

CÉSAR FREIRE DE MELO VASCONCELOS



**UTILIZAÇÃO DO ADESIVO DE NICOTINA COMO AUXILIAR NO
CONTROLE DA DOR NO PÓS-OPERATÓRIO DE PACIENTES
SUBMETIDOS A COLECISTECTOMIA VIDEOLAPAROSCÓPICA**

**Recife-PE
2018**



Universidade Federal de Pernambuco

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

CÉSAR FREIRE DE MELO VASCONCELOS

Utilização do Adesivo de Nicotina como auxiliar no controle da Dor no Pós-Operatório de pacientes submetidos a Colecistectomia Videolaparoscópica

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Orientador

Euclides Dias Martins Filho

Prof. Adjunto do Depto. de Cirurgia, CCS-UFPE

Coorientador

Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

Prof. Titular do Depto de Cirurgia, CCS-UFPE

Recife-PE
2018

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4 1010

V331u Vasconcelos, César Freire de Melo.
Utilização do adesivo de nicotina como auxiliar no controle da dor no
pós-operatório de pacientes submetidos a colecistectomia
videolaparoscópica / César Freire de Melo Vasconcelos. – 2018.
84 f.: il.; tab.; quad.; 30 cm.

Orientador: Euclides Dias Martins Filho.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco,
CCS, Programa de Pós-graduação em Cirurgia. Recife, 2016.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Nicotina. 2. Colecistectomia. 3. Adesivo transdermico. 4. Dor Pós-Operatória. 5. Medição da dor. I. Martins Filho, Euclides Dias (Orientador). II. Título.

617.91

CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2018-130)

CÉSAR FREIRE DE MELO VASCONCELOS

**Utilização do Adesivo de Nicotina como auxiliar no controle da Dor
no Pós-Operatório de pacientes submetidos a Colecistectomia
Videolaparoscópica**

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Orientador: **EUCLIDES DIAS MARTINS FILHO**

Dissertação aprovada em: **11/04/2018**

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Euclides Dias Martins Filho - UFPE

Prof. Dr. Flávio Kreimer - UFPE

Profa. Dra. Luciana Teixeira de Siqueira - UFPE

Dedico esta dissertação à minha esposa, **Andrea**, aos meus pais, **Belmiro** e **Rita**, e à minha irmã, Amanda.

AGRADECIMENTOS

Ao **professor Dr. Euclides Dias Martins Filho**, por me orientar nesta dissertação e em outras etapas e atividades da minha vida profissional.

Ao **professor Dr. Álvaro Ferraz**, por me co-orientar nesta dissertação e por compartilhar seus conhecimentos durante a minha residência em cirurgia geral.

Às amigas **Márcia** e **Mércia**, por todas as orientações e o apoio para a construção desta dissertação.

RESUMO

O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos do adesivo de nicotina sobre o controle da dor, ocorrência de náuseas, satisfação dos e suas repercussões hemodinâmicas em cirurgias de colecistectomia VLP. Trata-se de um estudo analítico, do tipo ensaio clínico, prospectivo, randomizado e triplo-cego realizado entre janeiro e julho de 2017. A amostra foi composta de 17 pacientes em pós-operatório de colecistectomia VLP para tratamento de colelitíase. Nove pacientes fizeram uso do adesivo com nicotina, e oito pacientes, do adesivo placebo. As variáveis estudadas no trabalho foram: dor, náusea, satisfação do paciente, pressão arterial, frequência cardíaca, oximetria e resgate de morfina. Levando em consideração os parâmetros dor e náusea, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p > 0.05$). Ainda, a avaliação da medicação de resgate, tanto opioide como procinéticos, também não evidenciou diferença estatística relevante entre os grupos. Dentre os parâmetros hemodinâmicos, só houve diferença estatística nas análises da saturação de oxigênio e da pressão arterial sistólica (PAS) 6 horas após a cirurgia: a média da saturação de oxigênio foi maior no grupo teste (97.89 x 95.88), e a média da PAS foi maior no grupo controle (123.89 x 110.0). Apesar de os níveis de dor terem sido menores para nicotina no intervalo de 24 horas, a ação da nicotina e a necessidade de opioide de resgate no controle da dor não foram estatisticamente significantes entre os grupos e intervalos de tempo estudados. Não houve repercussão clínica nos parâmetros hemodinâmicos.

Palavras-chave: Nicotina. Colecistectomia. Adesivo transdermico. Dor Pós-Operatória. Medição da Dor. Náusea.

ABSTRACT

To analyze the effects of nicotine patch on pain control, nausea occurrence, satisfaction and its hemodynamic repercussions in VLP cholecystectomy surgeries. Analytical, prospective, randomized and tripleblind clinical trial, conducted between January and July 2017. The sample was consisted of 17 patients that had undergone VLP cholecystectomy for cholelithiasis treatment. Nine patients received the nicotine patch, and eight took the placebo patch. The variables studied were pain, nausea, patient satisfaction, blood pressure, heart rate, oximetry and rescue of morphine. Taking into consideration the pain and nausea parameters, there were no significant differences between the groups ($p > 0.05$). Moreover, the evaluation of the rescue medication, both opioid and prokinetic, showed no significant statistical difference between the groups in each evaluation nor between the evaluations in each group. Regarding hemodynamic parameters, the only significant differences were oxygen saturation and systolic blood pressure (SBP) at the 6-hour post-test: the mean oxygen saturation was higher in the test group (97.89 x 95.88), and the mean SBP was higher in the control group (123.89 x 110.0). Although the quantification of pain scores was lower for nicotine within 24 hours, the effects of nicotine and the need of rescue opioids for pain control were not statistically significant between groups and time intervals studied. There was no clinical repercussion on the hemodynamic parameters

Keywords: Nicotine. Cholecystectomy. Transdermal Patch. Pain, Postoperative. Pain Measurement. Nausea.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Fluxograma de coleta de dados	17
Figura 2	Adesivos utilizados na pesquisa	22
Figura 3	Média da mensuração da dor, segundo a avaliação e o grupo	24
Quadro 1	Variáveis dependentes do estudo	27
Quadro 2	Variável independente do estudo	28
Quadro 3	Classificação da pressão arterial	29
Quadro 4	Graus de hipoxemia relacionados à saturação de oxigênio	30
Figura 4	Avaliação de medicação de resgate, segundo o grupo e o tempo	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Mensuração da dor e náusea no pré-operatória	32
Tabela 2	Mensuração da dor e náusea pós-operatória	33
Tabela 3	Mensuração da dor e náusea pós-operatória de pacientes que não utilizaram morfina como medicação resgate (n = 15)	35
Tabela 4	Avaliação da medicação de resgate, segundo o grupo e o tempo	36
Tabela 5	Alterações hemodinâmicas, segundo o grupo e a avaliação	38
Tabela 6	Estatísticas do grau de satisfação dos pacientes, segundo o grupo e a avaliação	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES	Anti-inflamatórios não-esteroidais
$\alpha 4\beta 2$	Acetilcolina-nicotina
$\alpha 7nAChR$	Nicotínico acetilcolina receptor
ASA I	<i>American Society of Anesthesiologists I</i>
ASA II	<i>American Society of Anesthesiologists II</i>
AVF	<i>Augmented voltage foot</i>
AVL	<i>Augmented voltage left</i>
AVR	<i>Augmented voltage right</i>
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CO ₂	Dióxido de carbono
DI, II, III	Derivação I, II e III
EVA	Escala Visual Analógica
FC	Frequência cardíaca
HC	Hospital das Clínicas
IL- 6	Interleucina-6
IL-1	Interleucina-1
JAK2-STAT3	Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription
LPS	Lipopolissacarídeo
MIP-1- α	Proteínas inflamatórias produzidas por macrófagos
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PGE-2	Prostaglandina-2
PIBIC	Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica e Tecnológica
SpO ₂	Saturação de oxigênio
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences

TNF	Fator de necrose tumoral
TNF- α	Fator de necrose tumoral-alfa
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Apresentação do problema	14
1.2	Objetivos	16
1.2.1	<i>Objetivo geral</i>	16
1.2.2	<i>Objetivos específicos</i>	16
2	LITERATURA	17
3	MÉTODOS	21
3.1	Delineamento do estudo	21
3.2	Seleção	21
3.3	Crítérios de inclusão	21
3.4	Crítérios de exclusão	22
3.5	Amostra	22
3.6	Caracterização da equipe cirúrgica	23
3.7	Caracterização da intervenção	24
3.8	Avaliação clínico-cirúrgica	25
3.9	Medicação pré-operatória	25
3.10	Procedimentos operatórios	25
3.11	Medicação pós-operatória	26
3.12	Variáveis avaliadas e instrumentos de avaliação	26
3.12.1	<i>Variáveis dependentes</i>	26
3.12.2	<i>Variáveis independentes</i>	28
3.13	Avaliação de variáveis	28
3.13.1	<i>Dor e náusea</i>	28
3.13.2	<i>Avaliação dos sinais hemodinâmicos</i>	29
3.13.3	<i>Avaliação da satisfação</i>	30
3.14	Análise estatística	30
3.15	Considerações éticas	31
4	RESULTADOS	32
5	DISCUSSÃO	40
6	CONCLUSÃO	50

REFERÊNCIAS	51
APÊNDICE A – Preparação do manuscrito: Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões	56
APÊNDICE B – Ficha de controle do estudo triplo-cego randomizado	74
APÊNDICE C – Ficha de avaliação do paciente	75
APÊNDICE D – Ficha de Controle dos Sinais Hemodinâmicos	77
APÊNDICE E – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	78
ANEXO A – Manuscrito enviado para publicação: Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões	81
ANEXO B – Escala Visual Analógica preenchida pelos pacientes segundo Faiz (2014)	82
ANEXO C – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	83

1 INTRODUÇÃO¹

1.1 Apresentação do problema

Estima-se que 10% a 15% da população adulta, representando 20 a 25 milhões de americanos, têm ou terão cálculos biliares. Além dos problemas relacionados à saúde, a colelitíase também provoca grandes custos aos cofres públicos, em torno de 6,2 milhões de dólares anuais. Aproximadamente 750.000 pacientes são submetidos à colecistectomia por ano. Nos Estados Unidos, o número de procedimentos cirúrgicos tem aumentado cada vez mais cuja finalidade é evitar os sintomas, as complicações e a recorrência de cálculos biliares do trato biliar ⁽¹⁾.

No Brasil, por meio de avaliação ultrassonográfica da população de Curitiba, verificou-se uma prevalência de colelitíase de 9,3% em indivíduos com mais de 20 anos de idade⁽²⁾.

A videolaparoscopia utiliza a anestesia geral, havendo uma necessidade de gerar pneumoperitônio e criar o ambiente virtual para realizar o procedimento cirúrgico⁽³⁾. A pressão aumentada do pneumoperitônio é mantida constante por um insuflador automático de CO₂ que pode levar a uma hiperdistensão das fibras musculares diafragmáticas e estimular os receptores de tensão, provocando dor⁽⁴⁾. Além desse mecanismo, no final dos procedimentos laparoscópicos, uma quantidade variável de gás carbônico pode ficar retida na cavidade peritoneal e provocar irritação no peritônio, com a consequente dor abdominal, da mesma forma, a irritação direta do diafragma devido à estimulação do nervo frênico causada pelo CO₂, podendo ocasionar dor pós-operatória no ombro em alguns pacientes ^(5,6). Macatrão-Costa et al.⁽⁷⁾ avaliaram a prevalência de dor pós-operatória em colecistectomia por videolaparoscopia e encontraram um percentual de 17,5%.

Routineiramente, o uso de anti-inflamatórios não esteroidais, analgésicos e opioides constitui a principal modalidade terapêutica aplicada para controle do

¹ Dissertação formatada conforme orientação da Biblioteca Central e Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde da UFPE: ABNT NBR 14724:2011. Preparação do manuscrito: Revista Colégio Brasileiro de Cirurgiões (APÊNDICE A). Manuscrito enviado para publicação (ANEXO A).

processo inflamatório e dor em cirurgia de colecistectomia. No entanto, a maioria deles pode manifestar efeitos secundários indesejáveis, tais como: gastrite, hemorragia digestiva, disfunção renal e desequilíbrio da homeostase cardiovascular, sobretudo quando utilizados por período superior a 48 horas^(8,9).

Com a finalidade de desenvolver novos métodos terapêuticos de controle da dor pós-operatória, que possam minimizar efeitos colaterais de anti-inflamatórios, otimizar a analgesia e diminuir a ingestão excessiva de medicamentos, recentes pesquisas clínicas têm atribuído à nicotina um importante coadjuvante terapêutico na regulação do processo álgico e no controle da intensidade do processo inflamatório agudo através da modulação de vias nociceptoras localizadas no sistema nervoso central^(10,11).

A nicotina em baixas doses ou em doses isoladas possui a propriedade de ligação a receptores específicos, que regulam e inibem a produção de substância pró-inflamatória em indivíduos não fumantes. A união desse fármaco ao receptor $\alpha 7$ nAChR diminui, consideravelmente, a produção de PGE-2, IL-1, IL-6, TNF- α e a síntese de proteínas inflamatórias produzidas por macrófagos (MIP-1- α). A transcrição gênica desses mediadores está diretamente relacionada à intensidade do processo inflamatório e às alterações físicas, como vasodilatação, diapedese, rubor e edema^(12,13).

Além da modulação das vias nociceptoras, a nicotina tem a vantagem de possuir vias alternativas de administração medicamentosa, que não interferem ou competem com o local operado. São prontamente biodisponíveis pela administração nasal e cutânea; em doses isoladas, não induzem à dependência química e minimizam significativamente a quantidade de analgésicos e anti-inflamatórios utilizados em pós-operatórios de cirurgias do aparelho digestivo e genitourinário⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

A nicotina é um agonista direto de largo espectro dos receptores nicotínicos centrais, que medeiam a transmissão simpática nos gânglios, podendo interferir em sinais hemodinâmicos, como aumento da frequência cardíaca, pressão arterial, e na perfusão de oxigênio tecidual⁽¹⁷⁾. Em uma metanálise que incluiu 3.752 pacientes que participaram de ensaio clínico randomizado de terapia para reposição de nicotina, não houve diferença na incidência de doenças cardiovasculares (infarto do

miocárdio, acidente vascular cerebral, taquicardia, arritmia e angina)⁽¹⁸⁾. No entanto, os pacientes estudados eram todos fumantes anteriores ou atuais, podendo ter sido tolerantes por prévia sensibilização dos receptores nicotínicos.

Apesar da evidência do controle da dor e inflamação em cirurgias de tecidos moles, não há estudos que avaliem e mensurem a eficácia da nicotina no controle do processo algico e inflamatório em cirurgia de colecistectomia bem com, suas repercussões sistêmicas quando administrada no pré-operatório. Nessa perspectiva, foi objetivo deste estudo avaliar a eficácia analgésica, satisfação e as repercussões sistêmicas decorrentes da administração cutânea do adesivo de nicotina em cirurgia de colecistectomia videolaparoscópica.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo Geral

Analisar os efeitos do adesivo de nicotina sobre o controle da dor, satisfação e as repercussões hemodinâmicas em cirurgias de colecistectomia videolaparoscópica.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar os escores de intensidade da dor pós-operatória entre grupo controle e teste;
- Verificar a intensidade da náusea pós-operatória entre grupo controle e teste;
- Verificar as drogas resgastes utilizadas no pós-operatório para dor e náusea;
- Verificar se há alterações hemodinâmicas do princípio ativo em teste;
- Verificar o grau de satisfação relacionado à dor do procedimento realizado.

2 LITERATURA

As propriedades analgésicas da nicotina foram primeiramente descritas por Pollock et al.⁽¹⁹⁾, mediante a observação de modelos de dor visceral em felinos expostos à nicotina. Após as constatações iniciais da ação favorável da nicotina em modelo animal, Mannelli et al.⁽²⁰⁾ procuraram replicar e explicar o mecanismo de ação desse princípio ativo no controle da dor pós-operatória.

Atualmente, demonstra-se que o mecanismo antinociceptivo induzido pela nicotina tem sido relacionado à modulação do processo algico no sistema nervoso central, por meio do efeito agonista seletivo da nicotina aos receptores nicotínicos- $\alpha 4\beta 2$ localizados no cérebro e na medula espinhal^(20,21).

A ativação pré-sináptica do receptor neuronal de acetilcolina-nicotina ($\alpha 4\beta 2$) induz à liberação de vários neurotransmissores envolvidos no controle da dor e na modulação do processo algico, incluindo acetilcolina, dopamina, ácido gama-aminobutírico (GABA) e noradrenalina⁽²²⁾. Nakamura e Jang⁽²³⁾ demonstraram que a nicotina também produz ação inibitória despolarizante nos terminais GABAminérgicos, localizados na substância cinzenta periaquedutal, sendo responsável pelo bloqueio direto das vias relacionadas à hiperalgesia (Figura 1).

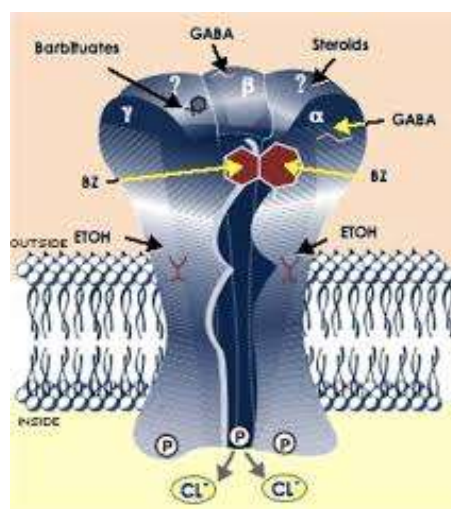


Figura 1. A ativação pré-sináptica do receptor neuronal de acetilcolina-nicotina ($\alpha 4\beta 2$)⁽²⁰⁾

Além de induzir o aumento da produção de neurotransmissores, a nicotina desempenha um importante papel no controle da ativação da via inibitória

descendente monoaminérgica, que está diretamente envolvida na modulação do processo algico⁽²³⁾.

