008* [†]
Náuseas e Vômitos n (%)	10 (33,3)	3 (10)	1 (3,3)	2 (6,6)	0,002* [†]
Tempo de permanência na SRPA (min)	138 ± 50,8	124,3 ± 51,8	142,1 ± 38	122 ± 36,7	0,284
Tempo de permanência hospitalar (h)	78,4 ± 20,7	66,3 ± 24,7	89,6 ± 9,2	82,2 ± 9,3	<0,001* [#]

As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em média e desvio padrão. As variáveis contínuas com distribuição não normal foram expressas em mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram expressas em número absoluto e porcentagem.

*p<0.05 foi considerado significativo.

Ondansetron e NVPO:

[†] Análise post hoc não evidenciou diferença.

[@] Análise post hoc: grupo M vs R p=0,004; grupo R vs LM: p=0,017; grupo R vs L: p=0,041.

Tempo de permanência hospitalar:

[#] Análise post hoc: grupo L vs R IC95 0,011 a 24,12; p=0,050; grupo L vs M IC95 11,21 a 35,3; p<0,001; grupo L vs LM IC95 3,77 a 27,9; p=0,004.

Discussão

Discussão

Este estudo evidenciou o significativo potencial antinociceptivo da associação da lidocaína e sulfato de magnésio como adjuvante da anestesia geral. Esta associação resultou em importante redução nos escores de dor e no consumo de opioides no período perioperatório, resultados melhores que os obtidos quando os mesmos agentes foram usados isoladamente.

A lesão tecidual provocada pelo trauma cirúrgico desencadeia a geração de um estímulo nociceptivo e reação inflamatória, acompanhado pelo aumento da produção de citocinas inflamatórias, que podem induzir a sensibilização periférica e central, resultando desde dor até hiperalgesia. Diversos ensaios clínicos utilizam a lidocaína ou o sulfato de magnésio como parte de uma estratégia para este controle e, conseqüentemente, no manejo da dor perioperatória.³³⁻³⁵ No entanto, alguns estudos falharam em demonstrar a eficácia do uso isolado da lidocaína ou do sulfato de magnésio.³⁶⁻⁴⁰ Por isso, foi decidido associar lidocaína e sulfato de magnésio como adjuvantes, esperando-se efeito sinérgico. Não há trabalhos na literatura que estudem esta associação como adjuvante da anestesia geral. Neste estudo, observou-se que as pacientes que receberam tal associação apresentaram melhor efeito analgésico, com menores escores de dor em todos os tempos estudados e consumiram menos opioide, tanto no intra como no pós-operatório. Em tese, a ação conjunta do bloqueio dos canais de sódio e o bloqueio mais intenso sobre os receptores NMDA teriam efeito mais acentuado sobre as fibras sensitivas e sobre as sinapses glutamatérgicas, resultando em sinergismo coordenado.⁴¹

Alguns autores demonstraram que lidocaína por via venosa (em concentração plasmática menor que 5µg/ml) atenua a dor após procedimentos, sem interferir na condução nervosa normal, com baixa incidência de eventos adversos.⁴²⁻⁴⁴ A dose ideal de lidocaína para maior eficácia no tratamento da dor aguda pós-operatória ainda não foi identificada, provavelmente porque os padrões de sensibilização central e periférica são diferentes entre os vários tipos e sítios de cirurgia.⁴⁵ Atualmente, a literatura sugere dose ampla para uso perioperatório (1 a 5 mg.kg⁻¹.h⁻¹)³⁸; no entanto, segundo o apoio de outros estudos, decidimos por testar dose intermediária, com lidocaína por via venosa a 2 mg.kg⁻¹ na indução anestésica, seguida de infusão contínua de 3 mg.kg⁻¹.h⁻¹

até o final da cirurgia, uma vez que em alguns estudos com doses menores falharam.^{36-38,40,46}