Estudos em modelos animais sugerem que a nicotina também atua na ativação farmacológica de receptores nicotínicos que contêm subunidades $\alpha 7$ (acetilcolina-nicotínico receptor- $\alpha 7$ nAChR), promovendo a diminuição das respostas nociceptivas, da resposta inflamatória aguda, significativamente a quantidade de fator de necrose tumoral (TNF) e o edema pós-operatório^(24,25).

Hosur et al.⁽²⁶⁾ demonstraram que a nicotina suprime a expressão de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1 β e IL-6, e possui características intrínsecas anti-inflamatórias demonstradas por meio da atenuação da produção de lipopolissacarídeo (LPS) e da mediação dos efeitos anti-inflamatórios através da via da transdução JAK2-STAT3⁽²⁷⁾, sendo demonstrada em estudos clínicos, a redução relevante dos quadros algicos em artrites, dor neuropática e no controle de dor inflamatória das vias urinárias⁽²⁸⁾.

A modulação da dor inflamatória por meio do mecanismo de ligação da nicotina aos receptores $\alpha 4\beta 2$ tem sido descrita como método eficaz para o controle de distúrbios traumáticos, que acometem terminações nervosas periféricas. Rashid e Ueda⁽²¹⁾ demonstraram que a administração intratecal de nicotina foi eficaz para o controle do processo algico de neuropatias em nervos periféricos que sofreram danos traumáticos.

Mannelli et al.⁽²⁰⁾ demonstraram o efeito agudo da nicotina sobre o limiar nociceptivo de pacientes submetidos à quimioterapia que apresentavam quadros de dores neuropáticas intensas, decorrentes do uso de agentes antineoplásicos. Ficou evidenciado que a nicotina administrada por via intraperitoneal (0,5-1,5 mg / kg) reduziu, significativamente, a hipersensibilidade aos estímulos nocivos em pacientes submetidos à quimioterapia.

Apesar dos resultados clínicos satisfatórios observados em alguns estudos que utilizaram vias de administração medicamentosas específicas, os efeitos terapêuticos da nicotina no controle da dor também foram demonstrados por métodos não invasivos, facilmente exequíveis e com garantia de biodisponibilidade direta, já que não passam pelo metabolismo de primeira passagem no tubo gastrointestinal^(10,15).

Habib et al.⁽¹⁵⁾ investigaram a necessidade de analgésicos no pós-operatório de 90 pacientes não fumantes que foram submetidos à prostatectomia radical retropúbica sob anestesia geral. Realizou-se um estudo duplo-cego com dois grupos: um experimental, com adesivo cutâneo com nicotina - 7 mg e um grupo placebo com adesivo sem fármacos. Ambos foram colocados em região dorsal por um período de 24 horas. Observou-se que o grupo que utilizou nicotina apresentou significativamente a menor necessidade de morfina em 24 horas quando comparado ao grupo placebo ($p = 0,002$).

Hong et al.⁽¹⁶⁾, num estudo clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, tentaram estabelecer a dose terapêutica eficaz do adesivo de nicotina no controle da dor de pacientes submetidos à cirurgia geral e que utilizaram adesivos com 0, 5, 10 e 15 mg durante um intervalo médio de 12 horas. Os pacientes foram avaliados durante cinco dias, ficando evidenciado que o uso de nicotina reduziu, significativamente, o nível de dor nas primeiras 24 horas ($p = 0,003$) e nos dias subsequentes ($p = 0,03$). Logo, as três doses foram eficazes no controle da dor.

A utilização de adesivos como veículo permite a absorção direta do fármaco por um período de até 24 horas, com a concentração máxima de nicotina sérica em 4 horas e uma meia-vida de três horas após a remoção do adesivo⁽²⁹⁾.

Além da administração cutânea, a nicotina pode ser prontamente absorvida pelas mucosas. Segundo Fortuna et al.⁽³⁰⁾, a mucosa nasal permite absorção rápida e direta de pequenas moléculas que possuem ação sistêmica. Com base nesse estudo de peso molecular e em vias alternativas para administração de fármacos, a nicotina apresenta o menor peso molecular (162,2), seguido pelo zolmiptran (287,3) e estradiol (294,4), sugerindo a melhor biodisponibilidade daquela droga.

Flood e Daniel⁽³¹⁾ demonstraram que uma única instilação de 3 mg de nicotina no pós-operatório imediato de cirurgias uterinas promoveu o controle significativo da dor na primeira hora ($p < 0,001$), no primeiro dia ($p < 0,01$) e reduziu à metade o uso de morfina no pós-operatório quando comparado ao grupo placebo ($p < 0,05$).

Apesar dos benefícios clínicos e experimentais no controle da dor e do processo inflamatório agudo, alguns autores atribuem à nicotina, em pacientes não fumantes, a capacidade de influenciar o aumento da pressão arterial e frequência cardíaca, por ser um agonista de largo espectro dos receptores nicotínicos que

medeiam a transmissão simpática nos gânglios. Apesar dessa constatação, estudos demonstram que as repercussões hemodinâmicas não foram significativamente relevantes^(31,32).

Evidências experimentais sugerem que o uso crônico das doses habituais de nicotina para controle da dor pode causar tolerância, comprometendo o efeito analgésico⁽³³⁾. Esse processo se desenvolve devido à sensibilização do receptor de acetilcolina nicotínico neuronal⁽³⁴⁾ e à exposição crônica de nicotina aos receptores $\alpha 4\beta 2$ ⁽³⁵⁾. Não há dados na literatura que apontem para dependência físico-química de nicotina em esquemas posológicos destinados ao controle da dor^(10,26,31,32).

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo analítico, do tipo ensaio clínico, prospectivo, randomizado e triplo-cego. Este tipo de estudo tem por objetivo testar uma associação de eventos, verificando a existência ou não da relação de causalidade entre eles⁽³⁶⁾.

3.2 Seleção

Foram selecionados pacientes voluntários com indicação de cirurgia de colecistectomia, provenientes da demanda espontânea, oriundos do Sistema Único de Saúde (SUS) e atendidos no Serviço de Cirurgia Geral do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE). Todos os pacientes selecionados deveriam apresentar indicação para colecistectomia.

3.3 Critérios de Inclusão

- Pacientes adultos com idade entre 17 e 80 anos com colelitíase;
- Gênero masculino e feminino;
- Classificados como tipo I ou II, segundo os critérios da *American Society of Anesthesiology (ASA)*⁽³⁷⁾.

3.4 Critérios de exclusão

- Neoplasia de vesícula biliar suspeita no pré-operatório;
- Colecistite aguda diagnosticada no pré ou intraoperatório;
- Fumantes;
- Alergia às drogas envolvidas na pesquisa;
- Pacientes com dor crônica que tomam analgésicos regularmente.
- Pacientes com hipertensão não tratada, doença isquêmica cardíaca, doença vascular periférica, arritmias, diabetes, asma, hipertireoidismo e feocromocitoma;
- Conversão para cirurgia convencional.

3.5 Amostras

A amostra neste trabalho foi temporal e não probabilística. Foram selecionados 58 pacientes no período de janeiro a julho de 2017 com colelitíase. Após aplicação dos critérios inclusão e exclusão, restaram 17 pacientes (Figura 2).



Figura 2. Fluxograma de coleta de dados

3.6 Caracterização da equipe cirúrgica

O estudo foi realizado por cinco membros, com funções específicas e pré-definidas, sob a coordenação do orientador e coorientador da pesquisa. A distribuição das atividades foi realizada da seguinte forma:

- César Freire de Melo Vasconcelos (pesquisador A - mestrando), responsável por coordenar e sistematizar todos os procedimentos cirúrgicos e metodológicos²;
- Lívia Ribeiro Gondim (pesquisador B - bolsista do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC), responsável pela anotação dos dados do procedimento e pela mensuração do nível de dor (T0 - antes da cirurgia, T2 – 6 h, T3 - 24 h); satisfação do paciente (T3 - 24 h); drogas de resgate T2 (até 6 h) e T3 (6 a 24 h); quadro hemodinâmico previamente à cirurgia (T0), T1 (durante a cirurgia), T2 (6 h) e T3 (24 h). O pesquisador não tem conhecimento sobre o conteúdo farmacológico do adesivo;
- Adriano da Fonseca Pereira (Pesquisador C - residente), responsável pelo sorteio da cirurgia e realização do procedimento cirúrgico. Também foi responsável pela anotação dos dados e do envelope sorteado em ficha específica (APÊNDICE B);
- Prof. Dr. Euclides Dias Martins Filho (Pesquisador D - docente), responsável pela orientação geral da pesquisa e pelo preparo dos envelopes com ou não nicotina e sua respectiva numeração;
- Prof. Dr. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz (Pesquisador E - docente), responsável pela coorientação geral da pesquisa.

² O pesquisador não possui conhecimento do adesivo utilizado nas cirurgias. O adesivo foi posto pelo anestesista que realizou sua aplicação e seu mascaramento. O adesivo de nicotina 14mg foi fornecido pelo pesquisador com recursos próprios.

3.7 Caracterização da Intervenção

Todos os pacientes foram submetidos à colecistectomia videolaparoscópica. Antes do procedimento, foi realizado um sorteio com a finalidade de definir o tipo de adesivo a ser aplicado para execução do procedimento.

A utilização de sorteio para definição do controle teve como objetivo oferecer uma maior clareza na diferenciação entre os grupos teste e controle. Isso permitiu, portanto, uma melhor aferição da relação de causalidade entre a utilização de nicotina e mudanças na variável dor no pós-operatório.

Fez-se um sorteio randômico dos adesivos com e sem princípio ativo, totalizando 30 envelopes, todos enumerados e identificados em documento de posse do orientador. Os pesquisadores A, B e C não tinham conhecimento do conteúdo do envelope, garantindo o triplo-cegamento da pesquisa.

Para facilitar a coleta de dados e o tratamento estatístico, a amostra foi distribuída da seguinte forma: **grupo controle**, constituído do adesivo cutâneo sem princípio ativo, e **grupo teste**, constituído do adesivo com nicotina de 14mg (Figura 3).

Uma hora antes do procedimento, foi colocado o adesivo na região cervical esquerda, conforme descrito por Habib et al.⁽¹⁵⁾. O adesivo foi coberto por esparadrapo branco, visto que este não influencia a biodisponibilidade do fármaco, garantindo o cegamento da pesquisa e a proteção do adesivo no período de utilização. Todos os adesivos foram mantidos por 24 horas.



Figura 3. Adesivos utilizados na pesquisa.

3.8 Avaliação clínico-cirúrgica

- **Calibração**

A cirurgia foi realizada pelo residente do segundo ano de cirurgia geral (pesquisador C) com o objetivo de controlar a sequência operatória. Todos os pesquisadores foram treinados quanto aos procedimentos metodológicos.

- **Triagem inicial**

A partir de exame clínico padrão, adotado pelo HC-UFPE, todos os pacientes foram avaliados por meio de aferição dos sinais vitais, estabelecendo-se os valores basais que serviram de controle para a avaliação transoperatória.

3.9 Medicação pré-operatória

A utilização de clorexidina degermante a 4% para a cirurgia obedeceu às indicações de Townsend et al.⁽³⁾.

3.10 Procedimentos operatórios

Os pacientes foram submetidos à anestesia geral endovenosa pura em ambiente cirúrgico. Posteriormente realizou-se pneumoperitônio para a videolaparoscopia. Ao final do isolamento do ducto cístico e artéria cística, fez-se ligadura com clip metálico (Ethicon®). Houve um controle rigoroso da cadeia asséptica. Todos foram monitorizados por meio de cardioscopia, oximetria de pulso e aferição da pressão arterial nos períodos pré e transoperatórios⁽³⁸⁾.

Na anestesia geral endovenosa pura, utilizou-se midazolan, fentanil, remifentanil, propofol e rocurônio. Para reversão do bloqueio neuromuscular utilizou-se neostigmina e para a analgesia pós-operatória imediata, morfina (0,1 mg por kg), bextra (20 mg) e infiltração com ropivacaína 0,5% 20 mL nos portais cirúrgicos.

3.11 Medicação pós-operatória

A intensidade da dor pós-operatória depende do trauma cirúrgico e do limiar de tolerância à dor de cada paciente. Comumente, o período de maior desconforto compreende as primeiras 24 horas. Todos os pacientes receberam a prescrição de analgesia para o pós-operatório com extra 20 mg endovenoso de 12 em 12 horas, sendo a primeira dose no momento cirúrgico e paracetamol 750 mg oral de 6 em 6 horas. A medicação de resgate foi morfina 0,1 mg por kg, sendo a dose máxima de 10 mg IV, de 4 em 4 horas, aplicada apenas quando a dor fosse superior a 5/10 no escore da dor por meio da escala visual analógica (EVA)⁽³⁹⁾. Caso a dor ainda persistisse (EVA > 5), após 30 minutos da aplicação da morfina, administrava-se dose extra de resgate, o dobro da dose de morfina administrada regularmente (0,2 mg por kg), com um intervalo entre as doses de 30 min, no máximo de três doses, se necessário.

As náuseas foram controladas com ondasetrona 8 mg endovenosa a cada 8 horas, nas primeiras 24 horas pós cirúrgico. Caso houvesse a necessidade de resgate de antiemético, administrava-se metoclopramida 10 mg a cada 8 h em 8 h. Aplicava-se a medicação de resgate quando a náusea era superior a 5/10 no escore.

3.12 Variáveis avaliadas e instrumentos de avaliação

3.12.1 Variáveis dependentes

As variáveis dependentes estudadas foram: dor, náusea, satisfação do paciente, pressão arterial, frequência cardíaca e saturação de oxigênio (Quadro 1).

Quadro 1. Variáveis dependentes do estudo

Nome da variável	Definição/categorização
Dor	Sensação desagradável induzida por estímulos nocivos que são detectados por Terminações Nervosas de Nociceptores. <u>C10.597.617; C23.888.592.612; C23.888.646; F02.830.816.444; G11.561.600.810.444</u>
Náusea	Sensação desagradável no estômago, geralmente acompanhada pelo impulso de vomitar. Entre as causas comuns, estão: gravidez inicial, enjoo por movimento e mar, estresse emocional, dor intensa, intoxicação alimentar e várias enterovirose. <u>C23.888.821.712</u>
Satisfação do paciente	O grau pelo qual o indivíduo considera o serviço ou produto de saúde ou o modo pelo qual este é executado pelo provedor como útil, efetivo ou que traz benefício. <u>N04.452.822.360.600; N05.300.150.600.630; N05.715.360.600</u>
Pressão arterial	Pressão sanguínea nas artérias. É comumente medida com um esfigmomanômetro na parte superior do braço, que representa a pressão arterial na artéria braquial. <u>G09.330.380.076.347</u>
Frequência cardíaca	Número de vezes que os Ventículos Cardíacos se contraem por unidade de tempo, geralmente por minuto. <u>E01.370.600.875.500; G09.330.380.500</u>
Oximetria	Medida não invasiva ou a determinação da pressão (tensão) parcial de oxigênio e/ou dióxido de carbono localmente nos capilares de um tecido pela aplicação de uma série de eletrodos especiais. Esses eletrodos contêm sensores fotoelétricos, capazes de captar o comprimento de <u>onda</u> específico da <u>radiação</u> emitida pela hemoglobina oxigenada versus a reduzida. <u>E01.370.225.124.100.100.600.100; E01.370.370.380.600.100</u> <u>E01.370.386.700.100.600.100; E05.200.124.100.100.600.100</u>

A variável dor foi quantificada por meio da escala visual analógica (EVA)⁽³⁹⁾, recurso largamente utilizado para avaliação do nível da dor. Em formato de régua e com faces de níveis de dor foi apresentada ao paciente e solicitado que ele escolhesse entre os números de zero (sem dor) a dez (dor insuportável). Com isso, permitiu-se ao doente descrever, de forma mais objetiva, o desconforto da dor e, em paralelo, foi possível acompanhar a evolução dela.

Os pacientes foram instruídos a anotar o escore de dor e náusea a partir dos tempos instituídos previamente (APÊNDICE C). O número de analgésicos de resgate também foi anotado no pós-operatório. A avaliação da satisfação do paciente é um método, no qual os pacientes classificam sua experiência relacionada à terapêutica aplicada utilizando uma escala de 5 pontos (0 - ruim; 1 - razoável, 2 - bom, 3 - muito bom; e 4 - excelente)⁽³⁹⁾ (ANEXO B).

3.12.2 Variável independente

A variável independente estudada foi a nicotina, (Quadro 2).

Quadro 2. Variável independente do estudo.

Nome da variável	Definição/categorização
Nicotina	É o agonista prototípico dos receptores colinérgicos nicotínicos, a qual estimula dramaticamente os neurônios e, por último, bloqueia a transmissão sináptica <u>D03.132.760.570</u> ; <u>D03.383.725.518</u> ; <u>SP4.011.092.763</u> ; <u>SP4.041.432.563</u>

3.13 Avaliação de variáveis

3.13.1 Dor e náusea

As variáveis dor e náusea foram mensuradas nos intervalos de T0 - Pré, T2 - 6 h, T3 - 24 h, após o procedimento, através da escala visual analógica⁽³⁹⁾.

3.13.2 Avaliação dos sinais hemodinâmicos

Durante o procedimento, avaliou-se a pressão arterial sistólica (PAS), a pressão arterial diastólica (PAD), a frequência cardíaca (FC) e a saturação de oxigênio (SpO₂), registradas na ficha específica (APÊNDICE D).

As aferições de pressão arterial (PA) dos pacientes foram realizadas no momento do exame clínico (instante basal ou T0), durante a cirurgia (T1) e após a cirurgia, como mencionado (T2 e T3).

Os doentes tiveram seu estadiamento estabelecido em relação à pressão arterial, de acordo com os valores determinados por Chobanian et al.⁽⁴⁰⁾ (Quadro 3).