O uso da lidocaína no modo isolado resultou em menor consumo do primeiro analgésico (dipirona) e tempo mais prolongado para sua solicitação, e na menor taxa de pacientes o necessitaram. Este grupo apresentou também menor consumo e tempo maior para solicitar o segundo analgésico (morfina), bem como menor incidência de pacientes que o necessitou, mas somente em comparação às pacientes que receberam remifentanil. Após 24 horas de pós-operatório, houve redução dos escores de dor neste grupo em comparação com as pacientes que receberam remifentanil. Em oposição parcial aos nossos resultados, um estudo em mastectomias sob anestesia geral balanceada que utilizou lidocaína na dose de 1,5 mg.kg⁻¹ mais 2 mg.kg⁻¹.h⁻¹ não obteve redução nos escores de dor ou no consumo de morfina no pós-operatório. Os autores atribuem esta falha à relação entre dose e tipo de cirurgia, apontando que a eficácia seria maior em cirurgias com componente inflamatório mais significativo, como cirurgias abdominais.⁴⁰ Outro estudo em mastectomias comparou isoladamente lidocaína (2 mg.kg⁻¹ + 2 mg.kg⁻¹.h⁻¹), sulfato de magnésio (20 mg.kg⁻¹ + 20 mg.kg⁻¹.h⁻¹) e placebo, e observou que a lidocaína obteve melhores escores do *Quality of Recovery 40 Survey* - *QoR40* (que inclui dor), mas não obteve redução no consumo de opioides.⁴⁷ Nossos resultados se encaixam parcialmente em ambos os estudos; acreditamos que a dose maior de lidocaína aqui empregada resultou em melhor efeito analgésico, principalmente devido ao componente de dor neuropática após mastectomia.¹⁵ Uma metanálise composta por quatro estudos exclusivamente em mastectomias também não demonstrou benefícios. As doses dos estudos variavam em torno de 1,5 mg.kg⁻¹ mais 1,5-2 mg.kg⁻¹.h⁻¹.⁴⁸

Uma metanálise que integrou 29 estudos e 1754 pacientes em cirurgias do tipo colecistectomia, colectomia, histerectomia, prostatectomia e cirurgia cardíaca, observou redução significativa dos escores de dor e consumo de morfina com o uso isolado da lidocaína por via sistêmica. As doses variaram entre 1,5 e 2 mg.kg⁻¹.h⁻¹. Os achados corroboram com a teoria de que cirurgias com componente de dor somático conseguem alcançar efeito antinoceptivo com doses menores.⁴⁹

Os mecanismos da analgesia envolvem o bloqueio da transmissão neuronal no local da lesão, atenuando a resposta neurogênica e atividade anti-inflamatória sistêmica. Além de atuar sobre os canais de sódio, especialmente a isoforma Nav1.7 presente nos nociceptores inflamados, também age sobre os receptores acoplados a proteína G, NMDA e canais iônicos, interferindo na condução do impulso excitatório de neurônios centrais e periféricos, e sobre resposta imunológica. A lidocaína sistêmica mostrou-se capaz de atenuar a liberação de citocinas inflamatórias tanto *in vitro* quanto *in vivo*, mediadores capazes de ativar nociceptores, que facilitam a transmissão dolorosa e as alterações inflamatórias periféricas e, conseqüentemente, o quadro de hiperalgesia.^{34,50,51} Esses efeitos protetores podem persistir mesmo após a diminuição dos seus níveis plasmáticos.⁵²

O sulfato de magnésio (MgSO₄) é o quarto íon mais abundante no corpo humano e serve como cofator para diversas reações enzimáticas.⁵³ Sendo um inibidor não competitivo dos canais cálcio voltagem dependente, ele funciona como um antagonista endógeno do cálcio, prejudicando sua recepção e biodisponibilidade. Como adjuvante, ele apresenta variação importante em sua posologia, de 30 a 50 mg.kg⁻¹, seguido de 6 a 20 mg.kg⁻¹.h⁻¹.⁵⁴ Utilizamos dose de 50 mg.kg⁻¹ na indução anestésica e manutenção com 15 mg.kg⁻¹.h⁻¹, com base em estudos anteriores.^{39,55,56}

Alguns estudos demonstraram a efetividade do magnésio como adjuvante da anestesia geral, resultando em menores escores de dor e menor necessidade de analgésicos opioides; porém outras foram incapazes de mostrar qualquer melhoria.^{39,57} Um estudo que comparou placebo e sulfato de magnésio para mastectomias sob anestesia geral, com as mesmas doses que nosso estudo, observou redução nos escores de dor e menor consumo de opioide.⁵⁸ Kim et al, que utilizaram dose menor na indução e maior na manutenção (20 mg.kg⁻¹ seguida de 20 mg.kg⁻¹.h⁻¹), observaram redução nos escores de dor em dois dos três tempos estudados, porém sem redução no consumo de opioides ou no questionário QoR-40.⁴⁷ Em nosso estudo, as pacientes que receberam isoladamente sulfato de magnésio consumiram mais opioide no intra e pós-operatório quando comparados a lidocaína isoladamente ou associada a ela; no entanto, não houve diferença quando comparada ao remifentanil. Os escores de dor foram semelhantes entre sulfato de magnésio e lidocaína, porém menores

que o remifentanil, mas somente após 24 horas de pós-operatório. Em nosso estudo, quando o comparamos com a técnica preconizada à base de opioides, acompanha os resultados da literatura; só falha na comparação com a lidocaína, da mesma forma que o estudo de Kim et al. Falha também quando comparado com a associação com a lidocaína, pois sabidamente o efeito sinérgico resulta em importante ação antinociceptiva, conforme demonstramos.