Quadro 3. Classificação da Pressão Arterial⁽⁴⁰⁾

	Estadiamento sistólico diastólico
Normal	< 120 - < 80
Pré-Hipertenso	120 a 139 - 80 a 89
Hipertensão Grau I	140 a 159 - 90 a 99
Hipertensão Grau II	> 160 > - 100

Os pacientes foram monitorizados durante todo o procedimento cirúrgico, por meio de monitor cardioscópio, Philips - MP20/30, devidamente certificado pela Gerência Geral de Tecnologia de Produtos para a Saúde, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, do Ministério da Saúde.

Esse aparelho possui leitura para oximetria, cardioscopia, pressão arterial não invasiva, pressão arterial invasiva e capnografia. O sensor de dedo do oxímetro foi colocado no indicador da mão esquerda, para que as leituras da pulsação e da saturação de oxigênio no sangue (SpO₂) não tivessem interferência devido à restrição do fluxo sanguíneo, causada pelo uso do esfigmomanômetro, quando existisse aferição da pressão arterial. A cardioscopia foi de 6 derivações DI, DII e DIII, AVF, AVR e AVL.

A frequência cardíaca foi calculada pela cardioscopia e pela oximetria. Registrou-se a frequência de pulso e a saturação de oxigênio (SpO₂) nos mesmos períodos de avaliação da pressão arterial. Os graus de saturação (SpO₂) foram considerados, segundo Poiset et al.⁽⁴¹⁾ (Quadro 4).

Quadro 4. Graus de hipoxemia relacionados à saturação de oxigênio⁽⁴¹⁾

	Grau de Hipoxemia Saturação de Oxigênio
Normal	97-100% SpO ₂
Oxigenação normal dos tecidos	> 95% SpO ₂
Hipoxemia média	> 90-95% SpO ₂
Hipoxemia moderada	75-90% SpO ₂
Hipoxemia severa	< 75% SpO ₂

3.13.3 Avaliação da satisfação

Utilizou-se, nesse tipo de avaliação, a escala de Likert modificada, conhecida por escala de concordância, em geral utiliza 5 pontos. Foi questionada a experiência relacionada à cirurgia (0 - ruim; 1 - razoável; 2 - bom; 3 - muito bom; e 4 - excelente)⁽⁴²⁾.

3.14 Análise estatística

Os dados foram analisados descritivamente por meio de distribuições absolutas, percentuais para variáveis categóricas, e as medidas estatísticas. Média, desvio padrão e mediana para as variáveis numéricas foram analisados inferencialmente por meio dos testes estatísticos. Para a comparação entre os grupos em relação às variáveis numéricas, utilizaram-se testes t-Student com variâncias iguais, t-Student com variâncias desiguais ou Mann-Whitney e, para a comparação entre as avaliações, os testes Wilcoxon para dados pareados nas situações com duas avaliações e F (ANOVA) para medidas repetidas ou teste de Friedman na comparação de mais de duas avaliações. Em relação às variáveis categóricas, usou-se o teste Exato de Fisher para avaliar os grupos e Mc-Nemar para a comparação entre as avaliações.

Ressalta-se a utilização dos test-Student e F (ANOVA) para medidas repetidas nas situações em que foi verificada a hipótese de normalidade dos dados e os testes de Mann-Whitney e Friedman nos casos da rejeição da normalidade. A verificação da normalidade dos dados foi realizada por meio do teste de Shapiro-Wilk e a igualdade de variâncias pelo teste F de Levene.

A margem de erro adotada nas decisões dos testes estatísticos foi de 5% ($p = 0,05$). Os dados foram digitados na planilha EXCEL, e o programa estatístico utilizado para obtenção dos cálculos estatísticos foi o SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) na versão 21.

3.15 Considerações éticas

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco sob o nº CAAE 56901416.9.0000.5208 (ANEXO C). Todos os pacientes foram informados sobre o teor da pesquisa e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE E). Além disso, foram conscientizados sobre os riscos e benefícios envolvidos na participação da pesquisa e, ainda, que poderiam abandonar a pesquisa a qualquer momento, sem qualquer prejuízo ao tratamento. Todos os pacientes foram beneficiados, uma vez que havia indicação de cirurgia.

4 RESULTADOS

Analisando-se a mensuração da dor e da náusea no pré-operatório (Tabela 1), destaca-se que as médias da dor nos grupos Controle e Teste foram, respectivamente, 0,50 e 0,22, e as medianas foram nulas em ambos os grupos; as médias da náusea nos grupos Controle e Teste foram 0,13 e 0,00, e as medianas nulas, resultados esses que não indicam diferença significativa entre os grupos para nenhuma das duas variáveis ($p > 0,05$) da margem de erro fixada (5%).

Tabela 1. Mensuração da dor e náusea no pré-operatório.

Variável	Grupos		Valor de p
	Controle	Teste	
	Média ± DP Mediana (P25; P75)	Média ± DP Mediana (P25; P75)	
Dor	0,50 ± 0,93 0,00 (0,00; 1,50)	0,22 ± 0,44 ^(A) 0,00(0,00; 0,50)	$p^{(1)} = 0,697$
Náusea	0,13 ± 0,35 0,00 (0,00;0,00)	0,00 ± 0,00 0,00 (0,00;0,00)	$p^{(1)} = 0,289$

(A) Diferença significativa ao nível de 5,0%.

(1) Através do teste de Mann-Whitney

Em relação à mensuração da dor e da náusea pós-operatória (Tabela 2) e à mensuração da dor segundo a avaliação e o grupo (Figura 4), salienta-se que: as médias e medianas da dor foram correspondentemente mais elevadas no grupo Controle que no grupo Teste; na avaliação com 6 horas, as médias foram 1,75 e 2,11 nos grupos Controle e Teste, e as medianas, 0,50 e 2,00; na avaliação com 24 horas, as médias da dor foram 1,25 e 0,89, respectivamente, e as medianas, 1,00 e 0,00; a média da redução de 6 horas para 24 horas foi mais elevada no grupo Teste que no Controle (1,22 x 0,50), entretanto sem diferenças significativas ($p > 0,05$) entre os grupos em cada avaliação nem entre as avaliações em cada grupo.

As médias da mensuração da náusea na avaliação com 6 horas nos grupos controle e teste foram 0,75 e 1,00, e, com 24 horas, foram 0,00 e 0,22; as medianas foram todas nulas. As médias da redução da mensuração da náusea foram 0,75 no grupo Controle e 0,78 no grupo Teste; não se comprovam diferenças significativas

entre os grupos em nenhuma das duas avaliações nem entre as avaliações em cada grupo ($p > 0,05$).

Tabela 2. Mensuração da dor e náusea pós-operatória.

		Grupos		
Variável	Avaliação	Controle	Teste	Valor de p
		Média $\pm$ DP Mediana (P25; P75)	Média $\pm$ DP Mediana (P25; P75)	
Dor	Pós 6 h	1,75 $\pm$ 2,31 0,50 (0,00; 3,75)	2,11 $\pm$ 2,15 2,00 (0,00; 4,00)	$p^{(1)} = 0,616$
	Pós 24 h	1,25 $\pm$ 1,39 1,00 (0,00; 2,75)	0,89 $\pm$ 1,45 0,00 (0,00; 2,00)	$p^{(1)} = 0,514$
	Valor de p	$p^{(2)} = 0,500$	$p^{(2)} = 0,125$	
	Média da diferença absoluta 6 h - 24 h	0,50	1,22	$p^{(1)} = 0,501$
Náusea	Pós 6 h	0,75 $\pm$ 2,12 0,00 (0,00;0,00)	1,00 $\pm$ 2,00 0,00 (0,00;2,50)	$p^{(1)} = 0,718$
	Pós 24 h	0,00 $\pm$ 0,00 0,00 (0,00;0,00)	0,22 $\pm$ 0,67 0,00 (0,00;0,00)	$p^{(1)} = 0,346$
	Valor de p	$p^{(2)} = 1,000$	$p^{(2)} = 0,500$	
	Média da diferença absoluta 6 h - 24 h	0,75	0,78	$p^{(1)} = 0,876$

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Através do teste de Mann-Whitney

(2) Através do teste de Wilcoxon para dados pareados.

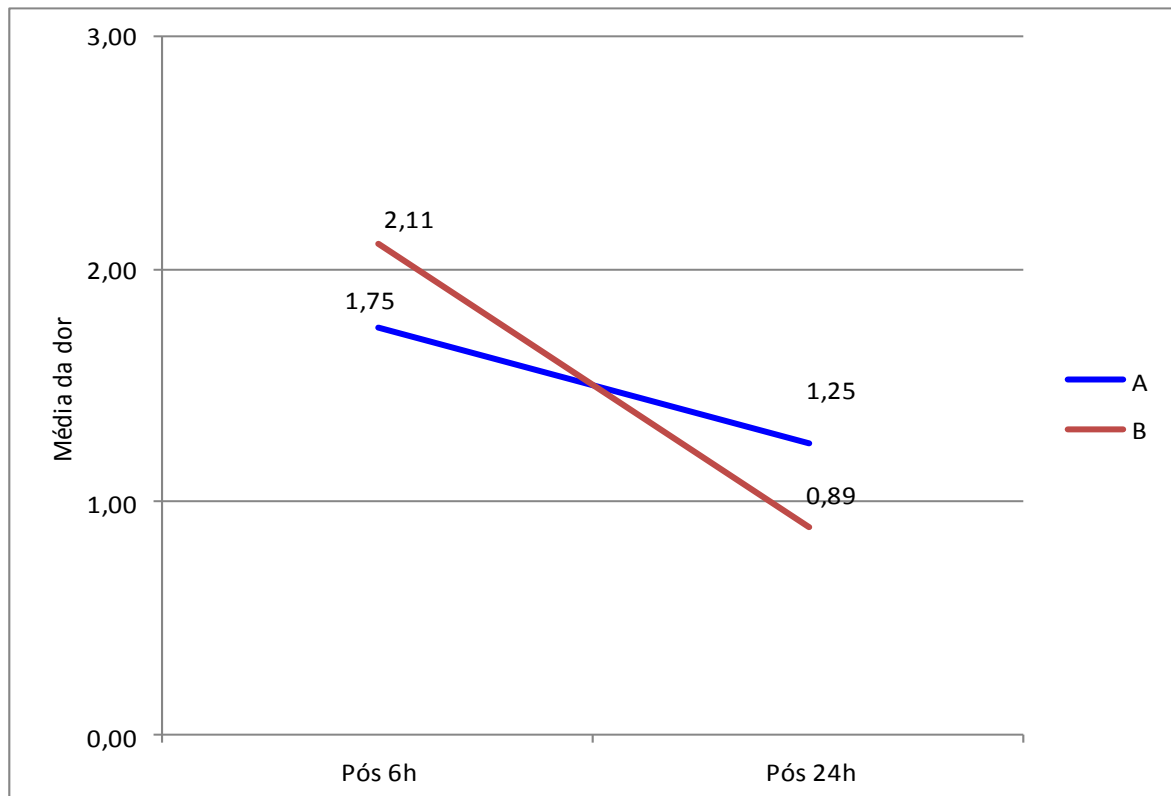


Figura 4. Média da mensuração da dor, segundo a avaliação e o grupo.

Dos resultados contidos na Tabela 3, pacientes que não fizeram uso de morfina como droga resgate, salienta-se que, na avaliação com 6 horas as médias de dor foram 1,14 e 1,29 nos grupos controle e teste, respectivamente. Medianas 0,00 e 1,00; na avaliação com 24 horas, as médias da dor foram 1,00 e 0,57, respectivamente, e as medianas 0,00 e 0,00; a média da redução de 6 horas para 24 horas foi mais elevada no grupo teste (0,14 x 0,72), entretanto sem diferenças significativas ($p > 0,05$) entre os grupos em cada avaliação nem entre as avaliações em cada grupo.

As médias da mensuração da náusea na avaliação com 6 horas nos grupos Controle e Teste 0,00 e 0,57 e com 24 horas foram 0,00 e 0,29, e as medianas foram todas nulas. As médias da redução da mensuração da náusea foram 0,00 no grupo Controle e 0,28 no grupo Teste; não se comprovam diferenças significativas entre os grupos em nenhuma das duas avaliações nem entre as avaliações em cada grupo ($p > 0,05$).

Tabela 3. Mensuração da dor e náusea pós-operatória de pacientes que não utilizaram morfina como medicação resgate (n=15).

Variável	Avaliação	Grupos		Valor de p
		Controle	Teste	
		Média ± DP Mediana (P25; P75)	Média ± DP Mediana (P25; P75)	
Dor	Pós 6 h	1,14 ± 1,68 0,00 (0,00; 3,00)	1,29 ± 1,50 1,00 (0,00; 2,00)	p ⁽¹⁾ = 0,796
	Pós 24 h	1,00 ± 1,29 0,00 (0,00; 2,00)	0,57 ± 0,98 0,00 (0,00; 2,00)	p ⁽¹⁾ = 0,706
	Valor de p	p ⁽²⁾ = 1,000	p ⁽²⁾ = 0,500	
	Média da diferença absoluta			
	6 h - 24 h	0,14	0,72	p ⁽¹⁾ = 0,731
Náusea	Pós 6 h	0,00 ± 0,00 0,00 (0,00;0,00)	0,57 ± 1,51 0,00 (0,00; 0,00)	p ⁽¹⁾ = 1,000
	Pós 24 h	0,00 ± 0,00 0,00 (0,00;0,00)	0,29 ± 0,76 0,00 (0,00;0,00)	p ⁽¹⁾ = 1,000
	Valor de p	p ⁽²⁾ = 1,000	p ⁽²⁾ = 0,500	
	Média da diferença absoluta			
	6 h - 24 h	0,00	0,28	p ⁽¹⁾ = 1,000

Avaliando a medicação de resgate, segundo o grupo e o tempo, Tabela 4, identificou-se que apenas um paciente de cada grupo teve necessidade da medicação de resgate com até 6 horas em cada grupo, e, entre 6 e 24 horas dois pacientes do grupo Teste tiveram necessidade de resgate, não se comprovando diferença significativa entre os grupos em cada avaliação nem entre as avaliações em cada grupo. A necessidade do uso de metoclopramida foi registrada em um paciente do grupo Controle na avaliação com até 6 horas e um paciente do grupo Teste entre 6 e 24 horas. Não foram encontradas diferenças significantes entre os grupos em cada tempo e medicação nem entre as avaliações em cada grupo.

Tabela 4. Avaliação da medicação de resgate, segundo o grupo e o tempo.

Medicação de resgate/ Tempo	Grupos		Valor de p
	Controle	Teste	
	n (%)	n (%)	
Grupo Total	8 (100,0)	9 (100,0)	
Morfina			
Até 6 horas			$p^{(1)} = 1,000$
Sim	1 (12,5)	1 (11,1)	
Não	7 (87,5)	8 (88,9)	
Entre 6 e 24 horas			$p^{(1)} = 0,471$
Sim	-	2 (22,2)	
Não	8 (100,0)	7 (77,8)	
Valor de p	**	$p^{(2)} = 1,000$	
Metoclopramida			
6 horas			$p^{(1)} = 0,471$
Sim	1 (12,5)	-	
Não	7 (87,5)	9 (100,0)	
24 horas			$p^{(1)} = 1,000$
Sim	-	1 (11,1)	
Não	8 (100,0)	8 (88,9)	
Valor de p	**	**	

(**) Não foi possível determinar devido à ausência de categorias.

(1) Através do teste Exato de Fisher.

(2) Através do teste McNemmar.

Em relação aos parâmetros hemodinâmicos (Tabela 5), evidenciou-se que as únicas diferenças significativas entre os grupos ocorreram na saturação de oxigênio e PAS na avaliação com 6 horas pós. Essas variáveis enfatizam que a média da saturação de oxigênio na avaliação pós 6 horas foi mais elevada no grupo Teste que no Controle (97,89 x 95,88), e a média da PAS foi mais elevada no grupo Controle que no Teste (123,89 x 110,0). Diferenças significativas entre as avaliações ocorreram na saturação de oxigênio nos grupos Teste e Controle e nas PAS no grupo B. Para as referidas situações, destaca-se que no grupo Controle, as médias da saturação de oxigênio oscilaram de 95,88 (pós 6 horas) a 98,00 (durante a cirurgia) e no grupo Teste, de 97,56 (pós 24 horas) a 98,56 (pré e durante a cirurgia) e, por meio dos testes de comparações múltiplas, comprovam-se diferenças entre a média do pós 6 horas com cada uma das outras avaliações no grupo Controle e entre pós 24 horas com pré e durante a cirurgia no grupo Teste; a média da PAS no grupo Teste foi mais elevada no pós 6 horas (123,89) e menos elevada durante a cirurgia (109,44) e oscilou de 118,89 a 122,44 nas outras avaliações, sendo comprovada a diferença entre a avaliação durante a cirurgia com cada uma das outras duas avaliações

As estatísticas da média e mediana foram iguais a 3,00 em cada um dos grupos, sem diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$), conforme resultados apresentados na Tabela 6.

Tabela 5. Alterações hemodinâmicas segundo o grupo e a avaliação.