O magnésio, além de exercer efeitos modulatórios sobre os canais de cálcio com efeitos depressores no sistema nervoso central, atua como antagonista dos receptores do glutamato (NMDA) e inibe a liberação de catecolaminas. Atua também em canais iônicos influenciando o potencial de membrana. Seu efeito antinociceptivo resulta da ação integrada nesses sistemas, prevenindo o fenômeno de sensibilização central, e, secundariamente, a hiperalgesia.^{30,53,54}

A inibição de receptores NMDA é um mecanismo analgésico comum de lidocaína e magnésio. Outro efeito antinociceptivo comum inclui a inibição do influxo iônico, como sódio, potássio e cálcio, o que resulta na atenuação do potencial de ação das vias ascendentes excitatórias. As propriedades anti-inflamatórias da lidocaína sistêmica são bem conhecidas na literatura, e evidências da capacidade de reduzir citocinas inflamatórias pelo sulfato de magnésio foram demonstradas, o que sugere mais um efeito compartilhado entre elas. Além disso, o efeito inibitório da liberação de catecolamina pelo sulfato de magnésio e a inibição dos transportadores de glicina pelos metabólitos da lidocaína, e sua maior biodisponibilidade sináptica, podem resultar em analgesia profunda, como observado em nosso estudo.^{29,30,52,59}

Náuseas e vômitos pós-operatórios são uma complicação importante que podem dificultar a recuperação da anestesia. Os pacientes frequentemente classificam NVPO como pior que a dor pós-operatória, fenômeno que pode retardar a alta da SRPA.⁶⁰ As pacientes que receberam remifentanil apresentaram maior incidência de náuseas, vômitos e consumo de antieméticos. A infusão de lidocaína encurta a duração de íleo parálítico pós-operatório e diminui a incidência de NVPO em 10 a 20%. O efeito poupador opioide da lidocaína e do magnésio pode ser responsável por essa baixa incidência; porém estudos relatando redução no consumo de opioide, mas sem redução na NVPO, sugerem outros mecanismos possíveis.⁵² A dexametasona é capaz de produzir

analgesia eficaz pós-operatória, tem efeito poupador de opioides e reduz a incidência de NVPO e, portanto, tornou-se o protocolo no nosso departamento.^{61,62} Previmos maiores escores de dor e NVPO no grupo remifentanil; portanto, mantivemos nosso protocolo para melhor conforto do paciente.

As pacientes da associação lidocaína e magnésio apresentaram maior incidência de hipotensão arterial (66.6%) quando comparadas com aquelas que receberam lidocaína (23.3%) e magnésio (26.6%) isoladamente; no entanto, não houve diferença na comparação com o remifentanil (46.6%). Espera-se esse efeito com o uso dos fármacos do estudo. A hipotensão intraoperatória (HIO) é um efeito colateral comum da anestesia geral e sua incidência varia de 5 a 99%.⁶³ Nossa incidência acompanha a literatura, e todas as pacientes foram devidamente tratadas com vasopressor. Além disso, a hipotensão controlada, em pacientes selecionados, pode ser desejada em alguns procedimentos visando reduzir sangramento e melhorar a visualização do campo cirúrgico.⁶⁴ Não foi escopo do nosso estudo, porém em mastectomias podemos utilizar este benefício. Os dados da área sob a curva da PAM indicam que a técnica é possível e mais evidente quando são utilizados os fármacos remifentanil e lidocaína associada ao sulfato de magnésio.

Por fim, as pacientes que receberam lidocaína permaneceram menos tempo internadas. Horroeder et al observaram que, em cirurgias colorretais sob baixas doses de lidocaína, apesar da falha na redução na escala de dor, os pacientes apresentaram redução nos níveis de interleucinas e no tempo de internação hospitalar.⁶⁵ Da mesma forma, Kang et al, em gastrectomias, e Kaba et al, em colectomias, observaram redução no tempo de internação hospitalar.^{66,67} Os três defendem que o retorno da função intestinal mais rápida, associada à redução no consumo de opioides, no primeiro e segundo caso, e redução nas escalas de dor, no terceiro caso, promoveram a recuperação mais rápida e favorável, demonstrando o impacto da administração sistêmica da lidocaína em cirurgias abdominais. Terkawi et al, em mastectomias, não observaram redução no consumo de opioide, na escala de dor ou tempo de permanência hospitalar.⁴⁰ Em nosso estudo, somente as pacientes sob infusão de lidocaína obtiveram estes resultados, talvez pelas doses maiores utilizadas. Apesar dos indicadores pós-operatórios serem mais favoráveis, a associação

lidocaína e magnésio não promoveu tal redução, talvez pelo número da amostra não ter poder suficiente para detectar essa diferença. Além disso, muitas variáveis confundidoras podem prejudicar esse resultado.

Entendemos que existem algumas limitações para o nosso estudo. A primeira e mais importante foi não avaliar o efeito sobre a atividade inflamatória; infelizmente, em nosso país, o fomento para pesquisa é escasso. Em segundo lugar, não foi determinada a concentração sérica da lidocaína e do MgSO₄ durante a cirurgia. Entretanto, diversas metanálises demonstraram perfis de segurança adequados nas doses estudadas, e não foram observados eventos adversos próprios da toxicidade desses fármacos.^{49,57} Em terceiro lugar, não houve o acompanhamento das pacientes no pós-operatório tardio. A incidência de síndrome dolorosa pós-mastectomia pode ser alta; assim, teria sido útil investigar mais uma possível estratégia para seu controle.⁶⁸ E finalmente, este estudo objetivou estudar estratégias anestésicas que melhor beneficiem pacientes oncológicos; entretanto, não avaliou variáveis oncológicas, como sobrevida livre de doença, pois a anestesia com baixas doses ou livre de opioides parece poder influenciar tais resultados.⁶⁹

Conclusão

Conclusão

O presente estudo observou efeito sinérgico da associação entre lidocaína e sulfato de magnésio na dor perioperatória, tornando esta mais uma estratégia possível no regime multimodal de analgesia. Mais estudos a médio e longo prazo são necessários para melhor avaliar o impacto perioperatório dos adjuvantes venosos não opioides.

Referências

1. Meara JG, Leather AJM, Hagander L, et al. Global Surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. *Lancet*. 2015;386(9993):569-624.
2. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res*. 2017;10:2287-2298.
3. Loeser JD, Treede R-D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *PAIN®*. 2008;137(3):473-477.
4. Alexander JC, Patel B, Joshi GP. Perioperative use of opioids: Current controversies and concerns. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2019;33(3):341-351.
5. Karcioglu O, Topacoglu H, Dikme O, Dikme O. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *Am J Emerg Med*. 2018;36(4):707-714.
6. Reading AE. A comparison of the McGill Pain Questionnaire in chronic and acute pain. *Pain*. 1982;13(2):185-192.
7. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(1):149-160.
8. Breivik H. Postoperative pain management: why is it difficult to show that it improves outcome? *Eur J Anaesthesiol*. 1998;15(6):748-751.
9. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet*. 1999;353(9169):2051-2058.
10. Joshi GP, Ogunnaike BO. Consequences of inadequate postoperative

pain relief and chronic persistent postoperative pain. *Anesthesiol Clin North Am.* 2005;23(1):21-36.

11. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth.* 1997;78(5):606-617.

12. Aldecoa C, Pico S, Rico J, et al. Post-traumatic stress disorder after surgical ICU admission. *Crit Care.* 2010;14(Suppl 1):P441.

13. McGreevy K, Bottros MM, Raja SN. Preventing Chronic Pain following Acute Pain: Risk Factors, Preventive Strategies, and their Efficacy. *Eur J Pain Suppl.* 2011;5(2):365-372.

14. Montes A, Roca G, Sabate S, et al. Genetic and Clinical Factors Associated with Chronic Postsurgical Pain after Hernia Repair, Hysterectomy, and Thoracotomy: A Two-year Multicenter Cohort Study. *Anesthesiology.* 2015;122(5):1123-1141.

15. Couceiro TC de M, Menezes TC de, Valência MM. Post-mastectomy pain syndrome: the magnitude of the problem. *Revista Brasileira de Anestesiologia.* 2009;59(3):358-365.

16. VanDenKerkhof EG, Hopman WM, Reitsma ML, et al. Chronic pain, healthcare utilization, and quality of life following gastrointestinal surgery. *Can J Anaesth.* 2012;59(7):670-680.

17. Peters ML, Sommer M, de Rijke JM, et al. Somatic and psychologic predictors of long-term unfavorable outcome after surgical intervention. *Ann Surg.* 2007;245(3):487-494.