Variável	Avaliação	Grupos		Valor de p
		Controle	Teste	
		Média ± DP (Mediana)	Média ± DP (Mediana)	
Frequência cardíaca	Pré	80,13 ± 20,41 (77,50)	85,67 ± 13,66 (88,00)	p ⁽¹⁾ = 0,516
	Durante a cirurgia	83,88 ± 10,18 (81,50)	84,44 ± 13,26 (85,00)	p ⁽¹⁾ = 0,923
	Pós 6 h	88,75 ± 11,63 (88,00)	86,11 ± 13,67 (85,00)	p ⁽¹⁾ = 0,676
	Pós 24 h	86,25 ± 6,23 (87,00)	83,44 ± 10,03 (87,00)	p ⁽³⁾ = 0,495
	Valor de p	p ⁽⁴⁾ = 0,520	p ⁽⁴⁾ = 0,921	
Média - diferença absoluta	Pré - 6 h	8,63	0,44	p ⁽¹⁾ = 0,398
	Pré - 24 h	6,13	-2,22	p ⁽¹⁾ = 0,328
Saturação de O₂	Pré	97,75 ± 1,49 (97,00) ^(A)	98,56 ± 0,73 (99,00) ^(AB)	p ⁽²⁾ = 0,162
	Durante a cirurgia	98,00 ± 1,51 (97,50) ^(A)	98,56 ± 0,73 (98,00) ^(AB)	p ⁽²⁾ = 0,320
	Pós 6 h	95,88 ± 1,64 (96,00) ^(B)	97,89 ± 0,33 (98,00) ^(BC)	p ⁽²⁾ = 0,002*
	Pós 24 h	97,13 ± 0,99 (97,00) ^(A)	97,56 ± 1,01 (98,00) ^(C)	p ⁽²⁾ = 0,327
	Valor de p	p ⁽⁵⁾ = 0,017*	p ⁽⁵⁾ = 0,029*	
Média - diferença absoluta	Pré - 6 h	1,88	0,67	p ⁽²⁾ = 0,102
	Pré - 24 h	0,63	1,00	p ⁽²⁾ = 0,589
PAS	Pré	121,00 ± 16,63 (115,00)	122,44 ± 11,29 (120,00) ^(A)	p ⁽²⁾ = 0,514
	Durante a cirurgia	114,88 ± 9,34 (115,00)	109,44 ± 13,79 (100,00) ^(B)	p ⁽²⁾ = 0,301
	Pós 6 h	110,00 ± 10,69 (110,00)	123,89 ± 12,69 (120,00) ^(A)	p ⁽²⁾ = 0,022*
	Pós 24 h	111,25 ± 9,91 (110,00)	118,89 ± 11,67 (120,00) ^(AB)	p ⁽²⁾ = 0,171
	Valor de p	p ⁽⁵⁾ = 0,358	p ⁽⁵⁾ = 0,022*	
Média - diferença absoluta	Pré - 6 h	11,00	-1,44	p ⁽²⁾ = 0,086
	Pré - 24 h	9,75	3,56	p ⁽²⁾ = 0,433
PAD	Pré	79,13 ± 11,29 (77,50)	79,78 ± 8,01 (80,00)	p ⁽²⁾ = 0,806
	Durante a cirurgia	78,00 ± 10,03 (80,00)	70,00 ± 12,99 (70,00)	p ⁽²⁾ = 0,216
	Pós 6 h	75,63 ± 9,80 (70,00)	78,89 ± 10,54 (80,00)	p ⁽²⁾ = 0,442
	Pós 24 h	73,13 ± 7,04 (70,00)	78,33 ± 10,00 (80,00)	p ⁽²⁾ = 0,184
	Valor de p	p ⁽⁵⁾ = 0,300	p ⁽⁵⁾ = 0,289	
Média - diferença absoluta	Pré - 6 h	3,50	0,89	p ⁽¹⁾ = 0,846
	Pré - 24 h	6,00	1,44	p ⁽¹⁾ = 0,404

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%.

(1) Através do teste t-Student com variâncias iguais.

(2) Através do teste de Mann-Whitney.

(3) Através do teste t-Student com variâncias desiguais.

(4) Através do teste F(ANOVA) para medidas repetidas.

(5) Através do teste Friedman com comparações do referido teste.

Obs.: Se todas as letras entre parênteses são distintas, comprova-se diferença significativa entre os tempos correspondentes pelas comparações pareadas do referido teste.

Tabela 6. Estatísticas do grau de satisfação dos pacientes, segundo o grupo e a avaliação.

Grupos		
Controle	Teste	
Média ± DP (Mediana)	Média ± DP (Mediana)	Valor de p
3,00 ± 0,76 (3,00)	3,00 ± 0,87(3,00)	p ⁽¹⁾ = 1,000

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%.

(1) Através do teste t-Student com variâncias iguais.

5 DISCUSSÃO

A videolaparoscopia é frequente na rotina do cirurgião geral. O uso do pneumoperitônio, necessário à realização desse tipo de cirurgia, também é um fator, que contribui para a dor pós-operatória. Normalmente, ocorre o estiramento, hiperdistensão das fibras musculares e estímulos dos receptores da dor associado ao processo inflamatório do ato cirúrgico, que induz ao desenvolvimento do processo álgico⁽⁴¹⁾. De uma forma geral, a intensidade da dor está relacionada a fatores intrínsecos aos pacientes e a fatores atrelados à intervenção cirúrgica.

Após uma intervenção cirúrgica, é necessário se utilizarem analgésicos buscando delinear um pós-operatório com o mínimo ou com ausência de dor. Atualmente, o método farmacológico é o mais utilizado para controle dos sinais flogísticos no pós-operatório e contempla, essencialmente, o uso de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES). Apesar de não suprimirem totalmente a necessidade de consumo de analgésicos no pós-operatório, os AINES estão relacionados a importantes transtornos fisiológicos do aparelho digestivo, urinário e cardiovascular, sobretudo nos pacientes portadores de alguma comorbidade. A partir de pesquisas clínicas que têm atribuído à nicotina a regulação do processo álgico e o controle da intensidade do processo inflamatório agudo, pensou-se em desenvolver novas opções terapêuticas de controle de dor pós-operatória, cujo objetivo é minimizar efeitos colaterais de anti-inflamatório, otimizar a analgesia e diminuir a ingestão excessiva de medicamentos^(10,11).

A nicotina em baixas doses possui a propriedade de ligar a receptores específicos que regulam e inibem a produção de substância pró-inflamatórias em pacientes não fumantes. A união desse fármaco ao receptor $\alpha 7nAChR$ diminui, consideravelmente, a produção de PGE-2, IL-1, IL-6, TNF- α e a síntese de proteínas inflamatórias produzidas por macrófagos (MIP-1- α). A transcrição gênica desses mediadores está diretamente relacionada à intensidade do processo inflamatório e às alterações físicas, como vasodilatação, diapedese, rubor e edema^(12,13). Apesar de a nicotina ter uma meia-vida de 2 a 4 horas após a administração, estudos apontam para um efeito residual da droga⁽¹⁰⁾, podendo durar de 8 a 10 horas após instilação nasal. Ademais, sugerem que a nicotina pode-se ligar ao receptor neuronal específico $\alpha 7$ e $\alpha 2\beta 4$ e aos receptores μ , potencializando

e prolongando o efeito analgésico, sobretudo quando associado à administração de morfina no pós-operatório^(11,12,14,16, 30,31).

A seleção desse perfil de doentes para abordagem terapêutica com pequenas doses de nicotina é fundamental, visto que pacientes fumantes apresentam sensibilização prévia dos receptores $\alpha 2\beta 4$ e “esgotam” a reserva de autacoides agonistas no controle da dor em nível central. Trata-se, portanto, de uma opção terapêutica direcionada a pacientes não fumantes que se beneficiarão de intervenções isoladas em administrações pontuais de nicotina^(20,21). Em uma revisão com nove estudos (662 pacientes), a administração perioperatória de nicotina foi associada a uma redução no consumo cumulativo de opioides nas 24 horas em comparação com o grupo controle⁽⁴³⁾. Os escores de dor não foram reduzidos clinicamente nem estatisticamente. As 24 horas de redução de opioides só foram observadas em não fumantes. No nosso estudo, como critérios de exclusão, estavam os pacientes tabagistas, e estes não fizeram parte da pesquisa com o intuito de não haver influência negativa do efeito da nicotina.

No estudo em tela, foram selecionados 58 pacientes, dos quais apenas 17 participaram da pesquisa para fins de estatística. Inicialmente, foram excluídos 41 doentes após serem aplicados os critérios de inclusão e exclusão. A maioria dos pacientes excluídos justificou-se por serem tabagistas e apresentarem colecistite aguda no diagnóstico. Destaca-se que seis pacientes foram eliminados da análise de dados devido à conversão do procedimento videolaparoscópico para cirurgia convencional. A idade dos pacientes variou entre 17 e 59 anos, com uma média de 35 anos. Os pesquisadores tiveram o cuidado de padronizar o tipo de doença e a técnica cirúrgica, o que resultou em uma amostra homogênea. O objetivo pretendeu modular o processo inflamatório e, também, homogeneizar pacientes e técnica para evitar ou diminuir, ao mínimo, a interferência nos resultados obtidos. Na Tabela 1, observou-se, no pré-operatório, que a dor para ambos os grupos se encontrava abaixo de um na EVA, bem como a náusea. Então, verificou-se que para essas duas variáveis estudadas, não há diferença significativa, inferindo-se, portanto, uma homogeneidade da amostra no pré-operatório.

Outra variável anotada foi o tempo cirúrgico. Considerou-se que ele seria o intervalo de tempo entre o momento da incisão ao término da sutura. Neste estudo,

foi observado um tempo médio de 94 minutos com variação de 55 a 120 minutos. Embora o tempo cirúrgico estivesse acima da média da descrita na literatura, vale ressaltar que os procedimentos cirúrgicos foram desenvolvidos pelo médico residente do segundo ano em treinamento. Destaca-se que um maior ou menor tempo cirúrgico pode influenciar no resultado da dor pós-operatória, o qual não foi visto em nossa dissertação⁽³²⁾.

Os dados obtidos neste trabalho por meio da mensuração da dor com a EVA ($n = 17$) apontaram para um nível de intensidade dolorosa maior nas intervenções com nicotina após 6 horas da intervenção. No grupo teste, a média de dor foi de $2,11(+/-2,15)$ e no grupo controle de $1,75 (+/-3,75)$, não sendo estatisticamente significante para esse intervalo de tempo ($p = 0,616$). Existe a possibilidade, por conseguinte, de interferência de drogas anestésicas do transoperatório na primeira aferição, visto que o intervalo entre o ato anestésico e a aferição é muito curto. Na avaliação após 24 horas, constataram-se níveis estatisticamente menores de dor nas cirurgias com administração do princípio ativo, apresentando média de $0,89 (+/-1,45)$ para nicotina e de $1,25 (+/-1,39)$ para as intervenções sem princípio ativo. Quando avaliado o controle da dor nos pacientes do grupo teste entre 6 e 24 h, foi evidenciada uma redução expressiva na média de dor, apesar de não ser estatisticamente significativa. Avaliou-se, também, o efeito da nicotina em pacientes que não usaram morfina ($n = 15$) como droga resgate. Observou-se que não houve diferença estatística significante entre os grupos para dor, no entanto, descritivamente para 6 horas, houve mais dor no grupo teste ($1,14$ vs $1,29$). Para o intervalo de tempo de 24 horas, o grupo teste foi menor ($1,00$ vs $0,57$). Analisando as duas situações para o tempo de avaliação de 24 horas os escores de dor são menores para o grupo que fez uso da nicotina. Num ensaio clínico duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, foi observado que pacientes submetidos à cirurgia ginecológica que receberam administração prévia de 3 mg de nicotina relataram menores escores de dor em relação ao placebo. Ao preenchimento da EVA nas primeiras 24 horas pós-operatórias, a média de dor foi de $5,3 (+/-1,6)$ para nicotina versus $7,6 (+/- 1,4)$ para o placebo ($p < 0,001$)⁽¹⁴⁾. Habib et al.⁽¹⁵⁾ em um estudo duplo-cego com dois grupos: um experimental (teste – com 7 mg de nicotina) e outro grupo placebo do adesivo cutâneo. Observaram que o grupo o qual utilizou

nicotina apresentou significativamente a menor dor e, conseqüentemente, menor necessidade de morfina em 24 horas, quando comparado ao grupo placebo ($p = 0,002$). Esses dados corroboram achados de dor pós-operatória de forma descritiva, na medição de 24 horas.

Nesta dissertação, das pacientes submetidos ao uso de placebo e adesivo de nicotina (14 mg) na colecistectomia apenas um doente em cada grupo necessitou de morfina de resgate nas primeiras 6 horas, não havendo diferença significativa entre os grupos. Após 6 a 24 horas de pós-operatório, apenas dois pacientes do grupo teste necessitaram de morfina de resgate embora não haja diferença significativa entre grupos. Sugere-se que a nicotina não foi eficaz na redução da droga de resgate.

Um trabalho utilizando nicotina no controle da dor em cirurgia torácica encontrou escores de EVA, significativamente menores no grupo teste em comparação com o grupo placebo ao longo das primeiras 48 horas⁽⁴⁴⁾. O número opioide de resgate foi significativamente maior no grupo placebo em comparação com o grupo teste. Não se identificou o motivo desse resultado negativo em relação à nicotina para o nosso experimento. Observa-se, ainda, que para até 6 horas, ambos os doentes eram do sexo feminino e tiveram um tempo cirúrgico prolongado. No tocante ao uso de drogas no transoperatório, ambas fizeram uso de opioides, o que não foi capaz de interferir nesse resultado. Para o tempo entre 6 a 24 horas, observaram-se dois pacientes no grupo teste que se caracterizavam por serem do sexo feminino, com tempo cirúrgico prolongado e similar, e ainda também, uma paciente que replicou a morfina nos dois tempos estudados, ou seja, apenas três pacientes necessitaram de morfina de resgate. Adicionalmente, a dor pré-operatória era zero nesses doentes. Flood e Daniel⁽³¹⁾ obtiveram resultados estatísticos significativos em relação ao consumo de morfina pós-operatória no grupo que recebeu nicotina. Os autores relataram uma redução de 50% no consumo de morfina pós-operatória para o grupo que recebeu princípio ativo, quando comparado ao placebo ($p < 0,05$), o que não ocorreu nesta dissertação. Os resultados do trabalho anterior são também concordantes com os dados obtidos de uma revisão sistemática com meta-análise que averiguou a eficácia da nicotina no controle da dor pós-operatória, em cirurgias sob anestesia geral. Os autores da revisão concluíram

que a administração de nicotina no pré-operatório foi associada à redução significativa da necessidade de consumo de opioides nas primeiras 24 horas em comparação com o controle (placebo), apresentando diminuição média do consumo de -4,85 mg de morfina, respeitando o intervalo de 95% de confiança⁽⁴⁵⁾. Os resultados desta dissertação são discordantes, pois a resposta intrínseca dos pacientes, as drogas utilizadas no transoperatório bem como o pequeno número amostral foram responsáveis pela diferenciação dos dados da literatura.

Na literatura, cita-se que a via de administração da nicotina poderá ser nasal ou dérmica. Yagoubian et al.⁽³²⁾ estudaram a instilação nasal de 3 mg de nicotina pré-operatória e encontraram que ela é capaz de reduzir significativamente os escores de dor em cirurgia bucal, quando comparada a utilização de placebo. No grupo de pacientes que recebeu o princípio ativo, a média de dor foi de 1,6 (+/-0,5) com a nicotina e de 2,9 (+/-0,5) para o grupo placebo, porém não houve diferença estatística na quantidade de analgésicos de resgate consumidos no pós-operatório. Nesta dissertação, após 24 horas, encontrou-se uma tendência dos escores de dor em prol da nicotina, embora não houvesse diferença estatística entre os grupos. Destaca-se que a via de administração selecionada foi cutânea, entretanto os resultados foram similares. Seria necessário, portanto, realizar um modelo experimental semelhante a esta dissertação por via nasal, dado que as formulações em adesivo possuem farmacocinética de absorção mais lenta em relação às instilações de *spray*. O pico plasmático da nicotina *spray* é de 4.7 (3.2) ng/mL, obtido 10 minutos após a instilação, o que pode contribuir para maior dose do princípio ativo circulante num pequeno espaço de tempo e, conseqüentemente, aumentar a probabilidade de efeitos indesejáveis e diminuir a duração de ação farmacológica^(14,30-32).

A utilização da nicotina em adesivo possui a propriedade farmacocinética de permitir absorção mais lenta e gradual do princípio ativo por um período de até 24 horas e pico plasmático obtido após 4 horas de administração, coincidindo com o período de maior intensidade da dor e contribuindo para maior conforto do paciente e menor necessidade de analgésico suplementar no pós-operatório^(12,16,18). Considerando o pico plasmático supracitado, a priori, os pacientes do grupo teste, nesta dissertação, não deveriam apresentar escores maiores de dor. Sugeriu-se que

isso poderia ser atribuído a um maior tempo cirúrgico no grupo teste (6,8 min), o que interferiria nos resultados pela maior exposição a drogas anestésicas no transoperatório. Embora não haja resultados significativos entre os grupos, descritivamente para 24 horas, observou-se uma menor intensidade da dor para o grupo de nicotina. Dessa forma, esses resultados corroboram a literatura. E esses resultados são importantes na avaliação por sofrerem menor interferência de drogas no transoperatório. Sugere-se, em futuras pesquisas, coletar dados da mensuração da dor nos períodos de 6, 12 e 24 horas.

Diferentes doses medicamentosas e vias de absorção distintas interferem na resposta terapêutica e nos efeitos colaterais. Em relação à nicotina, uma das principais reações adversas citadas na literatura é a sensação de náusea, e esse efeito pode ser observado em pacientes que receberam 14 mg em adesivo ou 3 mg por instilação nasal⁽³²⁾. Apesar dos efeitos positivos no controle do processo algico e inflamatório, a administração de nicotina pode induzir a uma sensação de náusea. Uma meta-análise envolvendo pacientes de estudos randomizados para terapia de reposição de nicotina observou que a exposição aguda à droga pode causar essa sensação⁽¹⁸⁾.

Neste estudo, a quantificação da náusea avaliou a experiência dos pacientes em relação a esse efeito indesejado nos intervalos de 6 e 24 horas após o procedimento cirúrgico, respeitando os intervalos numéricos compreendidos entre 0 (ausência de náusea) e 10 (máxima sensação de náusea). Obteve-se um valor médio de 1,00 e 0,22 nos pacientes que receberam adesivo de nicotina nas primeiras 6 e 24 horas respectivamente. O grupo controle foi obtido um valor médio de 0,75 e 0 nas 6 e 24 horas, respectivamente, equivalente às citações da literatura, que mencionam a possibilidade da presença desse efeito após o uso da nicotina. Apesar de estar relacionada à descrição “leve” na EVA, com a dose de 14 mg, outros estudos revelaram maiores pontuações de náusea em concentrações de nicotina significativamente menores. Ao analisar os grupos controle e teste que não utilizaram morfina como analgésico de resgate, observaram-se escores de náusea zerado para o grupo controle e 0,57 (6 horas) e 0,29 (24 horas) para o grupo teste. Embora não haja significação estatística, evidencia-se a tendência de náusea em pacientes usuários da nicotina em adesivo.

Habib et al.⁽¹⁵⁾ realizaram a administração de 4 mg de ondasetrona em 44 pacientes que receberam adesivo com 7 mg de nicotina previamente à cirurgia geral. Foi observado, ao preenchimento da escala visual analógica, que, apesar do uso profilático, as maiores pontuações referentes a náuseas ainda foram obtidas nos pacientes que receberam nicotina, porém não foi estatisticamente significativa a diferença entre o grupo placebo e o da nicotina ($p > 0.05$). Nesta dissertação, utilizou-se, de forma fixa, a ondasetrona de 8 mg em 8/8 horas e metoclopramida de resgate. No grupo controle, um paciente necessitou de droga resgate para náusea após 6 horas do procedimento e, no grupo teste, um paciente necessitou após 24 horas. Ao analisar a amostra que necessitou da droga de resgate, evidenciou-se que os pacientes que utilizaram a morfina de resgate necessitaram também de antiemético de resgate, não sendo utilizado nos pacientes que não fizeram uso do opioide. Vale ressaltar que todos os pacientes realizaram ondasetrona de horário e que esse uso tenha impedido valores mais expressivos no escore da náusea. Os resultados desta dissertação não puderam concluir se o efeito colateral da nicotina (náusea) é, de fato, relacionado, dado que todos os doentes receberam ondasetrona como medicação padrão e não houve diferença significativa entre os grupos.

Flood et al.⁽¹⁴⁾ utilizaram um protocolo medicamentoso para anestesia geral que incluía a administração de fentanil, isoflurano, vecurônio e uma dose profilática de 4 mg de ondasetrona para pacientes expostos a 7 mg de nicotina. Os resultados obtidos ratificam que a dose profilática de 4 mg de ondasetrona é ineficaz para o controle da náusea nos pacientes que recebem nicotina. Também não foi observada diferença estatística do consumo de antieméticos entre o grupo placebo e o grupo nicotina ($p = 0,29$). Em outro trabalho, Hong et al.⁽¹⁶⁾ sistematizaram a aplicação da dose única com 4 mg de ondasetrona para os pacientes submetidos à cirurgia abdominal que utilizaram placebo ou adesivo de nicotina para controle da dor. Nos pacientes que receberam adesivos de nicotina com 10 mg, a dose do antiemético foi de 7 mg, e, para os que receberam 15 mg de nicotina, uma dose de 9 mg de ondasetrona foi utilizada. Os autores observaram que a quantidade de náusea nos indivíduos do grupo placebo foi similar ao grupo que recebeu 4 mg de ondasetrona. Os pacientes que receberam 10 ou 15 mg de nicotina apresentaram pontuações similares em relação à variável náusea com o uso de 7 e 9 mg de ondasetrona,

respectivamente ($p > 0,05$). Com base nesses dados, os pacientes deste estudo poderiam ser beneficiados com a dose prévia de 9 mg de ondasetrona, visando à supressão dos níveis de náusea, encontrados com adesivos de 14 mg. Por esse motivo, optou-se administrar 8mg de ondasetrona preventivamente à náusea, evitando efeitos indesejados no pós-operatório e na recuperação precoce.

A nicotina é um agonista direto, de largo espectro, dos receptores nicotínicos centrais, que medeiam a transmissão simpática nos gânglios, podendo interferir na hemodinâmica, por exemplo, aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e oximetria⁽¹⁷⁾. Por outro lado, Greenland et al.⁽¹⁸⁾ realizaram uma meta-análise que incluiu 3752 pacientes submetidos à terapia para reposição de nicotina, não havendo diferença na prevalência de doenças cardiovasculares. Os dados obtidos desta dissertação, por meio da mensuração da pressão arterial sistêmica, após 6 horas da intervenção, apontaram para um nível de pressão sistólica e diastólica maior nas intervenções com nicotina. No grupo teste, a média da PAS foi de $123,89 \pm 12,69$ e PAD $78,89 \pm 10,54$, e, nas intervenções do grupo controle, a média da PAS foi de $110,00 \pm 10,69$ e PAD $75,63 \pm 9,80$, sendo estatisticamente significativa para PAS ($p = 0,022$) e não sendo estatisticamente significativa para PAD ($p = 0,216$).

Na avaliação após 24 horas, no grupo teste, a média da PAS foi de $118,89 \pm 11,67$ e PAD $78,33 \pm 10,00$, e, nas intervenções do grupo controle, a média da PAS foi de $111,25 \pm 9,91$ e PAD $73,13 \pm 7,04$, não sendo estatisticamente significativa para ambas as avaliações. Apesar de todos os valores serem ligeiramente superiores, no grupo teste, não houve repercussão clínica nos dois grupos estudados. Para Chobanian et al.⁽⁴⁰⁾, os padrões de normalidade para pressão arterial sistólica seriam inferiores a 120 mmHg, e foi observado, no grupo teste, para 6 horas, que os valores da PAS foram superiores a esse valor estabelecido, sem haver no entanto, repercussões clínicas. Sabe-se que diversos fatores podem estar relacionados a alterações de pressão arterial, como estresse cirúrgico, dor pós-operatória, dentre outros que podem influenciar na resposta adrenérgica e elevar a pressão arterial. Não conseguimos, entretanto, correlacionar outro fator que justificasse uma maior pressão arterial no grupo teste, a não ser o adesivo de nicotina.

Em outro trabalho, Flood e Daniel⁽¹⁴⁾ analisaram 20 pacientes do sexo feminino, com idade média de 45 anos, ASA I e II, submetidas à cirurgia uterina. Observou-se que a pressão arterial sistólica foi menor no grupo que recebeu nicotina 105 (+/- 3) versus 122 (+/- 3) $p < 0,001$, porém não houve diferença na pressão arterial diastólica e na frequência cardíaca. Os autores destacam que esses valores podem ter sofrido interferência da medicação anestésica, visto que foi utilizado isoflurano, e essa medicação pode diminuir a estimulação autonômica e, consequentemente, a pressão arterial.

Vale ressaltar que a maioria das pesquisas que avaliam o papel da nicotina no controle da dor são realizadas sob anestesia geral. Tendo em vista que alguns fármacos utilizados por esse método atuam competitivamente com os receptores nicotínicos, os resultados obtidos podem apresentar vieses, já que essa interação pode minimizar os efeitos esperados de controle da dor, sobretudo com a utilização de isofluorano⁽⁴⁶⁾.

Para evitar a influência do anestésico geral inalatório, todos os pacientes desta dissertação foram submetidos à anestesia geral endovenosa pura, e os resultados obtidos foram satisfatórios para controle da dor em ambos os grupos. Vale ressaltar que diferentes fármacos foram utilizados para a realização da anestesia geral, corroborando fatores de confundimento ou podem ter interferido na eficácia da nicotina no controle algico. Por esse motivo, metodologicamente optou-se por avaliações de 6 e 24 horas, para que houvesse uma menor influência de drogas administradas no transoperatório.

O papel da nicotina na modulação da dor apresenta evidência bem definida em cirurgia ginecológica e urológica, porém ainda não foram estabelecidos protocolos de doses ou concentrações que possibilitem melhor conforto pós-operatório com menores quantidades de efeitos indesejáveis. Nesta pesquisa, foi averiguado que o nível de satisfação dos pacientes e o conforto pós-operatório com o uso de adesivos de nicotina com 14 mg foi igual ao grupo controle ($p = 1$). Pensamos que o grau de satisfação não está somente relacionado à dor e sim, a outros aspectos como: acolhimento, raport, tempo de espera para realização do procedimento cirúrgico, resultado da intervenção, etc.

Novos estudos devem ser realizados visando dirimir lacunas do conhecimento em relação ao uso da nicotina. Elencam-se pontos fundamentais que possivelmente devem evitar vieses, como: amostra probabilística, maior controle de fármacos no transoperatório, análise do efeito da droga em outros tempos de avaliação, sistematização de dose por IMC e padronização do tempo operatório.

6 CONCLUSÃO

- A ação da nicotina no controle da dor não foi significativa entre os grupos estudados;
- Não houve diferença significativa para variável náusea entre os grupos estudados;
- Não houve diferença estatisticamente significante para o uso de analgésicos e antieméticos de resgate para ambos os grupos;
- Foram observados escores significativos de alterações hemodinâmicas relacionadas à saturação de oxigênio e pressão arterial sistólica após 6 horas da cirurgia, sem repercussão clínica;
- Não houve diferença significativa do nível de satisfação da intervenção cirúrgica no pós-operatório para ambos os grupos estudados.

REFERÊNCIAS

1. LAURA, M.; SHAFFER, S.; SHAFFER, E. A. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. **Gut and Liver**, v.6, n. 2, p.172-187, 2012
2. COELHO, J. C. U. et al. Prevalence of gallstone in a Brazilian population. **Int Surg**, v. 84, n.1, p. 25-28, 1999.
3. TOWNSEND, C. M. autor. SABISTON. **Tratado de Cirurgia**: a base biológica da prática cirúrgica moderna; 18 ed. Saunders: Elsevier; 2010.
4. WALLACE, D. H. et al. Randomized trial of different insufflation pressures for laparoscopic cholecystectomy. **British Journal of Surgery**, v. 84, n. 4, p. 455-458, 1997.
5. BAXTER, J. N, O'DWYER, P.J. Pathophysiology of laparoscopic. **British Journal of Surgery**, v. 82, n. 1, p. 1-2, 1995.
6. TSERETELI, Z. et al. Prospective randomized clinical trial comparing nitrous oxid and carbon dioxide pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. **Journal of the American College of Surgeons**. v. 195, n. 2, p. 73-80, 2002.
7. MACATRÃO-COSTA, O. et al. Dor no ombro pós-colecistectomia com pneumoperitônio de baixa pressão. **Revista Brasileira de Videocirurgia**, v. 2, n. 2, p. 68-74, 2004.
8. ONG, K. S.; LIRK. P.; SEYMOUR RA. The efficacy of pre-emptive analgesia for acute postoperative pain management: a metanalysis. **Anesthesia and Analgesia**, v. 100, n. 3, p. 757-763, 2005.
9. KAZANCIOGLU, H. O.; KURKLU, E.; EZIRGANLI, S. Effects of ozone therapy on pain, swelling, and trismus following third molar surgery. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 43, n.5, p. 644-648, 2014.
10. BENOWITZ, N. L. Nicotine and postoperative management of pain. **Anesthesia And Analgesia**, v. 107, n.3, p. 739-741, 2009.

11. ROWLEY, T. J. et al. Antinociceptive and antiinflammatory effects of choline in a mouse model of postoperative pain. **British Journal of Anaesthesia**, v. 105, n. 2, p. 201-207, 2010.
12. OLSON, LC. et al. Transdermal nicotine patch is not effective for postoperative pain management in smokers: a pilot dose-ranging study. **Anesthesia And Analgesia**, v. 109, n. 6, p. 1987-1989, 2009.
13. HAWKINS, J. L. et al. Nicotine stimulates expression of proteins implicated in peripheral and central sensitization. **Society for Neuroscience**, v. 290, n. 4, p. 115-125, 2015.
14. FLOOD, P.; DANIEL, D. Intranasal nicotine for postoperative pain treatment. **British Journal of Anaesthesia**, v. 101, n.6, p. 1417-1421, 2004.
15. HABIB, A. S. et al. Transdermal nicotine for analgesia after radical retropubic prostatectomy. **Anesthesia And Analgesia**, v. 107, n. 3, p. 999-1004, 2008.
16. HONG, D. et al. Transdermal nicotine patch for postoperative pain management.. **Anesthesia And Analgesia**, v. 7, n. 3, p. 1005-1010, 2008.
17. YOSHIKAWA, H. et al. Nicotine inhibits the production of proinflammatory mediators in human monocytes by suppression of I κ B phosphorylation and nuclear factor- κ B transcriptional activity through nicotinic acetylcholine receptor A7. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 146, n. 1, p. 116-123, 2006.
18. GREENLAND, S.; SATTERFIELD M.; LANES, SF. A meta-analysis to assess the incidence of adverse effects associated with the transdermal nicotine patch. **Drug Safety Journal**, v. 18, n. 4, p. 297-308, 1998.
19. POLLOCK, L. J.; STONE, T. T. Visceral pain. **Surgery, Gynecology & Obstetrics**, v. 55, p. 418-427, 1932.
20. MANNELLI, C.; ZANARDELLI M, GHELARDINI, C. Nicotine is a pain reliever in trauma- and chemotherapy-induced neuropathy models. **European Journal of Pharmacology**. v. 711, n. 1-3, p. 87-94, 2013.

21. RASHID MH, UEDA H. Neuropathy-specific analgesia action of intrathecal nicotinic agonists and its spinal GABA-mediated mechanism. **Brain Research**, v. 953, n.1-2, p. 53-62, 2002.
22. JENSEN, A. A. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors: structural revelations, target identifications, and therapeutic inspirations. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48 n.15, p. 4705-4745, 2005.
23. NAKAMURA, M.; JANG, S. Presynaptic nicotinic acetylcholine receptors enhance GABAergic synaptic transmission in rat periaqueductal gray neurons. **European Journal of Pharmacology**, v. 640, n. 1-3, 178-84, 2010.
24. GURUN M. S, PARKER. R.; EISENACH, J. C.; VINCLER M. The effect of peripherally administered CDP-choline in an acute inflammatory pain model: the role of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor. **Anesthesia And Analgesia**, v. 108, n. 5, p. 1680-1677, 2009.
25. ROWLEY, T. J. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of choline in a mouse model of postoperative pain. **British Journal of Anaesthesia**, v. 105, n. 2, p. 201-217. 2010.
26. HOSUR, V. Gene regulation of $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic receptors: microarray analysis of nicotine-induced receptor up-regulation and anti-inflammatory effects. **Journal of Neurochemistry**, v.11, n. 3, p. 848-58, 2009.
27. HOSUR, V.; LORING, R. H. $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic receptors partially mediate anti-inflammatory effects through janus kinase 2 Signatransducer and activator of transcription 3 but not calcium or campsignaling. **Molecular Pharmacology**, v. 79, n. 1, p. 167-174, 2011.
28. NIROGI, R. $\alpha 4 \beta 2$ neuronal nicotinic receptor ligands (agonist, partial agonist and positive allosteric modulators) as therapeutic prospects for pain. **European Journal of Pharmacology**, v. 712 n. 1-3, p. 22-9, 2013.
29. GUPTA, SK. Single and Multiple-dose pharmacokinetics of Nicoderm (Nicotine Transdermal System). **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 33, n. 2, p. 169-174, 1993.
30. FORTUNA, A. Intranasal delivery of systemic-acting drugs: Small-molecules and biomacromolecules. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 88, n. 1, p.8-27, 2014

31. FLOOD, P.; DANIEL, D. Intranasal nicotine for postoperative pain treatment. **American Society of Anesthesiologists**, v. 101, n. 6, p.1417-1421, 2003.
32. YAGOUBIAN B. et al. Nicotine nasal spray as an adjuvant analgesic for third molar surgery. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 69, n. 5, p.1316-1319, 2011.
33. CEPEDA-BENITO, A.; REYNOSO, A.; ERATH, J. S. A. Dose response analyses of associative tolerance to nicotine analgesia in the rat: tail-flick and hot-plate tests. **Experimental and Clinical Psychopharmacology**, v. 8 n. 1, p. 112-6, 2000.
34. TURAN A. Transdermal nicotine patch failed to improve postoperative pain management. **Anesthesia And Analgesia**, v. 107, n. 3, p. 1011-1017, 2008.
35. Lopez-Hernandez, G.Y. et al. Nicotine-induced up-regulation and desensitization of $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotinic receptors depend on subunit ratio. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 279, p. 38007-38015, 2004.
36. PEREIRA, M. G, autor. Epidemiologia: **Teoria e prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 279p. 1999.
37. SCHWAM, S. J.; GOLD, M. I.; CRAYTHORNE, U. W. The ASA Physical Status Classification: a revision. **American Society of Anesthesiologists**, v. 57, n. 3, A439, 1982.
38. ARRIGONI, J.; LAMBRECHT, J.T.; FILIPPI, A. Cardiovascular monitoring and its consequences in oral surgery. **Schweiz Monatsschr Zahnmed**, v. 115, n.3, p. 208-213, 2005.
39. FAIZ KW. Affection for affection. *Tidsskr Nem Legeforen*, v. 134, n. 16, p. 1589. 2014.
40. CHOBANIAN, A. V. et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention. Detection, Evaluation and Treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *Journal of the American Medical Association*, v. 289, n. 19, p. 2560-2572, 2003.

41. POISET, M.; JOHNSON, R.; NAKAMURA, R. Pulse rate and oxygen saturation in children during routine procedure. **Journal of Dentistry for Children**, v. 57, n. 4, p. 279-283, 1990.
42. LIKERT, R. A technique for the measurement of attitudes. *Archives of Scientific Psychology*, v. 22, n. 140, p.1-55, 1932.
43. PAYNE, J. B. et al. Nicotine effects on PGE2 and IL-1beta release by LPS-treated human monocytes. *Journal of Periodontal Research*, v.3, n. 2, p. 99-104. 1996.
44. NAGI, HIA.; ELKADI, H. W. Transdermal nicotine patch as adjunctive analgesic modality to thoracic epidural analgesia for post-thoracotomy pain. **The Egyptian Journal of Cardiothoracic Anesthesia**, v. 8, n.2, p 75-82, 2014.
45. MISHRIKY, B. M.; HABIB, A. S. Nicotine for postoperative analgesia: a systematic review and meta-analysis. **Anesthesia & Analgesia**, v. 119, n. 2, p. 268-75. 2014.
46. FLOOD, P.; RAMIREZ-LATORRE, J.; ROLE, L. Alpha 4 beta 2 neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the central nervous system are inhibited by isoflurane and propofol, but alpha 7-type nicotinic acetylcholine receptors are unaffected. **American Society of Anesthesiologists**. v. 86, n.4, p. 859-65, 1997.