18. Parsons B, Schaefer C, Mann R, et al. Economic and humanistic burden of post-trauma and post-surgical neuropathic pain among adults in the United States. *J Pain Res.* 2013;6:459-469.
19. Coley KC, Williams BA, DaPos SV, Chen C, Smith RB. Retrospective evaluation of unanticipated admissions and readmissions after same day surgery and associated costs. *J Clin Anesth.* 2002;14(5):349-353.
20. Videira RL da R, Cruz JRS. Remifentanil in the clinical practice. *Revista Brasileira de Anestesiologia.* 2004;54(1):114-128.
21. Egan TD. Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clin Pharmacokinet.* 1995;29(2):80-94.
22. da Cunha Leal P, Clivatti J, Garcia JBS, Sakata RK. Opioid-Induced Hyperalgesia (OIH). *Brazilian Journal of Anesthesiology.* 2010;60(6):639-647.
23. Stromer W, Michaeli K, Sandner-Kiesling A. Perioperative pain therapy in opioid abuse. *European Journal of Anaesthesiology (EJA).* 2013;30(2):55.
24. Leal P da C, Clivatti J, Garcia JBS, Sakata RK. Hiperalgesia induzida por opioides (HIO). *Rev Bras Anesthesiol.* 2010;60(6):643-647.
25. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician.* 2011;14(2):145-161.
26. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg.* 2002;183(6):630-641.
27. Tavares Mendonca F. Systemic Lidocaine for Perioperative Analgesia: A

Literature Review. *Journal of Anesthesia & Intensive Care Medicine*. 2015;1(1).

28. Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology*. 2000;93(3):858-875.

29. Lauretti GR. Mechanisms of analgesia of intravenous lidocaine. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2008;58(3):280-286.

30. Herroeder S, Schönherr ME, De Hert SG, Hollmann MW. Magnesium—Essentials for Anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2011;114(4):971-993.

31. Mendonça FT, de Queiroz LM da GM, Guimarães CCR, Xavier ACD. Effects of lidocaine and magnesium sulfate in attenuating hemodynamic response to tracheal intubation: single-center, prospective, double-blind, randomized study. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*. 2017;67(1):50-56.

32. Miró J, Castarlenas E, Vega R de la, et al. Validity of three rating scales for measuring pain intensity in youths with physical disabilities. *European Journal of Pain*. 2016;20(1):130-137.

33. Kuo CP, Jao SW, Chen KM, 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):640-646.

34. Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, Levinson Y, Bessler H. The Effect of Perioperative Intravenous Lidocaine on Postoperative Pain and Immune Function. *Anesthesia & Analgesia*. 2009;109(5):1464-1469.

35. Albrecht E, Kirkham KR, Liu SS, Brull R. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis. *Anaesthesia*. 2013;68(1):79-90.
36. Dewinter G, Moens P, Fieuws S, Vanaudenaerde B, Van de Velde M, Rex S. Systemic lidocaine fails to improve postoperative morphine consumption, postoperative recovery and quality of life in patients undergoing posterior spinal arthrodesis. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *British Journal of Anaesthesia*. 2017;118(4):576-585.
37. Ho MLJ, Kerr SJ, Stevens J. Intravenous lidocaine infusions for 48 hours in open colorectal surgery: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Korean J Anesthesiol*. 2018;71(1):57-65.
38. Weibel S, Jelting Y, Pace NL, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. Cochrane Anaesthesia, Critical and Emergency Care Group, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. June 2018.
39. Lysakowski C, Dumont L, Czarnetzki C, Tramèr MR. Magnesium as an adjuvant to postoperative analgesia: a systematic review of randomized trials. *Anesth Analg*. 2007;104(6):1532-1539, table of contents.
40. Terkawi AS, Durieux ME, Gottschalk A, Brenin D, Tiourine M. Effect of intravenous lidocaine on postoperative recovery of patients undergoing mastectomy: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Reg Anesth Pain Med*. 2014;39(6):472-477.
41. Ruggiero RN, Bueno-Júnior LS, Ross JB de, et al. Neurotransmissão

glutamatérgica e plasticidade sináptica: aspectos moleculares, clínicos e filogenéticos. *Medicina (Ribeirao Preto Online)*. 2011;44(2):143.

42. McCleane G. Intravenous lidocaine: an outdated or underutilized treatment for pain? *J Palliat Med*. 2007;10(3):798-805.

43. Koppert W, Weigand M, Neumann F, et al. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg*. 2004;98(4):1050-1055, table of contents.

44. Lauwick S, Kim DJ, Michelagnoli G, et al. Intraoperative infusion of lidocaine reduces postoperative fentanyl requirements in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth*. 2008;55(11):754-760.

45. Ashmawi HA, Freire GMG, Ashmawi HA, Freire GMG. Sensibilização periférica e central. *Revista Dor*. 2016;17:31-34.

46. Couceiro TC de M, Lima LC, Burle LMC, et al. Intravenous lidocaine for postmastectomy pain treatment: randomized, blind, placebo controlled clinical trial. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2015;65(3):207-212.

47. Kim MH, Lee KY, Park S, Kim SI, Park HS, Yoo YC. Effects of systemic lidocaine versus magnesium administration on postoperative functional recovery and chronic pain in patients undergoing breast cancer surgery: A prospective, randomized, double-blind, comparative clinical trial. Steyaert A, ed. *PLoS ONE*. 2017;12(3):e0173026.

48. Chang Y-C, Liu C-L, Liu T-P, Yang P-S, Chen M-J, Cheng S-P. Effect of Perioperative Intravenous Lidocaine Infusion on Acute and Chronic Pain after

Breast Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Practice*. 2017;17(3):336-343.

49. Vigneault L, Turgeon AF, Côté D, et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anesth/J Can Anesth*. 2011;58(1):22-37.

50. Chowdhury S, Chanda B. Sodium channels caught in the act. *Science*. 2019;363(6433):1278-1279.

51. Kraychete DC, Calasans MT de A, Valente CML. Citocinas pró-inflamatórias e dor. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2006;46(3):199-206.

52. Dunn LK, Durieux ME. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Anesthesiology*. 2017;126(4):729-737.

53. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *British Journal of Anaesthesia*. 1999;83(2):302-320.

54. Do S-H. Magnesium: a versatile drug for anesthesiologists. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2013;65(1):4.

55. Dubé L, Granry J-C. The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review. *Can J Anaesth*. 2003;50(7):732-746.

56. Seyhan TO, Tugrul M, Sungur MO, et al. Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynaecological surgery. *Br J Anaesth*. 2006;96(2):247-252.

57. Oliveira GSD, Castro-Alves LJ, Khan JH, McCarthy RJ. Perioperative Systemic Magnesium to Minimize Postoperative Pain: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthes.* 2013;119(1):178-190.
58. De Oliveira GS, Bialek J, Fitzgerald P, Kim JYS, McCarthy RJ. Systemic magnesium to improve quality of post-surgical recovery in outpatient segmental mastectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Magnes Res.* 2013;26(4):156-164.
59. Nielsen FH. Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives. *JIR.* 2018;Volume 11:25-34.
60. Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A. Which Clinical Anesthesia Outcomes Are Important to Avoid? The Perspective of Patients. *Anesthesia & Analgesia.* 1999;89(3):652.
61. De Oliveira GS, Almeida MD, Benzon HT, McCarthy RJ. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2011;115(3):575-588.
62. De Oliveira GS, Castro-Alves LJS, Ahmad S, Kendall MC, McCarthy RJ. Dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg.* 2013;116(1):58-74.
63. Bijker JB, van Klei WA, Kappen TH, van Wolfswinkel L, Moons KGM, Kalkman CJ. Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. *Anesthesiology.* 2007;107(2):213-220.
64. Soghomonyan S, Stoicea N, Sandhu GS, Pasternak JJ, Bergese SD. The

Role of Permissive and Induced Hypotension in Current Neuroanesthesia Practice. *Front Surg.* 2017;4.

65. Herroeder S, Pecher S, Schönherr ME, et al. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg.* 2007;246(2):192-200.

66. 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):465-470.

67. Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, et al. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology.* 2007;106(1):11-18; discussion 5-6.

68. Vilholm OJ, Cold S, Rasmussen L, Sindrup SH. The postmastectomy pain syndrome: an epidemiological study on the prevalence of chronic pain after surgery for breast cancer. *British Journal of Cancer.* 2008;99(4):604-610.

69. Lirk P, Rathmell JP. Opioid-free anaesthesia: Con: it is too early to adopt opioid-free anaesthesia today. *European Journal of Anaesthesiology (EJA).* 2019;36(4):250.

Apêndice 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Convidamos a senhora a participar da pesquisa: " **Lidocaína, sulfato de magnésio ou Remifentanil em Infusão Contínua para Mastectomia Oncológica. Estudo Comparativo** "

O nosso objetivo é identificar qual dos dois medicamentos, lidocaína ou remifentanil, proporciona o melhor tratamento da dor durante e depois da cirurgia. Ressaltamos que os dois medicamentos são normalmente usados em qualquer anestesia e, portanto, o uso de um ou de outro não trará riscos à sua saúde.