**APÊNDICE A – Preparação do manuscrito: Revista do Colégio
Brasileiro de Cirúrgião**

**Utilização do adesivo de nicotina como ferramenta auxiliar no controle da dor
no pós-operatório de pacientes submetidos a colecistectomia
videolaparoscópica**

*Utilization of nicotin patch as a auxiliary tool to control postoperative pain in patients
submitted to videolaparoscopic cholecystectomy*

**Euclides Dias Martins Filho, TCBC-PE¹, César Freire de Melo Vasconcelos²,
Fernando de Santa Cruz Oliveira³, Adriano da Fonseca Pereira⁴, Álvaro Antônio
Bandeira Ferraz, TCBC-PE⁵.**

¹Professor Adjunto, Departamento de Cirurgia, Universidade Federal de Pernambuco

²Mestrando da Pós-Graduação em Cirurgia, Universidade Federal de Pernambuco

³Acadêmico de Medicina, Universidade Federal de Pernambuco

⁴Residente do Programa de Cirurgia Geral do Hospital das Clínicas, HC-UFPE

⁵Professor Titular, Departamento de Cirurgia, Universidade Federal de Pernambuco

Conflito de interesses: os autores declaram não haver

Financiamento: não houve financiamento

ABSTRACT

Objective: To analyze the effects of nicotine patch on pain control, nausea occurrence, satisfaction and its hemodynamic repercussions in VLP cholecystectomy surgeries. **Methods:** Analytical, prospective, randomized and triple-blind clinical trial, conducted between January and July 2017. The sample was consisted of 17 patients that had undergone VLP cholecystectomy for cholelithiasis treatment. Nine patients received the nicotine patch, and eight took the placebo patch. The variables studied were pain, nausea, patient satisfaction, blood pressure, heart rate, oximetry and

rescue of morphine. **Results:** Taking into consideration the pain and nausea parameters, there were no significant differences between the groups ($p > 0.05$). Moreover, the evaluation of the rescue medication, both opioid and prokinetic, showed no significant statistical difference between the groups in each evaluation nor between the evaluations in each group. Regarding hemodynamic parameters, the only significant differences were oxygen saturation and systolic blood pressure (SBP) at the 6-hour post-test: the mean oxygen saturation was higher in the test group (97.89 x 95.88), and the mean SBP was higher in the control group (123.89 x 110.0). **Conclusions:** Although the quantification of pain scores was lower for nicotine within 24 hours, the effects of nicotine and the need of rescue opioids for pain control were not statistically significant between groups and time intervals studied. There was no clinical repercussion on the hemodynamic parameters

Keywords: Nicotine; Cholecystectomy; Laparoscopy; Pain; Nausea; Hemodynamics.

INTRODUÇÃO

Estima-se que 10% a 15% da população adulta, representando 20 a 25 milhões de americanos, têm ou terão cálculos biliares. Além dos problemas relacionados à saúde, a colelitíase também provoca grandes custos aos cofres públicos em torno de 6,2 milhões de dólares anuais. Aproximadamente 750.000 pacientes são submetidos à colecistectomia por ano nos Estados Unidos, o número de procedimentos cirúrgicos tem aumentado cada vez mais cuja finalidade é evitar os sintomas, as complicações e a recorrência de cálculos biliares do trato biliar¹.

A utilização de anti-inflamatórios não-esteroidais, analgésicos e opioides constitui a principal modalidade terapêutica aplicada para controle do processo inflamatório e dor em cirurgia de colecistectomia. No entanto, a maioria deles pode manifestar efeitos secundários indesejáveis, tais como: gastrite, hemorragia digestiva, disfunção renal e desequilíbrio da homeostase cardiovascular, sobretudo quando utilizados por período superior a 48 horas^{2,3}.

Com a finalidade de desenvolver novos métodos terapêuticos de controle da dor pós-operatória, que possam minimizar efeitos colaterais de anti-inflamatórios, otimizar a analgesia e diminuir a ingestão excessiva de medicamentos, algumas pesquisas clínicas têm atribuído à nicotina um coadjuvante terapêutico na regulação do processo algico e no controle da intensidade do processo inflamatório agudo através da modulação de vias nociceptoras localizadas no sistema nervoso central^{4,5}.

A modulação da dor inflamatória por meio do mecanismo de ligação da nicotina aos receptores $\alpha 4\beta 2$ tem sido descrita como método eficaz para o controle de distúrbios traumáticos que acometem terminações nervosas periféricas⁶. Apesar da evidência do controle da dor e inflamação em cirurgias de tecidos moles, há escassez de estudos que avaliem e mensurem a eficácia da nicotina no controle do processo algico e inflamatório em cirurgia de colecistectomia sob anestesia geral, utilizando adesivo de nicotina quando administrados no pré-operatório, como veículo para absorção direta do fármaco e suas repercussões sistêmicas. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia analgésica, satisfação e as repercussões sistêmicas decorrentes da administração cutânea do adesivo de nicotina em cirurgia de colecistectomia vídeolaparoscópica.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo analítico, do tipo ensaio clínico, prospectivo, randomizado e triplo-cego. Foram selecionados 58 pacientes voluntários com indicação de cirurgia de colecistectomia, provenientes da demanda espontânea, oriundos do Sistema Único de Saúde (SUS) e atendidos no Serviço de Cirurgia Geral do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE). Todos os pacientes selecionados apresentavam indicação para colecistectomia devido a colelitíase. Foram incluídos pacientes adultos com idade entre 17 e 80 anos, de ambos os sexos; Classificados como tipo I ou II, segundo os critérios da *American Society of Anesthesiology* (ASA)⁷ e excluídos pacientes com neoplasias da árvore biliar suspeita no pré-operatório; colecistite aguda; fumantes; apresentarem alergia às drogas envolvidas na pesquisa; pacientes com dor crônica, que tomam analgésicos regularmente; pacientes com hipertensão não tratada, doença

isquêmica cardíaca, doença vascular periférica, arritmias, diabetes, asma, hipertireoidismo e feocromocitoma.

Caracterização da Intervenção

Todos os pacientes foram submetidos à colecistectomia vídeo laparoscópica. Antes do procedimento foi realizado um sorteio com a finalidade de definir qual tipo de adesivo seria aplicado para execução do procedimento. A utilização de sorteio para definição do controle teve como objetivo permitir uma maior clareza na diferenciação entre os grupos controle e teste. Para facilitar a coleta de dados e o tratamento estatístico, a amostra foi distribuída da seguinte forma: Grupo controle, constituído do adesivo cutâneo sem princípio ativo, e Grupo teste, constituído do adesivo com nicotina de 14mg.

Fez-se um sorteio randômico dos adesivos com e sem princípio ativo, totalizando 30 envelopes, enumerados e identificados em documento de posse do pesquisador onde não tinham conhecimento do conteúdo do envelope, garantindo o triplo-cegamento da pesquisa. Uma hora antes do procedimento foi colocado o adesivo na região cervical esquerda conforme descrito por Habib et al⁸. O adesivo foi coberto por esparadrapo branco e mantidos por 24 horas, visto que este não influencia na biodisponibilidade do fármaco, garantindo o cegamento da pesquisa e a proteção do adesivo no período de utilização.

Procedimentos operatórios

Na anestesia geral endovenosa pura utilizou-se: midazolan, fentanil, remifentanil, propofol e rocurônio, e posteriormente realizou-se pneumoperitônio para a videolaparoscopia. A reversão do bloqueio neuromuscular foi com neostigmina, e a analgesia pós-operatória imediata com morfina (0,1mg por kg), Valdecóxibe (Bextra®) (20 mg), e infiltração com rupivacaina 0,5% 20 ml nos portais cirúrgicos. Ao final do isolamento do ducto cístico e artéria cística, fez-se ligadura com clip metálico. Os pacientes foram monitorizados através de cardioscopia, oximetria de pulso e aferição da pressão arterial nos períodos pré e transoperatórios.

Medicação pós-operatória

A intensidade da dor pós-operatória depende do trauma cirúrgico e do limiar de tolerância à dor de cada paciente. Comumente, o período de maior desconforto compreende as primeiras 24 horas^{2,4}. Todos os pacientes receberam a prescrição de analgesia para o pós-operatório com Valdecoxibe 20 mg endovenoso de 12 em 12 horas, sendo a primeira dose no momento cirúrgico, e paracetamol 750 mg, via oral, de 6 em 6 horas. A medicação de resgate foi morfina, 0,1mg por kg, sendo a dose máxima de 10 mg IV, de 4 em 4 horas, aplicada apenas quando a dor fosse superior a 5/10 no escore visual analógico de dor. Caso a dor ainda persistisse (EVA > 5), após 30 minutos da aplicação da morfina, administrava-se dose extra de resgate, o dobro da dose de morfina administrada regularmente (0,2 mg por kg), com um intervalo entre as doses de 30 min, no máximo de três doses, se necessário.

As náuseas foram controladas com ondasetrona 8 mg, endovenosa, a cada 8 horas, nas primeiras 24 horas do pós-cirúrgico. Caso houvesse a necessidade de resgate de antiemético, administrava-se metoclopramida, 10 mg, de 8 em 8 horas. Aplicava-se a medicação de resgate quando a náusea era superior a 5/10 no EVA.

Variáveis avaliadas e instrumentos de avaliação

As variáveis estudadas foram: dor, náusea, necessidade de droga de resgate, satisfação do paciente, pressão arterial, frequência cardíaca e saturação de oxigênio.

Os parâmetros dor e náusea foram estudados como variáveis quantitativas através do uso da Escala Visual Analógica⁹ (EVA), recurso em formato de régua, com níveis graduados de dor e náusea. As EVAs foram apresentadas aos pacientes e solicitado que eles escolhessem um número entre zero (dor/náusea leve) e dez (dor/náusea insuportável). Essas duas variáveis foram analisadas, cada uma, em dois momentos distintos: 6 e 24 horas após a cirurgia.

Utilizou-se, para avaliação da satisfação dos pacientes, a escala de concordância de Likert modificada¹⁰. Foi questionada a experiência relacionada à cirurgia (0, ruim; 1, razoável; 2, bom; 3, muito bom; e 4, excelente).

Avaliação dos sinais hemodinâmicos

Avaliou-se a pressão arterial sistólica (PAS), a pressão arterial diastólica (PAD), a frequência cardíaca (FC) e a saturação de oxigênio (SpO₂) durante o procedimento e com 6 e 24 horas de pós-operatório. Os pacientes tiveram seu estadiamento estabelecido em relação à pressão arterial, de acordo com os valores determinados por Chobanian *et al*¹¹.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, sob o nº CAAE 56901416.9.0000.5208, em atendimento às recomendações expressas na Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) sobre pesquisas envolvendo seres humanos.

RESULTADOS

Em relação à mensuração da dor e da náusea pós-operatória (Tabela 1) e à mensuração da dor segundo o grupo e o momento da avaliação (Figura 1), salienta-se que: as médias e medianas da dor foram mais elevadas no grupo Controle do que no grupo Teste; na avaliação com 6 horas, as médias foram 1,75 e 2,11 nos grupos Controle e Teste, e as medianas, 0,50 e 2,00; na avaliação com 24 horas, as médias de intensidade da dor foram 1,25 e 0,89, respectivamente, e as medianas, 1,00 e 0,00; a média da redução entre 6 horas e 24 horas foi mais elevada no grupo Teste do que no Controle (1,22 x 0,50), entretanto sem diferenças significativas ($p > 0,05$) entre os grupos em cada momento.

Ainda na Tabela 1, as médias da mensuração da náusea na avaliação com 6 horas nos grupos controle e teste foram 0,75 e 1,00, e, com 24 horas, foram 0,00 e 0,22, respectivamente; as medianas foram todas nulas. As médias da redução da intensidade das náuseas foram 0,75 no grupo Controle e 0,78 no grupo Teste; não se evidenciaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em nenhum dos momentos de avaliação ($p > 0,05$).

Tabela 1. Mensuração da dor e náusea pós-operatória.

Variável	Avaliação	Grupos		Valor de p
		Controle Média ± DP Mediana (P25; P75)	Teste Média ± DP Mediana (P25; P75)	
Dor	Pós 6h	1,75 ± 2,31 0,50 (0,00; 3,75)	2,11 ± 2,15 2,00 (0,00; 4,00)	p ⁽¹⁾ = 0,616
	Pós 24h	1,25 ± 1,39 1,00 (0,00; 2,75)	0,89 ± 1,45 0,00 (0,00; 2,00)	p ⁽¹⁾ = 0,514
	Valor de p	p ⁽²⁾ = 0,500	p ⁽²⁾ = 0,125	
	Média da diferença absoluta 6h - 24h	0,50	1,22	p ⁽¹⁾ = 0,501
Náusea	Pós 6h	0,75 ± 2,12 0,00 (0,00;0,00)	1,00 ± 2,00 0,00 (0,00;2,50)	p ⁽¹⁾ = 0,718
	Pós 24h	0,00 ± 0,00 0,00 (0,00;0,00)	0,22 ± 0,67 0,00 (0,00;0,00)	p ⁽¹⁾ = 0,346
	Valor de p	p ⁽²⁾ = 1,000	p ⁽²⁾ = 0,500	
	Média da diferença absoluta 6h - 24h	0,75	0,78	p ⁽¹⁾ = 0,876

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Através do teste de Mann-Whitney

(2) Através do teste de Wilcoxon para dados pareados.

Avaliando a medicação de resgate, segundo o grupo e o tempo, Tabela 2, identificou-se que apenas um paciente de cada grupo teve necessidade da medicação de resgate com até 6 horas, e, entre 6 e 24 horas, dois pacientes do grupo Teste fizeram uso medicação de resgate, não se evidenciando diferença estatística significativa entre os grupos em cada avaliação nem entre as avaliações em cada grupo. A necessidade do uso de metoclopramida foi registrada em um paciente do grupo Controle na avaliação com até 6 horas e um paciente do grupo Teste entre 6 e 24 horas. Não foram encontradas diferenças relevantes entre os grupos em cada instante de medicação nem entre as avaliações em cada grupo.

Tabela 2. Avaliação da medicação de resgate segundo o grupo e o tempo.

Medicação de resgate/ Tempo	Grupos		Valor de p
	Controle n (%)	Teste n (%)	
Grupo Total	8 (100,0)	9 (100,0)	
Morfina			
Até 6 horas			p ⁽¹⁾ = 1,000
Sim	1 (12,5)	1 (11,1)	
Não	7 (87,5)	8 (88,9)	
Entre 6 e 24 horas			p ⁽¹⁾ = 0,471
Sim	-	2 (22,2)	
Não	8 (100,0)	7 (77,8)	
Valor de p	**	p ⁽²⁾ = 1,000	
Metoclopramida			
6 horas			p ⁽¹⁾ = 0,471
Sim	1 (12,5)	-	
Não	7 (87,5)	9 (100,0)	
24 horas			p ⁽¹⁾ = 1,000
Sim	-	1 (11,1)	
Não	8 (100,0)	8 (88,9)	
Valor de p	**	**	

(***) Não foi possível determinar devido a ausência de categorias.

(1) Através do teste Exato de Fisher.

(2) Através do teste McNemmar.

Em relação aos parâmetros hemodinâmicos (Tabela 3), evidenciou-se que as únicas diferenças significativas entre os grupos ocorreram na saturação de oxigênio e PAS na avaliação com 6 horas. Essas variáveis enfatizam que a média da saturação de oxigênio na avaliação pós 6 horas foi mais elevada no grupo Teste que no Controle (97,89 x 95,88), e a média da PAS foi mais elevada no grupo Controle do que no Teste (123,89 x 110,0). Para as referidas situações, destaca-se que no grupo Controle, as médias da saturação de oxigênio oscilaram de 95,88 (pós 6 horas) a 98,00 (durante a cirurgia) e no grupo Teste, de 97,56 (pós 24 horas) a 98,56 (pré e durante a cirurgia); a média da PAS no grupo Teste foi mais elevada no pós 6 horas (123,89) e menos elevada durante a cirurgia (109,44) e oscilou de 118,89 a 122,44 nas outras avaliações.

Tabela 3. Alterações hemodinâmicas segundo o grupo e avaliação.

Variável	Avaliação	Grupos		Valor de p
		Controle	Teste	
		Média ± DP (Mediana)	Média ± DP (Mediana)	
Frequência cardíaca	Pré	80,13 ± 20,41 (77,50)	85,67 ± 13,66 (88,00)	p ⁽¹⁾ = 0,516
	Durante a cirurgia	83,88 ± 10,18 (81,50)	84,44 ± 13,26 (85,00)	p ⁽¹⁾ = 0,923
	Pós 6h	88,75 ± 11,63 (88,00)	86,11 ± 13,67 (85,00)	p ⁽¹⁾ = 0,676
	Pós 24h	86,25 ± 6,23 (87,00)	83,44 ± 10,03 (87,00)	p ⁽³⁾ = 0,495
	Valor de p	p ⁽⁴⁾ = 0,520	p ⁽⁴⁾ = 0,921	
Média da diferença absoluta	Pré - 6h	8,63	0,44	p ⁽¹⁾ = 0,398
	Pré - 24h	6,13	-2,22	p ⁽¹⁾ = 0,328
Saturação de O₂	Pré	97,75 ± 1,49 (97,00) ^(A)	98,56 ± 0,73 (99,00) ^(AB)	p ⁽²⁾ = 0,162
	Durante a cirurgia	98,00 ± 1,51 (97,50) ^(A)	98,56 ± 0,73 (98,00) ^(AB)	p ⁽²⁾ = 0,320
	Pós 6h	95,88 ± 1,64 (96,00) ^(B)	97,89 ± 0,33 (98,00) ^(BC)	p ⁽²⁾ = 0,002*
	Pós 24h	97,13 ± 0,99 (97,00) ^(A)	97,56 ± 1,01 (98,00) ^(C)	p ⁽²⁾ = 0,327
	Valor de p	p ⁽⁵⁾ = 0,017*	p ⁽⁵⁾ = 0,029*	
Média da diferença absoluta	Pré - 6h	1,88	0,67	p ⁽²⁾ = 0,102
	Pré - 24h	0,63	1,00	p ⁽²⁾ = 0,589
PAS	Pré	121,00 ± 16,63 (115,00)	122,44 ± 11,29 (120,00) ^(A)	p ⁽²⁾ = 0,514
	Durante a cirurgia	114,88 ± 9,34 (115,00)	109,44 ± 13,79 (100,00) ^(B)	p ⁽²⁾ = 0,301
	Pós 6h	110,00 ± 10,69 (110,00)	123,89 ± 12,69 (120,00) ^(A)	p ⁽²⁾ = 0,022*
	Pós 24h	111,25 ± 9,91 (110,00)	118,89 ± 11,67 (120,00) ^(AB)	p ⁽²⁾ = 0,171
	Valor de p	p ⁽⁵⁾ = 0,358	p ⁽⁵⁾ = 0,022*	
Média da diferença absoluta	Pré - 6h	11,00	-1,44	p ⁽²⁾ = 0,086
	Pré - 24h	9,75	3,56	p ⁽²⁾ = 0,433
PAD	Pré	79,13 ± 11,29 (77,50)	79,78 ± 8,01 (80,00)	p ⁽²⁾ = 0,806
	Durante a cirurgia	78,00 ± 10,03 (80,00)	70,00 ± 12,99 (70,00)	p ⁽²⁾ = 0,216
	Pós 6h	75,63 ± 9,80 (70,00)	78,89 ± 10,54 (80,00)	p ⁽²⁾ = 0,442
	Pós 24h	73,13 ± 7,04 (70,00)	78,33 ± 10,00 (80,00)	p ⁽²⁾ = 0,184
	Valor de p	p ⁽⁵⁾ = 0,300	p ⁽⁵⁾ = 0,289	
Média da diferença absoluta	Pré - 6h	3,50	0,89	p ⁽¹⁾ = 0,846
	Pré - 24h	6,00	1,44	p ⁽¹⁾ = 0,404

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%.

(1) Através do teste t-Student com variâncias iguais;

(2) Através do teste de Mann-Whitney;

(3) Através do teste t-Student com variâncias desiguais;

(4) Através do teste F(ANOVA) para medidas repetidas;

(5) Através do teste Friedman com comparações do referido teste.

Obs.: Se todas as letras entre parênteses são distintas, comprova-se diferença significativa entre os tempos correspondentes pelas comparações pareadas do referido teste.

Os valores de média e mediana em relação ao grau de satisfação dos pacientes foram, ambas, iguais a 3,00 em cada um dos grupos, sem diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$), conforme resultados apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Estatísticas do grau de satisfação dos pacientes segundo o grupo e avaliação.

Grupos		Valor de p
Controle	Teste	
Média $\pm$ DP (Mediana)	Média $\pm$ DP (Mediana)	
3,00 $\pm$ 0,76 (3,00)	3,00 $\pm$ 0,87 (3,00)	$p^{(1)} = 1,000$

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%.

(1) Através do teste t-Student com variâncias iguais.

DISCUSSÃO

Em uma revisão com nove estudos (662 pacientes), a administração perioperatória de nicotina foi associada à uma redução no consumo cumulativo de opioides nas primeiras 24 horas em comparação com o grupo controle, sem, contudo, haver redução relevante dos escores de dor¹². Essa redução do uso de opioides nas primeiras 24 horas só foi observada em não fumantes. No nosso estudo, como critérios de exclusão, estavam os pacientes tabagistas, e estes não fizeram parte da pesquisa com o intuito de não haver influência negativa do efeito da nicotina, visto que pacientes fumantes apresentam sensibilização prévia dos receptores $\alpha 2\beta 4$ e levam à depleção da reserva de autacoides agonistas no controle da dor em nível central

Outra variável anotada foi o tempo cirúrgico. Considerou-se que ele seria o intervalo de tempo entre o momento da incisão ao término da sutura. Neste estudo, foi observado um tempo médio de 94 minutos com variação de 55 a 120 minutos. Embora o tempo cirúrgico estivesse acima da média da descrita na literatura, vale ressaltar que os procedimentos cirúrgicos foram desenvolvidos pelo médico residente do segundo ano em treinamento. Destaca-se que um maior ou menor

tempo cirúrgico pode influenciar no resultado da dor pós-operatória, o que não foi visto em nossa pesquisa¹³.

Os dados obtidos neste trabalho por meio da mensuração da dor com a EVA ($n = 17$) apontaram para um nível de intensidade dolorosa maior nas intervenções com nicotina após 6 horas da intervenção. No grupo teste, a média de dor foi de $2,11(+/-2,15)$ e no grupo controle de $1,75 (+/-3,75)$, diferença estatisticamente insignificante ($p = 0,616$) para o intervalo de tempo escolhido. Existe a possibilidade, por conseguinte, de interferência das drogas anestésicas do transoperatório na primeira aferição, visto que o intervalo de tempo entre o ato anestésico e a aferição é muito curto. Na avaliação após 24 horas, constataram-se níveis estatisticamente menores de dor, após as cirurgias, com administração do adesivo de nicotina, apresentando média de $0,89 (+/-1,45)$, em contraste com o placebo, que foi de $1,25 (+/-1,39)$. Quando avaliada a dor nos pacientes do grupo teste entre 6 e 24 h, foi evidenciada uma redução expressiva na média de dor, apesar de não ter sido estatisticamente significativa. Avaliou-se, também, o efeito da nicotina em pacientes que não usaram morfina ($n = 15$) como droga resgate. Observou-se que não houve diferença estatística relevante entre os grupos para dor, no entanto, especificamente 6 horas após a cirurgia, houve maior intensidade algica no grupo teste ($1,14$ vs $1,29$), contrastando com o intervalo de tempo de 24 horas, onde grupo teste foi menor ($1,00$ vs $0,57$). Analisando as duas situações no instante 24 horas após, os escores de dor são menores para o grupo que fez uso da nicotina. Habib *et al*⁸ em um estudo duplo-cego com dois grupos: um experimental (teste – com 7 mg de nicotina) e um controle, observaram que o grupo que utilizou nicotina apresentou significativamente menos dor e, consequentemente, teve menor necessidade de morfina nas primeiras 24 horas, quando comparado ao grupo placebo ($p = 0,002$), estando de acordo com os resultados exibidos em nosso estudo.

Dos pacientes submetidos ao uso de placebo e adesivo de nicotina (14 mg) na colecistectomia apenas um doente em cada grupo necessitou de morfina de resgate nas primeiras 6 horas, não havendo diferença significativa entre os grupos. Após 6 a 24 horas de pós-operatório, apenas dois pacientes do grupo teste necessitaram de morfina de resgate, embora não tenha sido constatada diferença

significativa entre grupos. Sugere-se, assim, que a nicotina não foi eficaz na redução da droga de resgate.

Flood e Daniel¹⁴ obtiveram resultados estatisticamente relevantes em relação ao consumo de morfina pós-operatória em um grupo que recebeu nicotina. Os autores relataram uma redução de 50% no consumo de morfina pós-operatória para o grupo que recebeu princípio ativo, quando comparado com o grupo que recebeu placebo ($p < 0,05$). Tais resultados são também concordantes com os dados obtidos de uma revisão sistemática com meta-análise que averiguou a eficácia da nicotina no controle da dor pós-operatória, em cirurgias sob anestesia geral. Os autores inferiram que a administração de nicotina no pós-operatório foi associada à redução significativa do consumo de opioides nas primeiras 24 horas do pós-operatório em comparação com o controle (placebo), apresentando diminuição média do consumo de -4,85 mg de morfina, respeitando o intervalo de 95% de confiança¹⁵. Os resultados do nosso trabalho sugerem que a nicotina não foi eficaz na redução do consumo de opioides de resgate, não havendo diferença estatisticamente relevante entre os grupos. Essa discordância com a literatura pode ser devida a resposta intrínseca dos pacientes, as drogas utilizadas no transoperatório ou ao pequeno número amostral.

A utilização da nicotina em adesivo possui a propriedade farmacocinética de permitir absorção mais lenta e gradual do princípio ativo por um período de até 24 horas e pico plasmático obtido após 4 horas de administração, coincidindo com o período de maior intensidade da dor e contribuindo para maior conforto do paciente e menor necessidade de analgésico suplementar no pós-operatório^{16,17}. Considerando o pico plasmático supracitado, a priori, os pacientes do grupo teste, neste estudo, não deveriam apresentar escores mais altos de dor. Sugeriu-se que isso poderia ser atribuído a um maior tempo cirúrgico no grupo teste (6,8 min), o que interferiria nos resultados pela maior exposição a drogas anestésicas no transoperatório. Embora não haja resultados significativos entre os grupos, especificamente para 24 horas, observou-se uma menor intensidade da dor para o grupo de nicotina, estando em concordância com os dados obtidos na literatura. Dessa forma, constata-se que, para esse instante, o parâmetro intensidade dolorosa sofre menor interferência das drogas administradas no transoperatório. Propõe-se,

no presente estudo, coletar dados da mensuração da dor nos períodos de 6, 12 e 24 horas em futuras pesquisas.

Diferentes doses medicamentosas e vias de absorção distintas interferem na resposta terapêutica e nos efeitos colaterais. Em relação à nicotina, uma das principais reações adversas citadas na literatura é a sensação de náusea, e esse efeito pode ser observado em pacientes que receberam 14 mg em adesivo ou 3 mg por instilação nasal¹³.

Neste estudo, a quantificação da náusea avaliou a experiência dos pacientes em relação a esse efeito indesejado nos intervalos de 6 e 24 horas após o procedimento cirúrgico, respeitando os intervalos numéricos compreendidos entre 0 (ausência de náusea) e 10 (máxima sensação de náusea). Obteve-se um valor médio de 1,00 e 0,22 nos pacientes que receberam adesivo de nicotina nas primeiras 6 e 24 horas, respectivamente. Com o grupo controle foi obtido valores médios de 0,75 e 0 nas 6 e 24 horas, respectivamente, equivalente às citações da literatura. Apesar de estar relacionada à descrição “leve” na EVA, com a dose de 14 mg, outros estudos revelaram maiores pontuações de náusea em concentrações de nicotina significativamente menores. Ao analisar os grupos controle e teste que não utilizaram morfina como analgésico de resgate, observaram-se escores de náusea zerado para o grupo controle e 0,57 (6 horas) e 0,29 (24 horas) para o grupo teste. Embora não haja relevância estatística, evidencia-se a tendência de náusea em pacientes usuários da nicotina em adesivo.

Habib *et al.*⁸ realizaram a administração de 4 mg de ondasetrona em 44 pacientes que receberam adesivo com 7 mg de nicotina previamente à cirurgia geral. Foi observado, ao preenchimento da escala visual analógica, que, apesar do uso profilático, as maiores pontuações referentes a náuseas ainda foram obtidas nos pacientes que receberam nicotina, porém não foi estatisticamente significativa a diferença entre o grupo placebo e o da nicotina ($p > 0.05$). Nesta dissertação, utilizou-se, de forma fixa, a ondasetrona de 8 mg em 8/8 horas e metoclopramida de resgate. No grupo controle, um paciente necessitou de droga resgate para náusea após 6 horas do procedimento e, no grupo teste, um paciente necessitou após 24 horas. Ao analisar a amostra que necessitou da droga de resgate, evidenciou-se que os pacientes que utilizaram a morfina de resgate necessitaram também de

antiemético de resgate, não sendo utilizado nos pacientes que não fizeram uso do opioide. Vale ressaltar que todos os pacientes realizaram ondasetrona de horário e que esse uso talvez tenha impedido valores mais expressivos no escore da náusea.

A nicotina é um agonista direto, de largo espectro, dos receptores nicotínicos centrais, que medeiam a transmissão simpática nos gânglios, podendo interferir na hemodinâmica, por exemplo, aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e oximetria⁽¹⁸⁾. Por outro lado, Greenland *et al.*⁽¹⁹⁾ realizaram uma meta-análise que incluiu 3752 pacientes submetidos à terapia para reposição de nicotina, não havendo diferença na prevalência de doenças cardiovasculares. Os dados obtidos desta dissertação, por meio da mensuração da pressão arterial sistêmica, após 6 horas da intervenção, apontaram para um nível de pressão sistólica e diastólica maior nas intervenções com nicotina. No grupo teste, a média da PAS foi de $123,89 \pm 12,69$ e PAD $78,89 \pm 10,54$, e, nas intervenções do grupo controle, a média da PAS foi de $110,00 \pm 10,69$ e PAD $75,63 \pm 9,80$, sendo estatisticamente significativa para PAS ($p = 0,022$) e não sendo estatisticamente significativa para PAD ($p = 0,216$).

Na avaliação após 24 horas, no grupo teste, a média da PAS foi de $118,89 \pm 11,67$ e PAD $78,33 \pm 10,00$, e, nas intervenções do grupo controle, a média da PAS foi de $111,25 \pm 9,91$ e PAD $73,13 \pm 7,04$, não sendo estatisticamente significativa para ambas as avaliações. Para Chobanian *et al.*¹¹, os padrões de normalidade para pressão arterial sistólica seriam inferiores a 120 mmHg, e foi observado, no grupo teste, para 6 horas, que os valores da PAS foram superiores a esse valor estabelecido, sem haver no entanto, repercussões clínicas. Sabe-se que diversos fatores podem estar relacionados a alterações de pressão arterial, como estresse cirúrgico, dor pós-operatória, dentre outros que podem influenciar na resposta adrenérgica e elevar a pressão arterial. Não conseguimos, entretanto, correlacionar outro fator que justificasse uma maior pressão arterial no grupo teste, a não ser o adesivo de nicotina.

Vale ressaltar que a maioria das pesquisas que avaliam o papel da nicotina no controle da dor são realizadas sob anestesia geral. Tendo em vista que alguns fármacos utilizados por esse método atuam competitivamente com os receptores nicotínicos, os resultados obtidos podem apresentar vieses, já que essa interação

pode minimizar os efeitos esperados de controle da dor, sobretudo com a utilização de isoflurano²⁰.

Para evitar a influência do anestésico geral inalatório, todos os pacientes deste estudo foram submetidos à anestesia geral endovenosa pura, e os resultados obtidos foram satisfatórios para controle da dor em ambos os grupos. Vale ressaltar que diferentes fármacos foram utilizados para a realização da anestesia geral, podendo ter interferido na eficácia da nicotina no que concerne ao controle algico. Por esse motivo, metodologicamente optou-se por avaliações de 6 e 24 horas, para que houvesse uma menor influência das drogas que foram administradas no transoperatório.

CONCLUSÃO

O papel da nicotina na modulação da dor apresenta evidência bem definida em cirurgia ginecológica e urológica, porém ainda não foram estabelecidos protocolos de doses ou concentrações que possibilitem melhor conforto pós-operatório com menores quantidades de efeitos indesejáveis. Nesta pesquisa, foi averiguado que o nível de satisfação dos pacientes e o conforto pós-operatório com o uso de adesivos de nicotina com 14 mg foi igual ao grupo controle ($p = 1$). Pensamos que o grau de satisfação não está somente relacionado à dor e sim, a outros aspectos como: acolhimento, tempo de espera para realização do procedimento cirúrgico, resultado da intervenção, etc.

Novos estudos devem ser realizados visando dirimir lacunas do conhecimento em relação ao uso da nicotina. Elencam-se pontos fundamentais que possivelmente devem evitar vieses, como: amostra probabilística, maior controle de fármacos no transoperatório, análise dos efeitos do princípio ativo em outros intervalos tempos, sistematização de dose por IMC e padronização do tempo operatório.

RESUMO

Objetivo: Analisar os efeitos do adesivo de nicotina sobre o controle da dor, ocorrência de náuseas, satisfação dos e suas repercussões hemodinâmicas em cirurgias de colecistectomia VLP. **Pacientes e Métodos:** Trata-se de um estudo analítico, do tipo ensaio clínico, prospectivo, randomizado e triplo-cego realizado entre janeiro e julho de 2017. A amostra foi composta de 17 pacientes em pós-operatório de colecistectomia VLP para tratamento de colelitíase. Nove pacientes fizeram uso do adesivo com nicotina, e oito pacientes, do adesivo placebo. As variáveis estudadas no trabalho foram: dor, náusea, satisfação do paciente, pressão arterial, frequência cardíaca, oximetria e resgate de morfina. **Resultados:** Levando em consideração os parâmetros dor e náusea, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p > 0.05$). Ainda, a avaliação da medicação de resgate, tanto opioide como procinéticos, também não evidenciou diferença estatística relevante entre os grupos. Dentre os parâmetros hemodinâmicos, só houve diferença estatística nas análises da saturação de oxigênio e da pressão arterial sistólica (PAS) 6 horas após a cirurgia: a média da saturação de oxigênio foi maior no grupo teste (97.89 x 95.88), e a média da PAS foi maior no grupo controle (123.89 x 110.0). **Conclusões:** Apesar de os níveis de dor terem sido menores para nicotina no intervalo de 24 horas, a ação da nicotina e a necessidade de opioide de resgate no controle da dor não foram estatisticamente significantes entre os grupos e intervalos de tempo estudados. Não houve repercussão clínica nos parâmetros hemodinâmicos.

Palavras-chave: Nicotina; Colecistectomia; Laparoscopia; Dor; Náusea; Hemodinâmica.

REFERÊNCIAS

1. Laura M, Shaffer S, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. Gut Liver. 2012;6(2):172-87.
2. Ong KS, Lirk P, Seymour RA. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a metaanalysis. Anesth Analg. 2005;100(3):757-73.