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

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

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

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

A sua participação será através de um questionário que será realizado pelo médico participante da pesquisa na sala de recuperação pós-anestésica e na enfermaria posteriormente. Informamos que a Senhora pode se recusar a responder qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para a mesma.

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

Se a Senhora tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Dr. Fabrício Mendonça, na instituição do HBDF, telefone: (61) 8229-5565 no horário das 8h as 18h.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidas através do telefone: (61) 3325-4955.

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

Nome / assinatura:

Pesquisador Responsável

Nome e assinatura:

Brasília, ____ de _____ de _____

Apêndice 2

FICHA CLÍNICA – ENSAIO CLINICO

I- Identificação → Código _____ (resultado do sorteio)

Paciente: _____ Idade: _____

DN: _____ numero ses : _____

Diagnóstico: _____ Cirurgia: _____

TELEFONE: _____

II- ANAMNESE/DOENÇAS COEXISTENTES/MEDICAÇÕES EM USO:

III- EXAME FÍSICO:

Tipo Físico/ Estado Nutricional ASA _____

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

	HTc	HGb	PLAQ	Glicemia	Creatinina	UREIA	NA	K	CL	CA
PRÉ- OPERATÓRIO										
Trans op										
Trans op										

VI- MONITORIZACAO

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

VII – VENOCLISE (JELCO 20 COM BOM FLUXO OU JELCO 18)

INSTALACAO DA BOMBA DE INFUSAO COM IDENTIFICACAO

“TRABALHO”, ENTREGUE PELO RESPONSÁVEL PELO SORTEIO.

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

Midazolam 2 a 3 mg + Alfentanil 10/kg mcg + Lidocaina: 2 mg/kg + Propofol 1 a 2 mg/kg + CISATRACURIO 0,1 a 0,15 mg/kg ou Rocuronio 0,6 mg/kg

- CEFAZOLINA 2G
- DEXAMETASONA 8 MG

VII - MANUTENCAO

ALFENTA BOLUS INTERMITENTES (PA E/OU FC ACIMA DE 20% DAS

INICIAIS): _____ + _____ + _____ + _____

Sevo → Máximo 3,0 %

EFEDRINA 10 MG (SE PA ABAIXO DE 20% OU A CRITERIO DO

ANESTESIOLOGISTA OU FC < 50 BPM):

_____ + _____ + _____

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

_____ + _____

VIII - SINAIS HEMODINÂMICOS E FRAÇÃO EXPIRADA DE SEVO

	Hora da indução	15'	30'	45'	1h	1h 15'	1h 30'	1h 45'	2h	2h 15'	2h 30'	2h 45'	3h
SEVO%	_____												
PA													
FC													
SEVO%	3h 15'	3h 30'	3h 45'	4h	4 h 15'	4h 30'	4h 45'	5h	5h 15'	5h 30'	5h 45'	6h	6h 15'
PA													
FC													

IX- Cirurgia – INICIO AS _____ H TERMINO AS _____ H

Tempo Operatório _____

COMPLICAÇÕES TRANSOPERATÓRIAS (DOR, VOMITOS, ALERGIA, ETC)

X – ANALGESIA E ANTI-EMESE POS-OPERATORIA

DIPIRONA 2G + ONDANSETRON 4 MG

XI – REVERSAO DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR

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

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

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

IDENTIFICACAO:

X- Pós operatório

HORA	DIPIRONA (DOSE)	MORFINA (DOSE)	ONDANSETRON (DOSE)

TEMPO DE PERMANENCIA NA SRPA _____

EVD E END (ALTA DA SRPA) _____ / _____

EVD E END (12H APÓS FIM DA CIRURGIA) _____ / _____

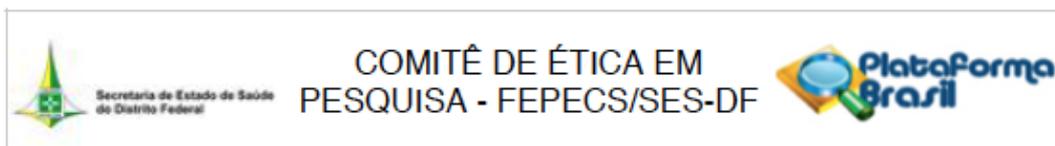
EVD E END (24H APÓS FIM DA CIRURGIA) _____ / _____

]

TEMPO DE PERMANENCIA HOSPITALAR (HORAS) _____

COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

Anexo 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: LIDOCAÍNA VERSUS REMIFENTANIL EM INFUSÃO CONTÍNUA PARA MASTECTOMIA ONCOLÓGICA - ESTUDO COMPARATIVO.