3. Kazancioglu HO, Kurklu E, Ezirganli S. Effects of ozone therapy on pain, swelling, and trismus following third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014;43(5):644-8.
4. Benowitz NL. Nicotine and postoperative management of pain. *Anesth Analg*. 2009; 107(3):739-41.
5. Rowley TJ, McKinstry A, Greenidge E, Smith W, Flood P, et al. Antinociceptive and antiinflammatory effects of choline in a mouse model of postoperative pain. *Br J Anaesth*. 2010; 105(2):201-7.
6. Nakamura M, Jang S. Presynaptic nicotinic acetylcholine receptors enhance GABAergic synaptic transmission in rat periaqueductal gray neurons. *Eur J Pharmacol*. 2010;640:178-84.
7. Schwam SJ, Gold MI, Craythorne UW. The ASA Physical Status Classification: a revision. *Anesthesiology*. 1982;57(3):A439.
8. Habib AS, White WD, El Gasim MA, et al. Transdermal nicotine for analgesia after radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg*. 2008;107(3):999-1004.
9. Faiz KW. VAS. Escala analógica visual Tidsskr Nem Legeforen. 2014;134:323
10. Likert, Rensis (1932), «A Technique for the Measurement of Attitudes», *Archives of Psychology*, 140: pp. 1-55
11. Chobanian AV, Bakris GL, Preto HR, Cushman WC, Verde LA, Izzo JL. et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention. Detection, Evaluation and Treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289(19): 2560-72.
12. Payne JB, Johnson GK, Reinhardt RA, Dyer JK, Maze CA, Dunning DG. Nicotine effects on PGE2 and IL-1 β release by LPS-treated human monocytes. *J Periodont Res*. 1996;31(2):99-104.
13. Yagoubian B, Akkara J, Afzali P, Alfi DM, Olson L, Conell-Price J, et al. Nicotine nasal spray as an adjuvant analgesic for third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;69:1316-9
14. Flood P, Daniel D. Intranasal nicotine for postoperative pain treatment. *Anesthesiology*. 2004;101(6):1417-21
15. Mishriky BM, Habib AS. Nicotine for postoperative analgesia: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2014; 119(2): 268-75

16. Olson LC, Hong D, Conell-Price JS, Cheng S, Flood PA. Transdermal nicotine patch is not effective for postoperative pain management in smokers: a pilot dose-ranging study. *Anesth Analg*. 2009;109(6):1987-9.
17. Hong D, Conell-Price J, Chang SD, Flood P. Transdermal nicotine patch for postoperative pain management. *Anesth Analg*. 2008;7(3):1005-10.
18. Yoshikawa H, Kurokawa M, Ozaki N, Nara K, Atou K, Takada E, et al. Nicotine inhibits the production of proinflammatory mediators in human monocytes by suppression of I κ B phosphorylation and nuclear factor- κ B transcriptional activity through nicotinic acetylcholine receptor A7. *Clin Exp Immunol*. 2006;146(1):116-23.
19. Greenland S, Satterfield MH, Lanes SF. A meta-analysis to assess the incidence of adverse effects associated with the transdermal nicotine patch. *Drug Saf*. 1998;18(4):297-308.
20. Flood P, Ramirez-Latorre J, Role L. Alpha 4 beta 2 neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the central nervous system are inhibited by isoflurane and propofol, but alpha 7-type nicotinic acetylcholine receptors are unaffected. *Anesthesiology*. 1997;86(4):859-65.
21. Fortuna A, Alves G, Serralheiro A, Sousa J, Falcao A. Intranasal delivery of systemic-acting drugs: Small-molecules and biomacromolecules. *Eur J Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2014.
22. Mannelli L C, Zanardelli M, Ghelardini C. Nicotine is a pain reliever in trauma- and chemotherapy-induced neuropathy models. *Eur J Pharmacol*. 2013;711:87-94.
23. Hong D, Conell-Price J, Chang SD, Flood P. Transdermal nicotine patch for postoperative pain management. *Anesth Analg*. 2008; 7(3):1005-10.

APÊNDICE B - Ficha de controle do estudo triplo-cego randomizado**IDENTIFICAÇÃO**

História Clínica no: _____ Paciente no: _____

Nome: _____

Gênero: _____ Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: _____

Raça: _____ Peso: _____ Altura: _____

Endereço: _____

Fone Residencial: _____ Fone Comercial: _____

CIRURGIA

Data: ____/____/____

CIRURGIA	
ADESIVO SORTEADO	

Horário da cirurgia: Início: _____ Término: _____ Tempo total: _____

Observações:

APÊNDICE C - Ficha de avaliação do paciente

DADOS DO PACIENTE

Nome: _____ Prontuário: _____

Pré-operatório:

Data: ____/____/____ Cirurgião: _____ Procedimento: _____

Transoperatório

Antissepsia: CLOREXIDINE Anestésico utilizado: (ANEXAR FICHA DO ANESTESISTA)

- Obs : NÃO UTILIZAR ANESTESIA INALATÓRIA, NÃO UTILIZAR DIPIRONA. FAZER ANESTESIA LOCAL COM ROPIVACAÍNA.

Início da cirurgia: _____ Término da cirurgia: _____ Tempo total: _____

Incisão: videolaparoscopia

Sutura: _____ Pressão do pneumoperitônio:

Acidentes: _____

Complicações:

Pós-operatório

Antiemético:

Ondasetrona 8 mg 1 FA 8/8h FIXO

PLASIL 8/8H SE NECESSARIO

Analgésicos prescritos:

Bextra 40 mg – 12/12h FIXO

Paracetamol 750mg 1 comp vo 6/6h FIXO

Analgésicos de resgate: O número de analgésicos de resgate consumidos até 24 horas pós-operatório

Morfina 0.05mg/kg de 4/4h (sendo a dose mínima 2 mg) – sempre aplicar, se a dor na EVA >5.

Obs. Poderá reaplicar doses em intervalos menores caso não haja sucesso após 30 minutos da administração da morfina, ou seja, EVA >5 após 30 minutos da medicação de resgate.

Dose	Horário (s)

Satisfação do paciente: Experiência de dor relacionada ao procedimento

(0 - ruim; 1 - razoável, 2 - bom, 3 - muito bom; e 4 - excelente):

APÊNDICE D - Ficha de Controle dos Sinais Hemodinâmicos

NOME: _____

DATA DO PROCEDIMENTO: ____/____/____.

CIRURGIA

ADESIVO SORTEADO _____

MONITORIZAÇÃO	Pressão Arterial	Frequência cardíaca	SpO2
T0 - antes da cirurgia			
T1 - durante cirurgia			
T2 - 6h pós- cirurgia			
T3 - 24h pós- cirurgia			

INTERCORRÊNCIAS: _____
_____**Critérios de Inclusão**

1. Pacientes adultos com idade entre 18 e 60 anos;
2. Sexo masculino e feminino;
3. Classificados como tipo I ou II, segundo os critérios da ASA

Critérios de Exclusão

Serão excluídos os pacientes que

1. apresentarem neoplasia de vesícula biliar suspeita no Pré-operatório;
2. apresentarem Colecistite/pancreatite aguda;
3. forem fumantes;
4. apresentarem alergia às drogas envolvidas na pesquisa;
5. apresentarem dor crônica, que tomam analgésicos regularmente.
6. apresentarem hipertensão não tratada, doença isquêmica cardíaca, doença vascular periférica, arritmias, diabetes, asma, hipertireoidismo e feocromocitoma;
7. não preencherem corretamente os questionários;
8. desistirem, em algum momento, da pesquisa.

APÊNDICE E - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)

Convidamos o(a) Sr.(a) para participar como voluntário(a) da pesquisa intitulada: **“UTILIZAÇÃO DO ADESIVO DE NICOTINA COMO AUXILIAR NO CONTROLE DA DOR NO PÓS-OPERATÓRIO DE PACIENTES SUBMETIDOS À COLECISTECTOMIA VIDEOLAPAROSCÓPICA** que está sob a responsabilidade do pesquisador **CÉSAR FREIRE DE MELO VASCONCELOS**.

Pesquisador Responsável: CÉSAR FREIRE DE MELO VASCONCELOS, residente na AV. SANTOS DUMONT, 530/702, AFLITOS, RECIFE-PE CEP 52050050-TELEFONE: (81) 988998677 / (81) 32416890 para contato do pesquisador responsável (inclusive ligações a cobrar) e com o e-mail: **vasconceloscfm@gmail.com** e está sob a orientação do: **Prof. Dr. EUCLIDES DIAS MARTINS FILHO** - Telefones para contato: (81) 9656-5988

Este Termo de Consentimento pode conter alguns tópicos que o/a senhor/a não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa que está entrevistando-o, para que o/a senhor/a seja bem esclarecido (a) sobre tudo o que está respondendo. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, caso aceite fazer parte do estudo, rubricue as folhas e assine ao final deste documento que está em duas vias. Uma delas é sua, e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa, o(a) Sr.(a) não será penalizado(a) de forma alguma. Também garantimos que o(a) Senhor(a) tem o direito de retirar o consentimento da sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

ANÁLISE DOS DADOS DOS PACIENTES SUBMETIDOS À COLELAP POR FICHA DE AVALIAÇÃO DE DOR.

Informo que estou ciente de que necessito do procedimento cirúrgico, pois faço parte do grupo de pacientes com colelitíase (pedra na vesícula), doença que apresenta problemas sérios a minha saúde. O médico que o atender dará mais explicações, se você achar necessário, podendo, a qualquer momento, fazer suas perguntas.

RISCOS E BENEFÍCIOS

Quanto aos riscos e desconfortos, o risco presente nesta pesquisa é o de qualquer cirurgia de COLECISTECTOMIA VIDEOLAPAROSCÓPICA: infecção, ferimento ou rasgo (laceração) na pele e tecidos moles, edema (inchaço), lesão iatrogênica (complicações causadas por ou resultante do tratamento médico), coleperitônio (infecção grave devido à existência de bile na cavidade abdominal), lesão alça intestinal, etc.) e o desenvolvimento de alergia à nicotina (substância tóxica viciante), que pode ocorrer devido a qualquer outro medicamento.

Há estudos clínicos que demonstram o benefício no controle da dor e inflamação em cirurgias urológicas, ginecológicas e no tratamento de neuropatias (doenças dos nervos) com o uso de nicotina transdérmica (em forma de adesivo na pele). Não há evidência científica relacionando o desenvolvimento de dependência à nicotina na dose usada no estudo. Em nosso estudo, dividiremos os pacientes em dois grupos que receberão analgesia padrão (paracetamol de 6 em 6 horas com bextra 40mg 12/12h, se não for suficiente, será aplicado morfina). Um dos grupos (controle) receberá adesivo placebo e outro grupo (teste) receberá adesivo de nicotina. Devido ao desenho de nosso estudo, nem você nem os pesquisadores saberão até o término do estudo se você foi tratado com o adesivo inerte ou o ativo.

ACOMPANHAMENTO MÉDICO: O acompanhamento médico será iniciado na sua primeira consulta com o médico cirurgião geral, quando você responderá a um questionário para que ele possa avaliar a indicação de sua cirurgia. Em seguida, a cirurgia será marcada conforme a disponibilidade de vagas do Centro Cirúrgico. É importante que você entenda que o procedimento cirúrgico realizado é necessário para o tratamento dessa doença e isso demanda que você fique internado por aproximadamente 1 dia. Esse tempo de internação poderá ser maior ou menor que 2 dias. Esse dependerá da sua resposta ao tratamento. Durante todo o período da internação, você receberá visita de um médico participante desta pesquisa que lhe informará o seu quadro e a previsão de alta. O tempo de permanência do médico durante a visita pode variar, em média, possa durar 30 minutos. O acompanhamento será realizado por meio de consultas que serão agendadas no ambulatório de Cirurgia Geral do Hospital das Clínicas.

O procedimento médico poderá ser interrompido ante qualquer intercorrência adversa. E, nesse caso, o pesquisador responsável, ao perceber qualquer risco ou dano significativo ao participante da pesquisa, previsto ou não neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, comunicará o fato, imediatamente, ao Sistema CEP/CONEP que avaliará, em caráter emergencial, a necessidade de adequar ou suspender o estudo.

SEGURO E ASSISTÊNCIA MÉDICA EM CASO DE DANOS: Todo e qualquer dano decorrente desta pesquisa e que necessite de atendimento médico ficará a cargo da equipe médica que lhe prestou atendimento nesta Instituição. Seu tratamento e acompanhamento médico independem da sua participação nesta pesquisa. Quaisquer despesas para a sua participação na pesquisa (como as despesas com transporte e alimentação nos dias de atendimento/consulta) serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de despesas). Fica também garantido indenização em casos de danos decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial. Além da indenização, em caso de danos decorrentes da sua participação nesta pesquisa, você e os seus responsáveis terão direito à assistência integral, incluindo acompanhamento médico gratuito financiado pelo patrocinador principal desta pesquisa.

CUSTOS: Não haverá qualquer custo ou forma de pagamento para o paciente que aceitar participar desta pesquisa. Você será ressarcido de gastos relacionados ao estudo, considerando as despesas decorrentes de transporte e alimentação nos dias em que for necessária a sua presença para consultas ou exames.

BASES DA PARTICIPAÇÃO: É importante que você saiba que sua participação nesta pesquisa é completamente voluntária e que você pode recusar-se a participar ou interromper sua participação a qualquer momento sem penalidades ou perda dos benefícios aos quais você tem direito.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço:

(Avenida da Engenharia s/n - 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 - e-mail: cepccs@ufpe.br).

(Assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo _____ (colocar o nome completo da pesquisa) _____ como voluntário(a). Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pelo(a) pesquisador(a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isso leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Impressão digital

Impressão
digital
(opcional)

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

ANEXO A – Manuscrito enviado para publicação para Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões



ANEXO B – Escala Visual Analógica preenchida pelos pacientes segundo Faiz (2014)

DADOS DO PACIENTE

Nome: _____ Prontuário: _____



Escala visual analógica de dor:

Escala visual para náusea:

T0 - antes da cirurgia	
T2 - 6horas pós-cirurgia	
T3 - 24horas pós-cirurgia	

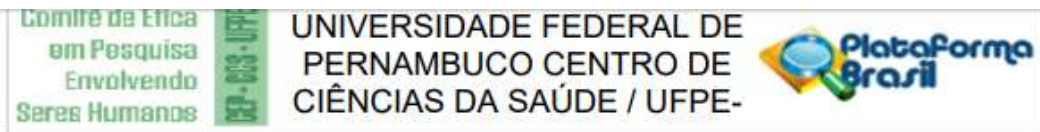
T0 - antes da cirurgia	
T2 - 6horas pós-cirurgia	
T3 - 24horas pós-cirurgia	

Avaliação de Satisfação: Experiência relacionada à cirurgia (procedimento realizado) (0 - ruim; 1 – razoável; 2 – bom; 3 - muito bom; e 4 - excelente):

Em caso de dor forte que não responda ao analgésico de resgate, contatar

Dr: _____ Fone: _____

ANEXO C – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CONTROLE DA DOR EM PÓS OPERATÓRIA NA COLECISTECTOMIA VIDEOLAPAROSCÓPICA UTILIZANDO ADESIVO DE NICOTINA.

Pesquisador: César Freire de Melo Vasconcelos

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa na qual esteja prevista a dissociação irreversível dos dados dos participantes da pesquisa;);

Versão: 3

CAAE: 56901416.9.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.870.355

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma proposta para realização de um mestrado no Programa de Pós-graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco e aborda sob orientação do Prof. Dr. Euclides Dias Martins Filho e coorientação do Prof. Dr. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz. O estudo é analítico, do tipo ensaio clínico, prospectivo, randomizado e triplo-cego. Este tipo de estudo tem por objetivo testar uma associação de eventos, verificando a existência ou não da relação de causalidade entre eles. Esta pesquisa se justifica pelo fato de não haver na literatura atual, estudos que mensurem a efetividade dos adesivos de nicotina como coadjuvante terapêutico no controle da dor e da inflamação e suas repercussões sistêmicas quando administrados pré-emptivamente em cirurgia de colecistectomia videolaparoscópica.

Objetivo da Pesquisa:

Analisar os efeitos do adesivo de nicotina sobre o controle dor e suas repercussões hemodinâmicas em cirurgias de colecistectomia videolaparoscópica.

Verificar a intensidade da dor pós-operatória de colecistectomia através de escore;

Verificar o grau de satisfação relacionada à dor do procedimento realizado;

Calcular o total de analgésicos de resgate utilizados;

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

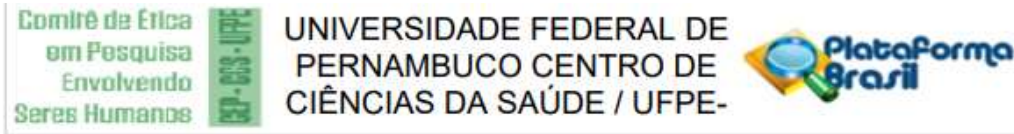
CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.870.355

Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_687626.pdf	07/12/2016 11:46:32		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	cartaresposta7do12.docx	07/12/2016 11:45:43	César Freire de Melo Vasconcelos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLCorrigido07do12.docx	07/12/2016 11:45:24	César Freire de Melo Vasconcelos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetocorrigido7do12.docx	07/12/2016 11:44:40	César Freire de Melo Vasconcelos	Aceito
Outros	lattesguilhermino.pdf	21/11/2016 18:47:01	César Freire de Melo Vasconcelos	Aceito
Outros	latteseuclides.pdf	21/11/2016 18:11:11	César Freire de Melo Vasconcelos	Aceito
Outros	latteslivia.pdf	21/11/2016 18:10:55	César Freire de Melo Vasconcelos	Aceito
Outros	lattesDRALVARO.pdf	21/10/2016 19:22:24	César Freire de Melo Vasconcelos	Aceito
Outros	termodecompromissocesar0001.pdf	10/06/2016 10:11:56	César Freire de Melo Vasconcelos	Aceito
Outros	livia.docx	09/06/2016 21:53:37	César Freire de Melo Vasconcelos	Aceito
Outros	euclides.docx	09/06/2016 21:53:23	César Freire de Melo Vasconcelos	Aceito
Outros	Cesar.docx	09/06/2016 21:53:08	César Freire de Melo Vasconcelos	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.docx	09/06/2016 21:52:28	César Freire de Melo Vasconcelos	Aceito
Outros	Print.pdf	08/06/2016 13:51:17	César Freire de Melo Vasconcelos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	cartadeanuencia.pdf	08/06/2016 13:50:48	César Freire de Melo Vasconcelos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepocs@ufpe.br