Pesquisador: Fabrício Tavares Mendonça

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 19019813.2.0000.5553

Instituição Proponente: DISTRITO FEDERAL SECRETARIA DE SAUDE

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

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 539.129

Data da Relatoria: 24/02/2014

Apresentação do Projeto:

Sem modificações em relação ao parecer nº 525.259

Objetivo da Pesquisa:

Sem modificações em relação ao parecer nº 525.259

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem modificações em relação ao parecer nº 525.259

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem modificações em relação ao parecer nº 525.259

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram anexados o currículo do pesquisador na forma do parecer nº 525.259

Recomendações:

Sem modificações em relação ao parecer nº 525.259

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante dos documentos apresentados resta APROVADO.

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3325-4955

Fax: (33)3325-4955

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com

Anexo 2

 U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

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

Help guide our efforts to [modernize ClinicalTrials.gov](#).
Send us [your comments](#) by March 14, 2020.

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

Save this study

Saved Studies (1)

Effect of Infusion of Lidocaine, Magnesium and Remifentanyl Perioperatively in Patients Undergoing Mastectomy

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

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02309879

Recruitment Status ⓘ : Completed
First Posted ⓘ : December 5, 2014
Last Update Posted ⓘ : August 19, 2015

Sponsor:

Hospital de Base

Information provided by (Responsible Party):

Fabricio Tavares Mendonca, Hospital de Base

Anexo 3

PubMed
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed

Advanced

Click here to try the
New PubMed!

An updated version of PubMed is now available.
Come see the new improvements to the interface!

Format: Abstract ▾ Send to ▾

[Eur J Anaesthesiol](#). 2020 Jan 23. doi: 10.1097/EJA.0000000000001153. [Epub ahead of print]

Synergistic effect of the association between lidocaine and magnesium sulfate on peri-operative pain after mastectomy: A randomised, double-blind trial.

Mendonça FT¹, Pellizzaro D, Grossi BJ, Calvano LA, de Carvalho LSF, Sposito AC.

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND: Recently, the use of venous adjuvants, such as lidocaine and magnesium sulfate, has been gaining ground in multimodal analgesia. However, no study has evaluated the impact a combination of the two drugs.

OBJECTIVES: To evaluate the efficacy of venous adjuvants in reducing opioid consumption and pain scores after mastectomy.

DESIGN: Prospective, double-blind, parallel-group, noninferiority clinical trial with a 1:1:1:1 allocation ratio.

SETTING: Hospital de Base do Distrito Federal, Brasilia, Federal District, Brazil from November 2014 to December 2017.

PATIENTS: One-hundred and ninety-eight patients were electively scheduled for mastectomy. Seventy-eight were excluded.

INTERVENTIONS: Intra-operative infusions of remifentanyl (0.1 µg/kg/min), lidocaine (3mg/kg), magnesium sulfate (50mg/kg+15mg/kg) or lidocaine with magnesium sulfate were used. All patients received standard general anaesthesia.

MAIN OUTCOME MEASURES: Peri-operative opioid consumption and pain scores.

RESULTS: The patients who received both lidocaine and magnesium sulfate group (n=30) consumed less alfentanil during surgery (P<0.001) and less dipyrone (P<0.001) and morphine (P<0.001) in the postoperative period. Only two patients (6.7%) in the lidocaine and magnesium sulfate group needed morphine (P<0.001). These requirements were significantly lower when compared with patients who received remifentanyl (n=30; 76.6%) and magnesium sulfate (n=30; 70%; odds ratio 46.0, 95% confidence interval 8.69 to 243.25, P<0.001, and odds ratio 32.66, 95% confidence interval 6.37 to 167.27, P<0.001, respectively). The patients of the lidocaine and magnesium sulfate group had lower pain scores in the first 24h postoperatively using the numerical rating scale and verbal rating scale at discharge from the postanesthesia care unit (P<0.001), after 12h (P<0.001) and after 24h (P<0.001) when compared with the other three groups.

CONCLUSION: Our findings suggest a synergistic effect of the use of both lidocaine and magnesium in peri-operative pain. This may be another potential strategy in the multimodal analgesia regimen.

TRIAL REGISTRATION: ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT02309879](#).

PMID: 31977625 DOI: [10.1097/EJA.0000000000001153](#)